

スインプロイク錠 0.2mg

第 2 部 (モジュール 2) : CTD の概要 (サマリー)

2.5 臨床に関する概括評価

塩野義製薬株式会社

目次

略号及び用語定義一覧表.....	6
2.5 臨床に関する概括評価.....	9
2.5.1 製品開発の根拠.....	9
2.5.1.1 薬理学的分類.....	9
2.5.1.2 オピオイド誘発性便秘症 (OIC) とその治療.....	10
2.5.1.2.1 疾患の概念.....	10
2.5.1.2.2 疫学.....	11
2.5.1.2.3 治療の現状.....	11
2.5.1.3 製品開発の経緯.....	14
2.5.1.4 臨床データパッケージ.....	17
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価.....	18
2.5.2.1 製剤間のバイオアベイラビリティ.....	18
2.5.2.2 食事の影響.....	19
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価.....	19
2.5.3.1 薬物動態.....	19
2.5.3.1.1 健康被験者.....	19
2.5.3.1.2 患者.....	20
2.5.3.2 内因性要因の薬物動態への影響.....	20
2.5.3.2.1 母集団薬物動態解析.....	20
2.5.3.2.2 年齢, 体重及び性差.....	20
2.5.3.2.3 肝機能及び腎機能.....	21
2.5.3.2.4 人種差.....	22
2.5.3.3 外因性要因の薬物動態への影響 (薬物相互作用).....	22
2.5.3.3.1 本剤が他剤の薬物動態に及ぼす影響.....	22
2.5.3.3.2 他剤が本剤の薬物動態に及ぼす影響.....	23
2.5.3.4 薬物動態・薬力学解析.....	23
2.5.4 有効性の概括評価.....	25
2.5.4.1 対象患者.....	26
2.5.4.2 試験デザイン.....	30
2.5.4.3 有効性評価項目.....	31
2.5.4.4 統計手法.....	32
2.5.4.5 有効性成績.....	33
2.5.4.5.1 SBM レスポンダー率.....	33
2.5.4.5.1.1 国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236).....	33
2.5.4.5.1.2 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).....	34
2.5.4.5.1.3 海外の非がん性慢性疼痛患者対象検証試験 (V9231, V9232).....	34
2.5.4.5.2 SBM 回数変化量.....	35

2.5.4.5.2.1 国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236).....	35
2.5.4.5.2.2 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).....	36
2.5.4.5.2.3 海外の非がん性慢性疼痛患者対象検証試験 (V9231, V9232).....	36
2.5.4.5.3 その他の有効性評価指標.....	37
2.5.4.5.3.1 国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236).....	37
2.5.4.5.3.2 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).....	38
2.5.4.5.3.3 海外の非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231, V9232, V9235).....	38
2.5.4.5.4 PAC-SYM 及び PAQ-QOL に対する効果.....	39
2.5.4.5.4.1 国内のがん患者対象試験 (V9236, V9237).....	39
2.5.4.5.4.2 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).....	39
2.5.4.5.4.3 海外の非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231, V9232, V9235).....	39
2.5.4.6 部分集団解析.....	40
2.5.4.7 効果の持続.....	41
2.5.4.8 有効性評価のまとめ.....	42
2.5.5 安全性の概括評価.....	44
2.5.5.1 安全性評価に用いた臨床試験の概略.....	44
2.5.5.2 患者集団及び曝露状況の要約.....	44
2.5.5.3 有害事象.....	45
2.5.5.3.1 有害事象発現状況.....	45
2.5.5.3.2 比較的によくみられる有害事象.....	46
2.5.5.3.3 部分集団による層別解析.....	47
2.5.5.3.4 死亡.....	48
2.5.5.3.5 その他重篤な有害事象.....	49
2.5.5.3.6 その他重要な有害事象.....	50
2.5.5.3.6.1 投与中止に至った有害事象.....	50
2.5.5.3.6.2 有害事象による休薬あるいは減量例.....	50
2.5.5.3.6.3 胃腸症状 (下痢, 腹痛, 悪心).....	51
2.5.5.3.6.4 オピオイド離脱症候群.....	52
2.5.5.3.6.5 オピオイドの鎮痛作用に及ぼす影響.....	53
2.5.5.3.6.6 心血管事象 (MACE).....	54
2.5.5.3.6.7 消化管穿孔.....	54
2.5.5.4 有害事象の予防, 軽減, 管理方法.....	55
2.5.5.4.1 特定の集団.....	55
2.5.5.4.1.1 本剤の成分に対し, 過敏症の既往歴のある患者.....	55
2.5.5.4.1.2 消化管閉塞を有する患者あるいはその疑いのある患者.....	55
2.5.5.4.1.3 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.....	55
2.5.5.4.1.4 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.....	56

