審議結果報告書

平成 29 年 2 月 17 日 医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] スインプロイク錠0.2mg[一般名] ナルデメジントシル酸塩[申請者名] 塩野義製薬株式会社[申請年月日] 平成28年3月30日

[審議結果]

平成29年2月9日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して 差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされ た。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は8年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審查報告書

平成 29 年 1 月 18 日 独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] スインプロイク錠 0.2 mg

[一般名] ナルデメジントシル酸塩

「申 請 者] 塩野義製薬株式会社

[申請年月日] 平成28年3月30日

[剤形・含量] 1錠中にナルデメジントシル酸塩をナルデメジンとして 0.2 mg 含有する錠剤

「申請区分」 医療用医薬品(1)新有効成分含有医薬品

[化学構造]

分子式: C₃₂H₃₄N₄O₆·C₇H₈O₃S

分子量: 742.84

化学名:

(日 本 名)

(5R)-17-(シクロプロピルメチル)-6,7-ジデヒドロ-4,5-エポキシ-3,6,14-トリヒドロキシ-N-[2-(3-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパン-2-イル]モルヒナン-7-カルボキサミド ー(4-メチルベンゼンスルホン酸塩)

(英 名)

(5R)-17-(cyclopropylmethyl)-6,7-didehydro-4,5-epoxy-3,6,14-trihydroxy-N-[2-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)propan-2-yl]morphinan-7-carboxamide mono(4-methylbenzenesulfonate)

「特記事項」なし

[審查担当部] 新薬審查第一部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のオピオイド誘発性便秘症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

オピオイド誘発性便秘症

[用法及び用量]

通常、成人にはナルデメジンとして1回0.2 mgを1日1回経口投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

平成 28 年 11 月 30 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] スインプロイク錠 0.2 mg

[一般名] ナルデメジントシル酸塩

[申 請 者] 塩野義製薬株式会社

「申請年月日」 平成28年3月30日

[剤形・含量] 1錠中にナルデメジントシル酸塩をナルデメジンとして 0.2 mg 含有する錠剤

[申請時の効能又は効果] オピオイド誘発性の便秘症

[申請時の用法及び用量] 通常、成人にはナルデメジンとして1回0.2 mgを1日1回経口投与する。

[目 次]

申	請品目	1
1.	起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	4
2.	品質に関する資料及び機構における審査の概略	4
3.	非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
4.	非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	.11
5.	毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	15
6.	生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験にする資料並びに機構における審査の概略	.21
7.	臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	.35
8.	機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	.59
9.	審査報告(1)作成時における総合評価	59

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-24h}	Area under concentration-time curve up to 24 hours	0 から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-τ}	Area under concentration-time curve during dose interval	定常状態に達した後の一投与間隔内の濃度 一時間曲線下面積
AUC _{0-inf}	Area under concentration-time curve up to infinity	0から無限大までの濃度-時間曲線下面積

BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ	
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳がん耐性蛋白質	
BPI	Brief pain inventory	疼痛評価スケール	
不純物A*		_	
BSS	Bristol stool form scale	ブリストル便形状スケール	
CMA	Critical material attribute	重要物質特性	
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度	
COWS	Clinical Opioid Withdrawal Scale	退薬症候評価	
CPK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ	
CPP	Critical process parameter	重要工程パラメータ	
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性	
CSBM	Complete spontaneous bowel	残便感を伴わない自発排便	
	movement	ACAR CHAPACT BAINE	
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450	
DAMGO	[D-Ala ² , N-Me-Phe ⁴ , Gly ⁵ -ol] -	_	
	enkephalin		
不純物B*		_	
ED ₅₀	50 % effective dose	50 %有効量	
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団	
Feu	Fraction of dose excreted into the	尿中排泄量	
FOB	urine Functional observational battery	機能観察総合評価法	
GC	Gas chromatography		
GGT	0 1 0	ガスクロマトグラフィー	
hERG	Gamma-glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ	
	Human ether-à-go-go related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子	
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー	
ICH	International conference on	日米 EU 医薬品規制調和国際会議	
	harmonization of technical		
	requirements for registration of pharmaceuticals for human use		
ICH Q1E ガイド	— — — — — — — — — — — — — — — — — — —	 「安定性データの評価に関するガイドライ	
ライン		ン」(平成15年6月3日 医薬審発第	
		0603004 号)	
		_	
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル	
K _b	Binding constant	結合定数	
K _i	Inhibition constant	阻害定数	
Kobs	Observed association rate constant	見かけの結合速度定数	
Koff	Dissociation rate constant	解離速度定数	
LC/MS/MS	Liquid chromatography tandem mass		
LC/IVID/IVID	spectrometry	高速像体グロマトグラフィー/ ダンケム員 量分析法	
MACE	Major adverse cardiac events	主要な心血管イベント	
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory	王安な心血管イベント ICH 国際医薬用語集日本語版	
	Activities Japanese version		
MS	Mass spectrum	質量スペクトル	
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル	
NRS	Numerical rating scale	疼痛評価スケール	
OAT	Organic anion transporter	有機アニオン輸送体	
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド	
	porypeptide		

OCT	Organic cation transporter	有機カチオン輸送体
OIC	Opioid-induced constipation	オピオイド誘発性便秘症
PAC-QOL	Patient assessment of constipation- Quality of life	患者報告型便秘 QOL 評価
PAC-SYM	Patient assessment of constipation symptoms	患者報告型便秘症状評価(便秘の重症度の 評価)
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PS	Performance status	パフォーマンスステータス
PTP	Press through package	_
QbD	Quality by design	_
QTc	Corrected QT interval	補正された QT 間隔
QTcF	Fridericia-corrected QT interval	Fridericia 法により補正された QT 間隔
RH	Relative humidity	相対湿度
SBM	Spontaneous bowel movement	自発排便(レスキュー緩下剤投与後 24 時
	•	間以内の排便を除く)
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
t _{max}	Time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
UGT	Uridine diphospho-glucuronosyl transferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
UV	Ultraviolet-visible absorption spectrum	紫外可視吸収スペクトル
U-50488H	trans-3,4-dichloro-N-methyl- N[2(pyrrolidinyl)-cyclohexyl]- benzeneacetamide	_
WBP	Whole body plethysmography	全身プレチスモグラフィー
ΔΔQΤcF	_	QTcF のベースラインからの変化量とプラ セボ投与時の変化量との差
医療用麻薬適正 使用ガイダンス	_	医療用麻薬適正使用ガイダンス がん疼痛 治療における医療用麻薬の使用と管理のガ イダンス(厚生労働省医薬食品局 監視指 導・麻薬対策課、2012年3月)
がん疼痛の薬物	_	がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン
療法に関するガ		2014 年版(特定非営利活動法人 日本緩和
イドライン 2014		医療学会 緩和医療ガイドライン委員会
年版		編、2014年5月)
機構	_	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
ナルデメジン 3-G	Naldemedine 3-O-β-D-glucuronide	ナルデメジン 3-O-β-D-グルクロナイド
ナルデメジン 6-G	Naldemedine 6-O-β-D-glucuronide	ナルデメジン 6-O-β-D-グルクロナイド
ナルデメジン-CA	Naldemedine-carboxylic acid	ナルデメジンカルボン酸
非がん性慢性	_	非がん性慢性[疼]痛に対するオピオイド
[疼] 痛に対す		鎮痛薬処方ガイドライン(日本ペインクリ
るオピオイド鎮		ニック学会 非がん性慢性 [疼] 痛に対す
痛薬処方ガイド		るオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン作成
ライン		ワーキンググループ編、2012年7月)
本薬	-	ナルデメジントシル酸塩

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

オピオイドはがん疼痛治療をはじめ中等度から高度の疼痛管理に用いられている。主なオピオイド鎮痛薬としてモルヒネ塩酸塩、オキシコドン塩酸塩及びフェンタニルクエン酸塩等が用いられているが、これらは中枢の μ オピオイド受容体を介して鎮痛作用を発揮する一方、消化管に存在する末梢の μ オピオイド受容体を介して消化管運動及び消化管神経活動を抑制し、オピオイド誘発性便秘症(Opioid-induced constipation、以下、「OIC」)を引き起こす(Drugs 72: 1847-1865, 2012)。OIC はオピオイドによる治療を受けた患者に高頻度に発現することから、オピオイドによる疼痛管理の際に OIC の管理は重要である(J Med Econ 16: 1423-1433, 2013、Pain 112: 372-380, 2004 等)。

本邦において OIC に対する薬物治療として、浸透圧性下剤(酸化マグネシウム、ラクツロース)及び 大腸刺激性下剤(センノシド、ピコスルファートナトリウム水和物)等が単独又は併用で使用されている (「がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014 年版」日本緩和医療学会編)が、それぞれ高マグネシウム血症を含む電解質異常、腹部膨満感の発現、長期連用による耐性又は習慣性等の問題点がある。

ナルデメジントシル酸塩(以下、「本薬」)は、申請者により創製された末梢性 μ オピオイド受容体 拮抗薬であり、中枢の μ オピオイド受容体に作用することなく、消化管におけるオピオイドの末梢性作 用に拮抗し、OIC を改善することを期待され、開発に至った。

本薬は、2016年11月現在、海外において承認を取得している国はない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色〜微褐白色の粉末であり、性状、熱分析、pH、酸解離定数、分配係数、旋光度、溶解性、吸湿性及び結晶多形について検討されている。本薬の製造方法では I 型結晶 (のみが生成される。

原薬の化学構造は、元素分析、MS、IR、UV 及び NMR (¹H-NMR 及び ¹³C-NMR) により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は を出発物質として合成される。

QbD の手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている。

- 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく CPP の特定。

重要工程として、 合成工程及び 工程が設定 されている。また が重要中間体に設定されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験(UV、IR)、純度試験(類縁物質[HPLC]、 残留溶媒[GC])、水分、強熱残分、 及び定量法(HPLC)が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表1のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安 定であった。

表1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット	30℃	65%RH	低密度ポリエチレン袋(二重)	36 カ月
加速試験	3 ロット	40℃	75%RH	・プラスチック製結束バンド	6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、二重の低密度ポリエチレン袋に入れ、室温保存するとき、**■**カ月と設定された。なお、長期保存試験は**■**カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1錠中に原薬 0.2604 mg(ナルデメジンとして 0.2 mg)を含有する即放性のフィルムコーティング錠である。D-マンニトール、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク及び黄色三二酸化鉄*が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は 、 、、、、、、、、、コーティング、充てん・表示・包装及び試験・保管工程により製造される。

、 スプストラスの 工程が重要工程に設定されている。

QbD の手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている。

- 品質リスクアセスメント、実験結果に基づく CQA、CMA 及び CPP の特定及び管理戦略の構築
- CQAとして、含量、類縁物質、製剤均一性、外観及び を特定

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験(HPLC/UV)、純度試験(類縁物質[HPLC])、 製剤均一性(含量均一性)、溶出性(HPLC)及び定量法(HPLC)が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表2のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

表 2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産	25℃	60 %RH	PTP+アルミニウム袋	24 カ月
加速試験	3ロット	40℃	75 %RH	PIP+//Vミーリム級	6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PTP シートに充てんし、アルミニウム袋包装し、遮光して室温保存するとき 36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は、■ カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、オピオイド受容体に対する作用及びオピオイド誘発便秘に対する改善作用が検討された。副次的薬理試験として、オピオイド受容体以外の受容体に対する阻害作用、オピオイド受容体に対する代謝物の作用及びオピオイド鎮痛作用に対する影響が検討された。安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系及び呼吸系が検討された。なお、各試験において本薬の投与量及び濃度は全てフリー体換算で表記した。また、特に言及しない限り、溶媒として 0.5 %メチルセルロース水溶液が用いられた。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 オピオイド受容体に対する作用

3.1.1.1 ヒトオピオイド受容体に対する結合親和性及びアンタゴニスト活性 (CTD 4.2.1.1-01 及び 02: 試験番号 R-297995-EB-074-N 及び S-297995-EF-284-N)

ヒト組換え μ 、 δ 及び κ 受容体を強制発現させた CKO-K1 細胞の膜画分を用いて、ヒト組換え μ 、 δ 及び κ 受容体の標識リガンド結合に対する本薬の結合阻害活性が検討された。本薬のヒト組換え μ 、 δ 及び κ 受容体に対する阻害定数 (K_i 値) (平均値生標準誤差) はそれぞれ 0.34 ± 0.03 、 0.43 ± 0.08 及び 0.94 ± 0.08 nmol/L であり、これらのオピオイド受容体に対する結合親和性が認められた。

また、ヒト組換え μ 、 δ 及び κ 受容体の各作動薬による活性化を 50%阻害する本薬濃度(K_b 値)(平均値±標準誤差)はそれぞれ 0.50 ± 0.05 、 0.27 ± 0.03 及び 0.44 ± 0.08 nmol/L であり、これらのオピオイド受容体に対するアンタゴニスト活性が認められた。なお、 μ 、 δ 及び κ 受容体に対する作動薬はそれぞれ DAMGO、 $[Met^5]$ -enkephalin 及び U-50488H が用いられた。

3.1.1.2 オピオイド受容体に対する阻害様式(CTD 4.2.1.1-05、06 及び 12: 試験番号 S-297995-EB-224-N、S-297995-EB-222-N 及び R-297995-EB-311-R〈参考資料〉)

ヒト及びラット組換え μ オピオイド受容体に対する本薬の見かけの結合速度定数(K_{obs})は 0.045 ± 0.002 及び 0.070 ± 0.006 min^{-1} 、解離速度定数(K_{off})は 0.023 ± 0.000 及び 0.016 ± 0.000 min^{-1} であった。

また、 μ オピオイド受容体作動薬であるモルヒネ塩酸塩、オキシコドン塩酸塩、ヒドロコドン酒石酸塩及びフェンタニルクエン酸塩によるヒト組換え μ オピオイド受容体の活性化に対する本薬の阻害作用を検討したところ、本薬はこれらの作動薬による μ オピオイド受容体の活性化を非競合的に阻害した。

3.1.2 オピオイド誘発便秘に対する改善作用

3.1.2.1 モルヒネ塩酸塩誘発小腸輸送能低下ラットにおける小腸輸送能改善作用 (CTD 4.2.1.1-07 及び 09: 試験番号 R-297995-EB-071-N 及び S-297995-EB-221-N)

絶食下の雄性ラットに本薬 $0.01\sim10\,\mathrm{mg/kg}$ 又は溶媒を単回経口投与した $15\,$ 分後に、モルヒネ塩酸塩 $3\,\mathrm{mg/kg}$ を皮下投与した。モルヒネ塩酸塩投与 $30\,$ 分後に $0.5\,$ %エバンスブルー溶液を胃内投与し、 $15\,$ 分後に小腸全長に対するエバンスブルーの移動距離の割合 $10\,$ を算出した(表 $30\,$)。本薬 $10\,$ 00 $10\,$ 00 $10\,$ 00 $10\,$ 10 $10\,$

¹⁾ 溶媒対照群と溶媒投与後にモルヒネ塩酸塩の代わりに生理食塩水を投与した群におけるエバンスブルーの移動距離の群間差の平均値を100%とした。

溶媒対照群と比較してモルヒネ塩酸塩による小腸輸送能低下を有意に抑制し、本薬の ED_{50} 値は 0.03 mg/kg であった。

表 3 モルヒネ塩酸塩 3 mg/kg 誘発小腸輸送能低下ラットにおける 小腸全長に対するエバンスブルーの移動距離の割合

17 70 二人(これ) しゅうしょうか マンバン 第7年日本ショコロ				
投与群		小腸全長に対するエバンスブ ルーの移動距離の割合(%)		
		0.01±9.50		
	0.01	12.49±11.46		
	0.03	41.28±11.40*		
本薬群	0.1	71.07±5.87**		
小来神 (mg/kg)	0.3	88.54±12.76**		
(IIIg/Kg/	1	91.50±8.22**		
	3	90.55±8.63**		
	10	110.65±6.44**		

平均值±標準誤差、n=10

*: p<0.05、**: p<0.01 (vs.溶媒対照群、Dunnett's 検定)

また、絶食下の雄性ラットに本薬 $0.01\sim10~mg/kg$ 又は溶媒を単回経口投与した 15~分後に、モルヒネ塩酸塩 20~mg/kg を経口投与した。モルヒネ塩酸塩投与 30~分後に 0.5~%エバンスブルー溶液を胃内投与し、15~分後に小腸全長に対するエバンスブルーの移動距離の割合 1)を算出した(表 4)。本薬 $0.1\sim10~mg/kg$ 群では溶媒対照群と比較してモルヒネ塩酸塩による小腸輸送能低下を有意に抑制し、本薬の ED_{50} 値は 0.23~mg/kg であった。

表 4 モルヒネ塩酸塩 20 mg/kg 誘発小腸輸送能低下ラットにおける 小腸全長に対するエバンスプルーの移動距離の割合

7、陽主民に対するエグマスノル の移動距離の割日				
投与群		小腸全長に対するエバンスブ ルーの移動距離の割合(%)		
溶媒対	照群	0.01±3.86		
	0.01	15.79±4.77		
	0.03	13.54±7.49		
本薬群	0.1	39.97±5.16**		
	0.3	56.17±10.39**		
(mg/kg)	1	80.57±6.03**		
	3	85.57±6.61**		
	10	96.88±5.57**		

平均值±標準誤差、n=12

3.1.2.2 ヒマシ油誘発下痢ラットにおけるモルヒネ塩酸塩の下痢阻害に対する作用(CTD 4.2.1.1-10: 試験番号 R-297995-EB-092-N)

絶食下の雄性ラットに本薬 0.003~1 mg/kg 又は溶媒を単回経口投与した 45 分後に、ヒマシ油を胃内 投与した。ヒマシ油投与 15 分後にモルヒネ塩酸塩 1 mg/kg を皮下投与し、1 時間後にヒマシ油誘発によ る下痢症状の発現状況を観察した。下痢症状をスコア化 (0:下痢症状なし、1:軟便を含む軽度の下痢、 2:液状の激しい下痢) したところ、各スコアの発現状況は表 5 のとおりであった。

本薬 $0.03\sim1~mg/kg$ 群では溶媒対照群と比較してモルヒネ塩酸塩によるヒマシ油誘発下痢阻害を有意に抑制し、本薬の ED_{50} 値は 0.01~mg/kg であった。

^{**:} p<0.01 (vs.溶媒対照群、Dunnett's 検定)

表 5 モルヒネ塩酸塩 1 mg/kg 投与下のヒマシ油誘発下痢ラットにおける下痢症状の発現状況

投与群		下痢症状の発現割合(%)		
		スコア 1	スコア 2	合計
溶媒対	溶媒対照群		0	0
	0.003	0	0	0
	0.01	18	27	45
本薬群	0.03	18	82	100**
(mg/kg)	0.1	0	100	100**
	0.3	0	100	100**
	1	0	100	100**

n=11

3.1.2.3 オキシコドン塩酸塩誘発小腸輸送能低下ラットにおける小腸輸送能改善作用 (CTD 4.2.1.1-08: 試験番号 S-297995-EF-260-N)

絶食下の雄性ラットに本薬 $0.001\sim3$ mg/kg 又は溶媒を単回経口投与した 30 分後に、オキシコドン塩酸塩 1 mg/kg を皮下投与した。オキシコドン塩酸塩投与 15 分後に 0.5 %エバンスブルー溶液を胃内投与し、15 分後に小腸全長に対するエバンスブルーの移動距離の割合 1 を算出した(表 6)。本薬 $0.03\sim3$ mg/kg 群では溶媒対照群と比較してオキシコドン塩酸塩による小腸輸送能低下を有意に抑制し、本薬の ED_{50} 値は 0.02 mg/kg であった。

表 6 オキシコドン塩酸塩 1 mg/kg 誘発小腸輸送能低下ラットにおける 小腸全長に対するエバンスブルーの移動距離の割合

7 勝上人に対するーグ・ファクリー・シャラ男に能い自己				
投与	群	小腸全長に対するエバンスブ ルーの移動距離の割合(%)		
溶媒対	照群	0.01±4.42		
	0.001	9.90±8.15		
	0.003	20.19±6.82		
	0.01	21.46±9.93		
本薬群	0.03	60.99±6.16**		
(mg/kg)	0.1	64.77±7.44**		
	0.3	73.62±5.00**		
	1	83.79±4.44**		
	3	89.50±3.96**		
1				

平均值±標準誤差、n=10

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 選択性の検討 (CTD 4.2.1.2-01: 試験番号 R-297995-EF-081-N)

62 種類の受容体、イオンチャネル及びトランスポーター等に対する本薬 10 μmol/L による阻害作用が 検討された。本薬は、オピオイド受容体以外に 50 %以上の阻害作用を示す標的はなかった。

3.2.2 代謝物の作用の検討 (CTD 4.2.1.1-02 及び 4.2.1.2-09: 試験番号 R-297995-EF-284-N 及び S-297995-EB-135-N)

本薬の5つの主代謝物である nor-ナルデメジン、ナルデメジン 3-G、ナルデメジン 6-G、ナルデメジン -CA 及びベンズアミジンのヒト組換え μ 、 δ 及び κ 受容体に対する K_i 値及び K_b 値は表7及び表8のとおりであった。いずれの代謝物も本薬未変化体と比較してオピオイド受容体に対する結合親和性は弱く、アンタゴニスト活性も低かった。

^{**:} p<0.01 (vs.溶媒対照群、Steel 多重比較検定)

^{**:} p<0.01 (vs.溶媒対照群、Dunnett's 検定)

表 7 ヒト組換え μ、δ 及び κ 受容体に対する代謝物の Κ ί値

Z: - 1/112000 C C C C C C C C C					
被験薬	F	K _i 値(nmol/L)			
饭駅架	μ 受容体	δ受容体	κ受容体		
nor-ナルデメジン	1.95±0.28	10.23±3.01	61±13		
ナルデメジン 3-G	191.78±33.39	158.59±38.14	915±320		
ナルデメジン 6-G	9.79±1.03	0.51±0.06	36±8		
ナルデメジン-CA	7.38±1.10	2.05±0.96	151±33		
ベンズアミジン	>2,644	>2,943	>6,250		

平均值±標準誤差

表 8 ヒト組換え μ、δ 及び κ 受容体に対する代謝物の Κゥ値

被験薬	Kb 値(nmol/L)			
放映架	μ 受容体	δ受容体	κ 受容体	
nor-ナルデメジン	31.65±10.76	112.36±10.65	>270.68	
ナルデメジン 3-G	>42.41	301.13±110.67	>270.68	
ナルデメジン 6-G	15.53±0.98	0.70±0.20	28.5±7.28	
ナルデメジン-CA	14.11±3.24	6.11±1.32	201±13.3	
ベンズアミジン	ND ^{a)}	ND a)	>270.68	

平均值±標準誤差

3.2.3 オピオイド鎮痛作用に対する影響(CTD 4.2.1.2-02、03 及び 04: 試験番号 R-297995-EB-072-N、S-297995-EB-181-N 及び S-297995-EB-274-N)

雄性ラットに本薬 1、3、10 及び 30 mg/kg 又は溶媒を単回経口投与した 1 時間後のモルヒネ塩酸塩の 鎮痛作用をテールフリック試験により評価した。なお、モルヒネ塩酸塩 6 mg/kg を測定時点の 45 分前に 皮下投与した。いずれの本薬群においても溶媒対照群と比較してモルヒネ塩酸塩の鎮痛作用に対する影響は認められなかった。

また、雄性ラットに本薬 3、5、7、10 及び 30 mg/kg 又は溶媒を単回経口投与し、投与 24 時間後までのモルヒネ塩酸塩の鎮痛作用をテールフリック試験により評価した。なお、モルヒネ塩酸塩 6 mg/kg を測定時点の 45 分前に皮下投与した。本薬 10 mg/kg 群では投与 6 時間後に、本薬 30 mg/kg 群では投与 4、6 及び 8 時間後に溶媒対照群と比較してモルヒネ塩酸塩の鎮痛作用を有意に抑制した。

さらに、術後痛ラットに本薬 1、3、5 及び 7 mg/kg 又は溶媒を単回経口投与し、投与 8 時間後までのモルヒネ塩酸塩の鎮痛作用をテールフリック試験により評価した。なお、術後痛ラットは雄性ラットの後足の足底面を筋膜まで切開した後、切開部を縫合することで作製した。また、モルヒネ塩酸塩 6 mg/kg を測定時点の 45 分前に皮下投与した。本薬 5 mg/kg 群では投与 6 時間後に、本薬 7 mg/kg 群では投与 4、6 及び 8 時間後に溶媒対照群と比較してモルヒネ塩酸塩の鎮痛作用を有意に抑制した。

3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験として、表9に示す試験成績が提出された。

a) ベンズアミジンはヒト組換えμ及びδ受容体に結合親和性を示さなかったため評価しなかった

表9 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・ 方法等	投与量	投与 経路	所見	CTD (試験番号)
中枢神経系	ラット (雄各 群 6 例)	FOB	30, 100, 300 mg/kg	経口	300 mg/kg まで影響はなかった	4.2.1.3-03 (R-297995- SF-075-L)
呼吸系	ラット (雄各 群 8 例)	WBP (呼吸数、1 回換気量、分時 換気量)	30, 100, 300 mg/kg	経口	300 mg/kg まで影響はなかった	4.2.1.3-04 (R-297995- SF-077-L)
2 to 4000	イヌ(雄各群 4 例)	血圧、心拍数、心 電図(無麻酔下)	10, 30, 100 mg/kg	経口	血圧、心拍数及び心電図について 100 mg/kg まで影響はなかった。30 mg/kg 群で投与4時間後に1例、100 mg/kg 群 で投与1時間後に4例で嘔吐が観察され たが、いずれも一過性であった	4.2.1.3-05 (R-297995- SF-076-L)
心血管 系 	モルモット摘 出乳頭筋(各 群 5 標本)	APD	0.3, 3, 30 μmol/L	in vitro	30 μmol/L 群では APD ₉₀ 及び APD ₃₀₋₉₀ (APD ₉₀ と APD ₃₀ の差)を 10 %以上延 長した(安全域>1 万倍)	4.2.1.3-01 (R-297995- SF-078-L)
	HEK293 細胞 (各群5標本)	hERG 電流	0.3, 3, 30 μmol/L	in vitro	0.3、3 及び 30 μmol/L 群でそれぞれ 3.2 %、5.6 %及び 33.1 %抑制した(IC ₅₀ 値>30 μmol/L)	4.2.1.3-02 (R-297995- SF-079-L)

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 薬理作用について

申請者は、本薬の薬理作用について以下のように説明している。

モルヒネ塩酸塩やオキシコドン塩酸塩等のオピオイド鎮痛薬は、主に中枢の μ オピオイド受容体を介して鎮痛作用を発揮する一方、消化管に存在する末梢の μ オピオイド受容体を介して消化管運動及び消化管神経活動を抑制することで、便秘等を引き起こすことが知られている (Drugs 72: 1847-1865, 2012)。

提出した効力を裏付ける試験において、本薬は μ 、 δ 及び κ 受容体に対するアンタゴニスト活性を有することが示された。また、本薬はモルヒネ塩酸塩又はオキシコドン塩酸塩皮下投与で誘発される小腸輸送能阻害を用量依存的に抑制し、モルヒネ塩酸塩経口投与で誘発される小腸輸送能阻害も抑制した。以上から、本薬はオピオイドの種類及び投与経路にかかわらず、消化管の μ オピオイド受容体に結合し、オピオイドの末梢性作用に拮抗することでオピオイド誘発の小腸輸送能阻害を抑制できると考える。

