

スインプロイク錠0.2mgに関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、塩野義製薬株式会社に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

塩野義製薬株式会社

スインプロイク錠 0.2mg

第 1 部

(5) 起原又は発見の経緯及び 開発の経緯

塩野義製薬株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	3
1.5.1 起原又は発見の経緯.....	3
1.5.2 開発の経緯.....	3
1.5.2.1 非臨床開発の経緯.....	3
1.5.2.1.1 効力を裏付ける試験及び副次的薬理試験.....	4
1.5.2.1.2 安全性薬理試験.....	4
1.5.2.1.3 薬物動態試験.....	4
1.5.2.1.4 毒性試験.....	4
1.5.2.2 臨床開発の経緯.....	4
1.5.3 参考文献.....	9

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

オピオイド鎮痛薬は、主に中等度から高度の激しい痛みの管理に広く用いられ、特にがん疼痛治療では中心的役割を果たしているが、消化器系をはじめとする多くの副作用が鎮痛効果達成や治療継続の大きな障害となっている。便秘はオピオイド鎮痛薬治療を受けている患者の40%～80%とされており [1～4]、また、耐性が生じにくい。悪心・嘔吐はオピオイド鎮痛薬の投与初期に発現する副作用であり、便秘とともにオピオイド鎮痛薬の減量や種類の変更、使用中止に繋がる主要な原因となっている [2]。よって、これらの副作用軽減の臨床的意義は大きく、オピオイド誘発性消化管機能障害緩和薬の開発は、様々な医療現場での疼痛管理に重要なオピオイド鎮痛薬の有用性と受容性を高めるものと期待される。

オピオイド受容体には、 μ 、 δ 、及び κ 受容体があり、いずれもグアノシン三リン酸 (GTP) 結合たん白質と共役する 7 回膜貫通型受容体であり、それぞれの受容体の間での相同性は高い。モルヒネ、オキシコドン、フェンタニル、トラマドール等多くのオピオイドによる鎮痛作用は、主に中枢の μ オピオイド受容体を介して発現する。便秘をはじめとする胃腸障害は、主に消化管に存在する末梢の μ オピオイド受容体へのオピオイドの結合に起因し、消化管運動の抑制 (筋緊張、蠕動運動の抑制、胃内容排出の抑制、消化管輸送の抑制)、消化管神経活動の抑制 (サブスタンス P やアセチルコリン放出の抑制) 及びイオンや腸液分泌の減少などが複合的に起こり、その結果として固形便、排便障害、膨満感、腹痛等を伴う便秘、悪心・嘔吐等が引き起こされる [5]。また、悪心・嘔吐発現には、消化管のオピオイド受容体が関与していると考えられているが、これ以外の主要な機序として、血液脳関門の外側に存在する第四脳室の最後野に位置する化学受容器引金帯でのオピオイド受容体の直接刺激も関与している [6]。

塩野義製薬株式会社では、これらのオピオイドの薬理学的特性並びに、[redacted]教授と[redacted]株式会社との共同研究での知見に基づき、オピオイド鎮痛薬の副作用緩和薬の開発を開始した。当初、 δ オピオイド受容体に特異的なアンタゴニスト活性を有する化合物が、制吐作用を有するという[redacted]教授らの知見 [特許情報：国際公開番号；[redacted]，[redacted]] に基づき、開発コンセプトを検討した。この過程で、オピオイドの鎮痛作用に影響を与えず、経口投与可能な抗便秘作用と制吐作用を有する化合物として、末梢の μ 及び δ オピオイド受容体拮抗薬の探索に方針を転換した。その結果、塩野義製薬株式会社研究所において、モルヒナン骨格の 7 位にカルバモイル基を導入することで、経口吸収性を保ちかつ血液脳関門の透過性を極めて低くしたナルデメジン (S-297995) が開発品として選定された。

1.5.2 開発の経緯

開発の経緯図を図 1.5.2.2-1 に示す。

1.5.2.1 非臨床開発の経緯

ナルデメジンは腸管及び化学受容器引金帯でのオピオイドの消化管運動及び消化管神経活動の抑制作用に対して強力な拮抗作用を有することにより抗便秘作用と制吐作用を示し、これら

の作用を示す用量では中枢神経系を介するオピオイドの鎮痛作用を減弱しなかった。

1.5.2.1.1 効力を裏付ける試験及び副次的薬理試験

効力を裏付ける試験として、20■年■月から20■年■月までに、オピオイド受容体結合親和性及び機能活性、 μ オピオイド受容体に対する結合キネティクス及び阻害様式並びにモルヒネやオキシコドンで誘発されるラットの便秘に対する抗便秘作用を検討した。副次的薬理試験として、20■年■月から20■年■月までに、選択性、オピオイドによる鎮痛作用への抑制作用（鎮痛抑制作用）、オピオイド受容体占有率、オピオイドによる嘔気・嘔吐の抑制作用（制吐作用）並びに代謝物のオピオイド受容体結合親和性及び機能活性を検討した。

1.5.2.1.2 安全性薬理試験

20■年■月から20■年■月までに、コアバッテリー試験で中枢神経系、呼吸系並びに心血管系に及ぼす影響を検討した。

1.5.2.1.3 薬物動態試験

20■年■月から20■年■月までに、主にマウス、ラット及びイヌを用いて、分析法・吸収・分布・代謝・排泄・薬物動態学的薬物相互作用を検討する試験並びにその他の薬物動態試験を実施し、ヒト血漿中主代謝物である nor-ナルデメジンの薬物動態学的薬物相互作用を検討する試験も実施した。

1.5.2.1.4 毒性試験

20■年■月から20■年■月までに、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、局所刺激性試験、免疫毒性試験、毒性メカニズム解明のための試験、不純物の試験、皮膚光毒性試験、依存性試験（薬物弁別試験、自己投与試験及び身体依存性試験）並びにモルヒネ依存動物における退薬症候の発現リスクの検討を実施した。

1.5.2.2 臨床開発の経緯

20■年■月から国内でヒト初回投与臨床試験として、第1相単回投与試験（V9211）を開始した。続いて国内で錠剤のバイオアベイラビリティ（BA）及び食事の影響検討試験（V9212）、第1相反復投与試験（V9213）を実施後、米国で第2相オピオイド誘発性消化管障害患者を対象とした単回投与試験（V9214）を実施した。この結果、ナルデメジンは0.1～0.3 mg 付近で臨床においても抗便秘作用を示すことが明らかとなった。一方、米国でのオピオイド誘発性の嘔気（悪心）・嘔吐に対する制吐作用を検討した単回投与試験（V9216）の結果から、臨床では抗便秘作用に対する有効用量と、制吐作用に対する有効用量との乖離が大きいと考え、以降の臨床試験は対象疾患をオピオイド誘発性便秘症 [opioid-induced constipation (OIC)] として実施した。

国内では、オピオイド鎮痛薬による治療対象は主にごがん患者であることから、OIC を有するがん患者を対象に後期第2相用量設定試験（V9222）を0.1, 0.2, 0.4 mg の3用量で実施した。なお、海外ではOIC を有する非がん性慢性疼痛患者を対象に後期第2相用量設定試験（V9221）

を同じ用量群 (0.1, 0.2, 0.4 mg) で実施した。その結果、OIC を有するがん患者、非がん性慢性疼痛患者のいずれに対しても、有効性と安全性のバランスから 0.2 mg を至適用量として選択した。

第3相試験では、0.2 mg の有効性を検証する目的で、国内で OIC を有するがん患者対象検証試験 (V9236) を、海外で OIC を有する非がん性慢性疼痛患者対象検証試験の2試験 (V9231, V9232) を実施した。その結果、すべての試験で 0.2 mg のプラセボに対する優越性が検証された。また、V9236 試験からの継続投与試験 (V9237) を実施し、がん患者に本剤を 12 週間投与した時の安全性及び有効性を確認した。更に、OIC を有する非がん性慢性疼痛患者を対象として、長期投与時の安全性及び有効性の確認を目的とした試験を国内で 2 試験 [オープンラベル試験 (V9238), オキシコドン塩酸塩併用オープンラベル試験 (V9239), 48 週間投与], 海外で 1 試験 [長期投与試験 (V9235), 52 週間投与] 実施し、本剤の長期投与時の安全性及び有効性を確認した。

以上の臨床試験成績より、がん患者および非がん性慢性疼痛患者において、オピオイド誘発性便秘症 (OIC) に対する本剤の有効性及び安全性が確認された。

図 1.5.2.2-1 開発の経緯

資料 区分	試験項目		添付資料 番号
品質 に関する 試験	原薬	特性，製造，品質評価	32.S.1.1～3.2.S.6
		安定性	32.S.7.1～3.2.S.7.3
	製剤	製剤開発，製造，品質評価	3.2.P.1～3.2.P.7
		安定性	3.2.P.8.1～3.2.P.8.3
薬理 試験	効力を裏付ける試験		4.2.1.1-01～12
	副次的薬理試験		4.2.1.2-01～09
	安全性薬理試験		4.2.1.3-01～05
薬物 動態 試験	分析法・バリデーション		4.2.2.1-01～19
	吸収，分布，代謝，排泄の試験		4.2.2.2-01～14 4.2.2.3-01～05 4.2.2.4-01～10 4.2.2.5-01～05
	薬物動態学的薬物相互作用		4.2.2.6-01～06
	その他の薬物動態試験		4.2.2.7-01
	単回投与毒性		4.2.3.1-01～02
毒性 試験	反復投与毒性		4.2.3.2-01～08
	遺伝毒性		4.2.3.3-01～03
	がん原性		4.2.3.4-01～04

資料 区分	試験項目		添付資料 番号
毒 性 試 験	生殖発生毒性		4.2.3.5-01～06
	局所刺激性試験		4.2.3.6-01～02
	その他の毒性試験		4.2.3.7-01～22
ヒト生体試料を用いた試験			5.3.2.1-01～03
			5.3.2.2-01～06
			5.3.2.3-01

資料 区分	試験項目		添付資料 番号
臨床 試験	生物薬剤学		5.3.1.1-01 5.3.1.2-01
	臨床薬物動態 (PK)		5.3.3.1-01～03 5.3.3.3-01, 02 5.3.3.4-01～03
	臨床薬力学		5.3.4.1-01
	有効性及び安全性評価 (適応症に関する試験)		5.3.5.1-01～08 5.3.5.2-01～03
	有効性及び安全性評価 (その他)		5.3.5.4-01

実線：評価資料，破線：参考資料．

1.5.3 参考文献

1. Droney J, Ross J, Gretton S, et al. Constipation in cancer patients on morphine. *Support Care Cancer* 2008; 16 (5): 453-9.
2. Abramowitz L, Béziaud N, Labreze L, et al. Prevalence and impact of constipation and bowel dysfunction induced by strong opioids: a cross-sectional survey of 520 patients with cancer pain: DYONISOS study. *J Med Econ* 2013; 16 (12): 1423-33.
3. Kalso E, Edwards JE, Moore RA, et al. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain* 2004; 112 (3): 372-80.
4. Caldwell JR, Rapoport RJ, Davis JC, et al. Efficacy and safety of a once-daily morphine formulation in chronic, moderate-to-severe osteoarthritis pain: results from a randomized, placebo-controlled, double-blind trial and an open-label extension trial. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23(4):278-91.
5. Brock C, Olesen SS, Olesen AE, et al. Opioid-induced bowel dysfunction: pathophysiology and management. *Drugs* 2012; 72 (14): 1847-65.
6. 小宮幸子, 加賀谷肇. II 章 背景知識, 4. 薬理学的知識, 8. オピオイドによる副作用と対策-消化器系の副作用と対策. In : 日本緩和医療学会. *がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン* 2014 年版. P57-60.

スインプロイク錠 0.2mg

第 1 部

(6) 外国における使用状況等に関する資料

塩野義製薬株式会社

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料	3
1.6.1 外国における使用状況	3
1.6.2 企業中核データシート	3

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における使用状況

本剤はいずれの国でも承認されていない (2016 年 12 月 7 日時点)。また、本製造販売承認申請と同時期の 2016 年 3 月 23 日に、米国において「非がん性慢性疼痛成人患者でのオピオイド誘発性便秘症」を適応症としてアメリカ食品医薬品局 (FDA) に新薬承認申請を提出した。さらに、欧州において、国内と同様の適応症「オピオイド誘発性便秘症」で欧州医薬品庁 (EMA) に医薬品販売承認申請を提出予定である。

1.6.2 企業中核データシート

2016 年 12 月 7 日現在の企業中核データシート (CCDS, 20■年■月■日付) を添付した。

Form 360-01

S-297995 (Naldemedine)
Company Core Data Sheet (CCDS)

Document No	Naldemedine - 01
-------------	------------------

Approval Date:		
Approved by:		
Effective date:		
Signature:		

Note to Regional Regulatory Personnel

[REDACTED]

- I [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- I [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- I [REDACTED]
[REDACTED]
- I [REDACTED]
[REDACTED]
 - I [REDACTED]
[REDACTED]
 - I [REDACTED]
[REDACTED]
- I [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- I [REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

- I [REDACTED]
- I [REDACTED]
- [REDACTED]
[REDACTED]

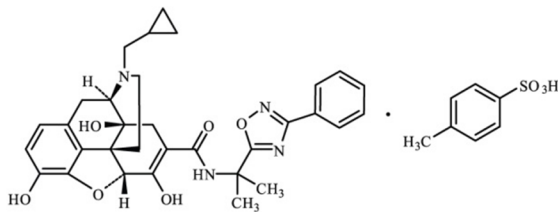
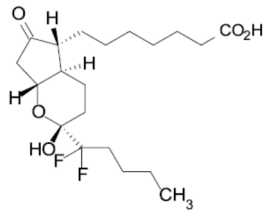
スインプロイク錠 0.2 mg

第 1 部

(7) 同種同効品一覧表

最新の添付文書を参照すること

塩野義製薬株式会社

一般的名称	ナルデメジントシル酸塩 (Naldemedine Tosilate)	ルビプロストン (Lubiprostone)
販売名	スインプロイク錠 0.2mg	アミティーザカプセル 24μg
製造販売元	塩野義製薬株式会社	スキャンボファーマ合同会社
承認年月日	-	2012 年 6 月 29 日
再審査年月日	-	実施中 (2012 年 6 月 29 日～2020 年 6 月 28 日)
再評価年月日	-	(該当なし)
規制区分	処方箋医薬品	処方箋医薬品
化学構造式		
剤型・含量	錠剤 0.2604mg (ナルデメジンとして 0.2mg に相当)	カプセル 24μg
効能・効果	オピオイド誘発性便秘症	慢性便秘症 (器質的疾患による便秘を除く)
効能・効果に関連する使用上の注意	(該当なし)	薬剤性及び症候性の便秘に対する使用経験はなく、有効性及び安全性は確立されていない。
用法・用量	通常、成人にはナルデメジンとして 1 回 0.2mg を 1 日 1 回経口投与する。	通常、成人にはルビプロストンとして 1 回 24μg を 1 日 2 回、朝食後及び夕食後に経口投与する。なお、症状により適宜減量する。
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) 本剤による治療により継続的な症状の改善が得られた場合、又は副作用が認められた場合には、症状に応じて減量、休薬又は中止を考慮し、本剤を漫然と継続投与することのないよう注意すること (「臨床成績」の項参照)。 (2) 中等度又は重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類クラス B 又は C) のある患者では、1 回 24μg を 1 日 1 回から開始するなど、慎重に投与すること (「慎重投与」、「薬物動態」の項参照)。 (3) 重度の腎機能障害のある患者では、患者の状態や症状により 1 回 24μg を 1 日 1 回から開始するなど、慎重に投与すること (「慎重投与」、「薬物動態」の項参照)。
警告	(該当なし)	(該当なし)
禁忌	1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 消化管閉塞若しくはその疑いのある患者、又は消化管閉塞の既往歴を有し再発のおそれの高い患者 [消化管穿孔を起こすおそれがある。]	(1) 腫瘍、ヘルニア等による腸閉塞が確認されている又は疑われる患者 [腸閉塞を悪化させるおそれがある。] (2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
原則禁忌	(該当なし)	(該当なし)