2.5.5.4.1.5 CYP3A 阻害薬との併用	56
2.5.5.4.1.6 CYP3A 誘導薬との併用	56
2.5.5.4.1.7 P-gp 阻害薬との併用	56
2.5.5.4.1.8 腎機能障害患者	56
2.5.5.4.1.9 肝機能障害患者	57
2.5.5.4.1.10 小児	57
2.5.5.4.1.11 高齢者	57
2.5.5.4.1.12 妊婦，産婦，授乳婦	57
2.5.5.4.1.13 過量投与の患者	58
2.5.5.4.2 特定の有害事象	58
2.5.5.4.2.1 重度の下痢	58
2.5.5.4.2.2 オピオイド離脱症候群	58
2.5.5.5 市販後データ	59
2.5.5.6 安全性評価のまとめ	59
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論	60
2.5.6.1 治療の背景	60
2.5.6.1.1 疾患又は症状	60
2.5.6.1.2 現行の治療	60
2.5.6.2 ベネフィット	61
2.5.6.2.1 本邦初の「オピオイド誘発性便秘症 (OIC)」治療薬である	61
2.5.6.2.2 本邦初の「オピオイド誘発性便秘症 (OIC)」に対する原因療法である	61
2.5.6.2.3 がん患者及び非がん性慢性疼痛患者の「オピオイド誘発性便秘症 (OIC)」を改 善する	61
2.5.6.2.4 排便の質を改善する	62
2.5.6.2.5 便秘関連症状，QOL を改善する	62
2.5.6.2.6 効果が早期に発現し，さらにその効果が持続する	62
2.5.6.2.7 利便性が高い薬剤である	63
2.5.6.2.7.1 オピオイド鎮痛薬による疼痛管理に影響を与えない	63
2.5.6.2.7.2 緩下薬の併用に制限がない	63
2.5.6.2.7.3 1日1回1錠投与であり，服用時刻，食事条件を設定する必要がない	63
2.5.6.2.7.4 腎機能障害患者，肝機能障害患者，高齢者における用量調節の必要がない	63
2.5.6.3 リスク	64
2.5.6.3.1 下痢	64
2.5.6.3.2 オピオイド離脱症候群	64
2.5.6.3.3 オピオイドの鎮痛作用の減弱	64
2.5.6.3.4 消化管穿孔	65
2.5.6.3.5 心血管事象 (MACE)	65
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価	65

2.5.6.4.1	申請する効能・効果及び用法・用量	65
2.5.6.4.2	ベネフィット・リスク評価結果を良好にするために重要となる，添付文書及び リスク管理活動の主要内容	67
2.5.7	参考文献.....	68

略号及び用語定義一覧表

略号	英語	日本語
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-24hr}	AUC from 0 to 24 hours	0～24 時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-inf}	AUC from 0 to infinity	無限大時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-last}	AUC from 0 to the time point of the last measurable plasma concentration	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-τ}	AUC from 0 to the time point of the dosing interval	投与間隔での濃度－時間曲線下面積
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	breast cancer resistance protein	—
BE	bioequivalence	生物学的同等性
BM	bowel movement	排便
BMI	body mass index	—
BSS	Bristol stool form scale	ブリストル便形状スケール
CI	confidence interval	信頼区間
CL _{cr}	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL/F	apparent total clearance	みかけの全身クリアランス
C _{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
COWS	clinical opioid withdrawal scale	退薬症候評価 (COWS)
CSBM	complete spontaneous bowel movement	残便感を伴わない自発排便
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
EAPC	European Association for Palliative Care	欧州緩和ケア学会
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
ESMO	European Society for Medical Oncology	欧州臨床主要学会
ESRD	end-stage renal disease	末期腎不全患者
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	アメリカ食品医薬品局
FE	food effect	食事の影響