機構は、提出された効力を裏付ける試験から、本薬はオピオイド誘発性便秘症に対して効果を発揮すると考える。

3.R.2 オピオイドの鎮痛作用に対する影響について

申請者は、本薬のオピオイド鎮痛作用に対する影響について以下のように説明している。

本薬の単回経口投与により、ラットのテールフリック試験では $7 \, \text{mg/kg}$ まで、術後痛ラットでは $3 \, \text{mg/kg}$ までモルヒネ塩酸塩皮下投与による鎮痛作用に対して影響を及ぼさなかった。ラットにおける無影響量($3 \, \text{mg/kg}$)投与時の C_{max} (平均値±標準偏差)は $282 \pm 45 \, \text{ng/mL}$ であり、日本人がん患者及び外国人非がん性慢性疼痛患者²⁾に臨床用量($0.2 \, \text{mg/H}$)投与時の C_{max} は $2.02 \, \text{ng/mL}$ 及び $2.00 \, \text{ng/mL}$ であることから、臨床使用時において本薬がオピオイド鎮痛作用へ影響する可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

²⁾ 日本人がん患者についてはがん患者対象国内後期第 II 相用量設定試験成績 (V9222 試験) を用いた。日本人非がん性慢性疼痛患者の血漿中濃度から薬物動態パラメータを算出した臨床試験はないため、非がん性慢性疼痛患者については慢性疼痛患者対象海外後期第 II 相用量設定試験成績 (V9221 試験) を用いた。

3.R.3 安全性薬理試験について

機構は、提出された安全性薬理試験において特段問題は認められなかったことから、臨床使用時に本 薬が中枢神経系、呼吸系及び心血管系に重大な薬理作用を示す可能性は低いと考える。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

ラット及びイヌに本薬又は本薬の ¹⁴C 標識体を静脈内又は経口投与したときの薬物動態が検討された。 血漿中本薬未変化体及び代謝物である nor-ナルデメジン、ナルデメジン 3-G 及びベンズアミジン3の測 定には、高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析(LC/MS/MS)法が用いられた。各試料の定量 下限値は次のとおりであった。ラットの血漿中未変化体濃度は 0.5 ng/mL(CTD 4.2.2.2-03) 及び 0.01 ng/mL (CTD 4.2.2.2-06) 、代謝物濃度は nor-ナルデメジン及びナルデメジン 3-G は 0.04 ng/mL (CTD 4.2.2.2-06) であった。イヌの血漿中未変化体濃度は 0.5 ng/mL (CTD 4.2.2.2-11) 、20.0 ng/mL (CTD 4.2.3.2-04 及び 4.2.3.2-06) 、代謝物濃度は nor-ナルデメジン及びナルデメジン 3-G は 20.0 ng/mL、ベンズアミジン は 0.5 ng/mL (CTD 4.2.3.2-06) であった。本薬の [14C] 標識体使用時の放射能の測定には液体シンチレ ーションカウンター法が用いられた。

以下に主な試験の成績を記述する。なお、代謝については6.1.2にて記載する。

4.1 吸収

4.1.1 单回投与

4.1.1.1 ラット及びイヌ単回経口及び静脈内投与試験(CTD 4.2.2.2-03 及び 11: R-297995-PB-070-N 及 び S-297995-PB-161-N)

非絶食下の雄性ラット及び雄性イヌに本薬を単回経口及び単回静脈内投与したときの血漿中本薬未変 化体の薬物動態パラメータは、表 10 及び表 11 のとおりであった。ラット及びイヌにおいて、AUCo-inf 及 び C_{max} は $0.3\sim3$ mg/kg 群では用量にほぼ比例して上昇した。

表 10	表 10 フット単回経口及び静脈内投与時における皿菜中未変化体の薬物動態ハブメータ						
投与経路	本薬投与量	C _{max}	t _{max}	AUC _{0-inf}	t _{1/2}	BA ^{a)}	
汉子腔昭	(mg/kg)	(ng/mL)	(h)	(ng·h/mL)	(h)	(%)	
	0.3	19±5	0.88±0.25	68±24	1.87±0.63	32.1±11.4	
経口	1	38±3	1.00±0.00	172±33	1.89±0.54	24.5±4.7	
	3	168±48	1.13±0.63	674±166	1.66±0.55	32.0±7.9	
	10	853±175	0.63±0.25	2,650±220	1.34±0.34	37.7±3.2	
静脈内	0.5	_		351±29	1.02±0.15	_	
日子が化り	1	_		725±61	1.27±0.19	_	

a) 0.5 mg/kg における静脈内投与後の AUC_{0-inf} を用いて算出

n=4、平均値±標準偏差、-: 算出せず

³⁾ ベンズアミジンはヒト肝細胞で生成が認められず、また、本薬及び本薬の胆汁中代謝物(nor-ナルデメジン及びナルデメジン3-G) はラット糞中で不安定であったことから、ベンズアミジンは腸管中の腸内細菌により生成すると考えられると申請者は説明 している。

表 11 イヌ単回経口及び静脈内投与時における血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与経路	本薬投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-inf} (ng•h/mL)	t _{1/2} (h)	BA ^{a)} (%)
	0.3	58±36	1.75±1.50	291±45	3.14±0.93	48.9±4.0
経口	1	213±81	1.38±1.75	989±127	2.36±0.61	49.9±3.5
雅宝口	3	963±346	1.63±1.60	3,700±500	1.70±0.22	62.4±7.9
	10	4,110±630	1.13±0.63	19,500±2,800	2.26±0.08	98.6±11.2
静脈内	0.5	_		989±72	1.28±0.03	_
ETANCES	1	_	_	1,970±190	1.24±0.03	_

n=4、平均値±標準偏差、一:算出せず

4.1.1.2 ラット単回経口投与時の血漿中未変化体及び代謝物濃度 (CTD 4.2.2.2-06: S-297995-PF-197-N)

絶食下の雄性ラットに本薬を単回経口したときの血漿中本薬未変化体及び本薬代謝物の薬物動態パラメータは、表 12 のとおりであった。

表 12 ラット単回経口投与時における血漿中未変化体及び代謝物の薬物動態パラメータ

本薬投与量 (mg/kg)	化合物	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng•h/mL)	投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng•h/mL)
	未変化体	77.6±36.1	0.75±0.84	270±36		697±214	0.88±0.25	2,460±330
1	nor-ナルデ メジン	3.9±1.4	1.63±1.60	22.3±4.8	7	43.8±14.1	1.00±0.00	179±37
	ナルデメジ ン 3-G	3.1±1.6	0.44±0.13	6.2±1.2		18.6±5.3	0.69±0.38	45.7±5.7
	未変化体	282±45	0.81±0.80	1,110±330		915±90	1.88±1.55	4,000±930
3	nor-ナルデ メジン	16.9±1.9	0.75±0.29	73.9±14.2	10	51.5±4.7	1.88±1.55	249±60
	ナルデメジ ン 3-G	10.6±3.7	0.50±0.00	20.8±6.4		22.9±7.6	0.88±0.75	66.5±27.8
	未変化体	518±73	0.56±0.32	1,940±350		3,260±720	3.00±1.15	15,700±2,900
5	nor-ナルデ メジン	36.6±5.9	1.00±0.00	146±28	30	193±26	3.00±1.15	1,050±90
	ナルデメジ ン 3-G	16.2±3.9	0.63±0.25	40.6±16.5		51.4±16.6	3.00±1.51	228±40

n=4、平均值±標準偏差

4.1.2 反復投与試験 (CTD 4.2.3.2-04及び06: R-297995-TB-046-L及びS-297995-TF-219-L)

毒性試験において、雌雄イヌに本薬を 30 日間又は 9 カ月間反復経口投与したときのトキシコキネティクスが検討された。雌雄イヌに本薬を 1 日 1 回 30 日間又は 9 カ月間反復経口投与したときの本薬未変化体及び代謝物の血漿中薬物動態パラメータは、表 13 及び表 14 のとおりであった。未変化体の $AUC_{0.24h}$ 及び C_{max} については、30 日間反復経口投与試験においては $1\sim3$ mg/kg/日群では用量に比例して上昇し、 $3\sim50$ mg/kg/日群では用量比を超えて上昇した。 9 カ月間反復経口投与試験においては、 $1\sim4$ mg/kg/日群では用量に比例して上昇し、 $4\sim20$ mg/kg/日群では用量比を超えて上昇した。 ベンズアミジンの $AUC_{0.24h}$ 及び C_{max} についても用量に比例し上昇した。 性差は認められなかった。

a) 0.5 mg/kg における静脈内投与後の AUC_{0-inf} を用いて算出

表 13 イヌ 30 日間反復経口投与時の未変化体及び代謝物の血漿中薬物動態パラメータ

本薬投与量				雄		雌
本来以子 重 (mg/kg/日)	化合物		C_{max}	$\mathrm{AUC}_{0\text{-}24\mathrm{h}}$	C_{max}	AUC _{0-24h}
(IIIg/Kg/ H)			(μg/mL)	(μg·h/mL)	(μg/mL)	(μg·h/mL)
	土亦ル井	1月目	0.65±0.08	1.01±0.28	0.64±0.19	1.02±0.21
	未変化体	30 日目	0.52±0.07	1.26±0.51	0.57±0.18	1.27±0.48
1	nor-ナルデ	1 日目	NC	NC	NC	NC
1	メジン	30 日目	NC	NC	NC	NC
	ナルデメジ	1日目	NC	NC	NC	NC
	ン 3-G	30 日目	NC	NC	NC	NC
	土亦ル井	1日目	1.92±0.58	3.63±1.12	1.80±0.15	2.81±0.23
	未変化体	30 日目	2.29±0.39	5.03±0.53	2.04±0.29	4.24±0.73
3	nor-ナルデ	1日目	0.06±0.01	0.08±0.03	0.06±0.01	0.06±0.01
3	メジン	30 日目	0.05±0.01	0.09±0.03	0.05±0.02	0.08±0.03
	ナルデメジ	1 日目	NC	NC	NC	NC
	ン 3-G	30 日目	NC	NC	NC	NC
	未変化体	1日目	5.78±2.77	18.40±11.83	6.78±1.74	15.37±1.16
	不多1614	30 日目	6.48±2.32	23.95±12.97	7.47±1.98	19.60±1.15
10	nor-ナルデ	1 日目	0.16±0.02	0.43±0.08	0.34±0.29	0.64±0.49
10	メジン	30 日目	0.13±0.01	0.41±0.04	0.11±0.01	0.30±0.07
	ナルデメジ	1 日目	NC	NC	0.02±0.02	0.01±0.01
	ン 3-G	30 日目	0.02±0.02	0.02±0.02	0.03±0.01	0.02±0.01
	土亦ル井	1日目	31.04±25.52	93.86±20.10	21.16±3.18	98.29±20.38
	未変化体	30 日目	20.12±3.64	142.80±57.46	22.24±5.23	130.09±43.86
50	nor-ナルデ	1日目	0.78±0.58	2.47±0.56	0.64±0.15	2.59±0.68
50	メジン	30 日目	0.78±0.40	7.00±7.79	0.54±0.07	2.89±0.33
	ナルデメジ	1月目	0.16±0.11	0.37±0.25	0.12±0.07	0.31±0.20
	ン 3-G	30 日目	0.51±0.51	3.46±4.38	0.19±0.04	0.78±0.45

平均値±標準偏差、n=3 (50 mg/kg のみ n=5) NC: 定量下限値未満 (<0.02 μg/mL) のため算出せず

表 14 イヌ 9 カ月間反復経口投与時の未変化体及び代謝物の血漿中薬物動態パラメータ

本薬投与量				雄		雌
本条技サ里 (mg/kg/日)	化合物		C _{max}	AUC _{0-24h}	C_{max}	AUC _{0-24h}
(Ilig/Rg/ H)			(μg/mL)	(μg·h/mL)	(μg/mL)	(μg·h/mL)
	未変化体	1日目	0.42±0.03	0.74±0.10	0.43±0.04	1.04±0.13
,	不发1614	273 日目	0.30±0.07	0.71±0.09	0.40±0.14	0.99±0.24
1	ベンズアミ	1日目	0.00±0.00	0.04±0.01	0.00±0.00	0.04±0.01
	ジン	273 日目	0.00±0.00	0.07±0.01	0.01±0.00	0.07±0.02
	未変化体	1日目	2.25±0.29	4.08±0.62	2.16±0.49	5.87±1.09
4	不发16件	273 日目	2.32±0.37	5.85±1.56	1.90±0.32	5.97±0.76
4	ベンズアミ	1日目	0.01±0.002	0.15±0.04	0.01±0.001	0.13±0.02
	ジン	273 日目	0.02±0.00	0.30±0.06	0.01±0.00	0.16±0.05
	未変化体	1日目	8.04±1.03	36.7±11.9	8.74±2.99	33.6±13.4
20	不灸1614	273 日目	10.0±2.2	55.9±18.8	8.35±2.03	40.5±14.0
20	ベンズアミ	1月目	0.08±0.01	1.07±0.26	0.06±0.03	0.78±0.29
	ジン	273 日目	0.08±0.03	1.39±0.63	0.08±0.03	1.35±0.40

平均值±標準偏差、n=4

4.2 分布

4.2.1 ラットにおける組織分布 (CTD 4.2.2.3-01及び04: 試験番号 R-297995-PB-057-N、S-297995-PF-213-N)

雄性白色ラット (1 例/時点) に本薬の [¹⁴C] 標識体を 1 mg/kg 単回経口投与し、投与 0.25、1、4、8、24 及び 72 時間後における各組織中の放射能濃度が検討された⁴⁾。放射能濃度は多くの組織において投与 1 時間後に最高値を示した後、経時的に減少した。投与 1 時間後の放射能濃度は副腎、肝臓、腎皮質及び顎下腺等で高く、それぞれ血漿の 2.5、11.4、2.6 及び 2.4 倍であった。なお、いずれの測定時点に

⁴⁾ 血液、血漿、副腎、血液(心臓内、肝静脈内、門脈内、腎静脈内)、骨髄、脂肪(褐色、白色)、頸部リンパ節、小脳、脳、眼 窩外涙腺、ハーダー腺、心臓、下垂体、腸管壁、肝臓、肺、膵臓、耳下腺、松果体、包皮腺、前立腺、直腸粘膜、腎皮質、腎皮 質髄質移行部、腎髄質、精嚢、骨格筋、皮膚、脊髄、脾臓、顎下腺、睾丸、胸腺及び甲状腺における放射能濃度が検討された。

おいても脳に放射能は検出されなかった。また、血液/血漿放射能濃度比は8時間後に最大値を示し、1.25~2.32であった。

雄性有色ラットに本薬の[14C] 標識体 1 mg/kg を単回経口投与したときの放射能濃度について、上記と類似した結果が得られ、メラニン親和性は認められなかった。

4.2.2 ラットにおける胎盤通過 (CTD 4.2.2.3-05: 試験番号 S-297995-PF-238-N)

妊娠ラットに本薬の [14C] 標識体 1 mg/kg を妊娠 18 日目に単回経口投与したときの、母体及び胎児の組織中放射能濃度が測定された。放射能濃度はほとんどの組織で 1~2 時間後に最高値を示した後、経時的に減少した。胎児組織への放射能の移行が認められたが、胎児組織における放射能はいずれの時点の組織でも母体の全血中放射能濃度よりも低く、投与 24 時間後までに定量限界値未満となった。

4.3 排泄

4.3.1 ラットにおける尿中、糞中及び胆汁中排泄(CTD 4.2.2.5-01及び02:試験番号R-297995-PB-025-N及びR-297995-PB-098-N)

雄性ラットに本薬の [14 C] 標識体 2 種を 1 mg/kg の用量で単回経口投与したときの尿中及び糞中排泄率は表 15 のとおりであった。

表 15 本薬 [14C] 標識体 1 mg/kg 単回投与時の尿及び糞中排泄率

	例数	時点	尿中排泄率(%)	糞中排泄率(%)
[oxadiazole-14C]-標識体	5	168 時間	49.2±2.4	49.1±2.6
[carbonyl-14C]-標識体	4	168 時間	1.5±0.2	97.4±0.4

平均値±標準偏差

また、胆管カニューレを施したラットに本薬の [14 C] 標識体 2 種を 1 mg/kg の用量で単回経口投与した時の尿中、糞中及び胆汁中排泄率は表 16 のとおりであった。

表 16 胆管カニューレを施したラットに本薬[¹⁴C]標識体 1 mg/kg 単回投与時の尿、糞、及び胆汁中排泄率

	例数	時点	尿中排泄率(%)	糞中排泄率(%)	胆汁中排泄率(%)
[oxadiazole-14C]-標識体	4	48 時間後	44.8±8.9	24.4±2.6	28.2±6.9
[carbonyl- ¹⁴ C]-標識体	5	48 時間後	2.5±0.9	57.6±16.2	31.3±11.1

平均值±標準偏差

以上より、ラットでは本薬の $[oxadiazole^{-14}C]$ -標識体の経口投与後に吸収された放射能は主に尿に排泄される他、胆汁を介して糞中へも排泄され、本薬の $[carbonyl^{-14}C]$ -標識体の経口投与後に吸収された放射能は、主に胆汁を介して糞中へ排泄されることが示された。本薬の $[oxadiazole^{-14}C]$ -標識体で認められた尿中排泄の増加は、 $[carbonyl^{-14}C]$ -標識体により検出されないベンズアミジンによるものと考えられると申請者は説明している。

4.3.2 ラットにおける乳汁中排泄 (CTD 4.2.2.5-05: 試験番号 S-297995-PF-239-N)

授乳ラットに本薬の $[^{14}C]$ 標識体 $1 \, \text{mg/kg}$ を単回経口投与したときの、血漿中及び乳汁中放射能が測定された。血漿中及び乳汁中の放射能濃度はそれぞれ投与 1 時間後に最高値を示し、投与 24 時間後には定量下限値未満となった。乳汁中放射能の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、血漿中放射能の $64.9\,\%$ 及び $92.1\,\%$ であり、乳汁中への移行が認められた。

4.R 機構における審査の概略

機構は、本薬の非臨床薬物動態について、特段の問題はないと考える。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験(依存性試験及び不純物に関する毒性試験等)が実施された。なお、各試験において本薬の投与量及び濃度は全てフリー体換算で表記した。また、特に言及しない限り、溶媒として 0.5 %メチルセルロース水溶液が用いられた。

5.1 单回投与毒性試験

5.1.1 ラット単回経口投与毒性試験(CTD 4.2.3.1-01: 試験番号 R-297995-TB-047-L)

雌雄ラットに本薬 500 及び 2,000 mg/kg 又は溶媒を経口投与した。いずれの群でも死亡は認められなかった。本薬 500 mg/kg 以上の群で体重増加抑制が認められたが、その後回復性が認められた。ラットに単回経口投与した際の概略の致死量は 2,000 mg/kg 超と判断された。

5.1.2 イヌ単回経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.1-02:試験番号 R-297995-TB-045-L)

雌雄イヌに本薬 200 及び 1,000 mg/kg 又は溶媒を経口投与した。いずれの群でも死亡は認められなかった。本薬 200 mg/kg 以上の群で嘔吐、血漿中 ALP 及び総ビリルビンの増加が認められたものの、嘔吐は投与 7 時間後までに回復し、血漿中 ALP 及び総ビリルビンは投与 14 日後には回復性が認められた。イヌに単回経口投与した際の概略の致死量は 1,000 mg/kg 超と判断された。

5.2 反復投与毒性試験

ラット(1 及び 6 カ月間)及びイヌ(1、3 及び 9 カ月間)における経口投与毒性試験が実施された。主な所見は、ラットでは体重増加抑制、イヌでは肝毒性(血漿中 AST 又は ALT の上昇を伴う軽度な肝細胞の単細胞壊死)であった。ラットで認められた体重増加抑制について、オピオイド受容体拮抗薬で摂餌量の減少に伴う体重増加抑制作用を示唆する報告(AM J Physiol Regul Integr Comp Physiol 284: 1399-1408, 2003)があることから、本薬の中枢性のオピオイド受容体拮抗作用によるものと考えられた。また、イヌで認められた肝細胞壊死は直接的な肝細胞障害によるものと考えられた。ラット(6 カ月間)及びイヌ(9 カ月間)における無毒性量(ラット: $100 \, \text{mg/kg/H}$ 、イヌ: $4 \, \text{mg/kg/H}$)での曝露量(AUC)は、予定臨床用量($0.2 \, \text{mg/H}$)投与時の曝露量と比較して、ラットで $3.630 \, \text{倍}$ 、イヌで $345 \, \text{倍}$ であった。

5.2.1 ラット1カ月間経口投与毒性試験及び1カ月間回復性試験(CTD 4.2.3.2-01: 試験番号 R-297995-TB-048-L)

雌雄ラットに本薬 30、100 及び 1,000 mg/kg/日又は溶媒を 1 日 1 回 1 カ月間経口投与し、1,000 mg/kg 群及び溶媒対照群について、1 カ月間休薬後の回復性を検討した。30 mg/kg 以上の群で体重の低値及び摂餌量の減少、100 mg/kg/日以上の群で血漿中トリグリセリドの低値、1,000 mg/kg/日群で肝臓及び下垂体重量の増加が認められた。また、雌では 30 mg/kg 以上の群で性周期異常(発情休止期の延長)が認められた。休薬によりいずれの変化も回復が認められた。

摂餌量の減少及びそれに伴う体重の低値が認められたが、軽度であり、また一般状態、血液学的検査、 血液化学的検査及び病理組織学的検査等において体重変化の原因となるような所見は認められなかった。 また血漿中トリグリセリドの低値も摂餌量の減少に伴うものであった。肝臓及び下垂体重量の増加は病 理組織学的変化を伴わないものであった。これらの変化は毒性学的な意義は乏しいと考えられることか ら、無毒性量は 1,000 mg/kg/日と判断された。なお、性周期異常について、ほとんどの被験動物で投与期間中に回復し、卵巣、子宮及び乳腺等に病理組織学的な変化は認められなかったことから、一般毒性としては意義のある変化ではないと判断された。性周期異常に対する無影響量は 5.2.2、生殖毒性としての検討は 5.5.1 にて記載する。

5.2.2 ラット1カ月間経口投与毒性試験(追加)(CTD 4.2.3.2-02:試験番号 R-297995-TB-091-L)

ラット 1 カ月経口投与毒性試験(5.2.1 参照)において雌 30 mg/kg 以上の群で性周期異常が認められたことから、雌性ラットに本薬 0.3、1、3 及び $10 \, \text{mg/kg/}$ 日又は溶媒を $1 \, \text{日 1 D I D J 同間経口投与し、性周期への影響を検討した。いずれの群でも発情休止期の延長が認められ、溶媒対照群、<math>0.3$ 、1、3 及び $10 \, \text{mg/kg/}$ 日群でそれぞれ $1/10 \, \text{例、} 3/10 \, \text{例、} 1/10 \, \text{例、} 4/10 \, \text{例及び } 3/10 \, \text{例に認められた。性周期異常に関する無影響量は求めることはできなかった。$

5.2.3 ラット 6 カ月間経口投与毒性試験及び 1 カ月間回復性試験 (CTD 4.2.3.2-03: 試験番号 R-297995-TF-108-L)

雌雄ラットに本薬 10、100 及び 1,000 mg/kg/日又は溶媒を 1 日 1 回 6 カ月間経口投与し、1,000 mg/kg 群及び溶媒対照群について、1 カ月間休薬後の回復性を検討した。1,000 mg/kg 群で体重増加抑制及び血漿中総コレステロールの高値等が認められた。休薬によりいずれの変化も回復が認められた。1,000 mg/kg 群で認められた体重増加抑制は投与中期から投与終了時まで 10%を超えていた。また被毛の汚れ(見繕い行動の低下を示唆)が多くの個体で投与終了時まで持続しており、体重増加抑制の影響が示唆されたことから、無毒性量は 100 mg/kg/日と判断された。

5.2.4 イヌ 1 カ月間経口投与毒性試験及び 1 カ月間回復性試験 (CTD 4.2.3.2-04: 試験番号 R-297995-TB-046-L)

雌雄イヌに本薬 1、3、10 及び 50 mg/kg/日又は溶媒を 1 日 1 回 1 カ月間経口投与し、50 mg/kg 群及び溶媒対照群について、1 カ月間休薬後の回復性を検討した。50 mg/kg/日群で嘔吐又は吐物、血漿中 ALT、ALP 及び総コレステロールの増加、並びに軽度な炎症性細胞浸潤を伴う肝細胞の単細胞壊死が認められた。休薬によりいずれの変化も回復した。なお、血漿中 ALT、ALP 及び総コレステロールの増加は、3 及び 10 mg/kg/日群でも認められたが、病理組織学的変化を伴わないことから、毒性学的意義はないと判断された。無毒性量は 10 mg/kg/日と判断された。

5.2.5 イヌ 3 カ月間経口投与毒性試験及び 1 カ月間回復性試験(CTD 4.2.3.2-05: 試験番号 S-297995-TF-109-L)

雌雄イヌに本薬 1、5 及び 30 mg/kg/日又は溶媒を 1 日 1 回 3 カ月間経口投与し、30 mg/kg 群及び溶媒対照群について、1 カ月間休薬後の回復性を検討した。30 mg/kg/日群で吐物、血漿中 ALT、GGT、ALP及び総コレステロールの増加、軽度な肝細胞の単細胞壊死、肝臓に軽度な髄外造血、大腿骨骨髄に脂肪組織の萎縮及びゼラチン様物質の沈着、並びに心臓及び腎臓周囲の軽度な脂肪組織の萎縮が認められた。休薬によりいずれの変化も回復が認められた。無毒性量は 5 mg/kg/日と判断された。

5.2.6 イヌ 9 カ月間経口投与毒性試験及び 1 カ月間回復性試験 (CTD 4.2.3.2-06: 試験番号 S-297995-TF-219-L)

雌雄イヌに本薬 1、4 及び 20 mg/kg 又は溶媒を 1 日 1 回 9 カ月間経口投与し、20 mg/kg 群及び溶媒対照群について、1 カ月間休薬後の回復性を検討した。20 mg/kg 群で血漿中 ALT、GGT、ALP 及び総コレステロールの増加、軽度な肝細胞の単細胞壊死、並びに褐色色素を有するクッパー細胞の軽度な増加が認められた。休薬によりいずれの変化も回復が認められた。無毒性量は 4 mg/kg/日と判断された。

5.3 遺伝毒性試験(CTD 4.2.3.3-01、4.2.3.3-02 及び 4.2.3.3-03 : 試験番号 R-297995-TB-051-L、R-297995-TF-052-L 及び R-297995-TF-053-L)

細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常試験及びラットを用いた骨髄の小核試験が実施され、いずれの試験においても本薬は遺伝毒性を示さなかった。

5.4 がん原性試験

マウス及びラットを用いたがん原性試験が実施され、いずれの試験においてもがん原性は示さなかった。マウス及びラットにおいて腫瘍が認められなかった用量(いずれも 100 mg/kg/日)での曝露量(AUC)は、予定臨床用量(0.2 mg/日)投与時の曝露量と比較して、マウスで17,532 倍、ラットで6,316 倍であった。

5.4.1 マウス 2 年間経口投与がん原性試験(CTD 4.2.3.4-01: 試験番号 S-297995-TF-265-L)

雌雄マウスに本薬10、30及び100 mg/kg/日又は溶媒を1日1回2年間経口投与した。その結果、本薬に起因した腫瘍性病変及び非腫瘍性病変は認められず、本薬はマウスにおいてがん原性を示さなかった。

5.4.2 ラット 2 年間皮下投与がん原性試験(CTD 4.2.3.4-02:試験番号 S-297995-TF-266-L)

雌雄ラットに本薬10、30及び100 mg/kg/日又は溶媒を1日1回2年間経口投与した。その結果、本薬に起因した腫瘍性病変及び非腫瘍性病変は認められず、本薬はラットにおいてがん原性を示さなかった。

5.5 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性は、ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する試験、ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された。受胎能又は胚・胎児発生に対する無毒性量(ラット:1,000 mg/kg/日、ウサギ:100 mg/kg/日)での曝露量(AUC)は、予定臨床用量(0.2 mg/日)投与時の曝露量と比較して、ラットで23,081倍、ウサギで226倍であった。なお、本薬については胎盤通過性及び乳汁移行性が示唆されている(4.2.2 及び4.4.2 参照)。