一般的名称	ナルデメジントシル酸塩 (Naldemedine Tosilate)	ルビプロストン (Lubiprostone)												
使用上の注意 (慎重投与)	(1) 消化管壁の脆弱性が認められる又は疑われる疾患を有する患者 (例：消化管潰瘍、憩室疾患、浸潤性消化管がん、がんの腹膜転移、クローン病) [消化管穿孔の危険性が高まるおそれがある。] (「重要な基本的注意」の項参照) (2) 脳腫瘍 (転移性を含む) 等の血液脳関門が機能していない又は機能不全が疑われる患者 [オピオイド離脱症候群 (「重要な基本的注意」の項参照) 又はオピオイドの鎮痛作用の減弱を起こすおそれがある。]	(1) 中等度又は重度の肝機能障害のある患者 [本剤又は活性代謝物の血中濃度が上昇するおそれがある (「用法・用量に関連する使用上の注意」, 「薬物動態」の項参照).] (2) 重度の腎機能障害のある患者 [本剤又は活性代謝物の血中濃度が上昇するおそれがある (「用法・用量に関連する使用上の注意」, 「薬物動態」の項参照).]												
使用上の注意 (重要な基本的注意)	(1) 海外で類薬の投与により、消化管穿孔を来し死亡に至ったとの報告がある。激しい又は持続する腹痛等、消化管穿孔が疑われる症状が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[「慎重投与」の項参照] (2) オピオイド離脱症候群 (一般的には、投与後数分あるいは数日以内に起こる次の症状の複合的な発現：不安、悪心、嘔吐、筋肉痛、流涙、鼻漏、散瞳、立毛、発汗、下痢、あくび、発熱、不眠) を起こすおそれがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。[「慎重投与」及び「過量投与」の項参照]	動物実験で胎児喪失が報告されているので、妊娠する可能性のある婦人に投与する場合には妊娠検査を行うなど妊娠中でないことを確認すること。また、本剤の妊娠に及ぼす危険性について患者に十分に説明し、服薬中は避妊させること。なお、本剤投与中に妊娠が確認された場合又は疑われた場合には、直ちに医師に連絡するよう、指導すること。												
使用上の注意 (相互作用)	本剤は、主に肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。[「薬物動態」の項参照] (1) 併用注意 (併用に注意すること) <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール、フルコナゾール等</td><td>本剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがある。[「薬物動態」の項参照]</td><td>CYP3A4 を介する本剤の代謝が阻害される。</td></tr> <tr> <td>CYP3A 誘導剤 リファンピシン等</td><td>本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある。[「薬物動態」の項参照]</td><td>CYP3A4 を介する本剤の代謝が促進される。</td></tr> <tr> <td>P-糖蛋白阻害剤 シクロスボリン等</td><td>本剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがある。また、血液脳関門への影響により、本剤の脳内濃度が上昇するおそれがある。</td><td>P-糖蛋白を介する本剤の輸送が阻害される。</td></tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール、フルコナゾール等	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがある。[「薬物動態」の項参照]	CYP3A4 を介する本剤の代謝が阻害される。	CYP3A 誘導剤 リファンピシン等	本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある。[「薬物動態」の項参照]	CYP3A4 を介する本剤の代謝が促進される。	P-糖蛋白阻害剤 シクロスボリン等	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがある。また、血液脳関門への影響により、本剤の脳内濃度が上昇するおそれがある。	P-糖蛋白を介する本剤の輸送が阻害される。	(該当なし)
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子												
CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール、フルコナゾール等	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがある。[「薬物動態」の項参照]	CYP3A4 を介する本剤の代謝が阻害される。												
CYP3A 誘導剤 リファンピシン等	本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある。[「薬物動態」の項参照]	CYP3A4 を介する本剤の代謝が促進される。												
P-糖蛋白阻害剤 シクロスボリン等	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがある。また、血液脳関門への影響により、本剤の脳内濃度が上昇するおそれがある。	P-糖蛋白を介する本剤の輸送が阻害される。												

一般的名称	ナルデメジントシル酸塩 (Naldemedine Tosilate)			ルビプロストン (Lubiprostone)																	
使用上の注意 (副作用)	オピオイド誘発性便秘症 [opioid-induced constipation (OIC)] を有するがん患者を対象とした国内臨床試験において、安全性評価対象症例 224 例中、副作用 (臨床検査値異常変動を含む) は 67 例 (29.9%) に認められた。主なものは、下痢 49 例 (21.9%)、腹痛 5 例 (2.2%) であった。 OIC を有する非がん性慢性疼痛患者を対象とした国内臨床試験において、安全性評価対象症例 53 例中、副作用 (臨床検査値異常変動を含む) は 17 例 (32%) に認められた。主なものは、下痢 10 例 (19%)、腹痛 3 例 (6%) であった。 (1) 重大な副作用 重度の下痢 (1%未満): 重度の下痢があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。 (2) その他の副作用 以下の副作用があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 <table><tr><td>種類\頻度</td><td>5%以上</td><td>1～5%未満</td><td>1%未満</td></tr><tr><td>消化器</td><td>下痢</td><td>腹痛、嘔吐、悪心、食欲減退</td><td></td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加</td><td>倦怠感</td></tr></table>				種類\頻度	5%以上	1～5%未満	1%未満	消化器	下痢	腹痛、嘔吐、悪心、食欲減退		その他		ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加	倦怠感	承認時における安全性評価対象例 (1日 48μg 投与例) 315 例中、196 例 (62%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は下痢 95 例 (30%)、悪心 73 例 (23%) 等であった。				
					種類\頻度	5%以上	1～5%未満	1%未満													
					消化器	下痢	腹痛、嘔吐、悪心、食欲減退														
					その他		ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加	倦怠感													
					(該当なし)																
					その他の副作用																
					以下のような副作用が認められた場合には症状に応じて、減量又は中止するなど、適切な処置を行うこと。																
						5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明※												
					血液及びリンパ系障害			貧血													
					免疫系障害			気道過敏症													
代謝及び栄養障害				食欲減退																	
神経系障害		頭痛	浮動性めまい、体位性めまい、感覚鈍麻、傾眠、失神																		
耳及び迷路障害			回転性めまい																		
心臓障害		動悸	頻脈																		
血管障害			ほてり	低血圧																	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難		咳嗽																	
胃腸障害	下痢 (30%)、悪心 (23%)、腹痛 (6%)	腹部不快感、腹部膨満、嘔吐	消化不良、排便回数増加、出血性胃炎、痔核、逆流性食道炎、心窩部不快感、痔出血																		
皮膚及び皮下組織障害			湿疹、紅斑	発疹																	
筋骨格系及び結合組織障害			背部痛、筋骨格硬直、四肢不快感																		
全身障害及び局所様態	胸部不快感 (5%)		胸痛、不快感、異常感 (気分不良)、倦怠感、浮腫、口渇																		

一般的名称	ナルデメジントシル酸塩 (Naldemedine Tosilate)	ルビプロストン (Lubiprostone)				
		臨床検査			血中ビリルビン増加, 血中クレアチンホスホキナーゼ増加, 血中ブドウ糖増加, 血中トリグリセリド増加, 血中尿素増加, 血中γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加, 尿中ブドウ糖陽性, ヘモグロビン減少, 体重増加, 白血球数増加, 血中リン増加	血圧低下
		※自発報告において認められている副作用のため頻度不明。				
使用上の注意 (高齢者への投与)	一般に高齢者では生理機能が低下しているので、注意すること。	一般に高齢者は生理機能 (肝機能, 腎機能等) が低下しているので, 副作用の発現に留意し, 十分な観察を行うこと。				
使用上の注意 (妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与)	(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には, 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物試験において, ウサギで流産及び早産, 胎児体重の低値, ラットで分娩中の母動物の死亡, 出生率及び出生児生存率の低下, 並びに発育遅延が報告されている。また, ラットで胎児への移行が認められているが, いずれの動物種でも催奇形性は認められていない。] (2) 授乳中の婦人には, 本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中への移行は不明だが, ラットで乳汁中への移行が報告されている。]	(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[^3H] で標識した本剤を用いた動物実験 (ラット) で, 放射能の胎児への移行が認められている。また, 動物実験 (モルモット) で胎児喪失が報告されている。 (「禁忌」, 「その他の注意」の項参照) (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[^3H] で標識した本剤を用いた動物実験 (ラット) で, 放射能の乳汁中への移行が報告されている。]				
使用上の注意 (小児等への投与)	低出生体重児, 新生児, 乳児, 幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]	小児等に対する安全性は確立していない (使用経験がない)。				
使用上の注意 (臨床検査結果に及ぼす影響)	(該当なし)	(該当なし)				
使用上の注意 (過量投与)	徴候, 症状: 海外臨床試験 (0.01~3mg 単回投与) において, 1mg を投与した場合に, 重度の悪心, 胃痙攣を含むオピオイド離脱症候群が認められている。また, 国内及び海外臨床試験において, 0.4mg を1日1回2週間又は4週間投与した場合に, 投与初期に胃腸症状の副作用発現頻度の増加が認められている。 処置: 特異的な解毒剤は知られていない。過量投与に対する有効な処置に関する情報は得られていないが, 上記の徴候, 症状があらわれた場合は, モニタリングや患者の状態に応じて対症療法を行うこ	(該当なし)				

一般的名称	ナルデメジントシル酸塩 (Naldemedine Tosilate)	ルビプロストン (Lubiprostone)
	と。なお、本剤は血液透析により除去されない。	
使用上の注意 (適用上の注意)	薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。(PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)	薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]
使用上の注意 (その他の注意)	(該当なし)	(1) ラットに本剤 20, 100 及び 400µg/kg/日投与 (体表面積換算で臨床用量の 4, 20 及び 81 倍) を 2 年間投与したがん原性試験において、400µg/kg/日を投与した雄ラットで精巣の間質細胞腺腫の発生率が有意に増加した。雌ラットでは肝細胞腺腫の用量依存的な発生頻度増加がみられた。 (2) ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において、対照群に対し、本剤 1000µg/kg/日投与 (体表面積換算で臨床用量の約 166 倍) で着床数及び生存胎児数の有意な減少がみられた。
添付文書の作成年月	—	2016 年 9 月改訂 (第 8 版)

2017年3月作成（第1版）

貯 法：遮光・気密容器・室温保存
使用期限：外箱等に表示

日本標準商品分類番号
872359

経口末梢性μオピオイド受容体拮抗薬

処方箋医薬品^{注1)}

スインプロイク錠 0.2 mg

ナルデメジントシル酸塩錠

Symproic®

シオノギ製薬

承認番号	
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	
国際誕生	2017年3月

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 消化管閉塞若しくはその疑いのある患者、又は消化管閉塞の既往歴を有し再発のおそれの高い患者〔消化管穿孔を起こすおそれがある。〕

【組成・性状】

1. 組成

販売名	スインプロイク錠 0.2mg
成分・含量 (1錠中)	ナルデメジントシル酸塩 0.2604mg (ナルデメジンとして 0.2mg に相当)
添加物	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、黄色三酸化鉄

2. 性状

販売名	スインプロイク錠 0.2mg
性状・剤形	黄色の円形のフィルムコーティング錠である。
外形	
大きさ	直径 約 6.5mm 厚さ 約 3.5mm
重量	約 0.12g
識別コード	① 222 : 0.2

【効能・効果】

オピオイド誘発性便秘症

【用法・用量】

通常、成人にはナルデメジンとして1回0.2mg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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 消化管壁の脆弱性が認められる又は疑われる疾患を有する患者（例：消化管潰瘍、憩室疾患、浸潤性消化管がん、がんの腹膜転移、クローン病）〔消化管穿孔の危険性が高まるおそれがある。〕（「重要な基本的注意」の項参照）
- (2) 脳腫瘍（転移性を含む）等の血液脳関門が機能していない又は機能不全が疑われる患者〔オピオイド離脱症候群（「重要な基本的注意」の項参照）又はオピオイドの鎮痛作用の減弱を起こすおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 海外で類薬の投与により、消化管穿孔を来し死亡に至ったとの報告がある。激しい又は持続する腹痛等、消化管穿孔が疑われる症状が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。〔「慎重投与」の項参照〕

- (2) オピオイド離脱症候群（一般的には、投与後数分あるいは数日以内に起こる次の症状の複合的な発現：不安、悪心、嘔吐、筋肉痛、流涙、鼻漏、散瞳、立毛、発汗、下痢、あくび、発熱、不眠）を起こすおそれがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。〔「慎重投与」及び「過量投与」の項参照〕

3. 相互作用

本剤は、主に肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。〔「薬物動態」の項参照〕

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール、フルコナゾール等	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがある。〔「薬物動態」の項参照〕	CYP3A4 を介する本剤の代謝が阻害される。
CYP3A 誘導剤 リファンピシン等	本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある。〔「薬物動態」の項参照〕	CYP3A4 を介する本剤の代謝が促進される。
P-糖蛋白阻害剤 シクロスポリン等	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがある。また、血液脳関門への影響により、本剤の脳内濃度が上昇するおそれがある。	P-糖蛋白を介する本剤の輸送が阻害される。

4. 副作用

オピオイド誘発性便秘症〔opioid-induced constipation (OIC)〕を有するがん患者を対象とした国内臨床試験において、安全性評価対象症例 224 例中、副作用（臨床検査値異常変動を含む）は 67 例（29.9%）に認められた。主なものは、下痢 49 例（21.9%）、腹痛 5 例（2.2%）であった。

OIC を有する非がん性慢性疼痛患者を対象とした国内臨床試験において、安全性評価対象症例 53 例中、副作用（臨床検査値異常変動を含む）は 17 例（32%）に認められた。主なものは、下痢 10 例（19%）、腹痛 3 例（6%）であった。

(1) 重大な副作用

重度の下痢（1%未満）：重度の下痢があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

以下の副作用があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類\頻度	5%以上	1～5%未満	1%未満
消化器	下痢	腹痛、嘔吐、悪心、食欲減退	
その他		ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加	倦怠感

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物試験において、ウサギで流産及び早産、胎児体重の低値、ラットで分娩中の母

注 1) 注意－医師等の処方箋により使用すること

- 動物の死亡、出生率及び出生児生存率の低下、並びに発育遅延が報告されている。また、ラットで胎児への移行が認められているが、いずれの動物種でも催奇形性は認められていない¹⁾。]
- (2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中への移行は不明だが、ラットで乳汁中への移行が報告されている。]
7. 小児等への投与
低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]
8. 過量投与
徴候、症状：海外臨床試験（0.01～3mg 単回投与）において、1mg を投与した場合に、重度の悪心、胃痙攣を含むオピオイド離脱症候群が認められている。また、国内及び海外臨床試験において、0.4mg を1日1回2週間又は4週間投与した場合に、投与初期に胃腸症状の副作用発現頻度の増加が認められている。
処置：特異的な解毒剤は知られていない。過量投与に対する有効な処置に関する情報は得られていないが、上記の徴候、症状があらわれた場合は、モニタリングや患者の状態に応じて対症療法を行うこと。なお、本剤は血液透析により除去されない。
9. 適用上の注意
薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。(PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 健康成人

1) 単回投与

健康成人男女に、0.2mg を空腹時（15 例）又は食後（高脂肪食）（18 例）に単回経口投与したときのナルデメジンの薬物動態パラメータを表 1 に、平均血漿中濃度推移を図 1 に示す。空腹時投与と比べ食後投与で Cmax は 35% 減少したが、AUC はほぼ同様の値であった。Tmax は空腹時の 0.75 時間から 2.50 時間に遅延した。食事摂取による吸収の遅延が示唆されたが、吸収量への影響は認められなかった²⁾。(外国人によるデータ)

表 1 単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	食事条件	n	Cmax※1 (ng/mL)	Tmax※2 (hr)	AUC _{0-inf} ※1 (ng・hr/mL)	T _{1/2,z} ※1 (hr)
0.2	空腹時投与	15	3.07 (18.7%)	0.75 (0.50, 2.00)	23.79 ^a (17.1%)	10.9 ^a (14.3%)
0.2	食後投与	18	2.01 (19.0%)	2.50 (0.75, 5.02)	23.13 (14.0%)	10.9 (17.9%)

※1：幾何平均値（%変動係数）

※2：中央値（最小値，最大値）

a：n=14

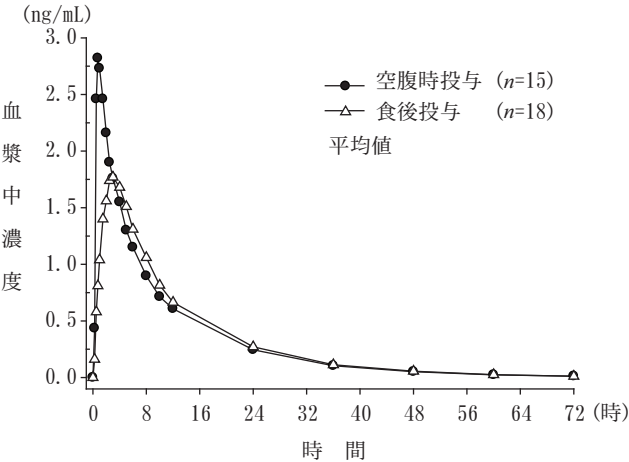


図 1 ナルデメジンの平均血漿中濃度推移

2) 反復投与

健康成人男性各 9 例に 3, 10, 30mg（すべて承認外用量）を 1 日 1 回 10 日間空腹時反復経口投与したとき、血漿中濃度は 2 日以内に定常状態に達し、Cmax 及び AUC はわずかに蓄積（1～1.3 倍）した³⁾。

(2) がん患者

OIC を有するがん患者に 0.2mg を 1 日 1 回 14 日間経口投与したときの投与 1 日目の薬物動態パラメータを表 2 に示す⁴⁾。

表 2 OIC を有する日本人がん患者における投与 1 日目の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	n	Cmax※1 (ng/mL)	Tmax※2 (hr)	AUC _{0-inf} ※1 (ng・hr/mL)	T _{1/2,z} ※1 (hr)
0.2	16	2.02 (31.4%)	2.00 (0.96, 11.50)	23.79 ^a (19.7%)	9.53 ^b (19.7%)

※1：幾何平均値（%変動係数）

※2：中央値（最小値，最大値）

a：n=8, b：n=13

(3) 非がん患者

OIC を有する非がん慢性疼痛患者に 0.2mg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したときの投与 1 日目及び 28 日目の薬物動態パラメータを表 3 に示す⁵⁾。(外国人によるデータ)

表 3 OIC を有する外国人非がん患者における反復経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	日数	n	Cmax※1 (ng/mL)	Tmax※2 (hr)	AUC _{0-τ} ※1 (ng・hr/mL)	T _{1/2,z} ※1 (hr)
0.2	1	9	1.89 (48.2%)	1.03 (0.97, 4.02)	15.95 ^a (42.6%)	8.47 ^b (35.9%)
	28	4	2.00 (22.7%)	1.00 (1.00, 1.03)	16.94 (46.6%)	7.11 (28.7%)