略号	英語	日本語
GI	gastrointestinal	胃腸の
ITT	intention-to-treat	—
Ka	absorption rate constant	吸収速度定数
MACE	Major Adverse Cardiac Events	心血管事象
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mITT	modified intention-to-treat	—
MMRM	mixed-effect model repeated measures	—
Naldemedine	—	ナルデメジン, S-297995 (開発コード番号)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	世界総合がんネットワーク [世界の 25 の主要がんセンターの NPO (同盟) 団体]
Nor-naldemedine	—	Nor-ナルデメジン
NRS	numerical rating scale	疼痛評価スケール (NRS)
OBD	opioid-induced bowel dysfunction	オピオイド誘発性消化管障害
OIC	opioid-induced constipation	オピオイド誘発性便秘症
PAC-QOL	Patient Assessment of Constipation Quality of Life	便秘に関する生活の質の評価, 患者報告型便秘 QOL 評価
PAC-SYM	Patient Assessment of Constipation Symptoms	便秘の重症度の評価, 患者報告型便秘症状評価
PAMORA	peripherally-acting mu-opioid receptor antagonist	末梢性 μ オピオイド受容体拮抗薬
PD	pharmacodynamics	薬力学
P-gp	P-glycoprotein	P 糖蛋白質
PK	pharmacokinetics	薬物動態学
POC	proof of concept	—
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
QOL	quality of life	生活の質
QTc	corrected QT	補正 QT (間隔)
SBM	spontaneous bowel movement	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), 自然な排便

略号	英語	日本語
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
$t_{1/2,z}$	terminal elimination half-life	終末相消失半減期
T_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
Vc/F	apparent volume of central compartment	中央コンパートメントのみかけの分布容積
Vz/F	apparent terminal phase volume of distribution	みかけの終末相分布容積

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

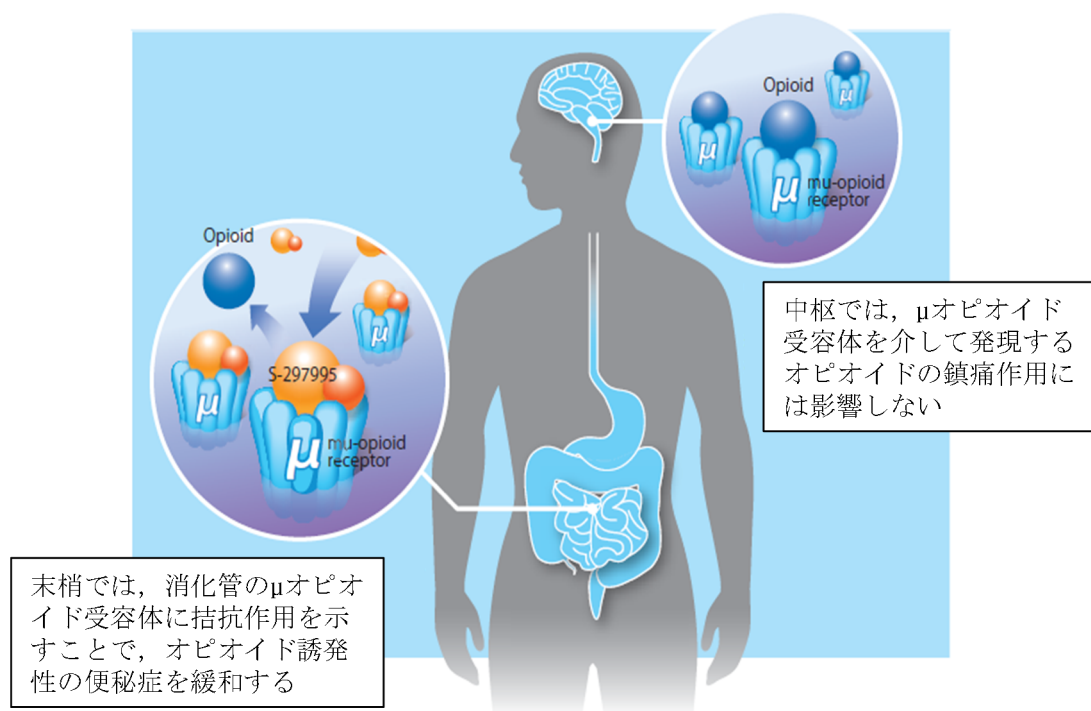
2.5.1.1 薬理学的分類

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) であり、消化管に存在する μ オピオイド受容体に結合し、オピオイドの末梢性作用に拮抗することにより消化管でのオピオイドの副作用を緩和する。

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。一方、 μ オピオイド受容体は、末梢にも発現しており、消化管では腸筋層間神経、粘膜下神経、及び粘膜固有層の免疫細胞に局在している。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等が複合的に起こり、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 [1]。オピオイド鎮痛薬による副作用の中でも特に便秘は、悪心・嘔吐等と異なり、耐性が生じにくく、患者負担も大きいことから、オピオイド鎮痛薬による疼痛管理の妨げとなる [2, 3]。

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、オピオイド誘発性便秘症 (opioid-induced constipation : OIC) の原因療法となることが期待される (図 2.5.1.1-1)。

図 2.5.1.1-1 ナルデメジン (S-297995) の作用機序



S-297995 : ナルデメジンの開発コード番号

2.5.1.2 オピオイド誘発性便秘症 (OIC) とその治療

2.5.1.2.1 疾患の概念

便秘の定義は、日本内科学会が「3 日以上排便がない状態、または毎日排便があっても残便感がある状態」[4]、日本緩和医療学会では「腸管内容物の通過が遅延・停滞し、排便に困難を伴う状態」としている [5].