5.5.1 ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (CTD 4.2.3.5-01: 試験番号 S-297995-TF-104-L)

雌雄ラットに本薬 1、10、100 及び 1,000 mg/kg/日又は溶媒を、雄には交配前 28 日から剖検前日まで、雌には交配前 14 日から妊娠 7 日まで 1 日 1 回経口投与した。雄では、10 mg/kg/日以上の群で体重及び摂餌量の低値が認められた。雌では、10 mg/kg/日以上の群で性周期異常(発情期の発現回数の低値)、1,000 mg/kg/日群で投与初期及び妊娠初期に体重増加抑制及び摂餌量の低値が認められた。雌で発現した性周期異常は 10、100 及び 1,000 mg/kg/日群でそれぞれ 5/20 例、12/20 例及び 13/20 例に認められたが、1,000 mg/kg/日群の 1 例以外では発情期が交配前又は交配期間中に認められ、交配期間中に交尾が成立し

た。胚・胎児発生に対する影響は認められなかった。無毒性量について、親動物の一般毒性は雄 $1 \, \text{mg/kg/}$ 日及び雌 $100 \, \text{mg/kg/}$ 日、生殖能は雄 $1,000 \, \text{mg/kg/}$ 日及び雌 $1 \, \text{mg/kg/}$ 日並びに胚の発生は $1,000 \, \text{mg/kg/}$ 日と判断された。

5.5.2 ラット胚・胎児発生に関する試験 (CTD 4.2.3.5-02: 試験番号 S-297995-TF-146-L)

妊娠ラットに本薬 10、100 及び 1,000 mg/kg/日又は溶媒を妊娠 7~17 日に 1 日 1 回経口投与した。母動物では 10 mg/kg 以上の群で投与初期に体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。胚・胎児の発生に対する影響は認められなかった。無毒性量について、母動物の一般毒性は 10 mg/kg/日未満並びに母動物の生殖能及び胚・胎児の発生は 1,000 mg/kg/日と判断された。

5.5.3 ウサギ胚・胎児発生に関する試験 (CTD 4.2.3.5-03:試験番号 S-297995-TF-182-L)

妊娠ウサギに本薬 25、100 及び 400 mg/kg/日又は溶媒を妊娠 6~18 日に 1 日 1 回経口投与した。400 mg/kg/日群で妊娠 21~22 日に流産が 2/19 例、妊娠 27 日に早産が 1/19 例に認められた。流産及び早産は本薬投与による顕著な摂餌抑制に起因していると申請者は説明している。母動物では 25 mg/kg/日以上の群で体重増加抑制及び摂餌量の減少、400 mg/kg/日群で体重及び糞量の減少が認められた。胎児については、400 mg/kg/日群で胎児体重及び胎盤重量の低値が認められた。無毒性量について、母動物の一般毒性は 25 mg/kg/日未満並びに母動物の生殖能及び胚・胎児の発生は 100 mg/kg/日と判断された。

5.5.4 ラット出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験 (CTD 4.2.3.5-04: 試験番号 S-297995-TF-275-L)

妊娠ラットに本薬 1、30 及び 1,000 mg/kg/日又は溶媒を妊娠 7 日から哺育 20 日まで 1 日 1 回経口投与した。1,000 mg/kg 群で母動物 1/22 例が妊娠 22 日の分娩中に死亡した。死因は特定できなかったものの、一般状態や体重等の変化は認められなかったことから、本薬投与との関連性は低いと申請者は説明している。母動物では、30 mg/kg/日以上の群で妊娠期間中に体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。また、哺育 0 日から 4 日に全児死亡が認められた母動物が 30 mg/kg/日群 5/22 例及び 1,000 mg/kg/日群 3/22 例に認められ、哺育不良に起因すると判断された。出生児では、30 mg/kg/日以上の群で死産児数の増加、出生率及び生後 4 日生存率の減少、1,000 mg/kg/日群で離乳前の出生児の低体重及び耳介展開の遅れが認められた。出生児の変化は摂餌抑制及び体重の低値に伴う母動物の一般状態の悪化及びそれに伴う哺育不良に起因すると申請者は説明している。無毒性量について、母動物の一般毒性及び生殖能並びに次世代の発生は 1 mg/kg/日と判断された。

5.6 その他の毒性試験

5.6.1 依存性試験

5.6.1.1 ラットを用いた薬物弁別試験(CTD 4.2.3.7-15: 試験番号 S-297995-TF-334-L)

モルヒネ塩酸塩と生理食塩液を弁別するよう訓練した雄性ラットに本薬 0.03、0.1 及び 0.3 mg/kg/日を 単回経口投与した結果、本薬群ではモルヒネ塩酸塩と同程度の弁別刺激効果は認められなかった。

5.6.1.2 サルを用いた静脈内薬物自己投与試験(CTD 4.2.3.7-16: 試験番号 S-297995-TF-335-L)

コカイン、ペンタゾシン、コデインリン酸塩及び/又はペントバルビタールの自己投与の訓練をした 雌雄サルに本薬 0.03、0.1、0.3、1、3 及び 10 μ g/kg 又は溶媒(2.5 % DMSO 及び 10 %ポリエチレングリ コール 400 含有生理食塩液)を 1 日あたり 2 時間の静脈内自己投与を 4 日間検討した結果、本薬群の自己投与回数は溶媒対照群と同程度であった。また、同様に訓練した雌雄サルに本薬 1、3 及び 10 μg/kg 又は溶媒を 1 日あたり 24 時間の静脈内自己投与を 2~3 週間検討し、強化効果を評価した結果、本薬群の自己投与回数は溶媒対照群と同程度であった。以上より、本薬に強化効果はないと判断された。

5.6.1.3 ラットを用いた身体依存性試験(CTD 4.2.3.7-17:試験番号 S-297995-TF-333-L)

雄性ラットに本薬 30 及び 100 mg/kg 又は溶媒を 1 日 2 回 28 日間経口投与し、7 日間の休薬により本薬の退薬症候を検討した。投与期間において 30 及び 100 mg/kg 群で摂餌量の減少及び減少傾向並びに体重増加抑制が認められたが、本薬投与に起因する一般状態の変化は認められなかった。休薬後 1~4 日目には筋緊張の亢進が認められたものの、身体依存形成能を有する薬物における典型的な退薬症候である一過性の体重減少、体重増加抑制、摂餌量の減少及びその他の一般状態変化は休薬期間中には認められなかったことから、筋緊張の亢進は身体依存形成能を示唆する退薬症候ではないと判断された。以上より、本薬に身体依存性はないと判断された。

5.6.1.4 モルヒネ依存マウスにおけるモルヒネの退薬症候に及ぼす影響 (CTD 4.2.3.7-21: 試験番号 R-297995-EB-073-N)

モルヒネを1日5回4日間連続皮下投与しモルヒネに対する身体依存を形成させた雄性モルヒネ依存マウスに本薬0.01、0.1、1及び10 mg/kg 又は溶媒を単回経口投与し、モルヒネの退薬症候に及ぼす影響を検討した。本薬1及び10 mg/kg 群で、モルヒネの末梢性退薬症候の症状である下痢の発現頻度の増加が認められた。以上より、本薬1 mg/kg 以上でモルヒネの末梢性退薬症候を惹起すると判断された。

5.6.1.5 モルヒネ依存ラットにおけるモルヒネの退薬症候に及ぼす影響 (CTD 4.2.3.7-22: 試験番号 S-297995-SB-270-N)

モルヒネを 5 日間持続的に皮下投与しモルヒネに対する身体依存を形成させた雄性モルヒネ依存ラットに本薬 0.01、0.03、0.1、0.3、1 及び 3 mg/kg 又は溶媒を単回経口投与し、モルヒネの退薬症候に及ぼす影響を検討した。0.3 mg/kg 以上の群で体重減少、1 mg/kg 以上の群で下痢発現スコアの増加、3 mg/kg 群で歯をカタカタ鳴らす行動発現スコアの増加が認められた。以上より、本薬 0.3 mg/kg 以上でモルヒネの末梢性退薬症候、3 mg/kg 以上でモルヒネの中枢性退薬症候を惹起すると判断された。

5.6.2 ラット免疫毒性試験 (CTD 4.2.3.7-01:試験番号 S-297995-TB-234-L)

雌雄ラットに本薬30、100及び1,000 mg/kg/日又は溶媒を1日1回1カ月間経口投与し、T細胞依存性抗体応答に及ぼす影響を検討した。いずれの群でも一過性の体重減少が認められたが、抗キーホールリンペットへモシアニン抗体価に影響はなく、T細胞依存性抗体産生能に影響を及ぼさないと判断された。

5.6.3 性ホルモンへの影響について

5.6.3.1 ラット性周期及び血漿中性ホルモン濃度への影響 (CTD 4.2.3.7-07: <参考>試験番号 R-297995-TF-105-R)

雌性ラットに本薬 1,000 mg/kg/日又は溶媒を 1 日 1 回 16 日間経口投与し、性周期及び血漿中性ホルモン濃度に及ぼす影響を検討した。1,000 mg/kg/日群において性周期異常(発情期回数の減少及び発情休止期の延長)、血漿中プロラクチン及びプロゲステロン濃度の上昇が認められた。

5.6.3.2 ラット血漿中プロラクチン濃度への影響 (CTD 4.2.3.7-06: <参考>試験番号 S-297995-TF-162-N)

雌雄ラットに本薬 1、10、100 及び 1,000 mg/kg 又は溶媒を単回経口投与し、血漿中プロラクチン濃度に及ぼす影響を検討した。雄では、いずれの群でもプロラクチン濃度に変化はなかった。雌では、10 mg/kg 以上の群で投与 8 時間後にプロラクチン濃度が上昇したが、その上昇の程度はいずれの群でもほぼ同じであった。

5.6.4 不純物の細菌を用いる復帰突然変異試験 (CTD 4.2.3.7-02、4.2.3.7-03 及び 4.2.3.7-04: 試験番号 S-297995-TB-305-L、S-297995-TB-319-L 及び S-297995-TB-320-L)

製造工程中で発生する可能性がある潜在的不純物の不純物C*、不純物B*及び不純物A*について、細菌を用いる復帰突然変異試験が実施された。いずれの不純物も遺伝子突然変異誘発性を示さなかった。

5.6.5 ヘアレスマウス皮膚光毒性試験 (CTD 4.2.3.7-05: 試験番号 S-297995-TB-249-L)

雌性へアレスマウスに本薬 30 及び 300 mg/kg 又は溶媒を単回経口投与した後、UV 照射(UV 照射量: 10 J/cm^2 、波長範囲: $290\sim400 \text{ nm}$)して、皮膚光毒性を検討した。いずれの群でも UV 照射による皮膚変化は認められず、本薬は光毒性を有さないと判断された。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 退薬症候について

機構は、モルヒネ依存ラットにおいて本薬投与によるモルヒネの末梢性及び中枢性退薬症候に及ぼす 影響が認められていること(5.6.1.5 参照)から、臨床使用時に本薬がモルヒネの退薬症候を惹起する可 能性について説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

モルヒネ依存ラットを用いた試験成績より、本薬 0.3~mg/kg 以上でモルヒネの末梢性退薬症候が、本薬 3~mg/kg 以上でモルヒネの中枢性退薬症候が惹起されると考えられた。本薬と併用投与されたモルヒネ塩酸塩は本薬の血漿中濃度にほとんど影響しないことから、モルヒネ依存ラットに本薬 0.1~ 及び 1~mg/kg を単回経口投与した時の C_{max} は 6.3~ 及び 37.9~ng/mL と推定される。予定臨床用量(0.2~mg/日)経口投与時の C_{max} (2~ng/mL) と比較して 3.2~ 倍及び 19~ 倍であることから、臨床使用時にモルヒネの中枢性退薬症候が発現する可能性は低いものの、モルヒネの末梢性退薬症候が発現する可能性は否定できない。

機構は、臨床使用時に本薬によりオピオイドの末梢性退薬症候が惹起される可能性が否定できないことから、本薬投与によるオピオイド離脱症候群の発現リスクについては 7.R.2.3.4 で引き続き議論する。

5.R.2 ラットにおける性周期異常について

機構は、ラットにおける性周期異常のヒトへの外挿性について説明を求めたところ、申請者は以下のように説明した。

ラット1カ月間経口投与毒性試験(5.2.1参照)及び追加試験(5.2.2参照)並びにラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験(5.5.1参照)において認められた性周期異常はいずれも投与期間中にほとんどの被験動物で発情期が回帰し、ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験ではほぼ

全例の交尾が成立したことから、生殖機能に支障のない軽微な変化であったと考えられる。

雌ラットの血漿中プロラクチン濃度への影響を検討した試験(5.6.3.1 及び5.6.3.2 参照)において、血漿中プロラクチン濃度の上昇が認められた。ラットの性周期は非常に短く、高濃度のプロラクチンにより長い黄体期が誘導される(The physiology of reproduction. Raven Press: 1893-1919, 1988)一方、ヒトではプロラクチン濃度にかかわらず、長期間生理的に黄体期が維持される(The physiology of reproduction. Raven Press: 1971-1994, 1988)ため、ヒトの黄体期はラットとは異なった制御を受けていると考えられる。また、ラットにおいて血漿中プロラクチン濃度の変動が認められなかった用量である本薬 1 mg/kg 投与時の C_{max} 及び AUC は 0.1 µg/mL 及び $0.2 \text{ µg} \cdot \text{h/mL}$ であり、予定臨床用量(0.2 mg/H)経口投与時の C_{max} (2 ng/mL)及び AUC($16.9 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$)と比較して 50 倍及び 12 倍の乖離がある。したがって、ラットで認められた一過性のプロラクチン濃度上昇及びそれに伴う性周期異常のヒトへの外挿性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験にする資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

国内第 I 相単回投与試験(V9211 試験)では内用液剤及び懸濁剤、海外マスバランス試験(V9215 試験)では[¹⁴C]標識された液剤、その他の試験では即放性錠剤が用いられた。国内第 III 相試験(V9236~9 試験)、海外第 I 相試験(V921A~E)及び海外第 III 相試験(V9231、V9232 及び V9235)では、申請製剤と同一処方及び含量違いの即放性錠剤が用いられた。

本薬の未変化体及び代謝物(nor-ナルデメジン、ナルデメジン 3-G 及びベンズアミジン)の血漿中及び尿中濃度は LC-MS/MS 法で測定された。定量下限値について、血漿中本薬未変化体はいずれの試験でも 0.01 ng/mL、血漿中 nor-ナルデメジン及びナルデメジン 3-G はマスバランス試験(V9215 試験)及びモルヒネ硫酸塩併用時の海外単回投与試験(V9216 試験)で 0.12 ng/mL、非がん性慢性疼痛患者対象海外第 II 相試験(V9221 試験)で 0.08 ng/mL、その他の試験で 0.04 ng/mL、血漿中ベンズアミジンはマスバランス試験(V9215 試験)で 1.20 ng/mL、その他の試験で 0.30 ng/mL であった。尿中本薬未変化体は 0.10 ng/mL、尿中 nor-ナルデメジンは国内第 I 相単回及び反復投与試験(V9211 及び V9213 試験)で 0.40 ng/mL、マスバランス試験(V9215 試験)で 1.20 ng/mL、尿中ベンズアミジンは国内第 I 相単回投与試験(V9211 試験)で 3.00 ng/mL、国内第 I 相反復投与試験(V9213 試験)で 0.30 ng/mL、マスバランス試験(V9215 試験)で 1.20 ng/mL であった。モルヒネ塩酸塩及び代謝物であるモルヒネ 3-G 及びモルヒネ 6-G の血漿中濃度については LC-MS/MS 法で測定され、定量下限値はそれぞれ 0.50 ng/mL、10.0 ng/mL 及び 2.00 ng/mL であった。

18 歳以上 50 歳以下の外国人健康成人(18 例)を対象に、本薬の申請製剤 0.2 mg を単回経口投与したときの薬物動態及び安全性に及ぼす食事の影響等を検討するため、無作為化非盲検クロスオーバー試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、空腹時又は食後(高脂肪食の朝食開始 30 分後)に本薬 0.2 mg を単回経口投与することとされ、各期の休薬期間は 13 日間以上と設定された。

ランダムに割り付けられた 18 例全例が薬物動態及び安全性の解析対象集団とされた。薬物動態については表 17 のとおりであった。

表 17 本薬 0.2 mg 空腹時又は食後投与における未変化体の血漿中薬物動態パラメータ

	例数 ^{a)}	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) b)	AUC _{0-inf} (ng · h/mL)	t _{1/2} (h)
空腹時	15	3.07 (18.7)	0.75 (0.50, 2.00)	23.79°) (17.1)	10.9°) (14.3)
食後	18	2.01 (19.0)	2.50 (0.75, 5.02)	23.13 (14.0)	10.9 (17.9)

幾何平均值(%変動係数)

食後投与群の空腹時投与群に対する幾何平均値の比(食後/空腹時) [両側 90 %信頼区間] は、 C_{max} 及び AUC_{0-inf} でそれぞれ 0.65 [0.58,0.72] 及び 0.97 [0.93,1.01] であった。

安全性について、有害事象は空腹時投与群に 33.3%(5/15 例)、食後投与群に 27.8%(5/18 例)に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は「耳痛」(空腹時投与群 13.3%〈2/15 例〉、食後投与群 0.0%〈0/18 例〉、以下同順)、「悪心」(0.0%〈0/15 例〉、11.1%〈2/18 例〉)、「頭痛」(0.0%〈0/15 例〉、16.7%〈3/18 例〉)であった。副作用は空腹時投与群には認められず、食後投与群 16.7%(3/18 例)に認められ、2 例以上に認められた副作用は「頭痛」16.7%(3/18 例)、「悪心」11.1%(2/18 例)であった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は空腹時投与群では認められず、食後投与群 5.6%(1/18 例:「熱感」)に認められたが、軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。

6.1.2 ヒト生体試料を用いた試験

6.1.2.1 血清タンパク結合及び血球移行性(CTD 5.3.2.1-01 及び 02: 試験番号 R-297995-PB-024-N 及び R-297995-PB-023-N)

ヒト血清に本薬の [14 C] 標識体 0.02、0.2 及び 2 μ g/mL を添加したときの血清タンパク結合率(各濃度の平均値)は 93.2~94.2 %であり、検討した濃度範囲で濃度依存性は認められなかった。

また、4%ヒト血清アルブミン溶液、0.08% α_1 -酸性糖タンパク溶液及び 1% γ -グロブリン溶液に本薬の [14 C] 標識体 0.02、0.2 及び 2 μ g/mL を添加したときの血清タンパク結合率(平均値)はそれぞれ 95.3 \sim 96.0%、 $22.7\sim25.9$ %及び $17.2\sim19.5$ %であった。

ヒト血液に本薬の [14 C] 標識体 0.02、0.2 及び 2 μ g/mL を添加したときの血球移行率(各濃度の平均値)は $13.5\sim16.3$ %であり、検討した濃度範囲で濃度依存性は認められなかった。

6.1.2.2 *in vitro* における代謝物の検討(CTD 5.3.2.2-01 及び 4.2.2.4-01: 試験番号 R-297995-PB-063-N 及び S-297995-PF-200-N)

ヒトの凍結肝細胞を用いて、本薬の[oxadiazole- 14 C]-標識体の代謝について検討された。主な代謝物として nor-ナルデメジン、ナルデメジン 3-G 及びナルデメジン 6-G が認められ、試料中放射能に対する割合はそれぞれ 6~7%、3%及び3%であった。また、ベンズアミジンの生成は認められなかった。

ヒト肝ミクロソーム、CYP 分子種選択的阻害剤、遺伝子組換えヒト CYP 分子種及び UGT 発現酵素を用いて本薬の[carbonyl- 14 C]-標識体の代謝に寄与する CYP 分子種が検討された。主に CYP3A4 により本薬から nor-ナルデメジンが生成し、主に UGT1A3 により本薬からナルデメジン 3-G 及びナルデメジン 6-G が生成することが示唆された。

a) 薬物濃度測定が行われた被験者数、b) 中央値(最小値,最大値)、c) n=14

6.1.2.2 本薬及び代謝物のヒト肝薬物代謝酵素の阻害作用 (CTD 5.3.2.2-02 及び 03: 試験番号 R-297995-PF-064-N 及び S-297995-PB-338-N)

ヒト肝ミクロソームを用いて本薬 $(0.03\sim20\,\mu\text{mol/L})$ 及び代謝物 nor-ナルデメジン (1 及び $20\,\text{nmol/L})$ の CYP 分子種 $^{5)}$ (CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4/5 及び 4A11)に対する阻害作用が検討された。本薬及び代謝物 nor-ナルデメジンは、検討された濃度範囲ではいずれの CYP 分子種に対しても阻害作用は認められなかった。

6.1.2.3 本薬のヒト肝薬物代謝酵素の誘導作用(CTD 5.3.2.2-04 及び 05: 試験番号 S-297995-PF-176-N、S-297995-PF-298-N)

ヒト肝細胞を用いて本薬(1~10 μ mol/L)の CYP1A2、CYP3A4、UGT1A2、UGT1A6 及び UGT2B7 に対する誘導作用が検討された。本薬は、CYP1A2、UGT1A6 及び UGT2B7 に対しては 10 μ mol/L まで誘導作用を示さなかった。CYP3A4/5 に対しては 1 μ mol/L まで誘導作用を示さなかった。UGT1A2 に対して 1 μ mol/L から誘導が認められたものの、マーカー活性 $^{\circ}$ の上昇は 10~30%であった。なお、1 μ mol/L (ナルデメジンとして 743 $^{\circ}$ ng/mL) は、予定臨床用量 (0.2 $^{\circ}$ mg/日)におけるナルデメジンの $^{\circ}$ C $^{\circ}$ max (2 $^{\circ}$ ng/mL) (6.2.8 及び 6.2.9 参照)に比べて高いことから、本薬は臨床使用時にいずれの酵素に対しても誘導作用を示す可能性は低いと申請者は説明している。

ヒト肝細胞を用いて本薬($0.03\sim10~\mu mol/L$)の CYP2B6 に対する誘導作用が検討された。CYP2B6 の mRNA 発現量及びマーカー活性⁷⁾はそれぞれ最大で 82 %及び 197 %上昇したが、いずれも陽性対照であるフェノバルビタールによる上昇率の 20 %未満であったことから、本薬は臨床使用時に CYP2B6 に対し誘導作用を示す可能性は低いと申請者は説明している。

6.1.2.4 P-gp を介した輸送に関する検討(CTD 4.2.2.6-01 及び 04: 試験番号 R-297995-PF-067-N 及び S-297995-PF-340-N)

Caco-2 細胞に本薬の [¹⁴C] 標識体 0.2 μmol/L を添加し P-gp を介した輸送に関する検討が行われた結果、本薬は P-gp の基質であることが示された。なお、本薬は P-gp の基質であることから血液脳関門における透過性は極めて低いと考えられるが、血液脳関門が機能していない患者では、オピオイド離脱症候群やオピオイド鎮痛作用の減弱を起こすおそれがあることから、添付文書で注意喚起すると申請者は説明している。

また、P-gp 基質であるジゴキシンの [3 H] 標識体を用い、本薬(5 μ mol/L)及び nor-ナルデメジン(1及び 2 0 μ mol/L)の P-gp 阻害作用の検討が行われた結果、本薬及び nor-ナルデメジンは P-gp 阻害作用は示さなかった。

6.1.2.5 OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3 及び BCRP 輸送に関する検討 (CTD 4.2.2.6-02~04: 試験番号 S-297995-PF-285-N、S-297995-PF-297-N 及び S-297995-PF-340-N)

⁵⁾ CYP2A6、2E1 及び 4A11 については本薬のみで検討された。CYP3A4/5 については、本薬では 4 種 (テストステロン、ミダゾラム、ニフェジピン及びアトルバスタチン)、nor-ナルデメジンについては 2 種 (テストステロン及びミダゾラム)の基質で検討された。

 $^{^{6)}}$ 以下の酵素の活性が指標とされた。CYP1A2:フェナセチン O -脱エチル酵素、CYP3A4:テストステロン G -水酸化酵素、UGT1A2:エストラジオール G -水砂ルクロニダーゼ、UGT1A6:アセトアミノフェン O -グルクロニダーゼ、UGT2B7:モルヒネ G -グルクロニダーゼ。

⁷⁾ ブプロピオン水酸化酵素の活性が指標とされた。

OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OAT1、OAT3、OCT2 及び BCRP の基質評価について、各種トランスポーター発現細胞及び BCRP ノックダウン細胞を用い、本薬(0.5 及び 2 $\mu mol/L$ 〈BCRP のみ $0.5 \sim 10$ $\mu mol/L$ 〉)が標準物質の輸送に与える影響について検討され、本薬はこれらのトランスポーターの基質ではないと判断された。

OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3 及び BCRP の阻害作用について、各種トランスポーター発現細胞を用いて、本薬(1 及び 5 μ mol/L〈BCRP のみ 5 μ mol/L〉)及び代謝物 nor-ナルデメジン(1 及び 20 nmol/L)が標準物質®の輸送に与える影響について検討された。本薬は OCT2 及び OAT3 の基質輸送をそれぞれ 30 %及び 41 %阻害したが、それ以外のトランスポーターは 15 %未満であった。代謝物 nor-ナルデメジンについては、OCT1 の基質輸送を 38 %阻害したが、それ以外のトランスポーターは 10 %未満であった。以上から、これらのトランスポーターに対し、本薬の臨床使用時に本薬及び nor-ナルデメジンの阻害作用を示す可能性は低いと申請者は説明している。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国内第I相単回投与試験(CTD 5.3.3.1-01: 試験番号 0824V9211 < 20■年 月~20■年 月>、以下「V9211試験」)

20 歳以上 40 歳未満の日本人健康成人男性(目標症例数 56 例:各用量で本薬群 6 例及びプラセボ群 2 例)を対象に、本薬単回経口投与時の安全性及び薬物動態を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ、本薬 $0.1 \, \text{mg}$ 、 $0.3 \, \text{mg}$ 、 $1 \, \text{mg}$ 、 $3 \, \text{mg}$ 、 $10 \, \text{mg}$ 、 $30 \, \text{mg}$ 又は $100 \, \text{mg}$ を空腹時に単回経口投与することとされた。

ランダムに割り付けられた 56 例(プラセボ群 14 例、本薬群 42 例)全例が安全性解析対象集団とされ、本薬が投与された 42 例全例が薬物動態解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象はプラセボ群 14.3% (2/14 例)、本薬 0.1 mg 群 33.3% (2/6 例)、3 mg 群 33.3% (2/6 例)、10 mg 群 33.3% (2/6 例)、30 mg 群 16.7% (1/6 例)及び 100 mg 群 33.3% (2/6 例)に認められ、副作用はプラセボ群 7.1% (1/14 例)、本薬 0.1 mg 群 33.3% (2/6 例)、10 mg 群 33.3% (2/6 例)、30 mg 群 16.7% (1/6 例)及び 100 mg 群 33.3% (2/6 例)に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用はなかった。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

薬物動態について、未変化体及び代謝物の血漿中薬物動態パラメータは表 18 のとおりであり、未変化体については AUC_{0-inf} 及び C_{max} は用量にほぼ比例して上昇した。主代謝物である nor-ナルデメジンの未変化体に対する AUC_{0-inf} の比率は $20\sim29$ %であり、用量依存的な変化は認められなかった。なお、代謝物のうち、ベンズアミジンは 3 mg 投与時まで血漿中には検出されなかった。

尿中排泄率の幾何平均値について、未変化体は $15.9\sim23.1$ %、nor-ナルデメジンは $0.2\sim0.4$ %、ナルデメジン 3-G は $0.3\sim0.4$ %であり、用量にかかわらずほぼ一定であった。ベンズアミジンは 0.1 mg 投与時は定量限界未満、 $0.3\sim100$ mg 投与時では $7.4\sim12.7$ %であり、用量にかかわらずほぼ一定であった。