※1：幾何平均値（%変動係数）

※2：中央値（最小値，最大値）

a：n=8, b：n=7

2. 高齢者

母集団薬物動態解析で、OIC を有するがん患者の高齢患者（65～85 歳）47 例と非高齢患者（37～64 歳）50 例を比較した結果、年齢は本剤の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

また、OIC を有する非がん慢性疼痛患者の高齢患者（65～79 歳）58 例と非高齢患者（19～64 歳）387 例を比較した結果、年齢は本剤の薬物動態に影響を及ぼさなかった⁶⁾。(外国人によるデータ)

3. 腎機能障害患者

健康成人、軽度～重度腎機能障害患者、血液透析を要する末期腎機能不全（ESRD）患者各 6～8 例に 0.2mg を単回経口投与したとき、健康成人と比較し、軽度、中等度、重度の腎機能障害患者及び ESRD 患者で AUC_{0-inf} の比がそれぞれ 1.08, 1.06, 1.38, 0.83 倍であった。ナルデメジンは血液透析により除去されなかった⁷⁾。(外国人によるデータ)

4. 肝機能障害患者

健康成人、軽度（Child-Pugh 分類 A）、中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害患者各 8 例に 0.2mg を単回経口投与したとき、健康成人と比べ軽度及び中等度の肝機能障害患者で AUC_{0-inf} の比がそれぞれ 0.83, 1.05 倍であった⁸⁾。(外国人によるデータ)

5. 分布

0.02～2 μg/mL の濃度範囲で、ヒト血清蛋白結合率は 93.2～94.2%⁹⁾、ヒト血球移行率は 13.9～15.5%¹⁰⁾ であった。

6. 代謝

(1) 健康成人男性 12 例に 2mg（承認外用量）単回経口投与したときの血漿中代謝物を検索した結果、血漿中の主要な成分は未変化体であり、nor-ナルデメジン及びナルデメジン 3-G の全身曝露量は、それぞれ未変化体の 9～13% 及び 1～2% であった¹¹⁾。(外国人によるデータ)

(2) *In vitro* 試験の結果、ナルデメジンは主に CYP3A4 によって nor-

ナルデメジンに代謝され、一部の代謝に UGT1A3 が寄与し、UGT1A3 によりナルデメジン 3-G へと代謝されると推定された¹²⁾。

7. 排泄

放射能で標識した [carbonyl-¹⁴C]-ナルデメジン及び [oxadiazole-¹⁴C]-ナルデメジン 2mg (承認外用量) をそれぞれ健康成人男性 6 例に空腹時単回経口投与したとき、[oxadiazole-¹⁴C]-ナルデメジン投与では投与された放射能の 57.3% 及び 34.8% がそれぞれ尿及び糞中に排泄され、[carbonyl-¹⁴C]-ナルデメジン投与では投与された放射能の 20.4% 及び 64.3% がそれぞれ尿及び糞中に排泄された。投与量の約 20% が尿中に未変化体として排泄された¹¹⁾。(外国人によるデータ)

8. 薬物相互作用

- (1) *In vitro* 試験の結果、ナルデメジンは主に CYP3A4 によって代謝された¹²⁾。また、P-糖蛋白トランスポーターの基質であった¹³⁾。
- (2) 健康成人男性 14 例にナルデメジン 0.4mg (承認外用量) 単独、あるいはシクロスポリン 600mg との併用で、空腹時単回経口投与した。P-糖蛋白の阻害剤シクロスポリンとの併用により、ナルデメジンの AUC は 1.8 倍に増大し、Cmax は 1.4 倍であった¹⁴⁾。(外国人によるデータ)
- (3) 健康成人男女 14 例にナルデメジン 0.2mg を単独単回経口投与したのち、リファンピシン 600mg を 1 日 1 回 17 日間反復経口投与し、リファンピシン投与 15 日目にナルデメジン 0.2mg を併用投与した。強力な CYP3A 誘導剤リファンピシンとの併用で、ナルデメジンの Cmax は 38%, AUC は 83% 低下した¹⁵⁾。(外国人によるデータ)
- (4) 健康成人男女 14 例にナルデメジン 0.2mg を単独単回経口投与したのち、イトラコナゾールを 7 日間反復経口投与 (1 日目に 200mg を 1 日 2 回投与、その後 200mg を 1 日 1 回 6 日間投与) し、イトラコナゾール投与 5 日目にナルデメジン 0.2mg を併用投与した。強力な CYP3A 阻害剤及び P-糖蛋白の阻害剤イトラコナゾールとの併用で、ナルデメジンの AUC は 2.9 倍に増大し、Cmax は 1.1 倍であった¹⁶⁾。
- (5) 健康成人男女 14 例にナルデメジン 0.2mg を単独単回経口投与したのち、フルコナゾールを 7 日間反復経口投与 (1 日目に 400mg を 1 日 1 回投与、その後 200mg を 1 日 1 回 6 日間投与) し、フルコナゾール投与 5 日目にナルデメジン 0.2mg を併用投与した。中程度の CYP3A 阻害剤フルコナゾールとの併用で、ナルデメジンの AUC は 1.9 倍に増大し、Cmax は 1.4 倍であった¹⁶⁾。

【臨床成績】

1. がん患者でのオピオイド誘発性便秘症

(1) 二重盲検並行群間比較試験

本剤又はプラセボ投与開始日前 14 日間のオピオイド投与量が安定し、かつその間の自発排便回数が 5 回以下である OIC を有するがん患者に、本剤 0.2mg 又はプラセボを 2 週間投与した。主要評価指標である自発排便レスポンド率は表 4 のとおりであり、本剤のプラセボに対する優越性が示された¹⁷⁾。

表 4 自発排便レスポンド率

投与群	n	レスポンド率 ^{注1}	レスポンド率の 95%信頼区間 ^{注2}		プラセボ群との対比較	
			下限	上限	群間差 (標準誤差)	p 値 ^{注3}
プラセボ	96	34.4%	25.0%	44.8%	36.8% (6.7%)	<0.0001*
0.2mg	97	71.1%	61.0%	79.9%		

注 1：自発排便回数が 3 回/週以上かつベースラインから 1 回/週以上増加した患者の割合

注 2：Clopper-Pearson 法

注 3：カイ二乗検定

p：有意確率，*：有意差あり (p<0.05)

(2) 継続投与試験

OIC を有するがん患者 131 例を対象として、本剤 0.2mg を 12 週間投与した。患者報告型便秘症状評価 (PAC-SYM) の全体スコア、患者報告型便秘 QOL 評価 (PAC-QOL) の全体及び満足度スコアは治療期間にわたりベースラインと比較し有意な改善がみられた。最終観測時点の PAC-SYM (全体) レスポンド率は 18.5%，PAC-QOL (満足度) レスポンド率は 35.3% であった¹⁸⁾。

2. 非がん性慢性疼痛患者でのオピオイド誘発性便秘症

長期投与試験

本剤投与開始日前 14 日間のオピオイド投与量が安定し、かつその間の自発排便回数が 5 回以下である OIC を有する非がん性慢性疼痛患者 53 例を対象に本剤 0.2mg を 48 週間投与した (2 試験の併合)。有効性評価項目未観測 1 例を除く計 52 例における、投与 2 週間での自発排便レスポンド率は 82.7% であった¹⁹⁾。

【薬効薬理】

1. オピオイド受容体に対する結合親和性

受容体結合実験において、選択的なヒト組換え μ 、 δ 及び κ オピオイド受容体結合親和性を示した²⁰⁾。

2. オピオイド受容体に対する機能活性

ヒト組換え μ 、 δ 及び κ オピオイド受容体に対し、アンタゴニスト活性を示し、アゴニスト活性を示さなかった²⁰⁾。

3. 便秘に対する作用

単回経口投与により、ラットでモルヒネ及びオキシコドン皮下投与により誘発される小腸輸送能阻害作用及びヒマシ油誘発下痢モデルにおけるモルヒネにより誘発される便秘に対する改善が 0.03mg/kg 以上で認められた²¹⁾。

4. モルヒネ誘発鎮痛作用に対する影響

ラットに皮下投与したモルヒネの鎮痛作用に対し、単回経口投与で 3mg/kg まで有意な影響を及ぼさなかった²²⁾。

5. オピオイド離脱症状

モルヒネ依存ラットへの単回経口投与で 1mg/kg の用量まで中枢性のオピオイド離脱症状は認められなかった²³⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称：ナルデメジントシル酸塩 (JAN)

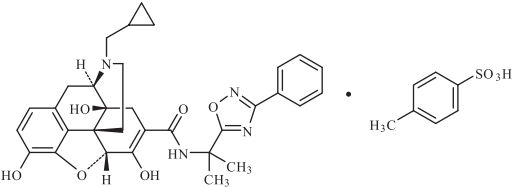
Naldemedine Tosilate

化学名：(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)

分子式：C₃₂H₃₄N₄O₆・C₇H₈O₃S

分子量：742.84

化学構造式：



性状：白色～微褐色の粉末である。

ジメチルスルホキシドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、水又はエタノール (99.5) に溶けにくく、アセトニトリルに極めて溶けにくい。

融点：明確な融点は示さない。

分配係数：1.02 [1-オクタノール/水]

【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。

【包装】

スインプロイク錠 0.2mg : PTP50 錠 (10 錠 × 5)

【主要文献】

〔文献請求番号〕

- 1) 社内資料 (生殖発生毒性試験) [201700044]
- 2) 社内資料 (商用製剤と治験用製剤との BA/FE 試験)
[201700053]
- 3) 社内資料 (健康成人を対象とした反復投与試験) [201700052]
- 4) 社内資料 (がん患者を対象とした国内後期第Ⅱ相用量設定試験)
[201700054]
- 5) 社内資料 (非がん性慢性疼痛患者を対象とした海外後期第Ⅱ相
用量設定試験) [201700055]
- 6) 社内資料 (母集団薬物動態解析) [201700068]
- 7) 社内資料 (腎機能障害患者での薬物動態試験) [201700059]
- 8) 社内資料 (肝機能障害患者での薬物動態試験) [201700060]
- 9) 社内資料 (*In vitro* 蛋白結合) [201700031]
- 10) 社内資料 (血球移行性) [201700032]
- 11) 社内資料 (海外マスバランス試験) [201700061]
- 12) 社内資料 (*In vitro* 代謝試験) [201700034]
- 13) 社内資料 (*In vitro* 薬物相互作用試験) [201700035]
- 14) 社内資料 (シクロスポリンとの薬物相互作用試験)
[201700063]
- 15) 社内資料 (リファンピシンとの薬物相互作用試験)
[201700065]
- 16) 社内資料 (イトラコナゾール又はフルコナゾールとの薬物相互
作用試験) [201700066]
- 17) 社内資料 (がん患者を対象とした国内第Ⅲ相検証試験)
[201700047]
- 18) 社内資料 (がん患者を対象とした国内第Ⅲ相継続投与試験)
[201700048]
- 19) 社内資料 (非がん性慢性疼痛患者を対象とした国内第Ⅲ相オー
ブンラベル試験の併合) [201700050]
- 20) 社内資料 (ナルデメジンの効力を裏付ける *In vitro* 試験)
[201700036]
- 21) 社内資料 (ラットにおける便秘改善作用) [201700037]
- 22) 社内資料 (ラットにおけるモルヒネ鎮痛に対する作用)
[201700038]
- 23) 社内資料 (その他の毒性試験) [201700045]

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター
〒541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号
電話 0120-956-734
FAX 06-6202-1541
<http://www.shionogi.co.jp/med/>

製造販売元

塩野義製薬株式会社

〒 541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

スインプロイク錠 0.2mg

第 1 部

(8) 添付文書（案）の設定根拠

塩野義製薬株式会社

目次

1.8 添付文書（案）の設定根拠	3
1.8.1 効能・効果及びその設定根拠	3
1.8.1.1 効能・効果	3
1.8.1.2 効能・効果の設定根拠	3
1.8.2 用法・用量及びその設定根拠	5
1.8.2.1 用法・用量	5
1.8.2.2 用法・用量の設定根拠	5
1.8.2.2.1 用法について	5
1.8.2.2.2 用量について	5
1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠	7

1.8 添付文書（案）の設定根拠

1.8.1 効能・効果及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果

オピオイド誘発性便秘症

1.8.1.2 効能・効果の設定根拠

ナルデメジン（以下、本剤）は、塩野義製薬株式会社が創製した末梢性 μ オピオイド受容体拮抗薬（peripherally-acting mu-opioid receptor antagonist: PAMORA）である。オピオイドによる鎮痛作用は、主に中枢の μ オピオイド受容体を介して発現する一方で、オピオイドが末梢の μ オピオイド受容体と結合し、消化管運動の抑制、消化管神経活動の抑制及びイオンや腸液分泌の減少等が複合的に起こることで、オピオイド誘発性便秘症（opioid-induced constipation: OIC）が発症する。したがって、中枢の μ オピオイド受容体に作用することなく、末梢の μ オピオイド受容体に拮抗作用を示す薬剤は、オピオイドによる鎮痛作用に影響することなく、OIC の原因療法となることが期待される [2.5.1.1 項参照]。

OIC の発症原因はオピオイド鎮痛薬の薬理作用であるため、がん患者、非がん性慢性疼痛患者に関わらず発症し、発現頻度はオピオイド鎮痛薬治療を受けている患者の 40%～80%とされている。また、OIC は耐性が生じにくいいため、オピオイド鎮痛薬による治療中は継続的な対処が必要である。更に、OIC は QOL の低下に繋がり、オピオイド鎮痛薬の投与中止の原因の一つとなっている。加えて、高度の OIC を有する患者では治療費用が高くなるとの報告や、OIC を有するがん患者では入院等の医療行為が増えるとの報告もある。治療の現状として、浸透圧性下剤、大腸刺激性下剤、クロライドチャネルアクチベーターが使用されているが、いずれも便秘症状への対症療法であり、かつ有効性の面で十分でなく、安全性にも問題がある。このような状況の中、OIC に対する原因療法となる治療薬の開発は、様々な医療現場での疼痛管理に重要なオピオイド鎮痛薬の有用性と受容性を高めるものと期待される [2.5.1.2.1 項、2.5.1.2.2 項参照]。

国内では、オピオイド鎮痛薬による治療対象は主にがん患者であることから、用量設定試験（V9222）、検証試験（V9236）は OIC を有するがん患者を対象とした。オピオイド鎮痛薬による治療の実態から、実際の臨床現場ではがん患者でもオピオイド鎮痛薬の 3 ヶ月以上の投与が想定されたため、V9236 試験からの継続投与試験（V9237）を実施し、がん患者に本剤を 12 週間投与した時の安全性及び有効性を確認した。また、非がん性慢性疼痛患者では、がん患者と比較してオピオイド鎮痛薬による長期の治療が想定されること、OIC は耐性が生じにくいことを踏まえ、長期投与時の安全性及び有効性の確認を目的としたオープンラベル試験を実施した（V9238, V9239）。OIC 発症機序に違いはないと考えられるため、国内試験での OIC 診断の定義は、がん患者と非がん性慢性疼痛患者間で共通とし、一定期間以上（スクリーニング開始前 2 週間以上）定時オピオイドを継続して使用している患者でオピオイド鎮痛薬による治療開始後に発症した便秘とした。また、便秘の基準は、国際的な機能性便秘症の診断基準である Rome III を参考に、投与開始前 14 日間における 1 週間あたりの自発排便 [レスキュー緩下薬投与後 24 時間以内の排便を除く排便、(spontaneous bowel movement: SBM)] の平均回数が 3 回未満（すな

わち投与開始前 14 日間における SBM 回数が 5 回以下), かつ 25%以上の排便 (レスキュー緩下薬使用の有無に関わらないすべての排便) において, 「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 (ブリストル便形状スケールが 1 又は 2)」のいずれか 1 つ以上の症状が確認できる患者とした [2.5.4.1 項参照].

国内のがん患者対象検証試験 (V9236) で 0.2 mg 又はプラセボを 2 週間投与した結果, 主要評価項目とした治療期 2 週間での 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 以上に該当した被験者の割合) は, 0.2 mg 群で 71.1%, プラセボ群で 34.4%であり, 0.2 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証された ($P < 0.0001$) [2.5.4.5.1.1 項参照]. また, 検証試験 (V9236) からの継続投与試験 (V9237; 0.2 mg, 12 週間投与) でも, 12 週間にわたり患者報告型便秘症状評価 (PAC-SYM), 患者報告型便秘 QOL 評価 (PAC-QOL) スコアのベースラインからの改善が認められた [2.5.4.5.4.1 項参照].

本剤の薬理作用及び 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非がん性慢性疼痛患者で同一であると考えられ, 実際, 国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239; 0.2 mg, 48 週間投与) 併合では, 投与開始 2 週間での SBM レスポンダー率は 82.7%とがん患者での結果と類似しており [2.5.4.5.1.2 項参照], 48 週間にわたり PAC-SYM, PAC-QOL スコアのベースラインからの改善も認められた [2.5.4.5.4.2 項参照].