また、国際的な機能性便秘症の診断基準として Rome III が表 2.5.1.2-1 の基準を定めている [6].

表 2.5.1.2-1 Rome III での機能性便秘症の診断基準

6 ヶ月以上前から症状があり、最近 3 ヶ月間は下記の基準を満たしていること

1. 次の 2 つ以上の項目を満たすこと
 - a. 排便の 25%以上にいきみがある
 - b. 排便の 25%以上に兎糞状便あるいは硬便
 - c. 排便の 25%以上に残便感
 - d. 排便の 25%以上に直腸肛門の閉塞感あるいはつまった感じがしている
 - e. 排便の 25%以上に用手的に排便促進の対応をしている（摘便、骨盤外圧迫等）
 - f. 排便が週に 3 回未満
 2. 緩下薬を使わないときに軟便になることは稀である
 3. 過敏性腸症候群 (IBS) の診断基準を満たさない
-

成人の慢性便秘は、器質性便秘、機能性便秘（弛緩性便秘、痙攣性便秘、直腸性便秘）、全身疾患に伴う便秘、及び薬剤性便秘に分類される [7]. 薬剤性便秘を引き起こす薬剤としては、抗うつ薬、抗精神薬、及びパーキンソン病治療薬等が知られており、オピオイド鎮痛薬もその一つである. OIC はオピオイドの薬理作用により誘発される薬剤性便秘で、悪心・嘔吐とともにオピオイド鎮痛薬の代表的な副作用である.

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 (2.5.1.2.2 項参照). 国内のがん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014 年版 [9] では、便秘はオピオイド鎮痛薬を投与された患者に高頻度に起こり、耐性はほとんど形成されないため緩下薬を継続的に投与する等の対策が必要になると記載されている. OIC の発症原因は、オピオイドが消化管に存在する末梢の μ オピオイド受容体にも作用し、各種臓器からの消化酵素の分泌を抑制し、消化管の蠕動運動も抑制するため、食物消化が遅滞し、腸管での食物通過時間は延長する. 更に、食物が大腸で長時間とどまるなかで、水分吸収は一段と進み便が固くなる結果、便秘が起こる. また、肛門括約筋の緊張も高まるため、排便しにくい状況となると解説されている. このような発症機序から、OIC はがん患者、非がん性慢性疼痛患者に関わらず、オピオイド鎮痛薬治療により発症すると考えられる.

2016 年 2 月現在、国内には OIC に関する診断・治療ガイドラインはないが、医療用麻薬適正使用ガイダンス [10] やがん疼痛薬物療法に関するガイドライン [9] では、オピオイド鎮痛薬

の主要な副作用として便秘が取り上げられ、その対処方法が記載されている (2.5.1.2.3 参照)。また、欧州では OIC を含む慢性便秘症治療薬評価ガイドライン [11] が 2015 年に発行される等、近年、OIC の疾患概念が確立されつつある。

2.5.1.2.2 疫学

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。国内でも各種緩和ケアの推進活動の成果もあり、がん疼痛治療の必要性が認識され、医療用麻薬の消費量は徐々に増えてきている。

国内における 2013 年のモルヒネ、フェンタニル、及びオキシコドンの年間使用量はモルヒネ換算で合計 5143 kg であり、2003 年の 2691 kg と比べ、10 年間で約 2 倍に増加している [12]。

医師 584 名を対象としたオピオイド鎮痛薬によるがん疼痛治療に関するアンケート調査によると、がん疼痛全治療期間は平均 79.4 日であり、そのうち経口の強オピオイド定時投与期間は平均 58.2 日と、がん疼痛全治療期間の 2/3 以上を占める (市場調査報告：がん性疼痛治療に関する調査 Medical Collective Intelligence 2015 年実施)。更に 2012 年 6 月に厚生労働省が制定した「がん対策推進基本計画」では、がんと診断された時点からの緩和ケアが推進されており、今後オピオイド鎮痛薬によるがん疼痛治療の頻度は高まると考えられる。