24

OCT1 及び OCT2: メトホルミン、OAT1: パラアミノ馬尿酸、OAT3 及び BCRP: エストロン-3-硫酸。

⁸⁾ 本薬については、次の基質が標準物質とされた。OATP1B1 及び OAT3:エストロン-3-硫酸、OATP1B3:フルオ-3、OCT1 及び OCT2:メトホルミン、OAT1:パラアミノ馬尿酸、BCRP:プラゾシン。nor-ナルデメジンについては、次の基質が標準物質とされた。OATP1B1 及び OATP1B3:エストラジオール-17-β-D-グルクロニド、

AUC_{0-inf} C_{max} (ng/mL) t_{max}a) (h) 化合物 $t_{1/2}$ (h)

表 18 本薬単回経口投与時における未変化体及び代謝物の血漿中薬物動態パラメータ

投 与重	,_,,,,			(ng∙h/mL)	, ,
	未変化体	1.98 (30.9)	0.5 (0.5, 1.0)	11.60 (25.4)	8.3 (9.8)
0.1 mg	nor-ナルデメジン	0.09 (21.2)	3.5 (3.0, 5.0)	2.51 (43.9)	21.1 (35.0)
	ナルデメジン 3-G	0.09 (NC)	2.8 (1.5, 4.0)	NC	NC
	未変化体	4.47 (19.3)	0.5 (0.3, 0.5)	32.53 (16.5)	9.2 (20.4)
0.3 mg	nor-ナルデメジン	0.18 (42.0)	4.0 (3.0, 5.0)	5.94 (17.7)	23.2 (42.6)
	ナルデメジン 3-G	0.08 (35.0)	1.8 (1.0, 3.0)	0.84 (27.7)	6.4 (50.8)
	未変化体	16.2 (23.0)	0.5 (0.5, 1.0)	107.7 (7.9)	7.6 (10.9)
1 mg	nor-ナルデメジン	0.83 (34.3)	4.8 (3.5, 5.0)	21.39 (30.5)	16.6 (12.9)
	ナルデメジン 3-G	0.32 (38.5)	2.5 (1.5, 4.5)	3.13 (56.8)	6.1 (28.2)
	未変化体	52.2 (14.3)	0.5 (0.3, 1.5)	320.8 (15.3)	8.1 (14.6)
3 mg	nor-ナルデメジン	2.47 (33.7)	5.0 (3.5, 5.0)	82.96 (23.3)	26.9 (26.7)
	ナルデメジン 3-G	0.85 (33.3)	2.8 (1.0, 5.0)	8.12 (21.2)	6.7 (10.0)
	未変化体	217 (26.3)	0.5 (0.5, 1.0)	1135 (17.9)	6.6 (6.8)
10 mg	nor-ナルデメジン	9.74 (16.1)	4.0 (2.5, 5.0)	223.6 (23.3)	13.6 (15.3)
	ナルデメジン 3-G	2.86 (31.0)	1.8 (1.0, 3.0)	25.53 (25.5)	6.7 (8.6)
	未変化体	822 (39.8)	0.5 (0.5, 1.0)	3969 (24.6)	6.1 (5.2)
30 mg	nor-ナルデメジン	36.5 (26.3)	4.0 (3.0, 5.0)	842.5 (37.3)	14.6 (11.9)
	ナルデメジン 3-G	11.5 (45.7)	2.8 (1.5, 5.0)	104.9 (51.7)	5.5 (7.8)
	未変化体	2510 (23.7)	0.5 (0.5, 0.5)	13410 (16.0)	5.2 (3.9)
100 mg	nor-ナルデメジン	162 (17.5)	4.8 (4.5, 5.0)	3044 (22.6)	11.1 (10.4)
	ナルデメジン 3-G	41.5 (31.0)	3.5 (1.5, 5.0)	335.4 (35.6)	4.7 (4.7)
n=6、幾何	平均值(%幾何変動係	数)a) 中央値(最	小値, 最大値)NC:		<u>, , , , , , , , , , , , , , , , , , , </u>

6.2.2 国内第I相反復投与試験(CTD 5.3.3.1-02:試験番号 0917V9213 <20■年■月~20■年■月>、以 下「V9213試験」)

20 歳以上 40 歳未満の日本人健康成人男性(目標症例数 36 例:各用量でプラセボ群 3 例及び本薬群 9 例)を対象に、本薬反復経口投与時の安全性及び薬物動態を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二 重盲検並行群間比較試験が国内1施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ、本薬 3 mg、10 mg 又は 30 mg を空腹時に 1 日 1 回 10 日間反復経口投与す ることとされた。

ランダムに割り付けられた 36 例 (プラセボ群 9 例、本薬群 27 例) 全例が安全性解析対象集団とされ、 本薬が投与された27例全例が薬物動態解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象はプラセボ群 33.3 % (3/9 例)、本薬 3 mg 群 33.3 % (3/9 例)、10 mg 群 33.3% (3/9例) 及び 30 mg 群 33.3% (3/9例) に認められ、副作用はプラセボ群 11.1% (1/9例)、本薬 3 mg 群 22.2 % (2/9 例)、10 mg 群 11.1 % (1/9 例)及び 30 mg 群 22.2 % (2/9 例)に認められた。いず れかの群で 2 例以上に認められた有害事象は「下痢」 (プラセボ群 0 % (0/9 例) 、本薬 3 mg 群 22.2 % 〈2/9 例〉、10 mg 群 11.1 %〈1/9 例〉及び 30 mg 群 11.1 %〈1/9 例〉)であり、本薬群で認められた「下 痢」はいずれも副作用とされた。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められな かった。

薬物動態について、未変化体及び代謝物の血漿中薬物動態パラメータは表 19 のとおりであった。未変 化体について、血漿中濃度は2日以内に定常状態に達し、AUCo-及びCmax は用量にほぼ比例して上昇し た。 t_{max} の中央値はいずれの投与群でも $0.50\sim0.75$ 時間であり、反復投与による影響は認められなかっ た。主代謝物である nor-ナルデメジンの未変化体に対する AUC₀-, の比率は投与 10 日目において約 20 % であった。尿中排泄率の幾何平均値について、未変化体は15.3~19.7%、nor-ナルデメジンは0.2~0.5%、 ナルデメジン 3-G は 0.4~0.5%であり、反復投与による影響は認められなかった。尿中主要代謝物のべ ンズアミジンについては、投与1日目及び10日目尿中排泄率の幾何平均値はそれぞれ7.77~8.71%及び

本薬 投与量		化合物	C _{max} (ng/mL)	t _{max} a) (h)	AUC _{0-τ} (ng•h/mL)	t _{1/2} (h)
		未変化体	56.8 (29.3)	0.8 (0.3, 1.5)	343.7 (13.5)	_
	投与	nor-ナルデメジン	2.21 (30.7)	4.0 (4.0, 6.0)	36.19 (29.4)	_
	1日目	ナルデメジン 3-G	0.99 (41.6)	1.5 (1.0, 4.0)	9.16 (31.3)	_
2		ベンズアミジン	NC	NC c)	NC ^{c)}	_
3 mg		未変化体	73.8 (27.1)	0.5 (0.5, 1.0)	407.5 (16.8)	37.8 (27.8)
	投与	nor-ナルデメジン	4.21 (18.5)	4.0 (2.5, 5.0)	67.22 (22.3)	79.5 (27.4)
	10 日目	ナルデメジン 3-G	0.89 (37.6)	2.0 (1.0, 3.0)	8.64 (31.8)	7.2 (15.7)
		ベンズアミジン	0.33 (7.1)	12 (6.0, 12) d)	2.66 (80.3) d)	NC c)
		未変化体	177 (24.6)	0.8 (0.5, 4.0)	1094 (21.5)	_
	投与	nor-ナルデメジン	10.5 (32.4)	4.0 (4.0, 12)	156.2 (25.1)	_
	1日目	ナルデメジン 3-G	4.31 (26.3)	3.0 (1.5, 5.0)	33.90 (26.8)	_
10 ma		ベンズアミジン	0.48 (23.1)	12 (8.0, 24)	4.29 (103.2)	1
10 mg		未変化体	213 (30.8)	0.8 (0.5, 5.0)	1230 (14.0)	40.4 (50.5)
	投与	nor-ナルデメジン	17.6 (19.7)	3.0 (1.5, 5.0)	291.3 (19.6)	62.5 (34.7)
	10 日目	ナルデメジン 3-G	3.42 (28.4)	2.0 (1.5, 5.0)	32.38 (24.7)	7.2 (19.0)
		ベンズアミジン	1.00 (20.2)	12 (3.0, 24)	18.38 (22.5)	44.4 (268.5) e)
		未変化体	727 (26.7)	0.8 (0.5, 2.0)	3764 (13.7)	-
	投与	nor-ナルデメジン	33.9 (14.0)	4.0 (3.0, 12)	536.3 (10.7)	1
	1日目	ナルデメジン 3-G	12.7 (25.3)	2.5 (1.0, 4.0)	109.2 (35.6)	-
20		ベンズアミジン	1.16 (29.3)	24 (8.0, 24)	16.26 (39.8)	_
30 mg		未変化体	700 (24.2)	0.8 (0.5, 2.5)	3744 (9.1)	45.7 (18.2)
	投与	nor-ナルデメジン	49.6 (15.9)	4.0 (2.0, 5.0)	813.1 (17.8)	73.7 (18.2)
	10 日目	ナルデメジン 3-G	10.7 (16.9)	2.5 (1.0, 4.0)	92.31 (29.3)	7.8 (39.0)
		ベンズアミジン	3.01 (27.3)	8.0 (4.0, 12)	56.42 (29.6)	17.3 (24.8)

表 19 本薬反復経口投与時における未変化体及び代謝物の血漿中薬物動態パラメータ

n=9、NC: 算出せず -: 該当せず

18 歳以上 45 歳以下の外国人健康成人男性(目標症例数 12 例)を対象に、本薬の[14C]標識体を単回経口投与したときのマスバランスを検討する目的で、非盲検試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬の [14 C] 標識体 2 mg を空腹時に単回経口投与することとされた。なお、生体内においてオキサジアゾール環が開裂することが示されたため、本薬の [14 C] 標識体として [oxadiazole- 14 C] -ナルデメジン及び [carbonyl- 14 C] -ナルデメジンが用いられた。

本試験に組み入れられた12例全例が安全性及び薬物動態解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は [oxadiazole-¹⁴C] -ナルデメジン群の 66.7%(4/6 例)及び [carbonyl-¹⁴C] -ナルデメジン群の 66.7%(4/6 例)に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は表 20 のとおりであった。副作用は [oxadiazole-¹⁴C] -ナルデメジン群の 50.0%(3/6 例)及び [carbonyl-¹⁴C] -ナルデメジン群の 50.0%(3/6 例)に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用は「下痢」([oxadiazole-¹⁴C] -ナルデメジン群 33.3%〈2/6 例〉及び [carbonyl-¹⁴C] -ナルデメジン群 0%〈0/6 例〉)及び「便秘」([oxadiazole-¹⁴C] -ナルデメジン群 33.3%〈2/6 例〉及び [carbonyl-¹⁴C] -ナルデメジン群 0%〈0/6 例〉)であった。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

a) 幾何平均值(%幾何変動係数)、b) 中央値(最小値,最大値)、c) n=0 d) n=3 e) n=4

表 20 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象

) 40% (24) C = D10/27/	,,
	[oxadiazole- ¹⁴ C] -ナル デメジン群(6 例)	[carbonyl- ¹⁴ C] -ナル デメジン群(6 例)
	発現割合%	発現割合%
全体	66.7 (4)	66.7 (4)
下痢	50.0 (3)	16.7 (1)
悪心	0 (0)	50.0 (3)
嘔吐	0 (0)	50.0 (3)
鼻閉	16.7 (1)	33.3 (2)
咳嗽	0 (0)	33.3 (2)
便秘	33.3 (2)	0 (0)

MedDRA/J ver.13.0 発現割合% (発現例数)

マスバランスについて、 [oxadiazole-¹⁴C] -ナルデメジン群では投与 288 時間後までに投与放射能の 57.3%が尿中、34.8%が糞中へ排泄され、 [carbonyl-¹⁴C] -ナルデメジン群では投与 336 時間後までに投与放射能の 20.4%が尿中、64.3%が糞中へ排泄された。

血漿中には主に未変化体として存在した。血漿中代謝物の未変化体に対する AUC $_0$ -inf の比率は nor-ナルデメジンが 9.1~13.0%、ナルデメジン 3-G が 1.6~0.9%であった。その他の代謝物の血漿中濃度は観察終了時まで定量限界未満であった。

18 歳以上 50 歳以下の外国人健康成人(目標症例数 56 例)を対象に、本薬単回経口投与時の QT/QTc 間隔に対する影響を検討する目的で、プラセボ及び実薬対照無作為化二重盲検94 群 4 期クロスオーバー試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ、本薬 0.2 mg、1 mg 又は陽性対照であるモキシフロキサシン 400 mg を空腹時に単回経口投与することとされ、各期の休薬期間は 14 日間以上と設定された。

ランダムに割り付けられた 56 例全例が安全性解析対象集団とされ、このうち 53 例が薬物動態解析集団、55 例が薬力学的作用解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象はプラセボ群 15.2% (7/46 例)、本薬 $0.2 \,\mathrm{mg}$ 群 17.3% (9/52 例)、 $1 \,\mathrm{mg}$ 群 16.3% (8/49 例) 及びモキシフロキサシン群 10.2% (5/49 例)に認められた。副作用はプラセボ群 10.9% (5/46 例)、本薬 $0.2 \,\mathrm{mg}$ 群 5.8% (3/52 例)、 $1 \,\mathrm{mg}$ 群 10.2% (5/49 例)及びモキシフロキサシン群 6.1% (3/49 例)に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用は表 21 及び表 22 のとおりであった。死亡例及び重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象は認められなかった。

⁹⁾ 実薬 (モキシフロキサシン) は非盲検。

表 21 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象

	プラセボ群 (46 例)	本薬 0.2 mg 群 (52 例)	本薬 1 mg 群 (49 例)	モキシフロキサ シン群(49 例)
全体	15.2 (7)	17.3 (9)	16.3 (8)	10.2 (5)
腹痛	2.2 (1)	3.8 (2)	8.2 (4)	0 (0)
C-反応性 蛋白増加	0 (0)	3.8 (2)	4.1 (2)	0 (0)
悪心	2.2 (1)	0 (0)	4.1 (2)	2.0 (1)
下痢	4.3 (2)	3.8 (2)	2.0 (1)	0 (0)
頭痛	2.2 (1)	3.8 (2)	2.0 (1)	0 (0)
嘔吐	2.2 (1)	0 (0)	0 (0)	4.1 (2)

MedDRA/J ver.16.0 発現割合% (発現例数)

表 22 いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用

	プラセボ群	本薬 0.2 mg 群	本薬 1 mg 群	モキシフロキサ
	(46 例)	(52例)	(49 例)	シン群(49 例)
全体	10.9 (5)	5.8 (3)	10.2 (5)	6.1 (3)
腹痛	2.2 (1)	3.8 (2)	8.2 (4)	0 (0)
悪心	2.2 (1)	0 (0)	4.1 (2)	2.0 (1)
下痢	4.3 (2)	3.8 (2)	2.0 (1)	0 (0)
嘔吐	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.1 (2)

MedDRA/J ver.16.0 発現割合% (発現例数)

QTcF のベースラインからの変化量のプラセボ群との差($\Delta\Delta$ QTcF)の最大値 [90%信頼区間] は、本薬 0.2 mg 群で投与 4 時間後に 1.3 [-0.6, 3.2] ms 及び 1 mg 群で投与 2 時間後に 0.6 [-1.4, 2.5] ms となり、いずれの 90%信頼区間の上限値も 10 ms を下回ったことから陰性と判断された。なお、モキシフロキサシン群では、 $\Delta\Delta$ QTcF は投与 4 時間後に最大値(12.6 [10.7, 14.5] ms)となり、90%信頼区間の下限値が 5 ms を上回ったことから、分析感度を有すると判断された。

本薬の薬物動態について、未変化体の血漿中薬物動態パラメータは、0.2 mg 投与時で C_{max} (幾何平均値 [95%信頼区間) は 2.4 [2.2, 2.6] ng/mL、AUC_{0-inf}は 20.1 [18.9, 21.4] ng・h/mL、1 mg 投与時で C_{max} (幾何平均値 [95%信頼区間]) は 11.9 [10.9, 13.0] ng/mL、AUC_{0-inf}は 103.1 [96.7, 109.9] ng・h/mL であった。

6.2.5 海外第I相試験(肝機能障害の影響)(CTD 5.3.3.3-02: 試験番号 1402V921C < 20 年月~20 年 月~20 年 月~、以下「V921C試験」)

20歳以上70歳以下の肝機能正常者、並びに軽度(Child-Pugh スコア A)及び中等度(同 B)の肝機能障害を有する外国人患者(目標症例数24例:各群8例¹⁰⁾を対象に、本薬単回経口投与時に肝機能障害が薬物動態へ及ぼす影響を検討する目的で、非盲検並行群間比較試験が海外3施設で実施された。

用法・用量は、本薬 0.2 mg を空腹時に単回経口投与することとされた。

本試験に組み入れられた24例(各群8例)全例が安全性及び薬物動態解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は肝機能正常群 12.5% (1/8 例)、軽度障害群 37.5% (3/8 例)及び中等度障害群 50.0% (4/8 例)に認められ、いずれも副作用とされた。2 例以上に認められた有害事象は「下痢」 (肝機能正常群 0% 〈0/8 例〉、軽度障害群 25.0% 〈2/8 例〉及び中等度障害群 12.5% 〈1/8 例〉)及び「傾眠」 (肝機能正常群及び軽度障害群 0% 〈0/8 例〉並びに中等度障害群 25.0% 〈2/8 例〉)であった。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータについて、Cmax 及び AUC0-inf の肝機能正常群に対する軽度

 $^{^{10)}}$ 肝機能正常者については、中等度肝機能障害を有する患者と年齢(± 10 歳)、性別及び BMI(± 20 %)を対応させた。

障害群及び中等度障害群の幾何平均値の比は表 23 のとおりであり、肝機能障害に伴い曝露量が増加する傾向は認められなかった。

325							
	本薬 0.2 mg 投与時						
	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)					
健康成人	2.71 (26.3)	23.61 (22.8)					
軽度肝機能障害患者	2.44 (47.4)	19.56 (35.9)					
幾何平均値比 [90 %信頼区間] a)	0.90 [0.69, 1.18]	0.83 [0.66, 1.04]					
中等度肝機能障害患者	2.93 (16.8)	24.82 (21.8)					
幾何平均値比 [90 %信頼区間] b)	1.08 [0.82, 1.41]	1.05 [0.83, 1.33]					

表 23 健康成人及び肝機能障害患者における未変化体の薬物動能パラメータ

- n=8、幾何平均值(%幾何変動係数)
- a) 軽度肝機能障害患者の C_{max} 又は AUC_{0-inf}/健康成人の C_{max} 又は AUC_{0-inf}
- b) 中等度肝機能障害患者の C_{max} 又は AUC_{0-inf}/健康成人の C_{max} 又は AUC_{0-inf}

血漿中本薬代謝物の薬物動態パラメータについて、nor-ナルデメジン及びナルデメジン 3-G は、肝機能障害による差異は認められなかった。ナルデメジン 6-G 及びベンズアミジンはいずれの群でも定量下限値未満であった。

6.2.6 海外第I相試験(腎機能障害の影響)(CTD 5.3.3.3-01: 試験番号 1401V921B < 20 年 月~20 年 月~、以下「V921B試験」)

20歳以上75歳以下の外国人腎機能正常者(Clcr:90 mL/min以上)、軽度(eGFR:60以上90 mL/min/1.73m²未満)、中等度(eGFR:30以上60 mL/min/1.73m²未満)及び高度(eGFR:30 mL/min/1.73m²未満、血液透析を要さない末期腎不全患者を含む)の腎機能障害を有する外国人患者並びに血液透析を要する外国人末期腎不全患者(目標症例数36~40例:高度腎機能障害患者群4~8例、その他の群各8例¹¹⁾を対象に、本薬単回経口投与時に腎機能障害が薬物動態へ及ぼす影響を検討する目的で、非盲検並行群間比較試験が海外3施設で実施された。

用法・用量は、腎機能正常群、軽度障害群、中等度障害群及び高度障害群では本薬 0.2 mg を空腹時に 単回経口投与することとされ、血液透析を要する末期腎不全患者群では 1 日目の血液透析終了 1~2 時間後及び 15 日目の血液透析開始 2 時間前に本薬 0.2 mg を空腹時に経口投与することとされた。

本試験に組み入れられた 41 例 (腎機能正常群 9 例、軽度障害群 9 例、中等度障害群 9 例、高度障害群 6 例及び末期腎不全群 8 例) 全例が安全性解析集団とされ、除外基準 (胆嚢切除歴) に抵触した 2 例 (軽度障害群及び中等度障害群各 1 例) 及び除外基準に抵触した中等度障害患者 1 例と患者背景を対応させた腎機能正常者 (腎機能正常群 1 例) を除いた 38 例が薬物動態解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は腎機能正常群 44.4%(4/9 例)、軽度障害群 44.4%(4/9 例)、中等度障害群 33.3%(3/9 例)、高度障害群 50.0%(3/6 例)及び末期腎不全群 50.0%(4/8 例)に認められ、副作用は腎機能正常群 22.2%(2/9 例)、軽度障害群 22.2%(2/9 例)、中等度障害群 33.3%(3/9 例)、高度障害群 33.3%(2/6 例)及び末期腎不全群 50.0%(4/8 例)に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は「悪心」(腎機能正常群 0%〈0/9 例〉、軽度障害群 11.1%〈1/9 例〉、中等度障害群 11.1%〈1/9 例〉、高度障害群 0%〈0/6 例〉及び末期腎不全群 25.0%〈2/8 例〉)及び「頭痛」(腎機能正常群 33.3%〈3/9 例〉、軽度障害群 11.1%〈1/9 例〉、中等度障害群 0%〈0/6 例〉及び末期腎不全群 12.5%〈1/8 例〉)であり、腎機能正常群の「頭痛」1 例以外は副作用とされた。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

¹¹⁾ 腎機能正常者については、中等度腎機能障害を有する患者と年齢(±10歳)、性別及びBMI(±20%)を対応させた。

未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-inf} について、各腎機能障害群の腎機能正常群に対する幾何平均値の比(各 腎機能障害群/腎機能正常群比)は表 24 のとおりであった。

表 24 健康成人及び腎機能障害患者における未変化体の薬物動態パラメータ

	本薬 0.2 mg 投与時		
	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	
健康成人	3.39 (20.7)	23.55 (18.9)	
軽度腎機能障害患者	3.01 (23.7)	25.35 (24.6)	
幾何平均値比 [90 %信頼区間] a)	0.89 [0.74, 1.07]	1.08 [0.90, 1.28]	
中等度腎機能障害患者	2.56 (25.5)	24.97 (23.6)	
幾何平均値比 [90 %信頼区間] b)	0.75 [0.63, 0.91]	1.06 [0.89, 1.26]	
高度腎機能障害患者 [©]	2.76 (13.4)	32.44 (18.1)	
幾何平均値比 [90 %信頼区間] d)	0.81 [0.66, 1.00]	1.38 [1.14, 1.67]	
末期腎不全患者血液透析後 ⁶⁾ 投与	2.81 (24.8)	19.49 (17.9)	
末期腎不全患者血液透析前 1 投与	2.23 (26.5)	18.63 (26.1)	
幾何平均値比 [90 %信頼区間] g)	0.83 [0.69, 1.00]	0.83 [0.69, 0.99]	

- n=8、幾何平均值(%幾何変動係数)
- a) 軽度腎機能障害患者の C_{max} 又は AUC_{0-inf}/健康成人の C_{max} 又は AUC_{0-inf}
- b) 中等度腎機能障害患者の C_{max} 又は AUC_{0-inf}/健康成人の C_{max} 又は AUC_{0-inf}
- c) n=6
- d)高度腎機能障害患者の C_{max} 又は AUC_{0-inf}/健康成人の C_{max} 又は AUC_{0-inf}
- e) 血液透析終了 1~2 時間後に投与
- f) 血液透析開始2時間後に投与
- g) 末期腎不全患者に血液透析終了 1~2 時間後に投与した際の C_{max} 又は AUC_{0-inf}/健康成人の C_{max} 又は AUC_{0-inf}

血漿中本薬代謝物の薬物動態パラメータについて、nor-ナルデメジンについては、 C_{max} は腎機能障害による差異は認められなかったが、 AUC_{0-last} は高度障害群で約 1.68 倍、末期腎不全群では腎機能正常群の約 2.80 倍となった。ベンズアミジンはいずれの群でも定量下限値未満であった。

6.2.7 海外第I相試験 (P-gp阻害薬、CYP3A誘導薬及びCYP3A阻害薬との薬物相互作用試験) (CTD 5.3.3.4-01~03:試験番号 1202V9218 < 20mm年 月~20mm年 月~、以下「V9218試験」、1403V921D < 20mm年 月~20mm年 月~20mm年 月~20mm年 月~、以下「V921D試験」、1502V921E < 20mm年 月~20mm年 月~、以下「V921E 試験」)

外国人健康成人を対象に、シクロスポリン(P-gp 阻害薬)、リファンピシン(CYP3A 誘導薬)、イトラコナゾール及びフルコナゾール(CYP3A 阻害薬)が本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、海外第 I 相試験 3 試験(V9218、V921D 及び V921E 試験)が実施された。

本薬の薬物動態パラメータは表 25 のとおりであった。

表 25 各被験薬を併用時の未変化体の血漿中薬物動態パラメータ

			1	// 水及旧件 // 皿来 丁ラ	141743712.	
試験番号	本薬の 用量	併用薬 (経口投与)	例数		C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)
				非併用時	4.86 (14.5)	38.94 (17.3)
V9218 試験 ^{a)}	0.4 mg	シクロスポリン	13	併用時	7.03 (25.0)	69.55 (19.2)
V 9210 pAugy,	0.4 mg	600 mg	13	幾何平均値比 [90 %信頼区間] ^{b)}	1.45 [1.27, 1.66]	1.78 [1.57, 2.02]
				非併用時	2.72 (25.7)	21.77 (19.2)
V921D 試験 ^{c)}	0.2 mg	リファンピシン 600 mg	14	併用時	1.68 (21.1)	3.70 (16.0)
V 921D 武殿	0.2 mg		14	幾何平均値比 [90 %信頼区間] ^{d)}	0.62 [0.55, 0.70]	0.17 [0.15, 0.19]
		.2 mg イトラコナゾー ル 200 mg ^{e)}	14	非併用時	3.56 (38.2)	26.98 (37.7)
	0.2 mg			併用時	4.00 (20.2)	78.64 (35.3)
	0.2 mg			幾何平均値比 [90 %信頼区間] ^①	1.12 [0.97, 1.30]	2.91 [2.64, 3.22]
V921E 試験				非併用時	3.48 (23.7)	27.18 (16.5)
	0.2 mg	フルコナゾール	14	併用時	4.81 (16.1)	51.60 (13.5)
	0.2 mg	0.2 mg 200 mg ^{g)}		幾何平均値比 [90 %信頼区間] ^{h)}	1.38 [1.23, 1.55]	1.90 [1.80, 2.00]

幾何平均值(%幾何変動係数)