海外においても非がん性慢性疼痛患者対象検証試験 (V9231, V9232; 0.2 mg 及びプラセボ, 12 週間投与) の 2 試験で, 主要評価項目とした治療期 12 週間での 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 週間以上ある被験者の割合) において 0.2 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証された (それぞれ $P = 0.0020$, $P < 0.0001$) [2.5.4.5.1.3 項参照]. 更に, 非がん性慢性疼痛患者対象長期投与試験 (V9235; 0.2 mg, 52 週間投与) では, 0.2 mg 群の排便回数, PAC-SYM, PAC-QOL スコアは, プラセボ群と比較して 52 週間のほぼすべての観測時点で有意な改善が認められた [2.5.4.5.3.3 項, 2.5.4.5.4.3 項参照].

部分集団の解析では, 国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合, 国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) 併合, 海外の非がん性慢性疼痛患者対象検証試験 (V9231, V9232) 併合のいずれにおいても, 性別, 人種, 年齢及び BMI といった内因性の要因に関わらず有効性が示された [2.5.4.6 項参照]. 母集団薬物動態解析でも, 内因性の要因は本剤の薬物動態に臨床的に意味のある影響を与えなかった [2.5.3.2.1 項参照]. また, オピオイドの種類及び投与量に関わらず有効性が期待された. 更に, 国内試験では定時緩下薬による前治療の有無に関わらず有効性が示された. 海外の長期投与試験 (V9235) では, 緩下薬を安定的に使用していた部分集団の 0.2 mg 群ではプラセボ群と比較して有意な改善が認められ, 緩下薬を安定的に使用していなかった部分集団の 0.2 mg 群でもプラセボ群と比較して改善傾向が認められた [2.5.4.6 項参照].

以上の臨床試験成績から, がん患者, 非がん性慢性疼痛患者に関わらず, 本剤の OIC に対する治療効果が認められた. したがって, 本剤の適応症は「オピオイド誘発性便秘症」が適切であると判断した.

1.8.2 用法・用量及びその設定根拠

1.8.2.1 用法・用量

通常、成人にはナルデメジンとして1回0.2mgを1日1回経口投与する。

1.8.2.2 用法・用量の設定根拠

1.8.2.2.1 用法について

オピオイド誘発性便秘症 (OIC) を有する患者対象試験では、がん患者・非がん性慢性疼痛患者、国内・海外に関わらず投与方法は1日1回で実施し、有効性が確認された。

海外で実施したバイオアベイラビリティ及び食事の影響検討試験 (V921A) では、商用製剤0.2 mg錠をFood and Drug Administration (FDA) 標準の高脂肪/高カロリー食摂取後に投与した結果、空腹時投与と比較して最高血漿中濃度 ($C_{\max}$) は35%減少し、最高血漿中濃度到達時間 ($T_{\max}$) は空腹時の0.75時間から2.50時間に延長した。一方、投与開始から最終測定時点までの濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0-\text{last}}$) 及び無限大時間までの AUC ($AUC_{0-\text{inf}}$) に顕著な差がなかったことから、食事により吸収速度は低下するが、吸収率は低下しないと考えられた。消失相では、空腹時投与と食後投与において同様な血漿中濃度推移を示した。また、10 mg錠を用いて国内で実施した錠剤のバイオアベイラビリティ及び食事の影響検討試験 (V9212) でも、空腹時投与と比較して食後投与において $C_{\max}$ 及び AUC は低下したが、その程度は小さかった。これらの結果から、ナルデメジンの薬物動態に及ぼす食事の影響は臨床的には小さく、食事条件の設定は不要と考えた [2.5.2.2 項参照]。

1.8.2.2.2 用量について

国内のがん患者対象用量設定試験 (V9222) の結果から、至適用量として0.2 mgを選択し、がん患者対象検証試験 (V9236) でプラセボに対する優越性を検証した。

用量設定試験 (V9222) で主要評価項目とした、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 (調整平均 $\pm$ 標準誤差) は、主要な有効性解析対象集団としたFASでは、0.1 mg群で 3.43 ± 0.69 回、0.2 mg群で 4.75 ± 0.67 回、0.4 mg群で 7.29 ± 0.68 回、プラセボ群で 1.50 ± 0.68 回であり、本剤のいずれの用量群もプラセボ群と比較して有意差が認められた ($P=0.0465$, $P=0.0007$, $P<0.0001$)。また、0.1 mg群と0.4 mg群との間、及び0.2 mg群と0.4 mg群との間に有意差が認められた ($P<0.0001$, $P=0.0083$) [2.5.4.5.2.1 項参照]。副次評価項目とした治療期2週間のSBMレスポnder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以上の被験者の割合) では0.2 mg群と0.1 mg群との間及び0.4 mg群と0.1 mg群の間では有意差が認められたが ($P=0.0163$, $P=0.0032$)、0.2 mg群と0.4 mg群の間では有意差は認められなかった [2.5.4.5.1.1 項参照]。また、 $C_{\max}$ 及び AUC は0.1~0.4 mgの範囲で用量比例的に増大した [2.5.3.1.2 項参照]。これらのことから、十分な有効性を示すには0.2 mg以上が必要と考えた。一方、0.4 mg群の胃腸障害に関連する有害事象、特に下痢の発現頻度が0.2 mg群と比較して高かった (下痢の有害事象発現頻度が0.1 mg群：26.8%、0.2 mg群：39.7%、0.4 mg群：51.8%、プラセボ群：25.0%) [2.5.5.3.2 項参照]。

本剤の薬理作用及び 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非がん性慢性疼痛患者で同一であると考えられる。海外の非がん性慢性疼痛患者対象用量設定試験 (V9221) でも、国内のがん患者対象用量設定試験 (V9222) と同様に、 $C_{\max}$ 及び AUC は 0.1~0.4 mg の範囲で用量比例的に増大し [2.5.3.1.2 項参照]、主要評価項目とした SBM 回数のベースラインからの変化量で、0.2 mg 群及び 0.4 mg 群ではプラセボ群との間に有意差が認められたが ($P = 0.0014$, $P = 0.0003$)、0.1 mg 群とプラセボ群との間に有意差が認められなかったことから、国内のがん患者対象用量設定試験 (V9222) と同様に、本剤が OIC に対して十分な有効性を示すには 0.2 mg 以上が必要と考えた。一方、海外の用量設定試験 (V9221) でも 0.4 mg 群の胃腸障害に関連する有害事象の発現頻度が 0.2 mg 群と比較して高かった (腹痛の有害事象発現頻度が 0.1 mg 群 : 4.9%, 0.2 mg 群 : 8.3%, 0.4 mg 群 : 14.8%, プラセボ群 : 1.6%。下痢の有害事象発現頻度が 0.1 mg 群 : 4.9%, 0.2 mg 群 : 5.0%, 0.4 mg 群 : 18.0%, プラセボ群 : 4.9%) [2.5.5.3.2 項参照]。

以上の 2 つの用量設定試験 (V9222, V9221) から、がん患者、非がん性慢性疼痛患者に関わらず、本剤の至適用量として 0.2 mg を選択した。

本剤 0.2 mg を用いて国内のがん患者対象検証試験 (V9236) 及び海外の非がん性慢性疼痛患者対象検証試験 (V9231, V9232) を実施した結果、1.8.1.2 項に記載したとおり、主要評価項目とした SBM レスポンダー率において 0.2 mg のプラセボに対する優越性が検証された。

安全性に関しては、本剤の薬理作用に起因する有害事象と考えられる下痢の発現頻度が高かったものの、本剤 0.2 mg の安全性はがん患者・非がん性慢性疼痛患者、国内・海外に関わらず概ね良好であった。また、長期投与時も特別な安全性への懸念はなかった [2.5.5.6 項参照]。

なお、国内のがん患者対象継続投与試験 (V9237, 治療期 12 週間) 及び非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239, 治療期 48 週間) では、胃腸障害の有害事象 (目安として中等度以上) 等 QOL の低下が懸念される場合には、レスキュー緩下薬及び定時緩下薬を中止後、本剤の休薬又は 0.1 mg への減量を許容した。しかし、これらの 3 試験で 0.1 mg を使用した被験者は 184 例中 5 例 (2.7%) であり、このうち 3 例は 0.2 mg へ増量した。このように、がん患者、非がん性慢性疼痛患者のいずれも、ほとんどの被験者で 0.1 mg に減量することなく治療を継続できた、もしくは減量しても 0.2 mg への増量が必要と判断された被験者がみられたことから、0.1 mg への減量規定は不要と判断した [2.5.5.3.6.2 項参照]。

以上の臨床試験成績から、本剤の用法・用量は「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」が適切であると判断した。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

本剤の使用上の注意（案）は「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（薬発第 606 号，薬安第 59 号，平成 9 年 4 月 25 日付）及び「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」（薬発第 607 号，平成 9 年 4 月 25 日付）に準拠し，本剤の非臨床及び臨床試験成績に基づき設定した。

使用上の注意（案）の記載内容	設定根拠
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 消化管閉塞若しくはその疑いのある患者，又は消化管閉塞の既往歴を有し再発のおそれの高い患者〔消化管穿孔を起こすおそれがある．〕	1. 過敏症に対する一般的な注意事項として設定した [2.5.5.4.1.1 項参照]. 2. 本剤の臨床試験では，消化管穿孔は報告されていない．しかし，海外で末梢性 μ オピオイド受容体拮抗薬である methylnaltrexone bromide (Relistor[®]) の投与により，消化管穿孔を来し死亡に至ったとの報告がある．また，一般的に，腸管に閉塞のある患者又はその疑いのある患者への下剤の投与は，腸管蠕動運動の促進により腸管の閉塞による症状が増悪し，腸管穿孔に至るおそれがあることが知られていることから設定した [2.5.5.4.1.2 項参照].
<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．	本剤はオピオイドの末梢性作用に拮抗しオピオイド誘発性便秘症に効果を発揮する薬剤であることを踏まえ，オピオイド投与中止とともに本剤の投与も中止することが適切と考えられることから設定した．

【使用上の注意】 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 消化管壁の脆弱性が認められる又は疑われる疾患を有する患者（例：消化管潰瘍，憩室疾患，浸潤性消化管がん，がんの腹膜転移，クローン病）[消化管穿孔の危険性が高まるおそれがある。（「重要な基本的注意」の項参照）] (2) 脳腫瘍（転移性を含む）等の血液脳関門が機能していない又は機能不全が疑われる患者 [オピオイド離脱症候群（「重要な基本的注意」の項参照）又はオピオイドの鎮痛作用の減弱を起こすおそれがある.]	(1) 本剤の臨床試験では，消化管穿孔は報告されていない．しかし，本剤の投与により消化管運動が促進することで，消化管壁が脆弱な患者において消化管穿孔の危険性が高まるおそれがあると考えられることから設定した [2.5.5.4.1.3 項参照]. (2) 本剤は末梢性 μ オピオイド受容体拮抗薬であり，0.2 mg での中枢への影響はないと考えられる．しかし，血液脳関門が機能していない又は機能不全が疑われる患者においては，本剤が中枢に移行し，オピオイド離脱症候群又はオピオイドの鎮痛作用の減弱を起こすおそれがあることから設定した [2.5.5.4.1.4 項参照].
--	--

2. 重要な基本的注意

- | | |
|--|--|
| <p>(1) 海外で類薬の投与により，消化管穿孔を来し死亡に至ったとの報告がある．激しい又は持続する腹痛等，消化管穿孔が疑われる症状が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと．[「慎重投与」の項参照]</p> <p>(2) オピオイド離脱症候群（一般的には，投与後数分あるいは数日以内に起こる次の症状の複合的な発現：不安，悪心，嘔吐，筋肉痛，流涙，鼻漏，散瞳，立毛，発汗，下痢，あくび，発熱，不眠）を起こすおそれがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと．[「慎重投与」及び「過量投与」の項参照]</p> | <p>(1) 本剤の臨床試験では，消化管穿孔は報告されていない．しかし，海外で末梢性 μ オピオイド受容体拮抗薬である methylnaltrexone bromide (Relistor[®]) の投与により，消化管穿孔を来し死亡に至ったとの報告があることから設定した [2.5.5.4.1.2 項参照].</p> <p>(2) 本剤の国内臨床試験において，ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) の標準検索式 (SMQ) の「薬剤離脱」に該当する副作用は報告されておらず，海外臨床試験においては，0.2 mg 併合群，プラセボ併合群のいずれも発現頻度は低かった．しかし，本剤の薬理作用を勘案し，国内未承認の末梢性 μ オピオイド受容体拮抗薬である methylnaltrexone bromide (Relistor[®]) 及び naloxegol (Moventig[®]) の海外における添付文書を参考に設定した [2.5.5.4.2.2 項参照].</p> |
|--|--|

3. 相互作用 本剤は、主に肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。 [「薬物動態」の項参照] (1) 併用注意 (併用に注意すること) <table><tr><td>薬剤名等</td><td>臨床症状・措置方法</td><td>機序・危険因子</td></tr><tr><td>CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール、フルコナゾール等</td><td>本剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがある。 [「薬物動態」の項参照]</td><td>CYP3A4 を介する本剤の代謝が阻害される。</td></tr><tr><td>CYP3A 誘導剤 リファンピシン等</td><td>本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある。 [「薬物動態」の項参照]</td><td>CYP3A4 を介する本剤の代謝が促進される。</td></tr><tr><td>P-糖蛋白阻害剤 シクロスポリン等</td><td>本剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがある。また、血液脳関門への影響により、本剤の脳内濃度が上昇するおそれがある。</td><td>P-糖蛋白を介する本剤の輸送が阻害される。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール、フルコナゾール等	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがある。 [「薬物動態」の項参照]	CYP3A4 を介する本剤の代謝が阻害される。	CYP3A 誘導剤 リファンピシン等	本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある。 [「薬物動態」の項参照]	CYP3A4 を介する本剤の代謝が促進される。	P-糖蛋白阻害剤 シクロスポリン等	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがある。また、血液脳関門への影響により、本剤の脳内濃度が上昇するおそれがある。	P-糖蛋白を介する本剤の輸送が阻害される。	相互作用に関わる基本的な情報として記載した [2.7.2.1.1 項参照]. 国内及び海外における薬物相互作用試験の結果に基づき設定した [2.7.2.2.4 項参照].
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子											
CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール、フルコナゾール等	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがある。 [「薬物動態」の項参照]	CYP3A4 を介する本剤の代謝が阻害される。											
CYP3A 誘導剤 リファンピシン等	本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある。 [「薬物動態」の項参照]	CYP3A4 を介する本剤の代謝が促進される。											
P-糖蛋白阻害剤 シクロスポリン等	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがある。また、血液脳関門への影響により、本剤の脳内濃度が上昇するおそれがある。	P-糖蛋白を介する本剤の輸送が阻害される。											
4. 副作用 オピオイド誘発性便秘症 [opioid-induced constipation (OIC)] を有するがん患者を対象とした国内臨床試験において、安全性評価対象症例 224 例中、副作用 (臨床検査値異常変動を含む) は 67 例 (29.9%) に認められた。主なものは、下痢 49 例 (21.9%), 腹痛 5 例 (2.2%) であった。 OIC を有する非がん性慢性疼痛患者を対象とした国内臨床試験において、安全性評価対象症例 53 例中、副作用 (臨床検査値異常変動を含む) は 17 例 (32%) に認められた。主なものは、下痢 10 例 (19%), 腹痛 3 例 (6%) であった。	国内臨床試験で認められた副作用の概要について記載した [表 2.7.4.7-16 及び表 2.7.4.7-22 参照].												

(1) 重大な副作用

重度の下痢 (1%未満): 重度の下痢があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

以下の副作用があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

頻度 種類	5%以上	1～5% 未満	1%未満
消化器	下痢	腹痛、嘔吐、悪心、食欲減退	
その他		ALT (GPT) 増加, AST (GOT) 増加	倦怠感

(1) 国内臨床試験において、重篤な下痢が報告されたことから設定した [2.7.4.2.1.3 項参照].

(2) 国内臨床試験で認められた副作用について報告件数、因果関係等を評価し、本剤の予測される副作用として注意喚起が必要な事象を記載した [2.7.4.2.1.1 項, 表 2.7.4.7-16 及び表 2.7.4.7-22 参照].

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、注意すること。

日本人及び外国人を対象とした母集団薬物動態解析の結果、本剤の薬物動態に及ぼす年齢の影響は小さく、年齢による用量調節は必要ないと判断した [2.7.2.3.5.1 項参照]. また、非高齢者 (65 歳未満) と高齢者 (65 歳以上) とで発現頻度が大きく異なる有害事象及び副作用はなかった [2.7.4.5.1.2 項参照].