しかし、オピオイド鎮痛薬による治療では、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。がん患者での OIC の発現率は 70%~80% であり [2, 8]、国内のがん疼痛薬物療法に関するガイドライン 2014 年版 [9] でも、OIC は高頻度で発現し、かつ耐性が生じにくいことから代表的な副作用として取り上げられている。また、がん患者では便秘が患者に与える影響は大きく、困難な排便による不安や苦痛に加え、腹痛や肛門痛、腹部膨満感、食思不振、悪心・嘔吐等が生じ、生活の質 (quality of life : QOL) に大きく影響する。更に、経口薬の吸収不良や宿便、肛門裂傷、痔瘻、腸閉塞等の発現の可能性もある。また、ケアを行う看護師の負担も大きいとされている [3]。がん患者、非がん患者ともに高度の OIC を有する患者では治療費用が高くなるとの報告や [13]、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 [14]。

一方、2016 年 2 月現在、国内における非がん性慢性疼痛に対する鎮痛の適応を有するオピオイド鎮痛薬には、医療用麻薬ではコデイン、モルヒネ、フェンタニル、医療用麻薬以外ではトラマドール、ブプレノルフィンがある。オピオイド鎮痛薬による治療開始は、他に有効な治療手段・薬物がなく、オピオイド鎮痛薬の効果が副作用に勝つと思われる場合に限定されているが、今後使用の拡大が予測されている。海外の調査では、オピオイド鎮痛薬による治療を受けている非がん性慢性疼痛患者の 40%~50% が OIC を有していると報告されている [15, 16]。非がん性慢性疼痛患者では、オピオイド鎮痛薬による治療は長期にわたるが、OIC は高頻度で発現し、かつ耐性が生じにくいいため、継続的な対処が必要である [17]。

2.5.1.2.3 治療の現状

日本ではオピオイド誘発性便秘症 (OIC) の適応を有する薬剤は承認されていない。

欧米では、2014~15 年にかけて末梢性 μ オピオイド受容体拮抗薬である naloxegol (MovantikTM,

Moventig[®]) が承認され、その適応は米国では非がん性慢性疼痛患者での OIC の治療、欧州では緩下薬で効果不十分な OIC 患者の治療である。また、米国ではクロライドチャンネルアクチベーターであるルビプロストン (Amitiza[®], アミティーザ[®]) が非がん性慢性疼痛患者での OIC に対して承認されている。なお、ルビプロストンは日本では、器質的疾患による便秘を除く慢性便秘症の適応のみで承認され、欧州では慢性特発性便秘症を適応症として承認されているが、OIC の適応は申請したものの、承認に至らなかった。その他、末梢の μ オピオイド受容体拮抗作用を有する薬剤として、alvimopan (Entereg[®]) が経口投与による大腸又は小腸の部分切除後の消化管の回復促進を適応症として、methylnaltrexone bromide (Relistor[®]) が緩和ケアにおいてオピオイド鎮痛薬による治療を受けている進行病態の患者のうち、他の抗便秘薬治療が無効の場合にのみ投与する皮下注射製剤として米国で承認され、2015 年には非がん性慢性疼痛患者での OIC の適応が追加承認された。欧州では、これらの薬剤に加え、オキシコドンとオキシコドンによるオピオイド誘発性消化管障害の軽減を目的としてナロキソンを配合した Targin[®] が承認されている。

がん患者に対してオピオイド鎮痛薬による治療開始に際し、国内のがん疼痛の薬物療法に関するガイドライン (2014 年版) では、患者の排便状態について十分な観察を行い、水分摂取、食事指導や緩下薬の投与等、予防的な対策を行うことを推奨している [9]。緩下薬としては、便を軟らかくする浸透圧性下剤 (酸化マグネシウム、ラクツロース) や、腸蠕動運動を促進させる大腸刺激性下剤 (ピコスルファートナトリウム、センノシド) を使用するとしている。医療用麻薬適正使用ガイダンス [10] では、投与開始時から予防的な対策に留意が必要として、治療薬例として大腸刺激性下剤 (ピコスルファートナトリウム、センノシド)、浸透圧性下剤 (酸化マグネシウム) が記載されている。海外のがん疼痛のガイドラインでは、European Association for Palliative Care (EAPC) のガイドライン (2012 年版) [18]、National Comprehensive Cancer Network (NCCN) のガイドライン (2012 年版) [19] でも同様に OIC に対する予防的対策が推奨されている。European Society for Medical Oncology (ESMO) のがん疼痛に関するガイドラインでは、緩下薬は OIC の予防と管理に定期的に用いるとしている [22]。実際の国内の医療現場では、がん患者では、便秘はほぼ 100% 発現するものと捉え、オピオイド鎮痛薬の治療開始時から緩下薬の予防的投与とともに、水分摂取・食事指導やマッサージ等の非薬物療法の指導が行われている [20]。がん患者を対象に、オピオイド鎮痛薬の治療開始時における緩下薬及び制吐剤の予防投与の必要性をレトロスペクティブに検討した Japan Relief of Opioid-induced Gastrointestinal Dysfunction (J-RIGID) 試験では、緩下薬を予防投与していない場合での便秘の発現率 (54.6%) に比べ有意に少なかったものの、緩下薬を予防的に投与していた患者の 33.7% で便秘が発現していた [21]。