- a) 第 I 期又は第 II 期に本薬 0.4 mg を単回経口投与、第 II 期又は I 期に本薬 0.4 mg 及びシクロスポリン 600 mg を単回併用投与した
- b) シクロスポリン併用時の C_{max} 又は AUC_{0-inf}/シクロスポリン非併用時の C_{max} 又は AUC_{0-inf}
- c) 1日目に本薬 $0.2\,\mathrm{mg}$ を単回投与、 $4\sim20\,\mathrm{H}$ 目はリファンピシン $600\,\mathrm{mg}$ を 1 日 1 回反復投与、18 日目に本薬 $0.2\,\mathrm{mg}$ を単回併用投与
- d) リファンピシン併用時の C_{max} 又は AUC_{0-inf}/リファンピシン非併用時の C_{max} 又は AUC_{0-inf}/
- e) 1日目に本薬 0.2 mg を単回投与、5日目にイトラコナゾール 200 mg を 1日 2回投与、6~11日目はイトラコナゾール 200 mg を 1日 1回反復投与、9日目に本薬 0.2 mg を単回併用投与
- f) イトラコナゾール併用時の C_{max} 又は \overline{AUC}_{0-inf} / イトラコナゾール非併用時の C_{max} 又は \overline{AUC}_{0-inf}
- g) 1日目に本薬 0.2 mg を単回投与、5日目にフルコナゾール 400 mg を 1日1回投与、6~11日目はフルコナゾール 200 mg を 1日 1回反復投与、9日目に本薬 0.2 mg を単回併用投与
- h) フルコナゾール併用時の C_{max} 又は AUC_{0-inf}/フルコナゾール非併用時の C_{max} 又は AUC_{0-inf}/

6.2.8 がん患者を対象とした日韓共同第II相試験 (CTD 5.3.5.1-01: 試験番号 1108V9222 <20■年月~20■年■月>、以下「V9222試験」)

試験の概略は7.1の項参照。

18 歳以上の OIC を有する日本人及び韓国人がん患者(表 36)(目標症例数 212 例:各群 53 例)を対象に、本薬初回投与時の薬物動態が検討された。

ランダムに割り付けられた 227 例(プラセボ群 57 例、本薬 0.1 mg 群 56 例、0.2 mg 群 58 例、0.4 mg 群 56 例)のうち、38 例(0.1 mg 群 10 例、0.2 mg 群 16 例及び 0.4 mg 群 12 例〈いずれも日本人〉)が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態パラメータは表26のとおりであった。

表 26 OIC を有する日本人がん患者における未変化体の血漿中薬物動態パラメータ

本薬 投与量	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} a) (h)	AUC _{0-inf} (ng • h/mL)	t _{1/2} (h)
0.1 mg	10	1.32 (34.0)	1.93 (1.00, 7.92)	12.29 (28.8) b)	8.96 (37.0) c)
0.2 mg	16	2.02 (31.4)	2.00 (0.96, 11.50)	23.79 (19.7) ^{c)}	9.53 (19.7) ^{d)}
0.4 mg	12	4.80 (36.9)	1.92 (0.92, 7.64)	42.20 (26.4) b)	10.1 (19.9) ^{e)}

幾何平均值(%幾何変動係数)

a) 中央値 (最小値, 最大値)、b) n=4、c) n=8、d) n=13、e) n=10

6.2.9 非がん性慢性疼痛患者を対象とした海外第II相試験 (CTD 5.3.5.1-04 〈参考〉: 試験番号 1107V9221 <2011年8月~2012年8月>、以下「V9221試験」)

18 歳以上の OIC を有する外国人非がん性慢性疼痛患者¹²⁾ (目標症例数 240 例: 各群 60 例) を対象に、本薬の安全性及び薬物動態等を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が海外 55 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ、本薬 0.1、0.2 又は 0.4 mg を 1 日 1 回 28 日間経口投与することとされた。 ランダムに割り付けられた 244 例 (各群 61 例) のうち、治験薬が投与されなかった 1 例 (本薬 0.2 mg 群) を除く 243 例 (プラセボ群 61 例、本薬 0.1 mg 群 61 例、0.2 mg 群 60 例、0.4 mg 群 61 例)が安全性 解析集団とされ、本薬が投与された患者のうち 28 例 (0.1 mg 群 9 例、0.2 mg 群 9 例及び 0.4 mg 群 10 例)が薬物動熊解析対象集団とされた。

薬物動態パラメータは表27のとおりであった。

表 27 OIC を有する外国人非がん性慢性疼痛患者における未変化体の血漿中薬物動態パラメータ

	本薬 投与量	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) a)	AUC _{0-τ} (ng • h/mL)	t _{1/2} (h)
	0.1 mg	9	0.99 (41.1)	1.00 (0.97, 2.27)	8.49 (24.5) b)	8.38 (19.9) b)
1日目	0.2 mg	9	1.89 (48.2)	1.03 (0.97, 4.02)	15.95 (42.6) c)	8.47 (35.9) d)
	0.4 mg	10	3.67 (41.3)	1.03 (0.95, 4.00)	30.58 (26.9) d)	8.04 (14.4) e)
	0.1 mg	4	1.15 (25.8)	1.03 (1.00, 1.97)	9.68 (33.7) ^{f)}	8.64 (16.4) f)
28 日目	0.2 mg	4	2.00 (22.7)	1.00 (1.00, 1.03)	16.94 (46.6)	7.11 (28.7)
	0.4 mg	4	4.03 (32.3)	1.00 (1.00, 1.08)	31.72 (11.4) ^{f)}	10.8 (31.5) ^{f)}

幾何平均值(%幾何変動係数)

a) 中央値(最小値, 最大値)、b) n=6、c) n=8、d) n=7、e) n=5、f) n=3

安全性については、有害事象はプラセボ群 50.8%(31/61 例)、本薬 0.1 mg 群 41.0%(25/61 例)、0.2 mg 群 50.0%(30/60 例)及び 0.4 mg 群 55.7%(34/61 例)に認められた。副作用はプラセボ群 16.4%(11/61 例)、本薬 0.1 mg 群 16.4%(10/61 例)、0.2 mg 群 25.0%(15/60 例)及び 0.4 mg 群 39.3%(24/61 例)に認められた。いずれかの群で 5.0%以上に認められた有害事象及び副作用は表 28 及び表 29 のとおりであった。

表 28 いずれかの群で 5.0 %以上に認められた有害事象

	プラセボ群	本薬 0.1 mg 群	本薬 0.2 mg 群	本薬 0.4 mg 群
	(61 例)	(61 例)	(60 例)	(61例)
全体	50.8 (31)	41.0 (25)	50.0 (30)	55.7 (34)
下痢	4.9 (3)	4.9 (3)	5.0 (3)	18.0 (11)
腹痛	1.6 (1)	4.9 (3)	8.3 (5)	14.8 (9)
尿路感染	1.6 (1)	1.6 (1)	5.0 (3)	6.6 (4)
上腹部痛	0 (0)	1.6 (1)	3.3 (2)	6.6 (4)
悪心	1.6 (1)	1.6 (1)	6.7 (4)	4.9 (3)
鼓腸	3.3 (2)	4.9 (3)	5.0 (3)	3.3 (2)
関節痛	6.6 (4)	1.6 (1)	1.7 (1)	1.6 (1)
背部痛	6.6 (4)	1.6 (1)	0 (0)	1.6 (1)

MedDRA ver.13.1 発現割合% (発現例数)

¹²⁾ 以下の選択基準を満たす患者

[・]オピオイドを3カ月以上使用しており、経口モルヒネ換算30 mg/日以上のオピオイドによる治療を1カ月以上安定的に受けている患者。

[・]治療期開始前2週間での、1週間あたりのSBM回数が3回未満、かつ排便時の症状(排便時のいきみ、残便感、兎糞状便又は硬便)のいずれか1つ以上が25%以上の排便でみられる患者。

表 29 いずれかの群で 5.0 %以上に認められた副作用

	プラセボ群 (61 例)	本薬 0.1 mg 群 (61 例)	本薬 0.2 mg 群 (60 例)	本薬 0.4 mg 群 (61 例)
全体	16.4 (10)	16.4 (10)	25.0 (15)	39.3 (24)
腹痛	1.6 (1)	3.3 (2)	8.3 (5)	14.8 (9)
下痢	3.3 (2)	1.6 (1)	3.3 (2)	14.8 (9)
悪心	0 (0)	1.6 (1)	6.7 (4)	4.9 (3)
鼓腸	3.3 (2)	4.9 (3)	5.0 (3)	3.3 (2)

MedDRA ver.13.1 発現割合% (発現例数)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は本薬 $0.1\,\mathrm{mg}$ 群 $3.3\,\%$ ($2/61\,\mathrm{M}$: 「胸痛」及び「虫垂炎」各 $1\,\mathrm{M}$ 例)及び $0.4\,\mathrm{mg}$ 群 $1.6\,\%$ ($1/61\,\mathrm{M}$: 「左室機能不全」)に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。このうち本薬 $0.1\,\mathrm{mg}$ 群の「胸痛」 $1\,\mathrm{M}$ は投与中止に至った。

6.2.10 モルヒネ硫酸塩と併用時の薬物動態について検討した試験 (CTD 5.3.5.4-01 〈参考〉 試験番号 V9216 <20■年■月~20■年■月>)

18歳以上55歳以下の外国人健康成人男女(目標症例数80例:各群20例)を対象に、本薬がモルヒネ硫酸塩の薬物動態に及ぼす影響、本薬及びモルヒネ硫酸塩併用時の安全性等を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が海外2施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ、本薬 0.1、1 又は $10 \, \text{mg}$ を単回経口投与し、1 時間後にモルヒネ硫酸塩 $0.1 \sim 0.3 \, \text{mg/kg}$ を $20 \, \text{分以上かけて静脈内投与することとされた}$ 。

ランダムに割り付けられた 80 例全例 (各群 20 例) が安全性解析対象集団とされ、本薬が投与された 60 例全例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態パラメータは表30のとおりであった。

表 30 本薬とモルヒネ硫酸塩を併用投与した際の血漿中薬物動態パラメータ

				- 1947 1944 - 1944 - 1947	
	本薬 投与量	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) a)	AUC _{0-t} (ng • h/mL)
	0.1 mg	20	1.15 (23.9)	0.97 (0.50, 1.52)	5.18 (18.5)
本薬未変化体	1 mg	20	10.2 (22.7)	0.97 (0.50, 1.68)	50.6 (11.3)
	10 mg	20	102 (35.8)	1.50 (0.53, 6.00)	503 (34.0)
	0.1 mg	2	0.16 (NC)	8.73 (8.47, 9.00)	0.23 (NC)
nor-ナルデメジン	1 mg	20	0.67 (34.3)	6.00 (4.00, 9.00)	4.48 (32.3)
	10 mg	20	7.16 (40.3)	6.00 (3.00, 9.03)	47.3 (43.7)
	0.1 mg	11	235 (61.7)	0.30 (0.30, 0.38)	239 (52.7)
モルヒネ未変化体	1 mg	10	192 (47.6)	0.30 (0.30, 0.50)	208 (53.7)
	10 mg	10	219 (43.3)	0.30 (0.30, 0.50)	204 (44.5)
	0.1 mg	20	46 (62.6)	0.50 (0.50, 4.00)	216 (47.2) b)
モルヒネ-6- グルクロナイド	1 mg	20	38 (49.9)	0.50 (0.50, 4.10)	187 (40.8) b)
2N2 H17 T F	10 mg	20	48 (26.8)	0.50 (0.50, 4.00)	215 (27.9)
モルヒネ-3- グルクロナイド	0.1 mg	20	315 (58.5)	0.50 (0.50, 0.57)	1414 (45.2) b)
	1 mg	20	270 (44.8)	0.50 (0.30, 0.50)	1234 (35.7) b)
	10 mg	20	332 (25.7)	0.50 (0.50, 0.57)	1396 (27.9)

幾何平均值(%幾何変動係数)

a) 中央値(最小値,最大値)、b) n=19、

安全性については、有害事象はいずれの群でも全例に認められ、多く認められた有害事象は「嘔吐」、「多汗症」、「掻痒症」、「熱感」及び「潮紅」であった。これらの事象はモルヒネ硫酸塩により誘発されたものと考えられた。副作用はプラセボ群 10.0% (2/20例)、本薬 $0.1 \,\mathrm{mg}$ 群 30.0% (6/20例)、1 mg 群 40.0% (8/20例) 及び $10 \,\mathrm{mg}$ 群 50.0% (10/20例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用は表 31 のとおりであった。

表 31 いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用

24-07 1 3 4 010 1- HI 4 - 545/					
	プラセボ群 (20 例)	本薬 0.1 mg 群 (20 例)	本薬 1 mg 群 (20 例)	本薬 10 mg 群 (20 例)	
全体	10.0 (2)	30.0 (6)	40.0 (8)	50.0 (10)	
頭痛	5.0 (1)	25.0 (5)	30.0 (6)	25.0 (5)	
下痢	0 (0)	0 (0)	0 (0)	15.0 (3)	
上腹部痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	10.0 (2)	
排尿躊躇	5.0 (1)	0 (0)	10.0 (2)	0 (0)	

MedDRA ver.14.0 発現割合% (発現例数)

死亡例、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

以上の結果より、モルヒネ及びモルヒネ代謝物の AUC_{0-t} 及び C_{max} は本薬全ての用量群間で同様の値であり、本薬は $0.1\sim10\,mg$ の用量範囲においてモルヒネの薬物動態に影響を与えないと申請者は説明している。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 食事の影響について

申請者は、本薬の薬物動態に食事が及ぼす影響について、以下のように説明している。

外国人健康成人対象の V921A 試験(6.1.1 参照)において、本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。本薬を食後に投与した場合、 C_{max} は空腹時投与と比較して約 35 %減少し、 t_{max} は空腹時投与の 0.75 時間から 2.50 時間に延長したことから、食事摂取による吸収の遅延が示唆された。一方、 AUC_{0-inf} については食事の有無による影響は認められなかった。また、日韓共同第 II 相試験(V9222 試験)及び 国内第 III 相試験(V9236、V9237、V9238 及び V9239 試験)では、本薬は食事の摂取の有無に関わらず 投与され、有効性及び安全性に特段の問題は認められなかったことから、外国人健康成人対象の V921A 試験で観察された食事の摂取による C_{max} 及び t_{max} の変化は、臨床上大きな影響は及ぼさないと考えられる。したがって、本薬は食事の摂取の有無にかかわらず投与できると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

6.R.2 腎機能障害患者に対する本薬投与について

申請者は、腎機能障害患者における本薬投与時の薬物動態について、以下のように説明している。

腎機能障害による影響について、V921B 試験においては高度の腎機能障害患者で本薬の AUCo_{inf} は腎機能正常者と比較して約1.38 倍に上昇したが、腎機能正常者と比較して、腎機能障害患者において有害事象の発現割合が上昇する傾向はみられなかったことから、高度の腎機能障害患者において本薬の安全性上のリスクが上昇する可能性は低いと考える。また、がん患者対象日韓共同第 II 相試験 (V9222 試験)において、本薬 0.4 mg 群での本薬の曝露量は 0.2 mg 群の約 2 倍の上昇が認められているが、有害事象の発現は 0.2 mg 投与群と比較して大きな差異は認められなかったことから、2 倍程度曝露が上昇した場合でも安全性に問題が生じる可能性は低いと考えられる。以上より、現時点では、高度の腎機能障害患者について、添付文書で特に注意喚起をする必要はないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

6.R.3 薬物相互作用について

申請者は、本薬の薬物相互作用について以下のように説明した。

CYP3A4 阻害剤(イトラコナゾール等)及び誘導剤(リファンピシン)との相互作用については、海外薬物相互作用試験(V9218、V921D及び V921E試験)においてそれぞれの相互作用が認められたことから(6.2.7参照)、添付文書で注意喚起する予定である。

P-gp の阻害を介した薬物相互作用については、海外薬物相互作用試験(V9218 試験)で本薬と P-gp 阻害薬であるシクロスポリンを併用した際の薬物動態学的相互作用を検討した結果、シクロスポリン併用により、本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-inf} は本薬単独経口投与時と比較してそれぞれ 1.45 倍及び 1.78 倍に増大したものの、P-gp 阻害薬の併用の有無による有害事象の発現割合に大きな差はみられなかった (6.2.7 参照)。

また、国内外の臨床試験において、患者背景因子として P-gp 阻害薬の併用が安全性に及ぼす影響を検討した結果は表 32 のとおりであった。

衣 52 F-gp 阻音楽の				
	P-gp 阻害薬併用あり	P-gp 阻害薬併用なし		
がん患者対象比較対照試験 (V9222、V9236)の併合	54.5 %(6/11 例) (プラセボ併合群: 33.3 %〈1/3 例〉)	67.4 %(97/144 例) (プラセボ併合群: 50.3 %〈75/149 例〉)		
がん患者対象継続投与試験 (V9237)	71.4 %(5/7 例)	80.6 %(100/124 例)		
非がん性慢性疼痛患者対象非対照試 験(V9238、V9239)の併合	100 %(7/7 例)	87.0 %(40/46 例)		
非がん性慢性疼痛患者対象比較対照 試験(V9231、V9232、V9235)の併 合 a)	66.7 %(72/108 例) (プラセボ併合群: 61.0 %〈64/105 例〉)	43.9 %(451/1,027 例) (プラセボ併合群: 43.1 %〈446/1,036 例〉)		
	(V9222、V9236) の併合 がん患者対象継続投与試験 (V9237) 非がん性慢性疼痛患者対象非対照試 験(V9238、V9239) の併合 非がん性慢性疼痛患者対象比較対照 試験(V9231、V9232、V9235) の併	がん患者対象比較対照試験 (V9222、V9236)の併合 がん患者対象継続投与試験 (V9237) 非がん性慢性疼痛患者対象非対照試験 (V9238、V9239)の併合 非がん性慢性疼痛患者対象比較対照 試験(V9231、V9232、V9235)の併		

表 32 P-gp 阻害薬の併用有無別の有害事象発現頻度

国内試験では P-gp 阻害薬が併用された患者数が少なく、厳密な比較はできなかったが、プラセボ群の有害事象の発現割合と同様の傾向であることから、P-gp 阻害薬の併用の有無により有害事象の発現割合に大きな差はないと考える。また、海外試験でも P-gp 阻害薬が併用された患者において有害事象の発現割合がやや高いものの、プラセボ群における P-gp 阻害薬の併用の有無による有害事象の発現割合と比べ、問題となる傾向は認められていないと考える。以上より、現時点では本薬と P-gp 阻害薬との薬物相互作用について、添付文書で注意喚起する必要はないと考える。

機構は、臨床試験でP-gp 阻害薬と本薬を併用した患者において現時点で安全性上の懸念は特段認められていないものの、海外薬物相互作用試験(V9218 試験)で C_{max} 及び AUC_{0-inf} の増加が認められていること等から、その旨添付文書において注意喚起する必要があると考える。注意喚起の必要性については専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

評価資料として、オピオイド投与に伴う便秘を有する患者を対象とした日韓共同第 II 相試験 1 試験、国内第 III 相試験 4 試験が提出された(表 33)。第 II 相試験及び第 III 相試験における主な評価項目の定義及びブリストル便形状スケール(BSS)を表 34 及び表 35 に示した。

a) 投与 12 週後までのデータ

表 33 有効性及び安全性に関する評価資料の概略

相	試験番号	対象患者	試験デザイン	試験期間	群(投与例数)	有効性評価項目
第Ⅱ相	V9222 試験	がん患者	二重盲検 並行群間比較	14 日間	プラセボ(56 例) 本薬 0.1 mg(56 例) 本薬 0.2 mg(58 例) 本薬 0.4 mg(56 例)	治療期 2 週間における 1 週間あたりの SBM 回数のベースラインからの変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) プラセボ: 1.50±0.68 本薬 0.1 mg: 3.43±0.69 本薬 0.2 mg: 4.75±0.67 本薬 0.4 mg: 7.29±0.68
第Ⅲ相	V9236 試験	がん患者	二重盲検 並行群間比較	14 日間	プラセボ(96 例) 本薬 0.2 mg(97 例)	治療期 2 週間における SBM レスポンダー率 プラセボ:34.4 % 本薬 0.2 mg:71.1 %
第Ⅲ相	V9237 試験	がん患者	非盲検非対照	12 週間	本薬 0.2 mg(131 例)	最終観測時の PAC-SYM スコアの変化量(平 均値±標準偏差) 本薬 0.2 mg: -0.42±0.54 最終観測時の PAC-QOL スコアの変化量(平 均値±標準偏差) 本薬 0.2 mg: -0.40±0.56
第Ⅲ相	V9238 試験	非がん性慢性 疼痛患者	非盲検非対照	48 週間	本薬 0.2 mg(43 例)	治療期最初の2週間におけるSBM レスポン ダー率 本薬0.2 mg:81.0 %
第Ⅲ相	V9239 試験	非がん性慢性 疼痛患者	非盲検非対照	48 週間	本薬 0.2 mg(10 例)	治療期最初の2週間におけるSBM レスポン ダー率 本薬0.2 mg:90.0 %

表 34 主な有効性の評価項目及び評価方法

	衣 34 土な有効性の計画を自及い計画力伝
SBM	レスキュー緩下剤投与後 24 時間以内の排便を除く排便
1週間あたりの SBM 回数	7×(観測期間中の総 SBM 回数)/(観測日数)
SBM レスポンダー率	1 週間あたりの SBM 回数が 3 回以上かつ SBM 回数のベースラインからの変化量が 1 以上に該
SBMレスポング・平	当する患者割合
SBM 回数のベースライン	(治療期2週間における1週間あたりの SBM 回数)―(本登録前 14 日間における1週間あたり
からの変化量	の SBM 回数)
CSBM	残便感を伴わない SBM
CSBM レスポンダー率	1週間あたりの CSBM 回数が3回以上かつ CSBM 回数のベースラインからの変化量が1以上に
CSBM VANO9 =	該当する患者割合
	過去 2 週間の便秘に伴う腹部症状、直腸症状及び排便症状の 3 ドメイン 12 項目の症状について、
PAC-SYM	患者がそれぞれ以下の5段階で評価した。
	0:全然ない、1:軽い、2:まあまあ、3:重い、4:非常に重い
	過去 2 週間の便秘の QOL に関する身体的不快、精神的不快、心配と懸念及び不満度の 4 ドメイ
PAC-OOL	ン 28 項目について、患者がそれぞれ以下の 5 段階で評価した。
Inc-QoL	┃0:全然ない/していない、1:少し/少しある、2:まあまあ/時々ある、3:かなり/よくある、┃
	4:極度に/いつも/非常に

表 35 ブリストル便形状スケール (BSS)

1	硬くてコロコロの兎糞状の(排便困難な)便
2	ソーセージ状であるが硬い便
3	表面にひび割れのあるソーセージ状の便
4	表面がなめらかで柔らかいソーセージ状、あるいは蛇のようなとぐろを巻く便
5	はっきりとしたしわのある柔らかい半分固形の(容易に排便できる)便
6	境界がほぐれて、ふにゃふにゃの不定形の小片便、泥状の便
7	水様で、固形物を含まない液体状の便

7.1 第 II 相試験

7.1.1 がん患者を対象とした日韓共同第 II 相試験 (CTD 5.3.5.1-01: 試験番号 1108V9222 < 20 年 年 月 ~ 20 年 頁 月 > 、以下「V9222 試験」)

18 歳以上の OIC を有する日本人及び韓国人がん患者(表 36)(目標症例数 212 例:各群 53 例)を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が 102 施設(日本 91 施設、韓国 11 施設)で実施された。なお、国内のみで実施するには症例

組入れが困難であることが想定されたことから、がん疼痛治療におけるオピオイド鎮痛薬の使用実態や 緩下剤等の OIC 治療の医療環境に大きな違いのない韓国からも症例を組み入れることとした。

表 36 OIC を有するがん患者の主な選択基準

- ・オピオイド(定時投与)を2週間以上使用しており、本登録日前14日間のオピオイドの投与量が安定している患者
- ・本登録日前 14 日間における SBM 回数が 5 回以下、かつ全ての排便の 25 %以上で以下のいずれか 1 つ以上の症状が確認できる患者
 - ・排便時のいきみ(いきみ症状スコア13)が2〈中等度〉以上)
 - 残便感
 - ・硬便又は兎糞状便(BSS 〈表 35〉 が1又は2)

用法・用量は、プラセボ、本薬 0.1 mg、0.2 mg 又は 0.4 mg を 1 日 1 回 14 日間経口投与することとされた。なお、組入れ時に定時緩下剤が投与されていた患者では用法・用量を変更せずそのまま継続することとされた。また、定時オピオイドの減量、用法変更、薬剤又は剤形変更は不可とされた(ただし、痛みの増強により治験担当医師が必要と判断した場合は増量可とされ、突発痛の出現等にはレスキューオピオイドの使用を可とされた)。

ランダムに割り付けられた 227 例(プラセボ群 57 例、本薬 0.1 mg 群 56 例、0.2 mg 群 58 例、0.4 mg 群 56 例)のうち未投与例 1 例(プラセボ群)を除いた 226 例(プラセボ群 56 例〈日本人 54 例〉、本薬 0.1 mg 群 56 例〈日本人 53 例〉、0.2 mg 群 58 例〈日本人 54 例〉、0.4 mg 群 56 例〈日本人 53 例〉)が 安全性解析対象集団とされ、このうち有効性評価項目未観測例 1 例(0.1 mg 群)を除いた 225 例(プラセボ群 56 例〈日本人 54 例〉、本薬 0.1 mg 群 55 例〈日本人 52 例〉、0.2 mg 群 58 例〈日本人 54 例〉、0.4 mg 群 56 例〈日本人 53 例〉)が FAS とされ、主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 20 例(プラセボ群 4 例、本薬 0.1 mg 群 4 例、0.2 mg 群 4 例、0.4 mg 群 8 例)であり、中止理由の内訳は、「有害事象」9 例(プラセボ群 1 例、0.1 mg 群 3 例、0.2 mg 群 1 例、0.4 mg 群 4 例)、「患者の申し出」 6 例(プラセボ群 1 例、0.1 mg 群 1 例、0.2 mg 群 1 例、0.4 mg 群 3 例)、「その他」4 例(プラセボ群 1 例、0.2 mg 群 2 例、0.4 mg 群 1 例)、「対象条件不適」1 例(プラセボ群)であった。

有効性について、主要評価項目である「治療期 2 週間における 1 週間あたりの SBM 回数のベースラインからの変化量」は表 37 のとおりであり、プラセボ群と比較していずれの本薬群でも統計学的な有意差が認められた(高用量群からそれぞれ p<0.0001、p=0.0007、0.0465、共分散分析、有意水準両側 5%、閉手順による検定の多重性の調整)。

表 37	治療期2週間における	1週間あたりの SBM 回数のベースラ	ラインからの変化量(FAS)
------	------------	---------------------	----------------

	プラセボ 群 (56 例)	本薬 0.1 mg 群 (55 例)	本薬 0.2 mg 群 (58 例)	本薬 0.4 mg 群 (56 例)
ベースラインの1週間あたりの SBM 回数 (平均値±標準偏差)	0.99±0.79	0.95±0.82	1.04±0.92	1.06±0.91
治療期における 1 週間あたりの SBM 回数 (平均値±標準偏差)	2.49±2.95	4.39±3.56	5.79±3.74	8.35±8.35
SBM 回数の変化量 (最小二乗平均値±標準誤差)	1.50±0.68	3.43±0.69	4.75±0.67	7.29±0.68
SBM 回数の変化量の群間差 (本薬群ープラセボ群) [95%信頼区間]	1	1.93 [0.03, 3.83]	3.25 [1.38, 5.13]	5.79 [3.90, 7.68]
p 値 ^{a)}	_	0.0465	0.0007	< 0.0001

a) 投与群を固定効果、1 週間あたりの SBM 回数のベースライン値を共変量とした共分散分析モデル、有意水準両側 5 %、高用量 群からの閉手順により検定の多重性を調整