しかし、一般に高齢者では生理機能が低下しており、予測できない事象が発現するおそれがあるため設定した。

6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること．〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない．動物試験において，ウサギで流産及び早産，胎児体重の低値，ラットで分娩中の母動物の死亡，出生率及び出生児生存率の低下，並びに発育遅延が報告されている．また，ラットで胎児への移行が認められているが，いずれの動物種でも催奇形性は認められていない．〕 (2) 授乳中の婦人には，本剤投与中は授乳を避けさせること．〔ヒト母乳中への移行は不明だが，ラットで乳汁中への移行が報告されている．〕	(1) 以下の非臨床試験の結果に基づき設定した．なお，本剤の国内及び海外臨床試験において，本剤投与例での妊娠症例は報告されていない． 催奇形性はみられなかった [2.6.6.6.2.2 項及び 2.6.6.6.3.2 項参照]．ウサギ胚・胎児発生に関する試験では，流産並びに早産の増加，胎児体重の低下が認められた [2.6.6.6.3.2 項参照]．ラット母動物に本剤を投与した際，分娩中の死亡と，哺育不良が認められ，出生児の生存率の低下と発育遅延が認められた [2.6.6.6.4.2 項参照]．ラットで胎児への移行が認められた [2.6.4.4.2.5 項参照]． (2) ヒトでの乳汁への分泌は検討されていないが，ラットで乳汁中への移行が報告されていることから設定した [2.6.4.6.1.5 項参照]．
7. 小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない．〔使用経験がない．〕	低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する使用経験がないため記載した．
8. 過量投与 徴候，症状：海外臨床試験（0.01～3 mg 単回投与）において，1 mg を投与した場合に，重度の悪心，胃痙攣を含むオピオイド離脱症候群が認められている．また，国内及び海外臨床試験において，0.4 mg を1日1回2週間又は4週間投与した場合に，投与初期に胃腸症状の副作用発現頻度の増加が認められている． 処置：特異的な解毒剤は知られていない．過量投与に対する有効な処置に関する情報は得られていないが，上記の徴候，症状があらわれた場合は，モニタリングや患者の状態に応じて対症療法を行うこと．なお，本剤は血液透析により除去されない．	国内及び海外臨床試験の結果に基づき設定した [2.7.4.5.5 項参照]．

9. 適用上の注意 薬剤交付時:PTP包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。(PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)	「PTP の誤飲対策について」(日薬連発第 240 号,平成 8 年 3 月 27 日付) 及び第 304 号(平成 8 年 4 月 18 日付)「PTP の誤飲対策について」に基づき設定した。
---	--

スインプロイク錠 0.2mg

第 1 部

(9) 一般的名称に係る文書

塩野義製薬株式会社

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

本剤の一般的名称 (JAN) については、平成 27 年 10 月 5 日付薬生審査発 1005 第 1 号により通知された。

一般的名称：

(日本名) ナルデメジントシル酸塩

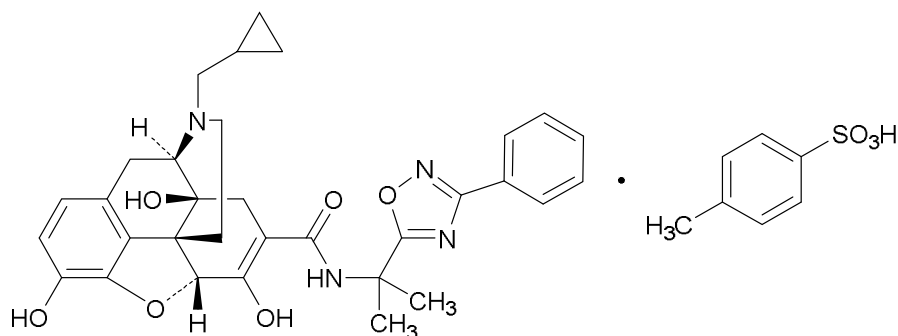
(英 名) Naldemedine Tosilate

化学名：

(日本名) (5*R*)-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 一(4-メチルベンゼンスルホン酸塩)

(英 名) (5*R*)-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)

化学構造式：



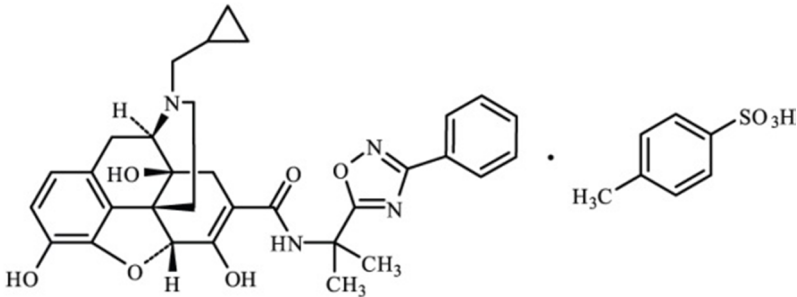
1.9.2 INN

本剤の国際一般名 (INN) については、以下の通り、WHO Drug Information Vol. 26, No. 1, 2012 (Rec.INN : List 67) に収載されている。

一般的名称：Naldemedine

化 学 名：17-(cyclopropylmethyl)-6,7-didehydro-4,5*α*-epoxy-3,6,14-trihydroxy-*N*-[2-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)propan-2-yl]morphinan-7-carboxamide

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	(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 一(4-メチルベンゼンスルホン酸塩) (別名：ナルデメジントシル酸塩) 及びその製剤					
構造式						
効能・効果	オピオイド誘発性便秘症					
用法・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					
劇薬等の指定						
市販名及び有効成分・分量	原体：ナルデメジントシル酸塩 製剤：スインプロイク錠 0.2 mg [1 錠中ナルデメジントシル酸塩 0.2604 mg (ナルデメジンとして 0.2 mg に相当) 含有]					
毒性	急性毒性					
	動物種	性	投与経路	概略の致死量		
	ラット	雌雄	経口	> 2000 mg/kg		
	イヌ	雌雄	経口	> 1000 mg/kg		
	亜急性毒性					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	ラット	1 ヶ月	経口	30, 100, 1000	1000	毒性学的に意義のある変化なし (ただし、雌の全投与群で性周期の異常が認められた)
	イヌ	1 ヶ月	経口	1, 3, 10, 50	10	嘔吐, ALT 及び ALP 活性の上昇, 総コレステロール値の増加, 軽度な肝細胞の単細胞壊死
	ALP：アルカリフォスファターゼ					
	ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ					

	慢性毒性					
	動物種	投与 期間	投与 経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	ラット	6 ヲ月	経口	10, 100, 1000	100	体重増加抑制
	イヌ	3 ヲ月	経口	1, 5, 30	5	ALT, GGT 及び ALP 活性の上昇, 総コレステロール値の増加, 軽度な肝細胞の単細胞壊死
		9 ヲ月	経口	1, 4, 20	4	ALT, GGT 及び ALP 活性の上昇, 総コレステロール値の増加, 軽度な肝細胞の単細胞壊死
GGT : γ-グルタミルトランスフェラーゼ ALP : アルカリフォスファターゼ ALT : アラニンアミノトランスフェラーゼ						
副作用	副作用発現率 30.3% (84/277 例)					
	副作用の種類		例数	副作用の種類		例数
	下痢		59 例	食欲減退		3 例
	腹痛		8 例	ALT (GPT) 増加		3 例
	嘔吐		5 例	AST (GOT) 増加		3 例
	悪心		3 例	倦怠感		1 例
会社	塩野義製薬株式会社					

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬 (ナルデメジントシル酸塩, ██████████)

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
3.2.S.1.1	3.2.S.1.1 Nomenclature	██████ 塩野義製薬株式会社	20██年██月～ 20██年██月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.1.2	3.2.S.1.2 Structure	██████ 塩野義製薬株式会社	20██年██月～ 20██年██月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.1.3	3.2.S.1.3 General Properties	██████ 塩野義製薬株式会社	20██年██月～ 20██年██月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.2.1	3.2.S.2.1 Manufacturer (s)	██████ 塩野義製薬株式会社	20██年██月～ 20██年██月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.2.2	3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and Process Controls	██████ 塩野義製薬株式会社	20██年██月～ 20██年██月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.2.3.1	3.2.S.2.3 Control of Materials (List and Justification)	██████ 塩野義製薬株式会社	20██年██月～ 20██年██月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.2.3.2	3.2.S.2.3 Control of Materials (*不純物E)	██████ 塩野義製薬株式会社	20██年██月～ 20██年██月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.2.3.3	3.2.S.2.3 Control of Materials (*不純物O)	██████ 塩野義製薬株式会社	20██年██月～ 20██年██月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.2.3.4	3.2.S.2.3 Control of Materials (Reagents)	██████ 塩野義製薬株式会社	20██年██月～ 20██年██月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.2.4.1	3.2.S.2.4 Controls of Critical Steps and Intermediates	██████ 塩野義製薬株式会社	20██年██月～ 20██年██月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.2.4.2	3.2.S.2.4 Controls of Critical Steps and Intermediates (*不純物K)	██████ 塩野義製薬株式会社	20██年██月～ 20██年██月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.2.5	3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation	██████ 塩野義製薬株式会社	20██年██月～ 20██年██月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.2.6	3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development	██████ 塩野義製薬株式会社	20██年██月～ 20██年██月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.3.1	3.2.S.3.1 Elucidation of Structure and Other Characteristics	██████ 塩野義製薬株式会社	20██年██月～ 20██年██月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.3.2.1	3.2.S.3.2 Impurities	██████ 塩野義製薬株式会社	20██年██月～ 20██年██月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.3.2.2	██████ of S-297995 Impurities	██████ 塩野義製薬株式会社	20██年██月～ 20██年██月	塩野義製薬株式会社	国内	—	参考資料
3.2.S.4.1	3.2.S.4.1 Specification	██████ 塩野義製薬株式会社	20██年██月～ 20██年██月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.4.2.1	3.2.S.4.2 Analytical Procedures (Description)	██████ 塩野義製薬株式会社	20██年██月～ 20██年██月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.4.2.2	3.2.S.4.2 Analytical Procedures (Identification-UV)	██████ 塩野義製薬株式会社	20██年██月～ 2016年██月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.4.2.3	3.2.S.4.2 Analytical Procedures (Identification-IR)	██████ 塩野義製薬株式会社	20██年██月～ 20██年██月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.4.2.4	3.2.S.4.2 Analytical Procedures (Related Substances)	██████ 塩野義製薬株式会社	20██年██月～ 20██年██月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
3.2.S.4.2.5	3.2.S.4.2 Analytical Procedures (Residual Solvents)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.4.2.6	3.2.S.4.2 Analytical Procedures (Water)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.4.2.7	3.2.S.4.2 Analytical Procedures (Residue on Ignition)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.4.2.8	3.2.S.4.2 Analytical Procedures (Assay)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.4.2.9	3.2.S.4.2 Analytical Procedures ()	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.4.3	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures (Summary)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.4.3.1	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures (Identification-UV)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.4.3.2	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures (Identification-IR)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.4.3.3	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures (Related Substances)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.4.3.4	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures (Residual Solvents)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.4.3.5	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures (Water)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.4.3.6	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures (Assay)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.4.3.7	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures()	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.4.4	3.2.S.4.4 Batch Analyses	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.4.5	3.2.S.4.5 Justification of Specification	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.5	3.2.S.5 Reference Standards and Materials	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.6	3.2.S.6 Container Closure System	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.7.1	3.2.S.7.1 Stability Summary or Conclusions	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.7.2	3.2.S.7.2 Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.7.3.1	3.2.S.7.3 Stability Data	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月		国内	—	評価資料
3.2.S.7.3.2	3.2.S.7.3 Stability Data (Forced Degradation Testing)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料

3.2 データ又は報告書

3.2.P 製剤 (ナルデメジン錠, 錠剤)

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
3.2.P.1	3.2.P.1 Description and Composition of the Drug Product	塩野義製薬株式会社	2011年1月～2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.2	3.2.P.2 Pharmaceutical Development	塩野義製薬株式会社	2011年1月～2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.2.1	3.2.P.2.1 Components of the Drug Product	塩野義製薬株式会社	2011年1月～2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.2.2	3.2.P.2.2 製剤	塩野義製薬株式会社	2011年1月～2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.2.3	3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development	塩野義製薬株式会社	2011年1月～2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.2.4	3.2.P.2.4 容器及び施栓系	塩野義製薬株式会社	2011年1月～2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.2.5	3.2.P.2.5 Microbiological Attributes	塩野義製薬株式会社	2011年1月～2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.2.6	3.2.P.2.6 Compatibility	塩野義製薬株式会社	2011年1月～2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.3.1	3.2.P.3.1 製造者	塩野義製薬株式会社	2011年1月～2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.3.2	3.2.P.3.2 Batch Formula	塩野義製薬株式会社	2011年1月～2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.3.3	3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール	塩野義製薬株式会社	2011年1月～2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.3.4	3.2.P.3.4 Controls of Critical Steps and Intermediates	塩野義製薬株式会社	2011年1月～2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.3.5	3.2.P.3.5 Process Validation and/or Evaluation	塩野義製薬株式会社	2011年1月～2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.4.1.1	3.2.P.4.1 Specifications	塩野義製薬株式会社	2011年1月～2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.4.1.2	3.2.P.4.1 Specifications	塩野義製薬株式会社	2011年1月～2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.4.2.1	3.2.P.4.2 Analytical Procedures	塩野義製薬株式会社	2011年1月～2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.4.2.2	3.2.P.4.2 Analytical Procedures	塩野義製薬株式会社	2011年1月～2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.4.3.1	3.2.P.4.3 Validation of Analytical Procedures	塩野義製薬株式会社	2011年1月～2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.4.3.2	3.2.P.4.3 Validation of Analytical Procedures	塩野義製薬株式会社	2011年1月～2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.4.4.1	3.2.P.4.4 Justification of Specifications	塩野義製薬株式会社	2011年1月～2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.4.4.2	3.2.P.4.4 Justification of Specifications	塩野義製薬株式会社	2011年1月～2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
3.2.P.4.5	3.2.P.4.5 Excipients of Human or Animal Origin	塩野義製薬株式会社	2011年1月～2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.4.6	3.2.P.4.6 Novel Excipients	塩野義製薬株式会社	2011年1月～2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.5.1	3.2.P.5.1 Specification(s)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.5.2.1	3.2.P.5.2 Analytical Procedures (Description)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.5.2.2	3.2.P.5.2 Analytical Procedures (Identification)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.5.2.3	3.2.P.5.2 Analytical Procedures (Related Substances)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.5.2.4	3.2.P.5.2 Analytical Procedures (Related Substances)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.5.2.5	3.2.P.5.2 Analytical Procedures ()	塩野義製薬株式会社	2011年1月～2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.5.2.6	3.2.P.5.2 Analytical Procedures (Uniformity of Dosage Units)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.5.2.7	3.2.P.5.2 Analytical Procedures (Dissolution)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.5.2.8	3.2.P.5.2 Analytical Procedures (Assay)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.5.3	3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures (Summary)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.5.3.1	3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures (Identification)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.5.3.2	3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures (Related Substances)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.5.3.3	3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures (Related Substances)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.5.3.4	3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures ()	塩野義製薬株式会社	2011年1月～2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.5.3.5	3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures (Uniformity of Dosage Units)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.5.3.6	3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures (Dissolution)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.5.3.7	3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures (Assay)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.5.4	3.2.P.5.4 Batch Analyses	塩野義製薬株式会社	2011年1月～2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.5.5	3.2.P.5.5 Characterization of Impurities	塩野義製薬株式会社	2011年1月～2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.5.6.1	3.2.P.5.6 Justification of Specification(s)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
3.2.P.5.6.2	S-297995錠0.2mg()の規格 実測値		20 年 月～ 20 年 月		国内	—	評価資料
3.2.P.6	3.2.P.6 Reference Standards or Materials	塩野義製薬 株式会社	20 年 月～ 20 年 月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.7	3.2.P.7 容器及び施栓系	塩野義製薬 株式会社	20 年 月～ 20 年 月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.8.1	3.2.P.8.1 Stability Summary and Conclusion	塩野義製薬 株式会社	20 年 月～ 20 年 月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.8.2	3.2.P.8.2 Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment	塩野義製薬 株式会社	20 年 月～ 20 年 月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.8.3.1	3.2.P.8.3 Stability Data	塩野義製薬 株式会社	20 年 月～ 20 年 月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.8.3.2	S-297995錠0.2mg()の安定性 試験 (25℃/60%RH 40℃/75%RH保存試 験)		20 年 月～ 20 年 月		国内	—	評価資料
3.2.P.8.3.3	S-297995錠0.2mg()の安定性 試験 (曝光試験)		20 年 月～ 20 年 月		国内	—	評価資料
3.2.P.8.3.4	S-297995錠0.2mg()の安定性 試験 (曝光試験) 補遺		20 年 月～ 20 年 月		国内	—	評価資料

3.2 データ又は報告書

3.2.A その他

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
該当資料なし							

3.2.R 各極の要求資料

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
該当資料なし							

3.3 参考文献

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	報種類	掲載誌	Module 2における資料番号
該当資料なし					

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
4.2.1.1-01	Study of RSC-297995 monotosylate on Specific Binding and Functional Assay to Opioid Receptors in vitro (R-297995-EB-074-N)	塩野義製薬株式会社	2014年1月～2014年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-02	Study for Specific Binding and Functional Assays on Human Kappa Opioid Receptor of S-297995 monotosylate and its Metabolites in vitro (S-297995-EF-284-N(13850))	塩野義製薬株式会社	2014年1月～2014年1月	塩野義製薬株式会社	海外	—	評価資料
4.2.1.1-03	Binding and Functional Assays of S-297995 monotosylate to Rat Mu Opioid Receptor (S-297995-EB-225-N)	塩野義製薬株式会社	2014年1月～2014年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-04	Binding and Functional Assays of S-297995 monotosylate to Rat Delta and Kappa Opioid Receptors (S-297995-EB-281-N)	塩野義製薬株式会社	2014年1月～2014年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-05	Study for Binding Kinetics of S-297995 monotosylate to Human Mu Opioid Receptor (S-297995-EB-224-N)	塩野義製薬株式会社	2014年1月～2014年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-06	Study for Binding Kinetics of S-297995 monotosylate to Rat Mu Opioid Receptor (S-297995-EB-222-N)	塩野義製薬株式会社	2014年1月～2014年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-07	Antagonistic Effect of RSC-297995 monotosylate on Morphine-induced Inhibition of Small Intestinal Transit in Rats (R-297995-EB-071-N)	塩野義製薬株式会社	2014年1月～2014年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-08	Antagonistic Effect of S-297995 monotosylate on Oxycodone-induced Inhibition of Small Intestinal Transit in Rats (S-297995-EF-260-N (7620))	塩野義製薬株式会社	2014年1月～2014年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-09	Effect of S-297995 monotosylate on Orally Administered Morphine-induced Constipation in Rats (S-297995-EB-221-N)	塩野義製薬株式会社	2014年1月～2014年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-10	Antagonistic Effect on Morphine-induced Diarrhea of RSC-297995 monotosylate in Rats (R-297995-EB-092-N)	塩野義製薬株式会社	2014年1月～2014年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-11	Preliminary Study for Functional Assay on Opioid Receptors of RSC-297995 monotosylate in vitro (R-297995-EF-013-R (6005))	塩野義製薬株式会社	2014年1月～2014年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	参考資料
4.2.1.1-12	Exploratory Study on Type of Antagonism of S-297995 monotosylate to Opioids in Functional Assay using Human Mu Opioid Receptor (S-297995-EB-311-R)	塩野義製薬株式会社	2014年1月～6月	塩野義製薬株式会社	国内	—	参考資料