オピオイド鎮痛薬による治療開始後に便秘が発現した場合には、がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン (2014 年版) では、オピオイド鎮痛薬以外の要因を鑑別し、OIC であれば便秘の性状に応じて浸透圧性下剤、大腸刺激性下剤、又はその併用を推奨している。NCCN の成人のがん疼痛のガイドライン (2012 年版) [19] では、予防投与されていた浸透圧性下剤や大腸刺激性下剤を増量し、それにも関わらず改善しなかった場合は他の緩下薬 (マグネシウム製剤、ピサコジル、ラクツロース等) やメトクロプラミドの追加投与を推奨している。EAPC のがん疼

痛に対するオピオイド使用のガイドライン (2012 年版) [18] では、OIC に対しては作用機序が異なる緩下薬を併用するほうが難治性便秘に有効であるとしており、通常の緩下薬で効果がない場合、methylnaltrexone の皮下投与を考慮することが記載されている。また、いずれのガイドラインでも、便秘が改善しない場合は、最終的にはオピオイド鎮痛薬の種類の変更を考慮するよう記載している。

また、先述のとおり便秘は耐性が生じにくいため、オピオイド鎮痛薬による治療中は OIC への継続的な対処が必要であり、更に、便秘は患者の QOL の低下に繋がり、便秘により全身の不調を招く等、日常生活に影響を及ぼすこともある。海外の調査では、オピオイド鎮痛薬による治療中のがん患者において、OIC 発現患者と発現していない患者を比較し、OIC 発現患者で QOL の低下が認められ、約 10% の患者でオピオイド鎮痛薬の種類の変更や減量が必要になったとの報告がある [2]。

非がん性慢性疼痛患者でも、OIC に対する治療は、がん患者での治療方針と同様である。海外の報告では、経口オピオイド鎮痛薬を慢性使用し、かつ緩下薬を使用している患者に対するアンケート調査の結果、毎日オピオイド鎮痛薬を服用している 322 名 (9 割以上が非がん性慢性疼痛患者) において最も頻度の高い副作用として便秘 (81%) が確認された。緩下薬の使用状況は、大腸刺激性下剤 (33%)、浸透圧性下剤 (18%)、膨張性下剤 (12%) であり、ほぼ半数 (48%) が週 5 日以上緩下薬を使用しており、同程度の割合の患者 (44%) が 2 種類以上の異なる作用機序の緩下薬を 3 ヶ月以上使用していた。また、副作用によりオピオイド鎮痛薬を服用しなかった、あるいは減量・中止した患者が 35% みられ、このうち 9 割以上は便秘が理由であった。胃腸障害によりオピオイド鎮痛薬を減量・中止した患者の 92% でその後痛みが増加し、このうち 8 割以上で QOL や日常生活に対する中等度から高度の影響が報告された [3]。

なお、国内では緩下薬として、浸透圧性下剤は習慣性が少ないため高齢者を含め第一に選択される頻度が高い。しかし、電解質異常や腹部膨満感等の副作用があり、このうちマグネシウム製剤では 2015 年 10 月に医薬品医療機器総合機構より国内での副作用症例の集積を受け、高齢者において高マグネシウム血症に関する注意喚起について使用上の注意の改訂指示があった。便秘症の患者では、腎機能が正常な場合や通常用量以下の投与であっても重篤な転帰をたどる場合があることから、高齢者においては慎重投与とし、必要最小限の使用にとどめ、症状があらわれた場合には医療機関を受診するよう患者に指導する旨が添付文書に追記された。一方、大腸刺激性下剤は耐性や習慣性があり、痙攣性の便秘や腹痛を伴う時は使用してはならないとされ、長期使用によって大腸メラノーシス (大腸黒皮症) 等の副作用が生じるとされている [23]。