¹³⁾ 排便時のいきみの程度を5段階で評価(0:なし、1:軽度、2:中等度、3:高度、4:非常に高度)。

安全性について、有害事象はプラセボ群 75.0 %(42/56 例)、本薬 0.1 mg 群 82.1 %(46/56 例)、0.2 mg 群 84.5 %(49/58 例)、0.4 mg 群 83.9 %(47/56 例)、副作用はプラセボ群 39.3 %(22/56 例)、0.1 mg 群 41.1 %(23/56 例)、0.2 mg 群 46.6 %(27/58 例)、0.4 mg 群 57.1 %(32/56 例)に認められた。いずれかの群で 5.0 %以上に認められた有害事象及び副作用は表 38 及び表 39 のとおりであった。

表 38 いずれかの群で 5.0 %以上に認められた有害事象

200				
	プラセボ群	本薬 0.1 mg 群	本薬 0.2 mg 群	本薬 0.4 mg 群
	(56例)	(56例)	(58 例)	(56例)
有害事象	75.0 (42)	82.1 (46)	84.5 (49)	83.9 (47)
下痢	30.4 (17)	28.6 (16)	44.8 (26)	57.1 (32)
食欲減退	3.6 (2)	5.4 (3)	10.3 (6)	10.7 (6)
白血球数減少	14.3 (8)	3.6 (2)	10.3 (6)	8.9 (5)
悪心	8.9 (5)	8.9 (5)	6.9 (4)	5.4 (3)
腹痛	0 (0)	3.6 (2)	5.2 (3)	5.4 (3)
嘔吐	0 (0)	8.9 (5)	3.4 (2)	5.4 (3)
骨髄機能不全	3.6 (2)	0 (0)	3.4 (2)	5.4 (3)
総蛋白減少	3.6 (2)	5.4 (3)	10.3 (6)	3.6 (2)
鼻咽頭炎	3.6 (2)	0 (0)	5.2 (3)	3.6 (2)
貧血	5.4 (3)	3.6 (2)	1.7 (1)	3.6 (2)
浮動性めまい	5.4 (3)	0 (0)	0 (0)	3.6 (2)
血圧上昇	0 (0)	5.4 (3)	0 (0)	1.8 (1)
血中尿素増加	1.8 (1)	3.6 (2)	8.6 (5)	0 (0)
尿中蛋白陽性	1.8 (1)	14.3 (8)	6.9 (4)	0 (0)
血中 ALP 増加	7.1 (4)	0 (0)	6.9 (4)	0 (0)
ALT 増加	1.8 (1)	0 (0)	6.9 (4)	0 (0)
AST 増加	1.8 (1)	0 (0)	6.9 (4)	0 (0)
傾眠	3.6 (2)	1.8 (1)	5.2 (3)	0 (0)
倦怠感	1.8 (1)	1.8 (1)	5.2 (3)	0 (0)
高血圧	0 (0)	1.8 (1)	5.2 (3)	0 (0)
GGT 増加	7.1 (4)	0 (0)	5.2 (3)	0 (0)
上腹部痛	1.8 (1)	0 (0)	5.2 (3)	0 (0)
赤血球数減少	0 (0)	5.4 (3)	3.4 (2)	0 (0)
ヘモグロビン減少	5.4 (3)	1.8 (1)	3.4 (2)	0 (0)
ヘマトクリット減少	5.4 (3)	1.8 (1)	1.7 (1)	0 (0)

MedDRA/J ver.15.1 発現割合% (発現例数)

表 39 いずれかの群で 5.0 %以上に認められた副作用

See a Notice and a see to See a see the see and the see as the see					
	プラセボ群 (56 例)	本薬 0.1 mg 群 (56 例)	本薬 0.2 mg 群 (58 例)	本薬 0.4 mg 群 (56 例)	
副作用	39.3 (22)	41.1 (23)	46.6 (27)	57.1 (32)	
下痢	23.2 (13)	25.0 (14)	36.2 (21)	50.0 (28)	
腹痛	0 (0)	3.6 (2)	1.7 (1)	5.4 (3)	
上腹部痛	0 (0)	0 (0)	5.2 (3)	0 (0)	
尿中蛋白陽性	1.8 (1)	5.4 (3)	1.7 (1)	0 (0)	

MedDRA/J ver.15.1 発現割合% (発現例数)

死亡例はプラセボ群 5.4 %(3/56 例:「乳癌」2 例、「肺の悪性新生物」1 例)、本薬 0.1 mg 群 3.6 %(2/56 例:「転移性小細胞肺癌」及び「肺の悪性新生物」各 1 例)、0.4 mg 群 3.6 %(2/56 例:「胆管癌」及び「肺の悪性新生物」各 1 例)に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。死亡例以外の重篤な有害事象はプラセボ群 5.4 %(3/56 例:「中毒性皮疹」、「発熱性好中球減少症」及び「イレウス・肺炎」各 1 例)、0.1 mg 群 5.4 %(3/56 例:「胃腸出血」、「発熱性好中球減少症」及び「せん妄」各 1 例)、0.2 mg 群 6.9 %(4/58 例:「せん妄」、「肺炎・発熱」、「特発性血小板減少性紫斑病」及び「間質性肺疾患」各 1 例)、0.4 mg 群 10.7 %(6/56 例:「肺炎」、「貧血」、「無力症」、「大静脈血栓症」、「イレウス」及び「胆汁うっ滞性黄疸」各 1 例)に認められ、「胃腸出血」1 例(本薬 0.1 mg 群)は治験薬との因果関係が否定されなかったが、投与中止後に回復した。死亡例及び重篤な

有害事象以外の投与中止に至った有害事象はプラセボ群 1.8 %(1/56 例:「歩行障害」)、0.1 mg 群 3.6 % (2/56 例:「腹痛・下痢」及び「下痢」各 1 例)、0.2 mg 群 1.7 % (1/56 例:「下痢」)、0.4 mg 群 5.4 % (3/56 例:「下痢」2 例、「腹痛・下痢」1 例)に認められ、0.1 mg 群の「腹痛・下痢」、「下痢」、0.2 mg 群の「下痢」1 例、0.4 mg 群の「下痢」2 例、「腹痛・下痢」1 例は治験薬との因果関係は否定され なかったが、いずれも投与中止後に回復した。

7.2 第 III 相試験

~20■ 年 月>、以下「V9236 試験」)

20 歳以上の OIC を有する日本人がん患者(表 36)(目標症例数 190 例:各群 95 例)を対象に、本薬 の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が 国内70施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本薬 0.2 mg を 1 日 1 回 14 日間経口投与することとされた。なお、組入 れ時に定時緩下剤が投与されていた患者では用法・用量を変更せずそのまま継続することとされた。ま た、定時オピオイドの減量、用法変更、薬剤又は剤形変更は不可とされた(ただし、痛みの増強により 治験担当医師が必要と判断した場合は増量可とされ、突発痛の出現等にはレスキューオピオイドの使用 が可とされた)。

ランダムに割り付けられた 193 例(プラセボ群 96 例、本薬 0.2 mg 群 97 例)が FAS 及び安全性解析 対象集団とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 22 例(プラセボ群 8 例、本薬 0.2 mg 群 14 例) であり、中止理由の内訳は、「有害事象」11 例(プラセボ群 1 例、本薬 0.2 mg 群 10 例)、「患者の申し出」2例(各群1例)、「対象条件不適」1例(プラセボ群)、「効果不十分・悪化」 1 例 (プラセボ群) 及び「その他」7 例 (プラセボ群 4 例、本薬 0.2 mg 群 3 例) であった。

有効性について、主要評価項目である「治療期2週間におけるSBM レスポンダー率(1週間あたりの SBM 回数が3回以上かつSBM 回数のベースラインからの変化量が1以上に該当する患者割合)」は表 40 のとおりであり、本薬群とプラセボ群の間に統計学的な有意差が認められた $(p<0.0001, \chi^2$ 検定、有 意水準両側5%)。

表 40				
	プラセボ群 (96 例)	本薬 0.2 mg 群 (97 例)		
SBM レスポンダー率	34.4 %(33/96 例)	71.1 %(69/97 例)		
群間差(本薬群ープラセボ群)	36.8	8 %		
[95 %信頼区間] ^{a)}	[23.7, 49.9]			
p 値 ^{b)}	< 0.	0001		

安全性について、有害事象はプラセボ群 35.4% (34/96 例)、本薬 0.2 mg 群 55.7% (54/97 例)、副作 用はプラセボ群 10.4 % (10/96 例)、0.2 mg 群 21.6 % (21/97 例) に認められた。いずれかの群で 2.0 % 以上に認められた有害事象及び副作用は表 41 及び表 42 のとおりであった。

a) Clopper-Pearson 法

b) χ2 検定、有意水準両側 5%

表 41 いずれかの群で 2.0 %以上に認められた有害事象

				- 14 4 - 4 - 4	
	プラセボ群 (96 例)	本薬 0.2 mg 群 (97 例)		プラセボ群 (96 例)	本薬 0.2 mg 群 (97 例)
有害事象	35.4 (34)	55.7 (54)	細菌性肺炎	0 (0)	2.1 (2)
下痢	7.3 (7)	19.6 (19)	汎血球減少症	0 (0)	2.1 (2)
嘔吐	2.1 (2)	4.1 (4)	血小板減少症	0 (0)	2.1 (2)
発熱	2.1 (2)	4.1 (4)	鼻出血	0 (0)	2.1 (2)
倦怠感	1.0 (1)	4.1 (4)	多汗症	0 (0)	2.1 (2)
白血球数減少	0 (0)	4.1 (4)	挫傷	0 (0)	2.1 (2)
悪心	4.2 (4)	3.1 (3)	肺の悪性新生物	3.1 (3)	1.0 (1)
貧血	2.1 (2)	3.1 (3)	好中球減少症	3.1 (3)	1.0 (1)
転倒	1.0 (1)	3.1 (3)	鼻咽頭炎	2.1 (2)	1.0 (1)
食欲減退	0 (0)	3.1 (3)	不眠症	2.1 (2)	1.0 (1)
傾眠	1.0 (1)	2.1 (2)	肺炎	4.2 (4)	0 (0)
腹痛	1.0 (1)	2.1 (2)	血小板数減少	3.1 (3)	0 (0)
口内炎	1.0 (1)	2.1 (2)			·

MedDRA/J ver.16.1 発現割合% (発現例数)

表 42 いずれかの群で 2.0 %以上に認められた副作用

	プラセボ群 (96 例)	本薬 0.2 mg 群 (97 例)			
副作用	10.4 (10)	21.6 (21)			
下痢	5.2 (5)	17.5 (17)			
腹痛	1.0 (1)	2.1 (2)			
嘔吐	1.0 (1)	2.1 (2)			

MedDRA/J ver.16.1 発現割合% (発現例数)

死亡例は、プラセボ群で4.2%(4/96 例:「肺の悪性新生物」3 例、「葉状腫瘍」1 例)、本薬 0.2 mg 群で3.1%(3/97 例:「インフルエンザ性肺炎・細菌性肺炎」、「肺の悪性新生物」及び「間質性肺疾患」各 1 例)に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。死亡例以外の重篤な有害事象は、プラセボ群 7.3%(7/96 例:「肺炎」2 例、「放射線性肺臓炎」、「肺炎球菌性肺炎・敗血症」、「骨盤骨折」、「感染」及び「発熱性好中球減少症」各 1 例)、本薬 0.2 mg 群 7.2%(7/97 例:「下痢・嘔吐・肝機能検査異常」、「無力症・倦怠感」、「下痢」、「ノロウイルス性胃腸炎」、「汎血球減少症」、「浮動性めまい」及び「大腿骨骨折」各 1 例)に認められ、プラセボ群の「肺炎」1 例、本薬 0.2 mg 群「下痢・嘔吐・肝機能検査異常」1 例及び「下痢」1 例は治験薬との因果関係は否定されなかったが、いずれも転帰は回復であった。死亡例及び重篤な有害事象以外の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 1.0%(1/96 例:「傾眠」)、本薬 0.2 mg 群 5.2%(5/97 例:「下痢」2 例、「発熱」、「嘔吐」及び「下痢・食欲減退・多汗症」各 1 例)に認められ、本薬 0.2 mg 群の「下痢」2 例、「発熱」、「嘔吐」及び「下痢・食欲減退・多汗症」各 1 例は治験薬との因果関係は否定されなかったが、いずれも投与中止により回復した。

7.2.2 がん患者を対象とした国内第 III 相継続投与試験(CTD 5.3.5.2-01:試験番号 1332V9237 <20 年 月~20 年 月~20 年 月~、以下「V9237 試験」)

V9236 試験を終了した OIC を有する日本人がん患者(目標症例数 100 例)を対象に、本薬の安全性及び有効性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 70 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 0.2 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与することとされた。ただし、下痢等の有害事象の発現により QOL の低下が懸念される場合には本薬 0.1 mg への減量を可とされた。なお、本試験開始 2 週目以降、治験担当医師が適切と判断した場合は原則として定時緩下剤を中止し、期待した排便が得られない場合は定時緩下剤を再開することとされた。

V9236 試験に割り付けられた 193 例のうち、131 例(プラセボ群 69 例、本薬 0.2 mg 群 62 例)が本試験に組み入れられた。131 例全例が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。

有効性について、「最終観測時における PAC-SYM 及び PAC-QOL スコア (表 34) のベースライン (V9236 試験の投与開始時) からの変化量」はそれぞれ表 43 及び表 44 のとおりであり、全体及び各区分ともに、ベースラインと比較して改善が認められた。

表 43 最終観測時における PAC-SYM スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

	腹部症状	直腸症状	便症状	総スコア
ベースラインのスコア	1.03±0.64(131 例)	0.66±0.68(131 例)	1.48±0.84(131 例)	1.13±0.58(131 例)
最終観測時のスコア	0.76±0.73(119 例)	0.39±0.55(119 例)	0.91±0.70(119 例)	0.73±0.52(119 例)
最終観測時のベースラ インからの変化量	-0.30±0.71(119 例)	-0.28±0.72(119 例)	-0.60±0.86(119 例)	-0.42±0.54(119 例)

平均值±標準偏差

表 44 最終観測時における PAC-QOL スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

	身体的不快感	精神的不快感	心配及び懸念	不満度	総スコア
ベースラインのスコア	1.13±0.66(131 例)	0.66±0.54(131 例)	1.16±0.73(131 例)	2.62±0.72(131 例)	1.27±0.54(131 例)
最終観測時のスコア	0.66±0.66(119 例)	0.37±0.51(119 例)	0.80±0.65(119 例)	2.00±0.96(119 例)	0.87±0.55(119 例)
最終観測時のベースラ インからの変化量	-0.48±0.72(119 例)	-0.29±0.60(119 例)	-0.36±0.66(119 例)	-0.60±1.04(119 例)	-0.40±0.56(119 例)

平均值±標準偏差

安全性について、有害事象は 80.2% (105/131 例) に認められ、2.0%以上認められた有害事象は表 45 のとおりであった。また、副作用は 15.3% (20/131 例) に認められ、2.0%以上認められた副作用は「下痢」 9.2% (12/131 例) のみであった。

表 45 本薬群で 2.0%以上に認められた有害事象

本薬 0.2 mg 群 (131 例) 本薬 0.2 (131 月) 有害事象 80.2 (105) 爪囲炎 3.1 (4 下痢 18.3 (24) 発熱性好中球減 少症 3.1 (4 悪心 13.0 (17) 好中球減少症 3.1 (4	列) I)
有害事象 80.2 (105) 爪囲炎 3.1 (4	1)
下痢 18.3 (24) 発熱性好中球減 少症 3.1 (4	
▶ 下翔 18.3 (24) 少症 3.1 (4	ı)
悪心 13.0 (17) 好中球減少症 3.1 (4	
	I)
嘔吐 12.2 (16) 高カリウム血症 3.1 (4	I)
食欲減退 10.7(14) せん妄 3.1(4	I)
倦怠感 9.9 (13) 傾眠 3.1 (4	I)
鼻咽頭炎 6.9 (9) 鼻出血 3.1 (4	I)
貧血 6.1 (8) 皮膚乾燥 3.1 (4	I)
不眠症 5.3 (7) そう痒症 3.1 (4	I)
肺炎 4.6 (6) 膀胱炎 2.3 (3	5)
口内炎 4.6(6) 肺の悪性新生物 2.3(3	5)
末梢性浮腫 4.6 (6) 血小板減少症 2.3 (3	5)
頭痛 3.8 (5) 感覚鈍麻 2.3 (3	5)
発疹 3.8 (5) 腹痛 2.3 (3	5)
背部痛 3.8 (5) 上腹部痛 2.3 (3	5)
発熱 3.8 (5) 褥瘡性潰瘍 2.3 (3)	3)

MedDRA/J ver.16.1 発現割合% (発現例数)

死亡例は11.5% (15/131 例:「膵癌」及び「肺の悪性新生物」各 2 例、「肺腺癌」、「肺炎・肺の悪性新生物」、「胸膜の悪性新生物・慢性閉塞性肺疾患」、「炎症性乳癌」、「胸膜悪性中皮腫」、「前立腺癌」、「乳癌」、「非小細胞肺癌」、「原発巣不明の悪性新生物」、「髄膜転移」及び「胃癌」各 1 例) に認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定された。死亡例以外の重篤な有害事象は10.7%

(14/131 例:「うつ病」、「心不全」、「イレウス」、「尿路感染」、「肝機能異常」、「胃腸炎」、「肝損傷・肺炎・慢性骨髄単球性白血病」、「肺炎」、「発熱性好中球減少症」、「貧血」、「肺炎球菌性肺炎・下気道の炎症」、「細菌性肺炎」、「深部静脈血栓症・鼻出血」及び「四肢静脈血栓症・食欲減退・感染・せん妄」各1例)に認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定された。死亡例及び重篤な有害事象以外の投与中止に至った有害事象は3.1%(4/131例:「下痢」2例、「上腹部痛・下痢」及び「血中クレアチニン増加」各1例)に認められ、「上腹部痛」以外は本薬との因果関係は否定されなかったが、いずれも投与中止により回復した。

20 歳以上の OIC を有する日本人非がん性慢性疼痛患者(表 46)(目標症例数 40 例)を対象に、本薬の長期投与時の安全性及び有効性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 21 施設で実施された。

表 46 OIC を有する非がん性慢性疼痛患者の主な選択基準

- ・3カ月以上痛みが継続し、非がん性の慢性疼痛と診断された患者
- ・オピオイド(定時投与)を2週間以上使用しており、本登録日前14日間のオピオイドの投与量が安定している患者
- ・本登録日前 14 日間における SBM 回数が 5 回以下、かつ全ての排便の 25 %以上で以下のいずれか 1 つ以上の症状が確認できる患者
 - ・排便時のいきみ (いきみ症状スコアが 2 (中等度) 以上)
 - 残便感
 - ・硬便又は兎糞状便(BSS 〈表 35〉が1又は2)

用法・用量は、本薬 0.2 mg を 1 日 1 回 48 週間経口投与することとされた。ただし、投与開始 3 週目 以降は下痢等の有害事象の発現により QOL の低下が懸念される場合には、本薬の休薬(最大 2 週間)及び 0.1 mg への減量を可とされた。なお、組入れ時に定時緩下剤が投与されていた患者では治療期 2 週間 は用法・用量を変更せずそのまま継続し、投与開始 3 週目以降、治験担当医師が適切と判断した場合は 原則として定時緩下剤を中止し、期待した排便が得られない場合は再開することとされた。また、オピオイドを休薬する場合は本薬も休薬し、オピオイド再開と同時に本薬も再開することとされた。

本試験に組み入れられた 43 例全例が安全性解析対象集団とされ、有効性評価項目未観測例 1 例を除いた 42 例が FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 12 例であり、中止理由の内訳は、「患者の申し出」7 例、「有害事象」3 例、「対象条件不適」1 例及び「効果不十分・悪化」1 例であった。

有効性について、「治療期最初の 2 週間における SBM レスポンダー率」は 81.0 % (34/42 例) であった。

安全性について、有害事象は 88.4% (38/43 例) に認められ、2 例以上に認められた有害事象は表 47 のとおりであった。また、副作用は 27.9% (12/43 例) に認められ、2 例以上に認められた副作用は「下痢」 14.0% (6/43 例) 及び「腹痛」 7.0% (3/43 例) であった。

表 47 本薬群で 2 例以上に認められた有害事象

文: 「「大切」て = 1/30(上に piles) 5 (4)(これ 日 4 30)							
	本薬 0.2 mg 群 (43 例)		本薬 0.2 mg 群 (43 例)				
有害事象	88.4 (38)	胃腸炎	4.7 (2)				
鼻咽頭炎	25.6 (11)	インフルエンザ	4.7 (2)				
下痢	23.3 (10)	不安	4.7 (2)				
悪心	11.6 (5)	浮動性めまい	4.7 (2)				
腹痛	9.3 (4)	湿疹	4.7 (2)				
嘔吐	9.3 (4)	血中 CPK 増加	4.7 (2)				
食欲減退	7.0 (3)	転倒	4.7 (2)				
傾眠	7.0 (3)	靱帯捻挫	4.7 (2)				
挫傷	7.0 (3)						

MedDRA/J ver.16.1 発現割合% (発現例数)

死亡例は2.3% (1/43 例:「突然死¹⁴」)に認められたが、本薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は9.3% (4/43 例:「尿道狭窄」、「脳梗塞・胆石症」、「イレウス」及び「尿路感染」各1例)に認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定された。死亡及び重篤な有害事象以外に投与中止に至った有害事象は2.3% (1/43 例:「裂肛」)に認められたが、本薬との因果関係は否定された。

7.2.4 非がん性慢性疼痛患者を対象としたオキシコドン塩酸塩併用試験(CTD 5.3.5.2-03:試験番号 1339V9239 <20■ 年 月~20■ 年 月~、以下「V9239 試験」)

20歳以上80歳未満の日本人非がん性慢性疼痛患者(表48)を対象にオキシコドン塩酸塩を使用し、OICが認められた日本人の非がん性慢性疼痛患者(目標症例数10例)を対象に、本薬の長期投与時の安全性及び有効性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内9施設で実施された。

表 48 OIC を有する非がん性慢性疼痛患者の主な選択基準

- ・3カ月以上痛みが継続し、非がん性の慢性疼痛と診断され、以下のいずれかに該当する患者
- ・14 日以上前から非オピオイド鎮痛薬、経口トラマドール製剤、経口コデイン製剤又はブプレノルフィン貼付剤で治療中にもかかわらず、仮登録前 24 時間の BPI-疼痛重症度(平均の痛み)が 4 以上の患者。ただし、経口コデイン製剤で治療中の患者は投与量が 800 mg/日以下の患者とする
- ・14 日以上前から経口モルヒネ製剤又はフェンタニル貼付剤で治療中の患者(BPI-疼痛重症度は問わない)。ただし、経口モルヒネ製剤で治療中の患者は投与量が 120 mg/日以下、フェンタニル貼付剤で治療中の患者は投与量が 1 時間あたりの放出量 100 μg 以下とする
- ・本登録日前14日間のオキシコドン塩酸塩の投与量が安定している患者
- ・本登録日前 14 日間における SBM 回数が 5 回以下、かつ全ての排便の 25 %以上で以下のいずれか 1 つ以上の症状が確認できる患者
 - ・排便時のいきみ(いきみ症状スコアが2〈中等度〉以上)
 - ・残便感
 - ・硬便又は兎糞状便(BSS 〈表 35〉 が1又は2)

用法・用量は、本薬 0.2 mg を 1 日 1 回 48 週経口投与することとされた。ただし、投与開始 3 週目以降は、下痢等の有害事象の発現により QOL の低下が懸念される場合には、休薬(最大 2 週間)及び 0.1 mg への減量が可とされた。なお、組入れ時に定時緩下剤が投与されていた患者では治療期 2 週間は用法・用量を変更せずそのまま継続し、投与開始 3 週目以降、治験担当医師が適切と判断した場合は原則として定時緩下剤を中止し、期待した排便が得られない場合は再開することとされた。また、オキシコドン塩酸塩を休薬する場合は本薬も休薬し、オキシコドン塩酸塩再開と同時に本薬も再開することとされた。

¹⁴⁾ 死因の特定には至らなかったものの、下肢静脈血栓症と肺塞栓症の既往を有していたこと、本薬の作用機序等から、治験責任 医師により本薬との因果関係は否定された

本試験に組み入れられた 10 例全例が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 3 例であり、中止理由の内訳は、「有害事象」 2 例及び「患者の申し出」 1 例であった。

有効性について、「治療期最初の 2 週間における SBM レスポンダー率」は 90.0 % (9/10 例) であった。

安全性について、有害事象は90.0% (9/10 例) に認められ、2 例以上に認められた有害事象は「下痢」40.0% (4/10 例)、「鼻咽頭炎」30.0% (3/10 例)、「不安」20.0% (2/10 例)、「倦怠感」20.0% (2/10 例)であった。また、副作用は50.0% (5/10 例)に認められ、2 例以上に認められた副作用は「下痢」40.0% (4/10 例)であった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は「倦怠感」10.0% (1/10 例)に認められ、本薬との因果関係は否定され、投与中止により回復した。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、以下の7.R.1.1~5の検討及び確認を行った結果から、本薬のOICに対する有効性は示されたと考える。ただし、日本人非がん性慢性疼痛患者に対する有効性及び長期投与時の効果の持続性に関する情報は限られていることから、製造販売後調査等において情報収集する必要がある。

本薬の有効性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.1.1 がん患者における有効性について

7.R.1.1.1 主要評価項目について

申請者はがん患者対象試験の主要評価項目及び投与期間の設定理由について以下のように説明している。

がん患者を対象とした日韓国際共同第 II 相試験(V9222 試験)において、患者の排便回数の変化を評価するために主要評価項目を「治療期 2 週間の 1 週間あたりの SBM 回数のベースラインからの変化量」と設定した。投与期間は、がん患者においてはがんの進行による病態の悪化が懸念されること、新たながん化学療法の開始及び変更は薬効評価に影響を及ぼす可能性はあるものの、2 週間であればがん化学療法を制限することは可能と専門家から見解が得られたことから、2 週間と設定した。

がん患者を対象とした日韓国際共同第 II 相試験(V9222 試験)における「治療期 2 週間における 1 週間あたりの SBM 回数のベースラインからの変化量」は表 37 のとおりであり、いずれの集団においても本薬 $0.1\,\mathrm{mg}$ 、 $0.2\,\mathrm{mg}$ 及び $0.4\,\mathrm{mg}$ 群のプラセボ群に対する優越性が示された。なお、日韓共同第 II 相試験における日本人の割合について、総投与症例 226 例のうち日本人が 214 例組み入れられており、全体の $94.7\,\%$ を占めていた。

日韓共同第 II 相試験(V9222 試験)の主要評価項目である「治療期 2 週間の 1 週間あたりの SBM 回数のベースラインからの変化量」は、患者の排便回数の変化を顕著に評価できる一方、著しく排便回数が増加した患者が存在した場合には回数の平均化により結果の解釈を難しくする場合がある。このため、国内第 III 相試験(V9236 試験)では、一定程度以上便秘が改善した患者をレスポンダーと定義し、その割合をプラセボ群と比較検討することで、より適切に抗便秘薬としての有効性を評価できると考えた。便秘の改善の判断について、開発時点では OIC の診断基準は確立していなかったため、Rome III の機能性便秘の診断基準を参考に「1 週間あたりの SBM 回数が 3 回以上かつ SBM 回数のベースラインからの

変化量が1以上」に該当する患者をSBM レスポンダーと定義した。これらを踏まえて、国内第 III 相試験(V9236 試験)における主要評価項目を「治療期2週間におけるSBM レスポンダー率」と設定した。

国内第 III 相試験 (V9236 試験) の結果、「治療期 2 週間における SBM レスポンダー率」について本薬 0.2 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証された (表 40)。