4.2.1.2 副次的薬理試験

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.1.2-01	Specificity Study of RSC-297995 monotosylate via Enzyme Inhibition and Radioligand Receptor Binding Assays (R-297995-EF-081-N (3795-G))	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ ■■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.1.2-02	Effect of RSC-297995 monotosylate on Morphine-induced Analgesic Effect in Rat Tail-flick Test (R-297995-EB-072-N)	■■■■■ 塩野義製薬株式会社	20■■年■月～ ■■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.2-03	Influence of S-297995 monotosylate on Morphine-induced Analgesic Effect in Rat Tail-flick Test (S-297995-EB-181-N)	■■■■■ 塩野義製薬株式会社	20■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.2-04	Influence of S-297995 monotosylate on Morphine-induced Analgesic Effect in Rat Post-Operative Pain Model (S-297995-EB-274-N)	■■■■■ 塩野義製薬株式会社	20■■年■月～ ■■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.2-05	Study on in vivo Brain Opioid Receptor Occupancy after Oral Administration of S-297995 monotosylate in Rats (S-297995-EB-257-N)	■■■■■ 塩野義製薬株式会社	20■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.2-06	Anti-emetic Effect of RSC-297995 monotosylate on Morphine-induced Emesis in Ferrets (R-297995-EF-082-N (6250))	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ ■■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.1.2-07	Duration of Anti-emetic Effect of RSC-297995 monotosylate on Morphine-induced Emesis in Ferrets (R-297995-EF-083-N (6251))	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ ■■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.1.2-08	Effect of S-297995 monotosylate on Emesis Induced by Orally-administered Morphine in Ferrets (S-297995-EF-253-N (7525))	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ ■■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.1.2-09	Study for Specific Binding and Functional Assay to Opioid Receptors of Metabolites of S-297995 monotosylate in vitro (S-297995-EB-135-N)	■■■■■ 塩野義製薬株式会社	20■■年■月～ ■■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料

4.2.1.3 安全性薬理試験

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.1.3-01	Effects of RSC-297995 monotosylate on Action Potential in Guinea Pig Papillary Muscles (R-297995-SF-078-L (080434))		20 年 月 ~ 月		国内	—	評価資料
4.2.1.3-02	Effects of RSC-297995 monotosylate on Ionic Current in Cells Expressing hERG Channels (R-297995-SF-079-L (080435))		20 年 月 ~ 月		国内	—	評価資料
4.2.1.3-03	Effects of RSC-297995 monotosylate on Central Nervous System in Rats (R-297995-SF-075-L (080431))		20 年 月 ~ 月		国内	—	評価資料
4.2.1.3-04	Effects of RSC-297995 monotosylate on Respiratory System in Rats (R-297995-SF-077-L (080433))		20 年 月 ~ 月		国内	—	評価資料
4.2.1.3-05	Effects of RSC-297995 monotosylate on Cardiovascular System in Conscious Dogs (R-297995-SF-076-L (080432))		20 年 月 ~ 月		国内	—	評価資料

4.2.1.4 薬理学的薬物相互作用試験

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
該当資料なし							

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
4.2.2.1-01	Synthesis of [^{14}C]-Labeled RSC-297995 monotosylate (R-297995-QB-020-N)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.1-02	Purification of [oxadiazole- ^{14}C]-Labeled S-297995 monotosylate (S-297995-QB-170-N)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.1-03	Synthesis of [Carbonyl- ^{14}C]-Labeled RSC-297995 monotosylate (R-297995-QB-095-N)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.1-04	Purification of [Carbonyl- ^{14}C]-Labeled S-297995 monotosylate (S-297995-QB-205-N)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.1-05	Validation of an Analytical Method for Determination of S-297995 in Mouse Plasma by LC/MS/MS for TK Analysis (S-297995-TB-246-N)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 11月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.1-06	Validation of Analytical Methods for Determination of S-297995 and its Metabolites in Mouse and Rat Plasma by LC/MS/MS for TK Analysis (S-297995-TF-230-L (0021))		2011年1月～ 2011年1月		海外	—	評価資料
4.2.2.1-07	Validation of an Analytical Method for Determination of RSC-297995 in Rat Plasma by LC/MS/MS (R-297995-QF-086-N (3827-G))		2011年1月～ 11月		国内	—	評価資料
4.2.2.1-08	Validation of an Analytical Method for Determination of RSC-297995 and Its Metabolites in Rat Plasma by LC/MS/MS (R-297995-TB-039-N)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 11月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.1-09	Validation of an Analytical Method for Determination of RSC-297995 in Rat Plasma by LC/MS/MS (2) (R-297995-TF-101-N (055-095))		2011年1月～ 11月		国内	—	評価資料
4.2.2.1-10	Validation of an Analytical Method for Determination of S-297995 and its Metabolites in Rat Plasma by LC/MS/MS for PK Analysis (S-297995-PF-185-N (055-188))		2011年1月～ 2011年1月		国内	—	評価資料
4.2.2.1-11	Validation of Analytical Methods for Determination of RSC-297995 in Rat and Dog Plasma by LC/MS/MS (R-297995-QB-069-N)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 11月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.1-12	Validation of an Analytical Method for Determination of RSC-297995 in Rabbit Plasma by LC/MS/MS for TK Analysis (R-297995-TF-112-N (055-106))		2011年1月～ 2011年1月		国内	—	評価資料
4.2.2.1-13	Validation of an Analytical Method for Determination of S-297995 and its Metabolites in Rabbit Plasma by LC/MS/MS for TK Analysis (S-297995-TF-168-N (055-168))		2011年1月～ 11月		国内	—	評価資料

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.1-14	Validation of an Analytical Method for Determination of RSC-297995 and Its Metabolites in Dog Plasma by LC/MS/MS (R-297995-TB-040-N)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.1-15	Validation of an Analytical Method for Determination of RSC-297995 in Dog Plasma by LC/MS/MS (R-297995-TF-102-N (055-096))		2011年1月～ 2011年1月		国内	—	評価資料
4.2.2.1-16	Validation of an Analytical Method for Determination of S-297995 and Its Metabolites in Dog Plasma by LC/MS/MS for TK Analysis (S-297995-TF-220-N (055-238))		2011年1月～ 2011年1月		国内	—	評価資料
4.2.2.1-17	Validation of an Analytical Method for Determination of RSC-297995 in Ferret Plasma by LC/MS/MS (R-297995-QF-087-N (3828-G))		2011年1月～ 2011年1月		国内	—	評価資料
4.2.2.1-18	Validation of Analytical Methods for Determination of Morphine in Rat and Ferret Plasma by LC/MS/MS for PK Analysis (S-297995-PF-248-N (055-259))		2011年1月～ 2011年1月		国内	—	評価資料
4.2.2.1-19	Validation of an Analytical Method for Determination of S-297995 and its Metabolites in Rat Brain by LC/MS/MS for PK Analysis (S-297995-PF-186-N (055-189))		2011年1月～ 2011年1月		国内	—	評価資料

4.2.2.2 吸収

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.2-01	Plasma Concentration Following Single Oral Administration of [¹⁴ C]-RSC-297995 monotosylate in Rats (R-297995-PB-059-N)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.2-02	Plasma Concentration Following Single Oral Administration of [Carbonyl- ¹⁴ C]-RSC-297995 monotosylate in Rats (R-297995-PB-097-N)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.2-03	Dose-linearity of Plasma Concentration Following Single Oral Administration of RSC-297995 monotosylate in Rats (R-297995-PB-070-N)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.2-04	Dose-linearity of Plasma Concentration Following Single Oral Administration of RSC-297995 monotosylate in Rats with Morphine-induced Constipation (R-297995-PF-089-N (3825-G))		2011年1月～ 2011年1月		国内	—	評価資料
4.2.2.2-05	Dose-linearity of Plasma Concentration Following Single Oral Administration of RSC-297995 monotosylate in Rats with Castor Oil-induced Diarrhea Inhibited by Morphine (R-297995-PF-090-N (3826-G))		2011年1月～ 2011年1月		国内	—	評価資料

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
4.2.2.2-06	Plasma Concentration of S-297995 and its Metabolites after Single Oral Administration of S-297995 monotosylate in Wistar Rats (S-297995-PF-197-N (055-191))	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.2-07	Plasma and Brain Concentration of S-297995 and its Metabolites after Single Oral Administration of S-297995 monotosylate in Wistar Rats with Morphine-induced Analgesia (S-297995-PF-198-N (055-190))	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.2-08	Plasma Concentrations of S-297995 and Morphine after Single Oral Administration of S-297995 monotosylate in Rats with Peroral Morphine-induced Constipation (S-297995-PF-251-N (055-270))	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.2-09	Pharmacokinetics and Disposition Following Single Administration of [¹⁴ C]-RSC-297995 monotosylate in Dogs (R-297995-PB-068-N)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.2-10	Pharmacokinetics of Radioactivity and S-297995 after Single Oral Administration of [Carbonyl- ¹⁴ C]-S-297995 monotosylate in Dogs (S-297995-PB-177-N)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.2-11	Dose-linearity of Plasma Concentration of S-297995 after Single Oral Administration of S-297995 monotosylate in Dogs (S-297995-PB-161-N)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.2-12	Dose-linearity of Plasma Concentration Following Single Oral Administration of RSC-297995 monotosylate in Ferrets with Morphine-induced Emesis (R-297995-PF-088-N (3824-G))	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.2-13	Plasma Concentrations of S-297995 and Morphine after Single Oral Administration of S-297995 monotosylate in Ferrets with Peroral Morphine-induced Emesis (S-297995-PF-250-N (055-269))	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.2-14	Plasma Concentration of Radioactivity and S-297995 after Repeated Oral Administration of [Carbonyl- ¹⁴ C]-S-297995 monotosylate in Rats (S-297995-PB-190-N)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料

4.2.2.3 分布

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.3-01	Quantitative Whole-body Autoradiography Following Single Oral Administration of [^{14}C]-RSC-297995 monotosylate in Rats (R-297995-PB-057-N)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.3-02	Quantitative Whole-body Autoradiography Following Single Oral Administration of [Carbonyl- ^{14}C]-RSC-297995 monotosylate in Rats (R-297995-PB-096-N)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.3-03	Quantitative Whole-body Autoradiography after Repeated Oral Administration of [Carbonyl- ^{14}C]-S-297995 monotosylate in Rats (S-297995-PB-192-N)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.3-04	Quantitative Whole-body Autoradiography after Single Oral Administration of [Oxadiazole- ^{14}C]-S-297995 monotosylate and [Carbonyl- ^{14}C]-S-297995 monotosylate in Pigmented Rats (S-297995-PF-213-N (8223166))		2011年1月～ 2011年1月		海外	—	評価資料
4.2.2.3-05	Quantitative Whole-body Autoradiography after Single Oral Administration of [Carbonyl- ^{14}C]-S-297995 monotosylate in Pregnant Rats (S-297995-PF-238-N (0025))		2011年1月～ 2011年1月		海外	—	評価資料

4.2.2.4 代謝

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.4-01	Identification of the Responsible Enzymes for [^{14}C]-S-297995 monotosylate Metabolism (S-297995-PF-200-N (8221179))		2011年1月～ 2011年1月		海外	—	評価資料
4.2.2.4-02	In vivo Metabolite Profiling of S-297995 after Single Oral Administration of [Carbonyl- ^{14}C]-S-297995 monotosylate in Mice (S-297995-PB-241-N)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.4-03	Study on the in vivo Major Metabolites of [^{14}C]-RSC-297995 monotosylate in Rats (R-297995-PB-060-N)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.4-04	Study on the in vivo Major Metabolites of [Carbonyl- ^{14}C]-RSC-297995 monotosylate in Rats (R-297995-PB-099-N)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.4-05	In vivo Metabolite Profiling of S-297995 after Single Oral Administration of [Carbonyl- ^{14}C]-S-297995 monotosylate in Rabbits (S-297995-PB-240-N)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.4-06	Study on the in vivo Major Metabolites of [^{14}C]-RSC-297995 monotosylate in Dogs (R-297995-PB-061-N)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.4-07	In vivo Metabolite Profiling of S-297995 after Single Oral Administration of [Carbonyl- ^{14}C]-S-297995 monotosylate in Dogs (S-297995-PB-136-N)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.4-08	Study on the in vivo Major Metabolites of [^{14}C]-RSC-297995 monotosylate in Ferrets (R-297995-PB-062-N)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.4-09	In vivo Metabolite Profiling of S-297995 after Single Oral Administration of [Carbonyl- ^{14}C]-S-297995 monotosylate in Ferrets (S-297995-PB-156-N)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.4-10	Preliminary Toxicokinetics Study of Metabolite, S-297995-(7R)-7-hydroxide in Rats following S-297995 Oral Administration (S-2897995-TB-282-R)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	参考資料

4.2.2.5 排泄

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.5-01	Urinary, Fecal and Biliary Excretion Following Single Oral Administration of [^{14}C]-RSC-297995 monotosylate in Rats (R-297995-PB-025-N)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.5-02	Urinary, Fecal and Biliary Excretion Following Single Oral Administration of [Carbonyl- ^{14}C]-RSC-297995 monotosylate in Rats (R-297995-PB-098-N)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.5-03	Urinary and Fecal Excretion of Radioactivity after Repeated Oral Administration of [Carbonyl- ^{14}C]-S-297995 monotosylate in Rats (S-297995-PB-191-N)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.5-04	Enterohepatic Circulation of Radioactivity after Single Oral Administration of [Carbonyl- ^{14}C]-S-297995 monotosylate in Rats (S-297995-PB-184-N)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.5-05	Excretion into Milk of Radioactivity after Single Oral Administration of [Carbonyl- ^{14}C]-S-297995 monotosylate in Nursing Rats (S-297995-PF-239-N (0026))		2011年1月～ 2011年1月		海外	—	評価資料

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.6-01	Study on P-glycoprotein Mediated Drug Interaction of RSC-297995 monotosylate (R-297995-PF-067-N (8-1))		20 年 月 月		海外	—	評価資料
4.2.2.6-02	Substrate Assessments for Human Transporters of S-297995 monotosylate (S-297995-PF-285-N (12-2))		20 年 月 月		海外	—	評価資料
4.2.2.6-03	Inhibitor Assessments for Human Transporters of S-297995 monotosylate (S-297995-PF-297-N (Shionogi-02-))		20 年 月 月		海外	—	評価資料
4.2.2.6-04	Inhibitor Assessment of Nor-S-297995 for Human Transporters (S-297995-PF-340-N (1425-G))		20 年 月 月 20 年 月		国内	—	評価資料
4.2.2.6-05	Effects of RSC-297995 on Hepatic Drug Metabolizing Enzymes in One-Month Oral Toxicity Study in Rats (R-297995-PB-049-L)	塩野義製薬株式会社	20 年 月 月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.6-06	Effects of RSC-297995 on Hepatic Drug Metabolizing Enzymes in One-Month Oral Toxicity Study in Dogs (R-297995-PB-050-L)	塩野義製薬株式会社	20 年 月 月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.7-01	Determination of Membrane Permeability and Solubility of S-297995 monotosylate (S-297995-PF-288-L (13-1GLPS240))		20 年 月 月 20 年 月		海外	—	評価資料

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
4.2.3.1-01	Single Oral Toxicity Study of RSC-297995 monotosylate in Rats (R-297995-TB-047-L)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.3.1-02	Single Oral Toxicity Study of RSC-297995 monotosylate in Dogs (R-297995-TB-045-L)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料

4.2.3.2 反復投与毒性試験

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
4.2.3.2-01	One-Month Oral Toxicity Study of RSC-297995 monotosylate in Rats (R-297995-TB-048-L)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.3.2-02	One-Month Oral Toxicity Study of RSC-297995 monotosylate in Rats (Supplement) (R-297995-TB-091-L)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.3.2-03	Six-Month Oral Toxicity Study of RSC-297995 monotosylate in Rats (R-297995-TF-108-L (08274))	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.3.2-04	One-Month Oral Toxicity Study of RSC-297995 monotosylate in Dogs (R-297995-TB-046-L)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.3.2-05	Three-Month Oral Toxicity Study of S-297995 monotosylate in Dogs (S-297995-TF-109-L (08275))	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.3.2-06	Nine-Month Oral Toxicity Study of S-297995 monotosylate in Dogs (S-297995-TF-219-L (10119))	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.3.2-07	Preliminary Two-Week Oral Toxicity Study of RSC-297995 monotosylate in Rats (R-297995-TB-003-R)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	参考資料
4.2.3.2-08	Preliminary Two-Week Oral Toxicity Study of RSC-297995 monotosylate in Dogs (R-297995-TB-002-R)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	参考資料