このように、がん患者、非がん性慢性疼痛患者を問わず便秘はオピオイド鎮痛薬使用患者で発現頻度が高く、患者の QOL に影響し、更には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。このため、OIC 軽減の臨床的意義は大きく、また現在の薬物治療では効果の面で十分ではなく、安全性上も問題がある。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。

2.5.1.3 製品開発の経緯

ナルデメジンは、オピオイドの鎮痛作用に影響を与えることなく、オピオイド誘発性便秘症 (OIC) に対して原因療法となる経口投与可能な化合物の開発を目指して塩野義製薬株式会社が創製した、新規の末梢性 μ オピオイド受容体拮抗薬である。非臨床試験では、ナルデメジンは有効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することなく、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示し、抗便秘作用と制吐作用をほぼ同一用量で示した。この結果を受け、20 年から国内で臨床試験を開始した。その後、米国で proof of concept (POC) 試験として実施した第 2 相オピオイド誘発性消化管障害 [opioid-induced bowel dysfunction (OBD)] 単回投与試験 (V9214) 及びオピオイド (モルヒネ) 誘発性の嘔気・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 (OIC) として実施した。

国内では後期第 2 相がん患者対象用量設定試験 (V9222) の結果が得られた際、医薬品第 2 相試験終了後相談 (受付番号 ■■■■, 20■■ 年 ■ 月 ■ 日) を行い、以下の助言を得た [添付資料 1.13 参照]。

- ■■■■
■■■■
■■■■
■■■■がある。
- ■■■■
■■■■ | ■■■■ | ■■■■
■■■■ | ■■■■ | ■■■■ | ■■■■ | ■■■■
■■■■ ■■■■
■■■■
■■■■すること。
- ■■■■
■■■■
■■■■
■■■■と考える。■■■■
■■■■ ■■■■ ■■■■
■■■■すること。
- ■■■■
■■■■と考える。
- ■■■■
■■■■と考える。

これらの助言に基づき、国内で第3相臨床試験4試験を実施した。その結果、がん患者、非がん性慢性疼痛患者を問わず OIC に対し、本剤の有効性及び安全性が確認された。したがって、国内で実施した、OIC を有するがん患者を対象とした3試験 [後期第2相用量設定試験 (V9222)、第3相検証試験 (V9236)、第3相継続投与試験 (V9237)] 及び OIC を有する非がん性慢性疼痛患者を対象とした2試験 [第3相オープンラベル試験 (V9238)、第3相オキシコドン塩酸塩 (以下、オキシコドン) 併用オープンラベル試験 (V9239)] の計5試験を評価資料、海外で実施した、OIC を有する非がん性慢性疼痛患者を対象とした比較対照試験5試験 [第2相 OBD 単回投与試験 (V9214)、後期第2相用量設定試験 (V9221)、第3相検証試験-1 (V9231)、第3相検証試験-2 (V9232) 及び第3相長期投与試験 (V9235)] を参考資料として、本製造販売承認申請を行うこととした。なお、V9235 試験ではデータロックポイント [早期中止例を除く全例が投与開始後24週目 (Visit 8) の投与を終えた時点] までを主要評価期間、それ以降を追加評価期間とし、主要評価期間の成績に基づき評価した。

臨床試験の経緯図を図 2.5.1.3-1 に、臨床データパッケージを表 2.5.1.4-1 に示す。

なお米国では、本剤の開発に関して、Food and Drug Administration (FDA) と第2相終了後相談を20■年■月に、Type C 相談を20■年■月及び20■年■月に、申請前相談を20■年■月に実施した。

図 2.5.1.3-1 臨床試験の経緯図

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.