以上より、本薬の OIC を有するがん患者に対する有効性は示されたと考える。

機構は、以下のように考える。

国内第 III 相試験(V9236 試験)の主要評価項目を「治療期 2 週間における SBM レスポンダー率」と設定したことについて、開発当時は OIC の診断基準は確立していなかったことから、臨床症状が類似している機能性便秘の診断基準を参考にしたことは理解できる。

国内第 III 相試験(V9236 試験)において本薬 0.2 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証されたことから、本薬の OIC を有するがん患者に対する有効性は示された。

7.R.1.1.2 主な副次評価項目について

国内第 III 相試験(V9236 試験)において、「治療期 2 週間における CSBM レスポンダー率」、「初回 SBM までの時間」、「PAC-SYM レスポンダー率 15 」及び「PAC-QOL レスポンダー率 16 」等の副次評価項目が検討されており、表 49 のとおりであった。いずれの評価項目においても本薬群はプラセボ群よりも効果が高い傾向が認められた。

表 49 主な副次評価項目の結果(V9236 試験、FAS)						
	プラセボ群 (96 例)	本薬 0.2 mg 群 (97 例)				
治療期2週間における CSBM レスポンダー率	12.5 %(12/96 例)	40.2 %(39/97 例)				
群間差(本薬群ープラセボ群) [95 %信頼区間]	27.7 % [1	5.9, 39.5]				
初回 SBM までの時間(中央値 [95%信頼区間]) a)	26.58 h [19.65, 58.17]	4.67 h [3.00, 7.58]				
最終観測時の PAC-SYM レスポンダー率	3.2 %(3/95 例)	10.8 %(10/93 例)				
群間差(本薬群ープラセボ群) [95 %信頼区間]	7.6 % [0.4, 14.8]					
最終観測時の PAC-QOL レスポンダー率	18.9 %(18/95 例)	31.2 %(29/93 例)				
群間差(本薬群ープラセボ群) [95 %信頼区間]	12.2 % [0	0.0, 24.5]				

表 49 主か副次評価項目の結果 (V9236 試験 FAS)

7.R.1.2 非がん性慢性疼痛患者における有効性について

申請者は、非がん性慢性疼痛患者における有効性について、以下のように説明している。

非がん性慢性疼痛患者について本邦では患者数が少ないため比較試験の実施は困難であり、非対照試験として実施した。

非がん性慢性疼痛患者対象国内試験(V9238 及び V9239 試験)における「治療期最初の 2 週間における SBM レスポンダー率」はそれぞれ 81.0% 及び 90.0% であり、がん患者を対象とした V9236 試験と比べ劣る傾向は認められなかった。

a) 中央値及び95%信頼区間は初回 SBM までの時間の Kaplan-Meier 曲線により推定した

¹⁵⁾ PAC-SYM 全体の平均スコアが、ベースラインの平均スコアから1以上減少した患者割合。

¹⁶⁾ PAC-OOL の不満度ドメインの平均スコアが、ベースラインの平均スコアから1以上減少した患者割合。

また、海外では日本に比べ非がん性慢性疼痛に対しオピオイドが広く使用されており、非がん性慢性疼痛患者を対象とした二重盲検比較試験($V9231^{17}$)及び $V9232^{18}$)試験)が実施されている。これらの試験における「治療期 12 週間における SBM レスポンダー率(1 週間の SBM 回数が 3 回以上かつ SBM 回数のベースラインからの変化量が 1 以上を満たした週が、治療期 12 週間のうち 9 週間以上かつ最終 4 週間のうち 3 週間以上ある患者割合)」は表 50 のとおりであり、本薬 0.2~mg 群のプラセボ群に対する有効性が認められている。

表 50 治療期 12 週間における SBM レスポンダー率(海外第 III 相試験 〈V9231 及び V9232 試験〉、FAS)

	プラセボ群	本薬 0.2 mg 群			
V9231 試験					
症例数	272 例	273 例			
SBM レスポンダー率	34.6 %(94/272 例)	47.6 %(130/273 例)			
群間差(本薬群ープラセボ群) [95 %信頼区間]	13.0 % [4.8, 21.3]				
V9232 試験					
症例数	274 例	276 例			
SBM レスポンダー率	33.6 %(92/274 例)	52.5 %(145/276 例)			
群間差(本薬群ープラセボ群) [95 %信頼区間]	18.9 % [10.8, 27.0]				

機構は、非がん性慢性疼痛患者対象国内試験(V9238 及び V9239 試験)の本薬 0.2 mg 群の「治療期 2 週間における SBM レスポンダー率」は、がん患者対象国内第 III 相試験(V9236 試験)の本薬 0.2 mg 群と比べ問題となる差異は認められていないこと、非がん性慢性疼痛患者対象海外第 III 相試験(V9231 及び V9232 試験)において本薬群のプラセボ群に対する有効性が確認されていること等を考慮すると、本薬の非がん性慢性疼痛患者に対する有効性は期待できると考える。ただし、臨床試験における日本人の非がん性慢性疼痛患者の症例数は限られていることから、製造販売後調査等において情報収集する必要がある。

7.R.1.3 長期投与時の有効性について

申請者はがん患者対象継続投与試験の投与期間の設定理由について以下のように説明している。

オピオイド鎮痛薬による治療実態から、臨床現場ではがん患者でもオピオイド鎮痛薬の3カ月以上の投与が想定されたため、国内第 III 相試験(V9236 試験)からの継続投与試験(V9237 試験)を実施し、がん患者に本薬を12週間投与した際の有効性を検討することとした。

有効性について、国内第 III 相試験(V9236 試験)の主要評価項目は SBM レスポンダー率を用いた一方、継続投与試験(V9237 試験)ではがん患者に長期投与することから消化管機能に影響を与える抗悪性腫瘍薬や手術、処置及び放射線療法の併用も許容しており、SBM 回数による評価が困難なため、PAC-SYM レスポンダー率を用いて評価することとした。各観測時点における PAC-SYM レスポンダー率は表51 のとおりであり、全ての観測時点においてベースライン(V9236 試験の投与開始時)と比較して改善傾向が認められた。

^{17) 18} 歳以上 80 歳以下の OIC を有する非がん性慢性疼痛患者 547 例 (プラセボ群 273 例、本薬 0.2 mg 群 274 例) を対象に本薬のプラセボに対する優越性の検証を目的とした多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験。本薬の用法・用量は本薬 0.2 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与することとされた。

^{18) 18}歳以上80歳以下のOICを有する非がん性慢性疼痛患者553例(プラセボ群276例、本薬0.2 mg 群277例)を対象に本薬のプラセボに対する優越性の検証を目的とした多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験。本薬の用法・用量は本薬0.2 mgを1日1回12週間経口投与することとされた。

表 51 各観測時点における PAC-SYM レスポンダー率 (V9237 試験、FAS)

本薬 0.2mg 群(52 例)	0 週目	2 週目	4 週目	8週目	12 週目	最終観測時
レスポンダー率	5.3 %	22.0 %	15.8 %	16.8 %	15.2 %	18.5 %
	(7/131 例)	(28/127 例)	(19/120 例)	(19/113 例)	(16/105 例)	(22/119 例)

また、非がん性慢性疼痛患者対象国内試験(V9238 及び V9239 試験)の併合データにおいて、各観測時点における PAC-SYM レスポンダー率は表 52 のとおりであり、がん患者と同様に非がん性慢性疼痛患者でもいずれの観測時点においてもベースライン(V9238 及び V9239 試験の投与開始時)と比較して改善傾向が認められた。

表 52 各観測時点における PAC-SYM レスポンダー率 (V9238 及び V9239 試験の併合データ、FAS)

本薬 0.2mg 群(52 例)	2 週目	12 週目	24 週目	36 週目	48 週目	最終観測時
レスポンダー率	27.5 %	35.6 %	45.2 %	45.0 %	47.4 %	42.0 %
	(14/51 例)	(16/45 例)	(19/42 例)	(18/40 例)	(18/38 例)	(21/50 例)

機構は、患者自身による便秘症状評価の指標である PAC-SYM のレスポンダー率について、がん患者及び非がん性慢性疼痛患者ともに投与2週目以降においてもベースラインよりも改善する傾向が認められており、投与期間の長期化に伴い効果が低下する傾向はないことを確認した。ただし、本薬を長期投与した症例数は限られていることから、本薬の長期投与時の有効性については製造販売後調査で引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.1.4 患者背景別の有効性について

がん患者対象国内試験(V9222 及び V9236 試験)及び非がん性慢性疼痛患者対象国内試験(V9238 及び V9239 試験)の各併合データの背景因子別の「治療期 2 週間における SBM レスポンダー率」は表 53 のとおりであり、がん患者ではいずれのサブグループでも、治療期 2 週間における SBM レスポンダー率はプラセボ群に比べて本薬群で高い傾向が認められた。また、非がん性慢性疼痛患者でもがん患者と同様の傾向が認められた。

表 53 背景因子別の治療期 2 週間における SBM レスポンダー率 (がん患者試験 〈V9222 及び V9236 試験〉) 及び非がん性慢性疼痛患者試験〈V9238 及び V9239 試験〉の各併合データ)

· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	ん性慢性疼痛思有鈍験	(V 9230)又 ()· V 923		7 71	
背景因子	区分	がん患者(V	がん患者(V9222+V9236)		
有京囚丁	运 ガ	プラセボ群	本薬群	本薬群	
		(152 例)	(155 例)	(52例)	
	田州	34.0	68.8	95.2	
性別	男性	(32/94)	(64/93)	(20/21)	
1±31	女性	37.9	80.6	74.2	
	女性	(22/58)	(50/62)	(23/31)	
	65 歳未満	36.6	79.7	78.3	
年齢	05 威木們	(26/71)	(63/79)	(18/23)	
——————————————————————————————————————	65 歳以上	34.6	67.1	86.2	
	03 放外工	(28/81)	(51/76)	(25/29)	
	オキシコドン塩酸塩	31.4	75.9	90.0	
		(32/102)	(82/108)	(9/10)	
	フェンタニルクエン酸塩	44.4	73.3	75.0	
併用された		(16/36)	(22/30)	(21/28)	
オピオイドの種類	モルヒネ塩酸塩	47.1	66.7	88.9	
		(8/17)	(10/15)	(8/9)	
	その他	0	50.0	73.3	
		(0/1)	(4/8)	(11/15)	
ベースラインの	60 mg/日未満	38.8	72.8	87.5	
定時オピオイドの投与量		(33/85)	(59/81)	(21/24)	
(経口モルヒネ換算)	60 mg/日以上	31.3	74.3	78.6	
(歴日で)・ビイ・スチ/	oo mg/ H 🐼 工	(21/67)	(55/74)	(22/28)	
	あり	38.5	73.8	80.9	
定時緩下剤の併用	855	(50/130)	(96/130)	(38/47)	
ACMING I AUVOUM	なし	18.2	72.0	100	
	<i>40</i>	(4/22)	(18/25)	(5/5)	
	酸化マグネシウム	41.9	73.3	82.1	
		(49/117)	(85/116)	(32/39)	
併用された	センノシド	43.5	71.4	75.0	
定時緩下剤の種類		(10/23)	(15/21)	(9/12)	
	その他	31.8	70.0	69.2	
	てマンπ店	(7/22)	(14/20)	(9/13)	

SBM レスポンダー率% (レスポンダー例数/評価対象例数)

7.R.2 安全性について

機構は、以下の 7.R.2.1~4 の検討の結果、本薬の安全性は許容可能と考える。ただし、下痢、消化管 穿孔、心血管系事象、オピオイド離脱症候群及びオピオイド鎮痛作用への影響については製造販売後調 査等で引き続き情報収集する必要がある。また、本薬を長期投与した症例数は限られていることから、製造販売後調査等において長期投与時の安全性について情報収集する必要がある。

本薬の安全性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.2.1 がん患者における安全性について

がん患者対象日韓国際共同試験(V9222 試験)及び国内第 III 相試験(V9236 試験)の併合データにおける有害事象の発現状況は表 54 のとおりであり、プラセボ群と比較して本薬 $0.2 \, \mathrm{mg}$ 群で「下痢」及び「食欲減退」の発現割合が高い傾向が認められた。本薬 $0.2 \, \mathrm{mg}$ 群で認められた「食欲減退」9 例はいずれも軽度又は中等度であった。また、副作用はプラセボ群 $21.1 \, \%$ ($32/152 \, \mathrm{例}$)、本薬 $0.2 \, \mathrm{mg}$ 群 $31.0 \, \%$ ($48/155 \, \mathrm{M}$)に認められており、いずれかの群で $2.0 \, \%$ 以上に認められた副作用は「下痢」(プラセボ群 $11.8 \, \%$ 〈 $18/152 \, \mathrm{M}$ 〉、本薬 $0.2 \, \mathrm{mg}$ 群 $24.5 \, \%$ 〈 $38/155 \, \mathrm{M}$ 〉)及び「悪心」(プラセボ群 $2.0 \, \%$ 〈 $3/152 \, \mathrm{M}$ 〉、本薬 $3.2 \, \mathrm{mg}$ 群 $3.6 \, \%$ 〈 $3/155 \, \mathrm{M}$ 〉)であった。

表 54 いずれかの群で 2.0 %以上に認められた有害事象(がん患者試験〈V9222 及び V9236 試験〉の併合データ)

	プラセボ群 (152 例)	本薬 0.2 mg 群 (155 例)		プラセボ群 (152 例)	本薬 0.2 mg 群 (155 例)
有害事象	50.0 (76)	66.5 (103)	腹痛	0.7 (1)	3.2 (5)
副作用	21.1 (32)	31.0 (48)	ALT 増加	0.7 (1)	3.2 (5)
死亡例	4.6 (7)	1.9 (3)	貧血	3.3 (5)	2.6 (4)
死亡例以外の重篤 な有害事象	6.6 (10)	7.1 (11)	鼻咽頭炎	2.6 (4)	2.6 (4)
投与中止に至った 有害事象	1.3 (2)	7.1 (11)	血中 ALP 増加	2.6 (4)	2.6 (4)
下痢	15.8 (24)	29.0 (45)	尿中蛋白陽性	1.3 (2)	2.6 (4)
白血球数減少	5.3 (8)	6.5 (10)	GGT 増加	2.6 (4)	1.9 (3)
食欲減退	1.3 (2)	5.8 (9)	ヘモグロビン減少	2.0 (3)	1.9 (3)
悪心	5.9 (9)	4.5 (7)	骨髄機能不全	2.0 (3)	1.3 (2)
倦怠感	1.3 (2)	4.5 (7)	好中球減少症	2.0 (3)	1.3 (2)
総蛋白減少	1.3 (2)	4.5 (7)	肺炎	3.3 (5)	0.6 (1)
嘔吐	1.3 (2)	3.9 (6)	肺の悪性新生物	2.6 (4)	0.6 (1)
発熱	1.3 (2)	3.9 (6)	浮動性めまい	2.6 (4)	0.6 (1)
血中尿素増加	0.7 (1)	3.9 (6)	血小板減少	2.6 (4)	0.6 (1)
傾眠	2.0 (3)	3.2 (5)	ヘマトクリット減少	2.0 (3)	0.6 (1)
AST 増加	1.3 (2)	3.2 (5)			

MedDRA/J ver.16.1 発現割合% (発現例数)

死亡例はプラセボ群 4.6%(7/152 例:「肺の悪性新生物」4 例、「乳癌」2 例及び「葉状腫瘍」1 例)、本薬 0.2 mg 群 1.9%(3/155 例:「肺の悪性新生物」、「インフルエンザ性肺炎・細菌性肺炎」及び「間質性肺疾患」各 1 例)に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。死亡例以外の重篤な有害事象は、プラセボ群 6.6%(10/152 例)、本薬 0.2 mg 群 7.1%(11/155 例)であり、プラセボ群と比較して本薬群で発現割合の増加は特段認められなかった。投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 1.3%(2/152 例)、本薬 0.2 mg 群 7.1%(11/155 例)であり、また投与中止に至った「下痢」の発現割合はプラセボ群 0 %(0/152 例)、本薬 0.2 mg 群 3.9%(6/155 例)であることから、プラセボ群と比較して本薬 0.2 mg 群では「下痢」の発現による投与中止に至った有害事象の発現割合が高い傾向が認められた。本薬 0.2 mg 群で発現割合が高い傾向が認められた「下痢」については、7.R.2.3.1 の項で検討する。

7.R.2.2 非がん性慢性疼痛患者における安全性について

非がん性慢性疼痛患者対象国内試験(V9238及び V9239試験)の併合データにおける有害事象の発現 状況は表 55 のとおりであり、本薬 0.2 mg 群で「鼻咽頭炎」、「下痢」及び「悪心」の発現割合が高い 傾向が認められたが、高度の「下痢」1 例を除き、いずれも軽度又は中等度であった。

表 55 本薬群で 2.0 %以上に認められた有害事象 (非がん性慢性疼痛患者試験 〈V9238 及び V9239 試験〉の併合データ)

	本薬 0.2 mg 群 (53 例)		本薬 0.2 mg 群 (53 例)
有害事象	88.7 (47)	倦怠感	5.7 (3)
副作用	32.1 (17)	挫傷	5.7 (3)
死亡例	1.9 (1)	胃腸炎	3.8 (2)
死亡例以外の重篤な有害事象	7.5 (4)	インフルエンザ	3.8 (2)
投与中止に至った有害事象	7.5 (4)	浮動性めまい	3.8 (2)
鼻咽頭炎	26.4 (14)	上腹部痛	3.8 (2)
下痢	26.4 (14)	胃炎	3.8 (2)
悪心	11.3 (6)	湿疹	3.8 (2)
嘔吐	9.4 (5)	血中 CPK 増加	3.8 (2)
不安	7.5 (4)	尿中蛋白陽性	3.8 (2)
傾眠	7.5 (4)	転倒	3.8 (2)
腹痛	7.5 (4)	靱帯捻挫	3.8 (2)
食欲減退	5.7 (3)		

MedDRA/J ver.16.1 発現割合% (発現例数)

死亡例は1.9%(1/53例:「突然死¹³⁾」)に認められたが、本薬との因果関係は否定された。死亡例以外の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は各7.5%(4/53例)に認められたが、2例以上に認められた事象はなく、また投与中止に至った有害事象はいずれも本薬との因果関係は否定された。

機構は、非がん性慢性疼痛患者における有害事象について臨床上問題となるような有害事象は認められていないことを確認した。ただし、実施した臨床試験における日本人の非がん性慢性疼痛患者の症例数は限られていることから、製造販売後調査等で情報収集する必要がある。

7.R.2.3 長期投与時の安全性について

がん患者対象国内試験(V9222、V9236 及び V9237 試験)の併合データと非がん性慢性疼痛患者対象 国内試験(V9238 及び V9239 試験)の併合データにおける時期別の有害事象の発現割合は表 56 及び表 57 のとおりであり、がん患者及び非がん性慢性疼痛患者いずれにおいても投与期間の長期化に伴う有害 事象の発現割合の増加は認められなかった。

表 56 がん患者試験の時期別の有害事象の発現割合(V9222、V9236 及び V9237 試験の併合データ)

投与期間 (日)	1~14	15~28	29~42	43~56	57~70	71~84	85~98	全期間 a)
例数	224	129	121	118	115	111	55	224
有害事象	45.5 (102)	33.3 (43)	27.3 (33)	22.0 (26)	31.3 (36)	26.1 (29)	14.5 (8)	82.1 (184)
副作用	24.1 (54)	3.1 (4)	5.0 (6)	0.8 (1)	0 (0)	2.7 (3)	3.6 (2)	29.9 (67)
重篤な有害事象り	4.0 (9)	2.3 (3)	1.7 (2)	4.2 (5)	0.9 (1)	2.7 (3)	3.6 (2)	17.9 (40)
投与中止に至った 有害事象	5.8 (13)	1.6 (2)	0 (0)	0.8 (1)	0 (0)	0.9 (1)	0 (0)	10.7 (24)
下痢	22.3 (50)	3.9 (5)	1.7 (2)	0 (0)	0 (0)	3.6 (4)	1.8 (1)	30.4 (68)

MedDRA/J ver16.1 発現割合%(発現例数)

- a) 後観察期(4週間)含む
- b) 死亡例含む

表 57 非がん性慢性疼痛患者試験の時期別の有害事象の発現割合(V9238 及び V9239 試験の併合データ)

7 10 12 DC 12/2/10/10		477474 1 13		- / - / - / - /	1 2 2 0 0 0 0	1 > _C > p 100	
投与期間 (日)	1~28	29~56	57~84	85~112	113~140	141~168	169~196
例数	53	49	48	45	43	42	42
七字車色	47.2	22.4	22.9	33.3	27.9	21.4	16.7
有害事象	(25)	(11)	(11)	(15)	(12)	(9)	(7)
副作用	30.2	2.0	0	0	0	0	0
町介力	(16)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
重篤な	0	0	2.1	0	0	0	0
有害事象 ^{b)}	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)
投与中止に至った	0	4.1	0	0	0	0	0
有害事象	(0)	(2)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
下痢	20.8	4.1	4.2	4.4	0	0	0
1 71	(11)	(2)	(2)	(2)	(0)	(0)	(0)
投与期間 (日)	197~224	225~252	253~280	281~308	309~336	全期間 a)	
例数	42	41	40	40	38	53	
七字事件	16.7	24.4	20.0	20.0	0	88.7	
有害事象	(7)	(10)	(8)	(8)	(0)	(47)	
副作用	0	0	0	2.5	0	32.1	
用1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(17)	
	(-/	(")			(*/		
重篤な	0	0	5.0	0	0	9.4	
重篤な 有害事象 ^い							
有害事象 ^{b)} 投与中止に至った	0 (0) 0	0 (0) 0	5.0 (2) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	9.4 (5) 7.5	
有害事象 b)	0 (0)	0 (0)	5.0 (2)	0 (0)	0 (0)	9.4 (5)	
有害事象 ^{b)} 投与中止に至った	0 (0) 0	0 (0) 0	5.0 (2) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	9.4 (5) 7.5	

MedDRA/J ver16.1 発現割合% (発現例数)

- a) 後観察期(2週間)含む
- b) 死亡例含む

7.R.2.4 本薬の注目すべき有害事象について

7.R.2.4.1 下痢

がん患者対象国内試験(V9222、V9236及び V9237試験)、非がん性慢性疼痛患者対象国内試験(V9238及び V9239試験)において、本薬群で比較的多く認められた有害事象は「下痢」であった。申請者は、本薬投与による「下痢」の発現状況について以下のように説明している。

がん患者対象国内試験及び非がん性慢性疼痛患者対象国内試験で認められた「下痢」は表 58 のとおりであり、プラセボ群と比較して本薬群で発現割合が高い傾向が認められたが、ほとんどが軽度又は中等度であった。がん患者対象国内試験(V9222 及び V9236 試験)において本薬 0.2 mg 群で高度かつ本薬との因果関係が否定できない「下痢」は 1.3 %(2/155 例)に認められたが、投与中止後に回復した。がん患者対象継続投与試験 (V9237 試験)及び非がん性慢性疼痛患者対象国内試験 (V9238 及び V9239 試験)において本薬 0.2 mg 群で重度かつ本薬との因果関係が否定できない「下痢」は認められなかった。

表 58 下痢の有害事象発現状況(がん患者試験〈V9222、V9236 及び V9237 試験〉及び非がん性慢性疼痛患者試験 〈V9238 及び V9239 試験〉の各併合データ)

	がん 患者			非がん性慢性疼痛患者
	V9222+V9236		V9237	V9238+V9239
	プラセボ群	本薬 0.2 mg 群	本薬 0.2 mg 群	本薬 0.2 mg 群
	(152 例)	(155 例)	(131 例)	(53 例)
合計	15.8 (24)	29.0 (45)	18.3 (24)	26.4 (14)
軽度	15.1 (23)	27.1 (42)	13.7 (18)	13.2 (7)
中等度	0.7 (1)	0.6 (1)	3.8 (5)	11.3 (6)
髙度	0 (0)	1.3 (2)	0.8 (1)	1.9 (1)

MedDRA/J ver.16.1 発現割合% (発現例数)

機構は、以下のように考える。

がん患者及び非がん性慢性疼痛患者対象国内試験において、「下痢」の発現割合が高くなる傾向が認められたものの、ほとんどが軽度又は中等度であること、本薬との因果関係が否定できない「下痢」の多くは休薬等の適切な処置を行うことで回復したことから、現時点で臨床上大きな問題はない。ただし、本薬投与中に重度の下痢が認められた場合には休薬等の適切な処置を行う等の注意喚起を添付文書にて行う必要がある。

7.R.2.4.2 消化管穿孔

米国において、本邦未承認の末梢性 μ オピオイド受容体拮抗薬である methylnaltrexone bromide (対象疾患: 非がん性慢性疼痛患者) 投与により消化管穿孔を生じ死亡に至ったとの報告がある (J Pain Symptom Manage 40: e1-3, 2010、RELISTOR 米国添付文書)。申請者は、本薬の消化管穿孔の発現状況について以下のように説明している。

がん患者対象国内試験 (V9222、V9236 及び V9237 試験)、非がん性慢性疼痛患者対象国内試験 (V9238 及び V9239 試験) 及び非がん性慢性疼痛患者対象海外試験 (V9231、V9232 及び V9235 試験) において、「消化管の穿孔 (SMQ)」及び「消化管の穿孔、潰瘍、出血あるいは閉塞についての非特異的所見/処置 (SMQ)」に該当する基本語を消化管穿孔関連事象と定義し、検討した。

国内外の臨床試験において、「消化管穿孔」は認められなかった。

消化管穿孔関連事象として、がん患者対象国内試験(V9222 及び V9236 試験)ではプラセボ群 0.7 %(1/152 例: 「腹部不快感」)、本薬 0.2 mg 群 1.3 %(2/155 例: 「腹部不快感」及び「腸炎」各 1 例)に認められ、がん患者対象国内継続投与試験(V9237 試験)では 2.3 %(3/131 例: 「腹部不快感」2 例、「腸炎」1 例)に認められたが、いずれも軽度又は中等度であった。非がん性慢性疼痛患者対象国内試験(V9238 及び V9239 試験)では消化管穿孔関連事象は認められなかった。非がん性慢性疼痛患者対象海外試験(V9231、V9232 及び V9235 試験の投与 12 週後まで)ではプラセボ群 0.3 %(4/1,165 例: 「腹部不快感」2 例、「消化器痛」及び「胃腸音異常」各 1 例)、本薬群 0.6 %(7/1,163 例: 「腹部不快感」3 例、「消化器痛」2 例、「胃腸音異常」及び「腸炎」各 1 例)に認められた。本薬 0.2 mg 群の「腸炎」1 例は高度であったが、保存的加療により転帰は回復であった。それ以外は軽度又は中等度であった。

以上から、がん患者及び非がん性慢性疼痛患者において消化管穿孔関連事象の発現割合は本薬 0.2 mg 群とプラセボ群で大きな差異はないことから、本薬が「消化管穿孔」を引き起こす可能性は低いと考え る。

機構は、以下のように考える。

これまでに実施された国内外の臨床試験成績から、消化管穿孔関連事象の発現状況について本薬 0.2 mg 群とプラセボ群で大きな差異は認められていないことから、現時点で特段の問題はない。ただし、類薬で消化管穿孔の発現が認められていることから、添付文書で注意喚起するとともに、製造販売後調査等で引き続き情報収集する必要がある。

7.R.2.4.3 心血管系事象 (MACE)

米国において、本邦未承認の末梢性 μ オピオイド受容体拮抗薬である alvimopan (対象疾患:大腸、小腸の切除術後の消化管の運動回復の短縮) を非がん性慢性疼痛患者に投与したときプラセボと比較して