4.2.3.3 遺伝毒性試験

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
4.2.3.3-01	Reverse Mutation Test of RSC-297995 monotosylate with Bacteria (R-297995-TB-051-L)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.3.3-02	Chromosomal Aberration Test of RSC-297995 monotosylate in Cultured Chinese Hamster Lung Cells (R-297995-TF-052-L (07-070))	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.3.3-03	Micronucleus Test of RSC-297995 monotosylate with Rat Bone Marrow Cells (R-297995-TF-053-L (07-071))	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料

4.2.3.4 がん原性試験

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.4-01	104-Week Carcinogenicity Study of S-297995 monotosylate in Mice by Gavage (S-297995-TF-265-L (0037))		2011年1月～ 2011年1月		海外	—	評価資料
4.2.3.4-02	104-Week Carcinogenicity Study of S-297995 monotosylate in Rats by Gavage (S-297995-TF-266-L (0036))		2011年1月～ 2011年1月		海外	—	評価資料
4.2.3.4-03	Preliminary Carcinogenicity Study (gavage) of S-297995 monotosylate in Mice for 2 Weeks (S-297995-TB-218-R)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	参考資料
4.2.3.4-04	Preliminary Carcinogenicity Study (gavage) of S-297995 monotosylate in Mice for 13 Weeks (S-297995-TF-226-L (0024))		2011年1月～ 2011年1月		海外	—	参考資料

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.5-01	Oral Study for Effects of S-297995 monotosylate on Fertility and Early Embryonic Development to Implantation in Rats (S-297995-TF-104-L (100428))		2011年1月～ 2011年1月		国内	—	評価資料
4.2.3.5-02	Oral Study for Effects of S-297995 monotosylate on Embryo-Fetal Development in Rats (S-297995-TF-146-L (200129))		2011年1月～ 1月		国内	—	評価資料
4.2.3.5-03	Oral Study for Effects of S-297995 monotosylate on Embryo-Fetal Development in Rabbits (S-297995-TF-182-L (250228))		2011年1月～ 2011年1月		国内	—	評価資料
4.2.3.5-04	Oral Study for Effects of S-297995 monotosylate on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function, in Rats (S-297995-TF-275-L (12011))		2011年1月～ 1月		国内	—	評価資料
4.2.3.5-05	Two-Week Oral Toxicity Study of S-297995 monotosylate in Non-Pregnant Rabbits (S-297995-TF-119-L (250228A))		2011年1月～ 1月		国内	—	参考資料
4.2.3.5-06	Dose Range-Finding Oral Study for Effects of S-297995 monotosylate on Embryo-Fetal Development in Rabbits (S-297995-TF-163-L (250228P))		2011年1月～ 1月		国内	—	参考資料

4.2.3.6 局所刺激性試験

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
4.2.3.6-01	Dermal Irritation Study of RSC-297995 monotosylate in Rabbits (R-297995-TF-085-N (702028))	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ ■■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.3.6-02	Ocular Irritation Study of RSC-297995 monotosylate in Rabbits (R-297995-TF-084-N (702128))	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ ■■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料

4.2.3.7 その他の毒性試験

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
4.2.3.7-01	Immunotoxicity Study of S-297995 monotosylate in Rats: Determination of Specific Antibody Formation against T-cell Dependent Antigen (S-297995-TB-234-L)	■■■■■ 塩野義製薬株式会社	20■■年■■月～ 20■■年■■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.3.7-02	Bacterial Reverse Mutation Test of *Impurity A, an Impurity of S-297995 (S-297995-TB-305-L)	■■■■■ 塩野義製薬株式会社	20■■年■■月～ ■■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.3.7-03	Bacterial Reverse Mutation Test of *Impurity B, an Impurity of S-297995 (S-297995-TB-319-L)	■■■■■ 塩野義製薬株式会社	20■■年■■月～ ■■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.3.7-04	Bacterial Reverse Mutation Test of *Impurity C, an Impurity of S-297995 (S-297995-TB-320-L)	■■■■■ 塩野義製薬株式会社	20■■年■■月～ ■■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.3.7-05	Skin Phototoxicity Study of S-297995 monotosylate in Hairless Mice by Oral Dosing (S-297995-TB-249-L)	■■■■■ 塩野義製薬株式会社	20■■年■■月～ ■■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.3.7-06	Single Dose Oral Study for Effects of S-297995 monotosylate on Plasma Prolactin Concentration in Rats (S-297995-TF-162-N (■■090377))	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ ■■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.3.7-07	Oral Study for Effects of RSC-297995 monotosylate on Estrous Cycle and Plasma Reproductive Hormone Concentration in Female Rats (R-297995-TF-105-R (■■080796))	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	国内	—	参考資料
4.2.3.7-08	S-297995 製造中間体*不純物Eの微生物を用いる変異原性試験 (S-297995-TF-242-L (■■014842))	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ ■■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	国内	—	参考資料
4.2.3.7-09	*不純物F(略称:*不純物F)の微生物を用いる変異原性試験 (■■10083)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ ■■月	■■■■■ ■■■■■	国内	—	参考資料
4.2.3.7-10	S-297995 製造中間体*不純物G, *不純物A, *不純物D, *不純物M及び*不純物Nの微生物を用いる変異原性試験 (S-297995-TF-263-N (■■015047))	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ ■■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	国内	—	参考資料

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
4.2.3.7-11	Reverse Mutation Test with Bacteria on *Impurity I HCL and *Impurity J, Synthetic Intermediates of S-297995 (S-297995-TF-272-N (01-5134))	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ ■■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	国内	—	参考資料
4.2.3.7-12	Bacterial Reverse Mutation Test of *Impurity K, a Synthetic Intermediate of S-297995 (S-297995-TF-287-N (01-5342))	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ ■■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	国内	—	参考資料
4.2.3.7-13	Exploratory Bacterial Reverse Mutation Test of MTS-0378859B (GEN-2007-193)	■■■■■ 塩野義製薬株式会社	20■■年■月～ 20■■年■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	参考資料
4.2.3.7-14	Preliminary Skin Phototoxicity Study of RSC-297995 monotosylate in Hairless Mice by Oral Dosing (R-297995-TB-006-R)	■■■■■ 塩野義製薬株式会社	20■■年■月～ ■■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	参考資料
4.2.3.7-15	Study on Drug Discrimination of S-297995 monotosylate in Rats (S-297995-TF-334-L (■■14428))	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.3.7-16	Study on Psychological Dependence Liability of S-297995 monotosylate by Intravenous Self-Administration in Monkeys (S-297995-TF-335-L (■■14426))	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.3.7-17	Study on Physical Dependence Liability of S-297995 monotosylate in Rats (S-297995-TF-333-L (■■14430))	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ ■■月	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.3.7-18	Preliminary Study on Drug Discrimination of S-297995 monotosylate in Rats (S-297995-TF-323-N (■■14427))	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ ■■月	■■■■■ ■■■■■	国内	—	参考資料
4.2.3.7-19	Preliminary Study on Psychological Dependence Liability of S-297995 monotosylate by Intravenous Self-Administration in Monkeys (S-297995-TF-322-N (■■14425))	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ ■■月	■■■■■ ■■■■■	国内	—	参考資料
4.2.3.7-20	Preliminary Study on Physical Dependence Liability of S-297995 monotosylate in Rats (S-297995-TF-324-N (■■14429))	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ ■■月	■■■■■ ■■■■■	国内	—	参考資料
4.2.3.7-21	Effect of RSC-297995 monotosylate on Precipitate Withdrawal Symptoms in Morphine-dependent Mice (R-297995-EB-073-N)	■■■■■ 塩野義製薬株式会社	20■■年■月～ ■■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.3.7-22	Study on Precipitated Withdrawal Symptoms of S-297995 monotosylate in Morphine-Dependent Rats (S-297995-SB-270-N)	■■■■■ 塩野義製薬株式会社	20■■年■月～ ■■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料

4. 3 参考文献

資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	Module 2 における 資料番号
4.3-01	Guidance for Industry, Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System, Draft Guidance.	FDA.	海外	2015	2.4-01 2.6.4-03
4.3-02	ICH Harmonised Tripartite Guideline M7. Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk.	ICH.	海外	2014	2.4-02 2.6.6-03
4.3-03	Biochemical mechanisms of drug action: what does it take for success?	Swinney DC.	海外	Nat Rev Drug Discov 2004; 3(9): 801-8.	2.4-03 2.6.2-09
4.3-04	The role of binding kinetics in therapeutically useful drug action.	Swinney DC.	海外	Curr Opin Drug Discov Devel 2009; 12(1): 31-9.	2.4-04 2.6.2-10
4.3-05	Guidance for Industry, Safety Testing of Drug Metabolites.	FDA.	海外	2008	2.4-05 2.6.4-01
4.3-06	Suppression of food intake and body weight gain by naloxone in rats.	Brands B, Thornhill JA., Hirst M, Gowdey CW.	海外	Life Sci. 1979 May 7; 24(19): 1773-8.	2.4-06 2.6.6-04
4.3-07	The ovarian cycle of the rat.	Freeman ME.	海外	Knobil E, Neil JD, Ewing LL, Greenwald GS, Markert CL, Pfaff DW, editors. The physiology of reproduction. Raven Press, 1988: 1893-919.	2.4-07 2.6.6-05
4.3-08	The Menstrual cycles and its neuroendocrine control.	Knobil E and Hotchkiss J.	海外	Knobil E, Neil JD, Ewing LL, Greenwald GS, Markert CL, Pfaff DW, editors. The physiology of reproduction. Raven Press, 1988: 1971-94.	2.4-08 2.6.6-06
4.3-09	Fluorescein-labeled naloxone binding to mu opioid receptors on live Chinese hamster ovary cells using confocal fluorescent microscopy.	Madsen, BW, Beglan CL, Spivak CE.	海外	J Neurosci Methods 2000; 97 (2): 123-31.	2.6.2-01
4.3-10	Pharmacokinetics of naloxone in rats and in man: basis for its potency and short duration of action.	Ngai SH, Berkowitz BA, Yang JC, Hempstead J, Spector S.	海外	Anesthesiology 1976; 44 (5): 398-401.	2.6.2-02
4.3-11	IX. 緩和ケアで使われる薬剤の動向と現状 -オピオイド使用量など薬剤に関するデータ-	鈴木 勉, 芝崎 由美子	海外	緩和ケア白書 2012	2.6.2-03
4.3-12	Comparison of the antinociceptive response to morphine and morphine-like compounds in male and female Sprague-Dawley rats.	Peckham EM, Traynor JR.	海外	J Pharmacol Exp Ther 2006; 316 (3): 1195-201.	2.6.2-04
4.3-13	Pharmacokinetic profile of epidurally administered methylnaltrexone, a novel peripheral opioid antagonist in a rabbit model.	Murphy DB, El Behiery H, Chan VW, Foss JF.	海外	British J Anaesth 2001; 86 (1): 120-2.	2.6.2-05

資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	Module 2 における 資料番号
4.3-14	Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness.	Thomas J, Karver S, Cooney GA, et al.	海外	N Engl J Med 2008; 358: 2332-43.	2.6.2-06
4.3-15	Stereospecific inhibition of gastrointestinal transit by κ opioid agonists in mice.	Ramabadran K, Bansinath M, Turndorf H, Puig MM.	海外	Eur J Pharmacol 1988; 155: 329-31.	2.6.2-07
4.3-16	Emetic and antiemetic effects of opioids in the dog.	Blancquaert JP, Lefebvre RA, Willems JL.	海外	Eur J Pharmacol 1986; 128: 143-50.	2.6.2-08
4.3-17	Addendum to Pharmacology/Toxicology Review of NDA 204,760 Dated 5/15/2014. Application number: 204760Orig1s000.	FDA.	海外	2014	2.6.2-11
4.3-18	Guidance for Industry, Drug Interaction Studies –Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations, Draft Guidance. February, 2012.	FDA.	海外	2012	2.6.4-02
4.3-19	ICH Harmonised Tripartite Guideline S5 (R2). Detection of toxicity to reproduction for medicinal products & toxicity to male fertility	ICH.	海外	2000	2.6.6-01
4.3-20	ICH Harmonised Tripartite Guideline S8. Guidance on immunotoxicity studies for human pharmaceuticals.	ICH.	海外	2005	2.6.6-02
4.3-21	Dietary deprivation induces fetal loss and abortion in rabbits.	Matsuzawa T, Nakata M, Goto I, Tsushima M.	海外	Toxicology. 1981; 22(3): 255-9.	2.6.6-07

5.2 臨床試験一覧表

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
—	臨床試験一覧表	—	—	—	—	—	—

5.3 試験報告書及び関連情報

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
5.3.1.1-01	S-297995 における錠剤のバイオアベイラビリティ及び食事の影響検討試験 (V9212)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	日本	国内	—	評価資料

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
5.3.1.2-01	A Phase 1, Randomized, Open-Label, Three-way Crossover Bioavailability Study to Evaluate the S-297995 Phase 3 Tablet Compared with the Phase 2 Tablet and the Food Effect for the Phase 3 S-297995 Tablet in Healthy Adult Subjects (V921A)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年4月	米国	海外	—	評価資料

5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
	該当資料なし						

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
5.3.1.4-01	Validation of an Analytical Method for Determination of RSC-297995 in Human Plasma by LC/MS/MS (R-297995-CF-113-N (055-108))		2011年1月～ 2011年1月		国内	—	評価資料
5.3.1.4-02	Stability of S-297995 in Human Plasma[S-297995-CF-115-N (055-115)]		2011年1月～ 2011年1月		国内	—	評価資料
5.3.1.4-03	Validation of an Analytical Method for Determination of S-297995 and its Metabolites in Human Plasma by LC/MS/MS [S-297995-CF-165-N (09050V)]		2011年1月～ 2011年1月		国内	—	評価資料
5.3.1.4-04	Stability of S-297995-carboxylic acid in Human Plasma[S-297995-CF-172-N (09060S)]		2011年1月～ 2011年1月		国内	—	評価資料

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.1.4-05	Validation of Analytical Methods for Determination of S-297995 and its Metabolites in Human Plasma and Urine by LC/MS/MS [S-297995-CF-201-N (6234)]		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	—	評価資料
5.3.1.4-06	Validation of Analytical Methods for Determination of S-297995 and its Metabolites in Human Plasma and Urine by LC/MS/MS [S-297995-CF-201-N_Addendum (6234)]		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	—	評価資料
5.3.1.4-07	Validation of an Analytical Method for Determination of S-297995 and its Metabolites in Human Plasma by LC/MS/MS (2) [S-297995-CF-269-N (115200)]		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	—	評価資料
5.3.1.4-08	Validation of an Analytical Method for Determination of Morphine and its Metabolites in Human Plasma by LC/MS/MS [S-297995-CF-243-N (6818)]		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	—	評価資料
5.3.1.4-09	VALIDATION OF A HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC METHOD USING TANDEM MASS SPECTROMETRY DETECTION AND AUTOMATED EXTRACTION FOR THE DETERMINATION OF CYCLOSPORIN A (5 to 2500 ng/mL) IN HUMAN EDTA K2 WHOLE BLOOD [55187]		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	—	評価資料
5.3.1.4-10	VALIDATION OF A HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC METHOD USING TANDEM MASS SPECTROMETRY DETECTION AND AUTOMATED EXTRACTION FOR THE DETERMINATION OF RIFAMPIN (50 to 12500 ng/mL) IN HUMAN EDTA PLASMA [135082]		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	—	評価資料
5.3.1.4-11	VALIDATION OF A HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC METHOD USING TANDEM MASS SPECTROMETRY DETECTION FOR THE DETERMINATION OF MOXIFLOXACIN IN HUMAN EDTA K3 PLASMA [105055]		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	—	評価資料

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.1.4-12	Validation of an Analytical Method for Determination of Itraconazole, its Metabolite, and Fluconazole, in Human Plasma by LC/MS/MS (●●●998-219]	●●●●●●●●●●	20●●年●●月～ 20●●年●●月	●●●●●●	国内	—	評価資料
5.3.1.4-13	Validation of an Analytical Method for Determination of RSC-297995 in Human Urine by LC/MS/MS (R-297995-CF-114-N (●●●055-109))	●●●●●●●●●●	20●●年●●月～ 20●●年●●月	●●●●●●	国内	—	評価資料
5.3.1.4-14	Stability of S-297995 in Human Urine (S-297995-CF-116-N (●●●055-116))	●●●●●●●●●●	20●●年●●月～ 20●●年●●月	●●●●●●	国内	—	評価資料
5.3.1.4-15	Validation of an Analytical Method for Determination of S-297995 and its Metabolites in Human Urine by LC/MS/MS [S-297995-CF-166-N (●●●09051V)]	●●●●●●●●●●	20●●年●●月～ 20●●年●●月	●●●●●●	国内	—	評価資料
5.3.1.4-16	Stability of S-297995-carboxylic acid in Human Urine S-297995-CF-173-N (●●●09061S)	●●●●●●●●●●	20●●年●●月～ 20●●年●●月	●●●●●●	国内	—	評価資料
5.3.1.4-17	Validation of Analytical Methods for Determination of S-297995 in Human Serum and Ultrafiltrate by LC/MS/MS [S-297995-CF-294-L (13-8536)]	●●●●●●●●●●	20●●年●●月～ 20●●年●●月	●●●●●●	海外	—	評価資料
5.3.1.4-18	Stability of S-297995 in Human Serum [S-297995-CF-300-L (14-8586)]	●●●●●●●●●●	20●●年●●月～ 20●●年●●月	●●●●●●	海外	—	評価資料
5.3.1.4-19	Validation of an Analytical Method for Determination of S-297995 in Human Hemodialysis Dialysate by LC/MS/MS [S-297995-CF-312-N (●●●055-480)]	●●●●●●●●●●	20●●年●●月～ 20●●年●●月	●●●●●●	国内	—	評価資料
5.3.1.4-20	Stability of S-297995 in Hemodialysis Dialysate [S-297995-CF-325-N (●●●055-486)]	●●●●●●●●●●	20●●年●●月～ 20●●年●●月	●●●●●●	国内	—	評価資料