心筋梗塞の発現頻度が高くなったとの報告がある(ENTEREG 米国添付文書)。申請者は、本薬の心血管系事象の発現状況について以下のように説明している。

がん患者対象国内試験 (V9222、V9236 及び V9237 試験)、非がん性慢性疼痛患者対象国内試験 (V9238 及び V9239 試験) 及び非がん性慢性疼痛患者対象海外試験 (V9231、V9232 及び V9235 試験)において、心血管系事象による死亡例、心筋梗塞及び脳血管発作(脳卒中)の発現状況について検討した。なお、がん患者対象国内試験 (V9222、V9236 及び V9237 試験)及び非がん性慢性疼痛患者対象国内試験 (V9238 及び V9239 試験)では、心筋梗塞は「心筋梗塞 (SMQ)」に関連する基本語、脳血管発作は「中枢神経系出血及び脳血管性損傷に伴う状態 (SMQ)」、「出血性脳血管障害 (SMQ)」及び「虚血性脳血管障害 (SMQ)」及び「虚血性脳血管障害 (SMQ)」と該当する事象のうち、治験責任医師が関連ありと判断した事象を検討した。非がん性慢性疼痛患者対象海外試験 (V9231、V9232 及び V9235 試験)では、上記 SMQ に該当した事象及び治験責任医師等による個別症例評価、又は治験依頼者の定期安全性評価でこれらに合致する可能性があると判断した事象のうち、独立した外部委員会が各心血管系事象と関連ありと判断した事象を検討した。

国内外の臨床試験において、心血管系事象の発現により死亡した患者はプラセボ群で 0.3 % (3/1,165 例:「心停止」、「動脈硬化症」及び「脳血管発作」各 1 例)、本薬 0.2 mg 群で 0.1 % (1/1,163 例:「心筋梗塞」)に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

心筋梗塞について、がん患者対象国内試験(V9222 及び V9236 試験)及びがん患者対象国内継続投与試験(V9237 試験)における本薬 0.2 mg 群では認められなかった。非がん性慢性疼痛患者対象国内試験(V9238 及び V9239 試験)では本薬 0.2 mg 群で 3.8 %(2/53 例:「血中 CPK 増加」2 例)に認められたが、本薬との因果関係は否定された。非がん性慢性疼痛患者対象海外試験(V9231、V9232 及び V9235試験の投与 12 週後まで)ではプラセボ群 0.3 %(3/1,165 例:「急性心筋梗塞」、「失神」及び「不安定狭心症」各 1 例)、本薬群 0.3 %(3/1,163 例:「急性心筋梗塞」2 例、「上室性頻脈」1 例)に認められ、プラセボ群の「失神」及び「不安定狭心症」各 1 例並びに本薬 0.2 mg 群の「急性心筋梗塞」2 例及び「上室性頻脈」1 例は高度であった。本薬 0.2 mg 群の転帰はいずれも回復であった。

脳血管発作について、がん患者対象国内試験(V9222 及び V9236 試験)において本薬 0.2 mg 群では認められず、がん患者対象国内継続投与試験(V9237 試験)において本薬 0.2 mg 群 0.8 %(1/131:「構語障害」)に認められたが、本薬との因果関係は否定された。非がん性慢性疼痛患者対象国内試験(V9238 及び V9239 試験)では本薬 0.2 mg 群で 1.9 %(1/53 例:「脳梗塞」)に認められた。非がん性慢性疼痛患者対象国内試験(V9238 患者対象海外試験(V9231、V9232 及び V9235 試験の投与 12 週後まで)ではプラセボ群には認められず、本薬群 0.1 %(1/1,163 例:「脳血管発作」)に認められたが、中等度であった。

以上から、がん患者及び非がん性慢性疼痛患者において心血管系事象の発現割合は低く、本薬 0.2 mg 群とプラセボ群で大きな差異はないことから、本薬が心血管系事象を引き起こす可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

これまでに実施された国内外臨床試験成績から、心血管系事象の発現状況について本薬 0.2 mg 群とプラセボ群で大きな差異は認められていないことから、現時点で特段の問題はない。ただし、類薬で発現が認められていることから、製造販売後調査等で引き続き情報収集する必要がある。

7.R.2.4.4 オピオイド離脱症候群及びオピオイド鎮痛作用への影響

申請者は、オピオイド離脱症候群及びオピオイド鎮痛作用への影響について以下のように説明している。

本薬の薬理作用を踏まえ、本薬投与によるオピオイド離脱症候群の発現について検討するため、SMQ に基づき「薬剤離脱(SMQ)」に該当する基本語について集計し、検討した。また、オピオイド離脱症 候群に関連する可能性がある有害事象が同日又は前後1日以内に3つ以上発現した場合を「オピオイド離脱症候群の可能性のある患者」と定義した。

「薬剤離脱」について、がん患者対象国内試験(V9222、V9236 及び V9237 試験)では認められなかった。非がん性慢性疼痛患者対象国内試験(V9238 及び V9239 試験)では V9238 試験で 1 例(「薬剤離脱症候群」)が認められたが、オピオイド減量によると考えられ、本薬との因果関係は否定された。また、非がん性慢性疼痛患者対象海外試験(V9231、V9232 及び V9235 試験の投与 12 週後まで)ではプラセボ群 0.6 %(7/1,165 例)及び本薬群 1.0 %(12/1,163 例)に認められた。

「オピオイド離脱症候群の可能性のある患者」は V9236 試験で 1 例(「下痢・嘔吐・発熱」)、V9237 試験で 1 例(「頻脈・関節痛・筋肉痛」)認められたが、いずれも回復した。非がん性慢性疼痛患者対象国内試験(V9238 及び V9239 試験)では V9238 試験で 1 例(「腹痛・下痢・嘔吐」)が認められたが回復した。また、非がん性慢性疼痛患者対象海外試験(V9231、V9232 及び V9235 試験の投与 12 週後まで)ではプラセボ群 0.5%(6/1,165 例)、本薬群 1.6%(19/1,163 例)に認められ、多くが胃腸障害に起因する有害事象であった。本薬群で認められた有害事象の多くは胃腸障害に起因するものであり、本薬の薬理作用から説明できることから、本薬の中枢への影響はないと考えた。

また、がん患者対象国内試験及び非がん性慢性疼痛患者対象国内試験において、COWS 合計スコア (表 59) を用いて退薬症候の評価を行った結果、がん患者及び非がん性慢性疼痛患者いずれにおいてもベースラインから大きな変動はみられなかった (表 60)。

表 59 COWS 合計スコア

下記 11 項目の症状についてる	それぞれ 3-5 段階で評価して記録する	
1.安静時脈拍数	5.骨及び関節痛	9.あくび
2.発汗	6.鼻汁及び涙	10.不安及び過敏
3.落ち着きのなさ	7.消化器不調	11.鳥肌様皮膚
4.瞳孔の大きさ	8.振戦	
合計スコアによる退薬症候の	程度	
5-12:軽度 13-24:中等度	25-36:やや高度 >36:高度	

表 60 COWS スコアの推移(がん患者試験 〈V9222、V9236 及び V9237 試験〉及び 非がん性慢性疼痛患者試験〈V9238 及び V9239 試験〉の各併合データ)

/01工及正/多用心	自政歌(V9230 及U·V92	237 PARK / VATINTY
	がん患者	非がん性慢性疼痛患者
	本薬 0.2 mg 群	本薬 0.2 mg 群
	(224 例)	(53 例)
ベースライン	0.9±1.0 (224)	0.5±0.8 (53)
2 週目	0.9±1.1 (202)	0.6±0.8 (51)
12 週目	0.9±1.0 (54)	0.5±0.8 (45)
24 週目		0.5±0.9 (42)
36 週目		0.5±0.8 (40)
48 週目		0.6±0.9 (38)
最終観測時	1.1±1.5 (213)	0.5±0.8 (50)

平均值 ± 標準偏差 (例数)

本薬のオピオイド鎮痛作用への影響について、疼痛強度を NRS¹⁹⁾を用いて評価した結果、がん患者及び非がん性慢性疼痛患者いずれにおいても本薬群でベースラインから臨床的に意味のある変動はみられなかった(表 61)。

表 61 NRS スコアの推移(がん患者試験 〈V9222 及び V9236 試験〉及び 非がん性慢性疼痛患者試験〈V9238 試験〉の各併会データ)

非かが1生度性終備患者試験(V9238 試験)の合併音ブータ)			
	がん患者	非がん性慢性疼痛患者	
	本薬 0.2 mg 群	本薬 0.2 mg 群	
	(155 例)	(43 例)	
ベースライン	2.4±1.9 (155)	5.4±2.2 (43)	
2 週目	2.4±2.1 (136)	5.4±2.4 (42)	
12 週目	_	5.7±2.2 (37)	
24 週目		5.8±2.2 (35)	
36 週目		5.8±2.3 (33)	
48 週目		5.6±2.6 (31)	
最終観測時	2.5±2.2 (155)	5.8±2.4 (40)	

平均值±標準偏差 (例数)

機構は、以下のように考える。

国内外臨床試験成績から、本薬投与によりオピオイド離脱症候群が発現する可能性及びオピオイド鎮痛作用へ影響する可能性は低い。ただし、血液脳関門が機能していない患者では、オピオイド離脱症候群やオピオイド鎮痛作用の減弱を起こすおそれがあることから(6.1.2.4 参照)、添付文書で注意喚起をするとともに、製造販売後調査等で情報収集する必要がある。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、既存の便秘症治療薬との使い分けの観点から、本薬の臨床的位置付けについて以下のように説明している。

本邦において OIC の適応を有する薬剤は承認されておらず、診断・治療ガイドラインも確立していないが、厚生労働省医薬食品局刊 医療用麻薬適正使用ガイダンスやがん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014 年版において、オピオイド鎮痛薬の主な副作用として便秘が取り上げられ、その対処方法が記載されている。

本邦では OIC を有するがん患者に対する治療としては、浸透圧性下剤(酸化マグネシウム、ラクツロース)や大腸刺激性下剤(ピコスルファートナトリウム、センノシド)等が使用されている(がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014 年版、医療用麻薬適正使用ガイダンス)。非がん性慢性疼痛患者における治療方針はがん患者と同様であるが、米国ではクロライドチャネルアクチベーターであるルビプロストン²⁰⁾が非がん性慢性疼痛患者における OIC の適応に対して承認されている。

本邦では浸透圧性下剤が、習慣性が少ないため高齢者を含め第一に選択される頻度が高い。しかしながら、浸透圧性下剤は電解質異常や腹部膨満感等の副作用があり、酸化マグネシウム製剤は高齢者において高マグネシウム血症のリスクが報告されている。大腸刺激性下剤は耐性や習慣性があり、痙攣性の便秘や腹痛を伴う場合は使用してはならないとされており、また長期使用による大腸メラノーシス等の副作用の問題がある。

¹⁹⁾ 毎日可能な限り同時刻に、過去 24 時間 (評価前日の患者日誌記載時~評価当日の患者日誌記載時まで) におけるがん疼痛の強度について、「0=痛みなし」~「10=これ以上ない痛み (これまでに経験した一番強い痛み)」までの 11 段階で評価。

²⁰⁾ 本邦では慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く)を適応症として 2012 年 6 月に承認されている。

本薬は末梢性 μ オピオイド受容体拮抗薬であり、中枢の μ オピオイド受容体に作用しないため、オピオイドの鎮痛作用に影響する可能性が低い薬剤である。本薬は、OIC を有するがん患者及び非がん性慢性疼痛患者のいずれに対しても有効性を示すことから、OIC に対する治療の新たな選択肢となると考える。

機構は、以下のように考える。

本薬は、OIC を有するがん患者を対象とした臨床試験において有効性が示されており、また OIC を有する非がん性慢性疼痛患者を対象とした臨床試験においても有効性が期待でき(7.R.1 参照)、安全性も許容可能であったことから(7.R.2 参照)、がん患者及び非がん性慢性疼痛患者における OIC に対する本薬の有用性は示されている。本薬は既存薬と異なる作用機序を有しており、がん患者及び非がん性慢性疼痛患者の OIC に対する新たな治療選択肢になり得る。

7.R.4 効能又は効果について

国内臨床試験では、「オピオイド誘発性便秘症」を表 36 に示す便秘症状を有する患者と定義し試験を 実施しているが、当該疾患名の本邦の医療現場における浸透の程度及び本薬の投与対象となる患者集団 について申請者に説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

日本緩和医療学会の「がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014 年版」及び日本ペインクリニック学会の「非がん性慢性 [疼] 痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン」において、「オピオイド誘発性便秘症」という用語はないものの、オピオイドの一般的な副作用として便秘が取り上げられており、本邦の臨床現場ではがん患者及び非がん性慢性疼痛患者ともにオピオイド投与開始後に発現した便秘で他の要因に依らないものをオピオイドによる便秘としていると考える。

機構は、以下のように考える。

本邦のガイドラインにおいて「オピオイド誘発性便秘症」という疾患名は用いられていない。しかしながら、オピオイド投与時に主な副作用として便秘が発現することは周知のことであり、一定以上の便秘症状を有する OIC 患者を対象とした臨床試験により本薬の有用性が示されていることから、OIC 患者を本薬の投与対象とすることに特段問題ない。

本薬の効能・効果については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 用法及び用量について

申請者は、がん患者対象国内第 III 相試験 (V9236 試験) 及び非がん性慢性疼痛患者対象国内試験 (V9238 及び V9239 試験) の用量の設定理由について以下のように説明している。

がん患者対象国内第 II 相試験(V9222 試験)において、主要評価項目である「治療期 2 週間における 1 週間あたりの SBM 回数のベースラインからの変化量」では本薬 0.1~mg 群、0.2~mg 群及び 0.4~mg 群いずれもプラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められた(表 37)。一方、副次評価項目である「治療期 2 週間における SBM レスポンダー率」については本薬 0.2~mg 群と 0.4~mg 群との間で統計学的な有意差は認められず、また本薬 0.4~mg 群では本薬 0.2~mg 群と比較して「下痢」の発現割合が高い傾向が認められたこと(本薬 0.2~mg 群 44.8~%、0.4~mg 群 57.1~%)から、がん患者対象国内第 III 相試験(V9236 試験)の用量を 0.2~mg と設定した。

がん患者対象国内第 III 相試験(V9236 試験)の結果、本薬 0.2 mg 群はプラセボ群に対する優越性が検証され、安全性も許容可能であったことから、がん患者における用量を 0.2 mg と設定することが適切と考えた。

非がん性慢性疼痛患者についても、本薬の薬理作用及びOIC の発症機序から、OIC に対して有効性を示す用量はがん患者と同一であると考える。また、非がん性慢性疼痛患者対象海外第 II 相試験(V9221 試験)において、主要評価項目である「投与 4 週間での最終 2 週間における 1 週間あたりの SBM 回数のベースラインからの変化量」では 0.2 mg 群及び 0.4 mg 群はプラセボ群と比較して有意差が認められた。一方、本薬 0.1 mg 群ではプラセボ群と比較して有意差は認められず、また本薬 0.4 mg 群では本薬 0.2 mg 群と比較して「下痢」及び「腹痛」の発現割合が高い傾向が認められたこと(「下痢」:本薬 0.2 mg 群 5.0%、0.4 mg 群 18.0%、「腹痛」:本薬 0.2 mg 群 8.3%、0.4 mg 群 14.8%)から、海外においても非がん性慢性疼痛患者の至適用量を 0.2 mg と設定しており、非がん性慢性疼痛患者対象国内試験(V9238 及び V9239 試験)の用量を 0.2 mg と設定した。非がん性慢性疼痛患者対象国内長期投与試験(V9238 及び V9239 試験)の結果、長期間にわたり PAC-SYM(表 52)等の改善が認められ、また安全性も許容可能であったことから、非がん性慢性疼痛患者における本薬の用量を 0.2 mg と設定することに特段問題ないと考えた。

次に、本薬の減量と休薬について、申請者は以下のように説明している。

がん患者対象国内継続投与試験(V9237 試験)では試験開始時から、非がん性慢性疼痛患者対象国内試験(V9238 及び V9239 試験)では、投与開始 3 週目以降、本薬投与による有害事象の発現等 QOL の低下が懸念される場合には本薬の休薬及び本薬 0.1 mg への減量を許容することとした。しかし、これらの 3 試験で本薬 0.1 mg を使用した患者は 2.7 %(5/184 例)であり、このうち 3 例は 0.2 mg へ再度増量した。また、本薬を休薬した患者は 10.9 %(20/184 例)であり、そのうち 12 例が 0.2 mg で再開、4 例が 0.1 mg で再開、4 例が投与中止であった。0.2 mg で再開した 12 例のうち 8 例はそのまま治験終了時まで継続することができた。0.1 mg で再開した 4 例のうち 2 例は 0.2 mg に増量して治験終了時まで継続し、1 例は再度休薬して中止し、0.1 mg を治験終了時まで継続していたのは 1 例のみであった。以上から、がん患者及び非がん性慢性疼痛患者いずれも本薬 0.1 mg に減量することなく必要に応じて休薬することで治療を継続できると考えることから、0.1 mg への減量は不要と判断した。

機構は、以下のように考える。

がん患者及び非がん性慢性疼痛患者の本薬の用量を国内試験に準じて 0.2 mg と設定したことに特段問題はない。

減量について、国内臨床試験における本薬 0.1 mg への減量例は限られていること、がん患者で最長 14 週間、非がん性慢性疼痛患者で最長 48 週間本薬 0.2 mg を継続投与していたものの休薬等を行うことで特段大きな問題は認められていないことから、現時点において減量を設定しないことは差し支えない。

投与タイミングについて、国内外臨床試験において食事の影響を検討した結果、食事が本薬の薬物動態に及ぼす影響は小さいと考えられたこと(6.R.1 参照)から、食事条件を設定しないことは妥当である。

本薬の用法・用量については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6 併用薬について

OIC を有するがん患者及び非がん性慢性疼痛患者では本薬と既存の緩下剤の併用が想定されることから、既存の緩下剤併用時の有効性及び安全性について申請者に説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

がん患者対象国内第 II 相及び第 III 相試験(V9222 及び V9236 試験)において本薬 0.2 mg 群 83.9 %(130/155 例)で試験期間中に他の緩下剤が併用されていた。本薬 0.2 mg 群における緩下剤の併用あり及びなしの「治療期 2 週間における SBM レスポンダー率」は 73.8 %(96/130 例)及び 72.0 %(18/25 例)であり、緩下剤の併用による影響は認められなかった。また、本薬 0.2 mg 群における緩下剤の併用あり及びなしの有害事象の発現割合は 67.7 %(88/130 例)及び 60.0 %(15/25 例)であり、緩下剤を併用することによる臨床上の問題は認められなかった。また、非がん性慢性疼痛患者対象長期投与試験(V9238及び V9239 試験)において試験期間中に他の緩下剤が併用されていた患者は 90.6 %(48/53 例)であり、緩下剤の併用あり及びなしの「治療期 2 週間における SBM レスポンダー率」は 80.9 %(38/47 例)及び 100 %(5/5 例)、有害事象の発現割合は 89.6 %(43/48 例)及び 80.0 %(4/5 例)であり、緩下剤を併用していない患者数が限られてはいるものの、大きな問題は認められなかった。

機構は、他の緩下剤併用時の有効性及び安全性については現時点において特段問題ないことを確認した。ただし、国内試験において併用が可能とされていた下剤は限られていること、臨床現場では OIC に対して様々な下剤が併用される可能性が想定されることから、他の緩下剤等の併用薬使用時における安全性及び有効性については製造販売後調査等で引き続き情報収集する必要がある。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後に表 62 及び表 63 のようながん患者を対象とした使用成績調査及び非がん性慢性疼痛患者を対象とした長期投与に関する特定使用成績調査の実施を計画している。

表 62	がん患者を対象と	した使用成績調査計画骨子	(案)

目 的	がん患者を対象に、使用実態下における安全性及び有効性を把握し、未知の副作用及び安全性又は有 効性に影響を与える要因、胃腸症状の発現又は重篤化に関する要因等を検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	OIC を有するがん患者
目標症例数	1,200 例
調査期間	2年6カ月間(登録期間:2年3カ月間)
観察期間	12 週間
主な調査項目	 ・ 患者背景(年齢、性別、合併症、既往歴、悪性腫瘍の状況(原発部位、転移の有無、PS)等) ・ 本薬の使用状況(1回投与量、投与経路、投与期間、投与中止理由等) ・ オピオイドの使用状況(薬剤名、投与経路、1日投与量、投与期間等) ・ 緩下剤の使用状況(薬剤名、投与経路、1日投与量、投与期間等) ・ 併用薬剤(オピオイド及び緩下剤を除く)の使用状況(併用の有無、併用薬剤名、1日投与量、投与期間等) ・ 有効性(排便回数の改善度、排便の状況〈便の硬さ、いきみ、残便感〉の改善度) ・ 有害事象(発現日、重篤性、処置、転帰、本薬との因果関係等)

表 63 非がん性慢性疼痛患者を対象とした長期投与に関する特定使用成績調査計画骨子(案)

目 的	非がん性慢性疼痛患者を対象に、使用実態下(長期使用時含む)における安全性及び有効性を把握 し、未知の副作用及び安全性又は有効性に影響を与える要因等を検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	OIC を有する非がん性慢性疼痛患者
目標症例数	350 例
調査期間	5年2カ月間(登録期間:4年2カ月間)
観察期間	52 週間
主な調査項目	 ・ 患者背景(年齢、性別、合併症、既往歴、慢性疼痛の原因等) ・ 本薬の使用状況(1回投与量、投与経路、投与期間、投与中止理由等) ・ オピオイドの使用状況(薬剤名、投与経路、1日投与量、投与期間等) ・ 緩下剤の使用状況(薬剤名、投与経路、1日投与量、投与期間等) ・ 併用薬剤(オピオイド及び緩下剤を除く)の使用状況(併用の有無、併用薬剤名、1日投与量、投与期間等) ・ 有効性(排便回数の改善度、排便の状況(便の硬さ、いきみ、残便感)の改善度) ・ 有害事象(発現日、重篤性、処置、転帰、本薬との因果関係等)

機構は、製造販売後調査においては、以下の点についても検討する必要があると考える。製造販売後 調査計画の詳細については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

- ・ がん患者及び非がん性慢性疼痛患者における長期投与時の安全性及び有効性
- ・ 他の緩下剤等との併用薬使用における安全性及び有効性
- ・ 下痢、消化管穿孔、心血管系事象、オピオイド離脱症候群及びオピオイド鎮痛作用への影響

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(CTD 5.3.5.1-01、CTD 5.3.5.1-02、CTD 5.3.5.2-01、CTD 5.3.5.2-02、CTD 5.3.5.2-03)に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

・治験実施計画書からの逸脱(重篤な有害事象の報告に係る規定の不遵守、中止基準の不遵守)

9. 審査報告(1)作成時における総合評価

提出された資料から、本品目のオピオイド誘発性便秘症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目はオピオイド誘発性便秘症における新たな治療

の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考える。また機構は、有効性、安全性、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えない と考える。

以上

審査報告(2)

平成 29 年 1 月 13 日

申請品目

[販売名]スインプロイク錠 0.2 mg[一般名]ナルデメジントシル酸塩[申請者]塩野義製薬株式会社「申請年月日]平成 28 年 3 月 30 日

1. 審查内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 有効性、安全性、効能又は効果、用法及び用量について

専門協議では、審査報告(1)に記載した「6.R.3 薬物相互作用について」、「7.R.1 有効性について」、「7.R.2 安全性について」、「7.R.4 効能又は効果について」及び「7.R.5 用法及び用量について」に関する機構の判断は支持された。なお、専門委員から以下の意見が出された。

- ・本薬はオピオイドの末梢性作用に拮抗しOICに効果を発揮する薬剤であることを踏まえると、オピオイド投与中止とともに本薬の投与も中止するよう注意喚起する必要がある。
- ・製造販売後に医療現場において低用量製剤の必要性について情報収集し、必要に応じて開発することが望ましい。

専門協議を踏まえ、機構は、本薬の【効能又は効果】、【用法及び用量】及び<用法及び用量に関連する使用上の注意>を以下のように整備するよう申請者に求めたところ、適切に対応されたため、機構はこれを了承した。また、低用量製剤の開発について、申請者は製造販売後に医療現場の必要性について情報収集し検討すると説明し、機構はこれを了承した。

【効能又は効果】

オピオイド誘発性便秘症

【用法及び用量】

通常、成人にはナルデメジンとして1回0.2 mgを1日1回経口投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

オピオイドの投与を中止する場合は本剤の投与も中止すること。

1.2 医薬品リスク管理計画(案)について

審査報告(1)の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断に対し、専門委員から以下の意見が出され、機構の判断は支持された。

・オピオイド離脱症候群及びオピオイド鎮痛作用の減弱については引き続き製造販売後調査等で情報 収集し、検討する必要がある。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画(案)について、表 64 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 65 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること並びに表 66 及び表 67 に示す使用成績調査及び特定使用成績調査を実施することを申請者に求めたところ、適切に対応されたため、機構はこれを了承した。

表 64 医薬品リスク管理計画(案)における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

	A or Liver of the control of the con				
安全性検討事項					
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報			
・下痢	・オピオイド離脱症候群・オピオイドの鎮痛作用の減弱・消化管穿孔・心血管系事象	該当なし			
有効性に関する検討事項					
・使用実態下における有効性					

表 65 医薬品リスク管理計画 (案) における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査・使用成績調査(がん患者を対象とした調査)・特定使用成績調査(非がん性慢性疼痛患者を対象とした長期投与に関する調査)	・市販直後調査による情報提供

表 66 がん患者を対象とした使用成績調査計画骨子(案)

目 的	がん患者を対象に、使用実態下における安全性及び有効性を把握し、未知の副作用及び安全性又は有 効性に影響を与える要因等を検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	OIC を有するがん患者
目標症例数	1,200 例
調査期間	2年6カ月間(登録期間:2年3カ月間)
観察期間	12 週間
主な調査項目	患者背景(年齢、性別、合併症、既往歴、悪性腫瘍の状況(原発部位、転移の有無、PS)等) 本薬の使用状況(1回投与量、投与経路、投与期間、投与中止理由等) オピオイドの使用状況(薬剤名、投与経路、1日投与量、投与期間等) オピオイド離脱症状の有無、オピオイド鎮痛作用の減弱の有無 緩下剤の使用状況(薬剤名、投与経路、1日投与量、投与期間等) 併用薬剤(オピオイド及び緩下剤を除く)の使用状況(併用の有無、併用薬剤名、1日投与量、投与期間等) 有効性(排便回数の改善度、排便の状況(便の硬さ、いきみ、残便感)の改善度) 有害事象(発現日、重篤性、処置、転帰、本薬との因果関係等)

表 67 非がん性慢性疼痛患者を対象とした長期投与に関する特定使用成績調査計画骨子(案)

目 的	非がん性慢性疼痛患者を対象に、使用実態下(長期使用時含む)における安全性及び有効性を把握 し、未知の副作用及び安全性又は有効性に影響を与える要因等を検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	OIC を有する非がん性慢性疼痛患者
目標症例数	350 例
調査期間	5年2カ月間(登録期間:4年2カ月間)
観察期間	52 週間
主な調査項目	患者背景(年齢、性別、合併症、既往歴、慢性疼痛の原因等) 本薬の使用状況(1回投与量、投与経路、投与期間、投与中止理由等) オピオイドの使用状況(薬剤名、投与経路、1日投与量、投与期間等) オピオイド離脱症状の有無、オピオイド鎮痛作用の減弱の有無 緩下剤の使用状況(薬剤名、投与経路、1日投与量、投与期間等) 併用薬剤(オピオイド及び緩下剤を除く)の使用状況(併用の有無、併用薬剤名、1日投与量、投与期間等) 有効性(排便回数の改善度、排便の状況(便の硬さ、いきみ、残便感)の改善度) 有害事象(発現日、重篤性、処置、転帰、本薬との因果関係等)

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能又は効果並びに用 法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品 であることから、再審査期間は8年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体 及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能又は効果]

オピオイド誘発性便秘症

[用法及び用量]

通常、成人にはナルデメジンとして1回0.2 mgを1日1回経口投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上