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.2.1-01	In vitro Protein Binding of [14 C]-RSC-297995 monotosylate (R-297995-PB-024-N)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
5.3.2.1-02	In vitro Plasma/Blood Cell Partitioning of [14 C]-RSC-297995 monotosylate (R-297995-PB-023-N)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
5.3.2.1-03	Protein Binding Sites of [oxadiazole- 14 C]-S-297995 monotosylate (S-297995-PB-169-N)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.2.2-01	Study on the in vitro Major Metabolites of [14 C]-RSC-297995 monotosylate in Human (R-297995-PB-063-N)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
5.3.2.2-02	In vitro Enzyme Inhibition of RSC-297995 monotosylate in Human (R-297995-PF-064-N (085020))	塩野義製薬株式会社	2011年1月～2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
5.3.2.2-03	CYP Inhibition by Nor-S-297995 in Human Liver Microsomes (S-297995-PB-338-N)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～2011年1月	塩野義製薬株式会社	海外	—	評価資料
5.3.2.2-04	In vitro Enzyme Induction of S-297995 monotosylate in Human Hepatocytes (S-297995-PF-176-N (8214143))	塩野義製薬株式会社	2011年1月～2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
5.3.2.2-05	CYP2B6 Induction by S-297995 monotosylate in Human Hepatocytes (S-297995-PF-298-N (133131))	塩野義製薬株式会社	2011年1月～2011年1月	塩野義製薬株式会社	海外	—	評価資料
5.3.2.2-06	CYP Induction by Nor-S-297995 in Cultured Human Hepatocytes (S-297995-PB-339-R)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～2011年1月	塩野義製薬株式会社	海外	—	参考資料

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.2.3-01	In vivo Metabolite Profiling of S-297995 after Single Oral Administration in Humans (S-297995-CB-137-C)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～2011年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
5.3.2.3-02	Metabolite Profiling and Identification of Metabolites of [14 C]-S-297995 in Selected Human Plasma, Urine, and Feces Samples after a Single Oral Dose of [14 C]-S-297995	塩野義製薬株式会社	2011年1月～2011年1月	塩野義製薬株式会社	海外	—	評価資料

5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
5.3.3.1-01	日本人健康成人男性を対象とした S-297995の第1相単回投与臨床試験 (V9211)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	日本	国内	—	評価資料
5.3.3.1-02	日本人健康成人男性を対象とした S-297995の第1相反復投与臨床試験 (V9213)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	日本	国内	—	評価資料
5.3.3.1-03	A Phase I Study to Investigate the Absorption, Metabolism, and Excretion of [14C]-S-297995 Following Oral Dose Administration in Healthy Male Subjects (V9215)	Shionogi Inc.	2011年1月～ 2011年1月	海外	海外	—	評価資料

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
	該当資料なし						

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
5.3.3.3-01	Phase 1, Open-Label, Non- Randomized Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Naldemedine in Subjects with Varying Degrees of Renal Impairment and in Matched Control Subjects with Normal Renal Function (V921B)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	海外	海外	—	評価資料
5.3.3.3-02	Phase 1, Open-label, Non-randomized, Single-dose, Parallel-group Study to Evaluate the Influence of Mild and Moderate Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics and Safety of 0.2 mg Naldemedine Compared with Healthy Demographically-matched Subjects with Normal Hepatic Function (V921C)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	海外	海外	—	評価資料

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.3.4-01	A Phase 1, Open-label, Randomized, 2-way Crossover Study to Evaluate the Drug-drug Interaction of the P-gp inhibitor Cyclosporine with the Pharmacokinetics of S-297995 in Healthy Adult Subjects (V9218)	Shionogi Inc.	2011年1月～ 2011年1月	海外	海外	—	評価資料
5.3.3.4-02	An Open-Label, One-Sequence, Two Period, Crossover, Drug-Drug Interaction Study to Evaluate the Effect of Repeated Administration of Rifampin on the Pharmacokinetics of Naldemedine in Healthy Adult Subjects (V921D)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	海外	海外	—	評価資料
5.3.3.4-03	日本人健康成人を対象とした、非盲検、1群2期上乗せ法による、イトラコナゾール又はフルコナゾール反復投与によるnaldemedineの薬物動態に及ぼす影響を検討する薬物相互作用試験 (V921E)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	日本	国内	—	評価資料
5.3.3.4-04	Prediction of Drug-Drug Interaction between Naldemedine as a CYP3A4 Substrate and a CYP3A Inducer Using Physiologically-based Pharmacokinetic Model	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	日本	—	—	評価資料

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.3.5-01	Population Pharmacokinetics and Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Naldemedine	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	日本	—	—	評価資料

5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.4.1-01	A Randomized, Double-blind, Placebo- and Positive-controlled, 4-Period, Cross-over Study to Assess the Effect of S-297995 on ECG Parameters in Healthy Volunteers (V9219)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	海外	海外	—	評価資料

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
	該当資料なし						

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
5.3.5.1-01	S-297995のオピオイド投与に伴う便秘を有するがん患者を対象とした後期第2相臨床試験 (V9222)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2012年1月	日本	国内	—	評価資料
5.3.5.1-02	オピオイド誘発性の便秘症を有するがん患者を対象とした naldemedine の第3相臨床試験 — 二重盲検並行群間比較試験 — (V9236)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2012年1月	日本	国内	—	評価資料
5.3.5.1-03	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Single-ascending Dose Study to Evaluate the Safety and Efficacy of S-297995 for the Treatment of Opioid-Induced Bowel Dysfunction In Subjects with Chronic Pain (V9214)	Shionogi Inc.	2011年1月～ 2012年1月	海外	海外	—	参考資料
5.3.5.1-04	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study of S-297995 for the Treatment of Opioid-induced Constipation (OIC) in Subjects with Non-malignant Chronic Pain Receiving Opioid Therapy (V9221)	Shionogi Inc.	2011年8月～ 2012年8月	海外	海外	—	参考資料
5.3.5.1-05	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study of Naldemedine in the Treatment of Opioid-induced Constipation in Subjects with Nonmalignant Chronic Pain Receiving Opioid Therapy (V9231)	塩野義製薬株式会社	2013年8月～ 2015年1月	海外	海外	—	参考資料
5.3.5.1-06	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study of Naldemedine in the Treatment of Opioid-induced Constipation in Subjects with Nonmalignant Chronic Pain Receiving Opioid Therapy (V9232)	塩野義製薬株式会社	2013年11月～ 2015年6月	海外	海外	—	参考資料
5.3.5.1-07	A Randomized Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter, Phase 3 Study to Evaluate the Long-term Safety of Naldemedine for the Treatment of Opioid-induced Constipation in Subjects with Nonmalignant Chronic Pain Receiving Opioid Therapy (V9235) (主要評価期間)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2012年1月	海外	海外	—	参考資料
5.3.5.1-08	A Randomized Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter, Phase 3 Study to Evaluate the Long-term Safety of Naldemedine for the Treatment of Opioid-induced Constipation in Subjects with Nonmalignant Chronic Pain Receiving Opioid Therapy (V9235) (追加評価期間)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2012年1月	海外	海外	—	参考資料

5.3.5.2 非対照試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
5.3.5.2-01	オピオイド誘発性の便秘症を有するがん患者を対象としたnaldemedineの第3相臨床試験 — 継続投与試験 — (V9237)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	日本	国内	—	評価資料
5.3.5.2-02	オピオイド誘発性の便秘症を有する非がん性の慢性疼痛患者を対象としたnaldemedineの第3相臨床試験 — オープンラベル試験 — (V9238)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	日本	国内	—	評価資料
5.3.5.2-03	非がん性の慢性疼痛患者を対象としたnaldemedineの第3相臨床試験 — S 8117 (オキシコドン塩酸塩) 使用例でのオープンラベル試験 — (V9239)	塩野義製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	日本	国内	—	評価資料

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
	該当資料なし						

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
5.3.5.4-01	A Phase 1, Randomized, Double-blind, Single Dose, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of S-297995 in the Reduction of Opioid-induced Nausea and Emesis in Healthy Subjects (V9216)	Shionogi Inc.	2011年1月～ 2011年1月	海外	海外	—	参考資料

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
	該当資料なし						

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

5.3.7-01-1 症例一覧表 (V9222)
5.3.7-01-2 症例一覧表 (V9236)
5.3.7-02-1 有害事象症例一覧表 (V9222)
5.3.7-02-2 有害事象症例一覧表 (V9236)
5.3.7-02-3 有害事象症例一覧表 (V9237)
5.3.7-02-4 有害事象症例一覧表 (V9238)
5.3.7-02-5 有害事象症例一覧表 (V9239)
5.3.7-03-1 重篤有害事象症例一覧表 (V9222)
5.3.7-03-2 重篤有害事象症例一覧表 (V9236)
5.3.7-03-3 重篤有害事象症例一覧表 (V9237)
5.3.7-03-4 重篤有害事象症例一覧表 (V9238)
5.3.7-03-5 重篤有害事象症例一覧表 (V9239)
5.3.7-04-1 臨床検査値症例一覧表 (V9222)
5.3.7-04-2 臨床検査値症例一覧表 (V9236)
5.3.7-04-3 臨床検査値症例一覧表 (V9237)
5.3.7-04-4 臨床検査値症例一覧表 (V9238)
5.3.7-04-5 臨床検査値症例一覧表 (V9239)
5.3.7-05-1 臨床検査値変動図 (V9222)
5.3.7-05-2 臨床検査値変動図 (V9236)
5.3.7-05-3 臨床検査値変動図 (V9237)
5.3.7-05-4 臨床検査値変動図 (V9238)
5.3.7-05-5 臨床検査値変動図 (V9239)

5.4 参考文献

資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	Module 2における資料番号
5.4-01	Opioid-induced bowel dysfunction: pathophysiology and management	Brock C, Olesen SS, Olesen AE, et al	海外	Drugs 2012; 72 (14): 1847-65	2.5-01
5.4-02	Prevalence and impact of constipation and bowel dysfunction induced by strong opioids: a cross-sectional survey of 520 patients with cancer pain: DYONISOS study	Abramowitz L, Béziaud N, Labreze L, et al	海外	J Med Econ 2013; 16 (12): 1423-33	2.5-02
5.4-03	The prevalence, severity, and impact of opioid-induced bowel dysfunction: Results of a US and European patient survey (PROBE 1)	Timothy JB, Sunil JP, Christine MR, et al	海外	Pain Med 2009; 10: 35-42	2.5-03
5.4-04	IV章 関連する特定の病態の治療と非薬物療法. 2. 便秘.	大坂巖	国内	日本緩和医療学会. がん患者の消化器症状の緩和に関するガイドライン2011年版. 58-62	2.5-04
5.4-05	用語の定義と概念	余宮きのみ, 森田達也	国内	日本緩和医療学会. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン2014年版. P12-5	2.5-05
5.4-06	Appendix A: Rome III Diagnostic Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders	Rome Foundation	海外	Rome Foundation Web site 2006	2.5-06 2.7.3-02
5.4-07	便秘症へのアプローチ. 便秘症に対する薬物療法	神谷武, 鹿野美千子, 城卓志	国内	Medicina 2012 ; 49 (2): 279-81	2.5-07
5.4-08	Constipation in cancer patients on morphine	Droney J, Ross J, Gretton S, et al	海外	Support Care Cancer 2008; 16 (5): 453-9	2.5-08
5.4-09	II章 背景知識, 4. 薬理学的知識, 8. オピオイドによる副作用と対策. 消化器系の副作用と対策	小宮幸子, 加賀谷肇	国内	日本緩和医療学会. がん疼痛薬物療法に関するガイドライン2014年版. P57-60	2.5-09 2.7.3-01
5.4-10	3. 医療用麻薬の使用法, 6) 副作用と対策.	厚生労働省医薬食品局 監視指導・麻薬対策課	国内	医療用麻薬適正使用ガイドライン～がん疼痛治療における医療用麻薬の使用と管理のガイドライン～2012年3月. P42-4	2.5-10
5.4-11	Guideline on the evaluation of medicinal products for the treatment of chronic constipation (including opioid induced constipation) and for bowel cleansing	EMA/CHMP/336243/2013 CHMP	海外	June 2015	2.5-11
5.4-12	14. 医療用麻薬消費量	公益財団法人 がん研究振興財団	国内	がんの統計 '14. P100-1	2.5-12
5.4-13	The direct and indirect costs of opioid-induced constipation	Hjalte F, Berggren AC, Bergendahl H, et al	海外	J Pain Symptom Manage 2010; 40 (5): 696-703	2.5-13
5.4-14	Impact of constipation on opioid use patterns, health care resource utilization, and costs in cancer patients on opioid therapy	Candrilli SD, Davis KL, Iyer S	海外	J Pain Palliat Care Pharmacother 2009; 23 (3): 231-41	2.5-14
5.4-15	Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety	Kalso E, Edwards JE, Moore RA, et al	海外	Pain 2004; 112 (3): 372-80	2.5-15
5.4-16	Efficacy and safety of a once-daily morphine formulation in chronic, moderate-to-severe osteoarthritis pain: results from a randomized, placebo-controlled, double-blind trial and an open-label extension trial	Caldwell JR, Rapoport RJ, Davis JC, et al	海外	J Pain Symptom Manage 2002; 23(4):278-91	2.5-16
5.4-17	Management of constipation in palliative care patients	Clemens KE, Klaschik E	海外	Curr Opin Support Palliat Care 2008; 2 (1): 22-7	2.5-17
5.4-18	Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC	Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al	海外	Lancet Oncol 2012; 13:e58-68	2.5-18

資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	Module 2における資料番号
5.4-19	Adult Cancer Pain	Swarm RA, Abernethy AP	海外	National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology 2013; 11(8), p.992-1022	2.5-19
5.4-20	がん疼痛管理に必要な知識, 第4章 がん疼痛の薬物療法, 第5節 オピオイドの副作用対策	有賀悦子	国内	小川節郎. ペインクリニック 2010 ; 31 (別冊春号), p.73-82	2.5-20
5.4-21	A multi-institutional study analyzing effect of prophylactic medication for prevention of opioid-induced gastrointestinal dysfunction	Ishihara M, Ikesue H, Matsunaga H, et al	海外	Clin J Pain 2012; 28 (5): 373-81	2.5-21
5.4-22	Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines	Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, et al, ESMO Guidelines Working Group	海外	Ann Oncol 2012; 23 (Suppl 7): vii139-54	2.5-22
5.4-23	便秘症へのアプローチ 下剤や便秘薬の濫用の問題点とその対処法	加藤公敏, 水野滋章, 森山光彦	国内	Medicina 2012; 49: 275-7	2.5-23
5.4-24	Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time	Lewis SJ, Heaton KW	海外	Scand J Gastroenterol 1997; 32: 920-4	2.5-24 2.7.3-03
5.4-25	新診断基準Rome 3 ; Rome 2からRome 3へ.	佐々木大輔	国内	過敏性腸症候群—脳と腸の対話を求めて. 東京, 中山書店, 182-91, 2006	2.5-25 2.7.3-04
5.4-26	Validation of the PAC-SYM questionnaire for opioid-induced constipation in patients with chronic low back pain	Slappendel R, Simpson K, Dubois D, et al	海外	Eur J Pain 2006; 10 (3): 209-17	2.5-26 2.7.3-05
5.4-27	Development and validation of the Patient Assessment of Constipation Quality of Life questionnaire	Marquis P, De La LC, Dubois D, et al	海外	Scand J Gastroenterol 2005; 40: 540-51	2.5-27 2.7.3-06
5.4-28	13 Categorical data analysis, 3 Univariate methods for response variables	Koch GG, Carr GJ, Amara IA, et al	海外	In: Berry DA, editor. Statistical Methodology in the Pharmaceutical Sciences. New York: Marcel Dekker; 1990; 413-452	2.5-28 2.7.3-07
5.4-29	ENTEREG®	PRESCRIBING INFORMATION in the US	海外	Revised 08/2015	2.5-29 2.7.4-01
5.4-30	Methylnaltrexone and gastrointestinal perforation	Mackey AC, Green L, Greene P, et al	海外	J Pain Symptom Manage 2010; 40 (1): e1-3	2.5-30 2.7.4-02
5.4-31	RELISTOR®	PRESCRIBING INFORMATION in the US	海外	Revised 09/2014	2.5-31 2.7.4-03
5.4-32	Moventig®	Summary of product characteristics	海外	First published 12/2014	2.5-32
5.4-33	ラキソベロン®内用液0.75%	医療用医薬品添付文書	国内	2010年4月改訂	2.5-33