2.5.1.4 臨床データパッケージ

臨床データパッケージ一覧を以下に示す。

表 2.5.1.4-1 臨床データパッケージ一覧

試験の種類	試験番号	M2.7.6項の見出し番号	試験の略名	実施地域	資料分類	試験報告書の添付資料番号
生物薬剤学試験						
バイオアベイラビリティ (BA) 試験	V9212	2.7.6.1	錠剤のBA及び食事の影響 (FE) 検討試験	国内	評価	5.3.1.1-01
比較 BA 試験及び生物学的同等性 (BE) 試験	V921A	2.7.6.2	商用製剤と治験用製剤とのBA/FE試験	海外	評価	5.3.1.2-01
臨床薬物動態 (PK) 試験						
健康被験者における PK 及び初期忍容性試験	V9211	2.7.6.3	第1相単回投与試験	国内	評価	5.3.3.1-01
	V9213	2.7.6.4	第1相反復投与試験	国内	評価	5.3.3.1-02
	V9215	2.7.6.5	マスバランス試験	海外	評価	5.3.3.1-03
内因性要因を検討した PK 試験	V921B	2.7.6.6	腎機能障害患者でのPK試験	海外	評価	5.3.3.3-01
	V921C	2.7.6.7	肝機能障害患者でのPK試験	海外	評価	5.3.3.3-02
外因性要因を検討した PK 試験	V9218	2.7.6.8	P-gp阻害薬シクロスポリンとのDDI試験	海外	評価	5.3.3.4-01
	V921D	2.7.6.9	CYP3A誘導薬リファンピシンとのDDI試験	海外	評価	5.3.3.4-02
	V921E	2.7.6.10	CYP3A阻害薬イトラコナゾール又はフルコナゾールとのDDI試験	国内	評価	5.3.3.4-03
健康被験者での PD 試験及び PK/PD 試験	V9219	2.7.6.11	Thorough QT/QTc試験	海外	評価	5.3.4.1-01
有効性及び安全性試験						
申請する適応症に関する比較対照試験	V9222	2.7.6.12	国内後期第2相がん患者対象用量設定試験	国内	評価	5.3.5.1-01
	V9236	2.7.6.13	国内第3相がん患者対象検証試験	国内	評価	5.3.5.1-02
	V9214	2.7.6.17	海外第2相オピオイド誘発性消化管障害単回投与試験	海外	参考	5.3.5.1-03
	V9221	2.7.6.18	海外後期第2相非がん性慢性疼痛患者対象用量設定試験	海外	参考	5.3.5.1-04
	V9231	2.7.6.19	海外第3相非がん性慢性疼痛患者対象検証試験-1	海外	参考	5.3.5.1-05
	V9232	2.7.6.20	海外第3相非がん性慢性疼痛患者対象検証試験-2	海外	参考	5.3.5.1-06
	V9235	2.7.6.21	海外第3相非がん性慢性疼痛患者対象長期投与試験	海外	参考	5.3.5.1-07 (主要評価期間) 5.3.5.1-08 (追加評価期間)
非対照試験	V9237	2.7.6.14	国内第3相がん患者対象継続投与試験	国内	評価	5.3.5.2-01
	V9238	2.7.6.15	国内第3相非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験	国内	評価	5.3.5.2-02
	V9239	2.7.6.16	国内第3相非がん性慢性疼痛患者対象オキシコドン併用オープンラベル試験	国内	評価	5.3.5.2-03

試験の種類	試験番号	M2.7.6項の見出し番号	試験の略名	実施地域	資料分類	試験報告書の添付資料番号
その他の臨床試験報告書	V9216	2.7.6.22	海外第1相オピオイド誘発性嘔気嘔吐単回投与試験	海外	参考	5.3.5.4-01

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 製剤間のバイオアベイラビリティ

患者での有効性及び安全性を評価した臨床試験では、前期第2相試験 (V9214) の低用量 (0.01~0.03 mg) では液剤を使用、それ以外は即放性錠剤を使用した [表 2.7.1.1-1]。患者での有効性及び安全性を評価した臨床試験に使用した錠剤は、1 mg 錠、0.1 mg 錠 (第2相使用製剤) 並びに、商用製剤である 0.2 mg 錠とその含量違いである 0.1 mg 錠 (第3相使用製剤) の4製剤であった (表 2.5.2.1-1)。第2相使用製剤 (0.1 mg 錠 × 2 錠) と商用製剤 (0.2 mg 錠 × 1 錠) のバイオアベイラビリティ (BA) を比較した臨床試験 (V921A) の結果、最高血中濃度 (C_{max}) は商用製剤投与時にわずかに高かったが [幾何最小二乗平均の比で 1.13 (90%信頼区間: 1.0183, 1.2602)]、台形法により算出した濃度測定可能最終時点までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-last}) 及び台形法により算出した無限大時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-inf}) は生物学的同等性の判定基準を満たし、製剤特性の一貫性が認められた [2.7.1.2.3 項参照]。なお、第3相使用製剤 0.1 mg 錠は商用製剤 0.2 mg 錠の含量違いの製剤 (製剤の処方変更水準は A 水準) であり、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき、溶出試験により両製剤が生物学的に同等であると判定された [2.3.P.2.2 項参照]。

表 2.5.2.1-1 有効性及び安全性評価資料の使用製剤一覧

試験区分	試験番号	試験名	第2相使用製剤		第3相使用製剤	
			1 mg錠	0.1 mg錠	0.2 mg錠 (商用製剤)	0.1 mg錠
申請する適応症に関する比較対照試験	V9222	国内後期第2相がん患者対象用量設定試験		○		
	V9236	国内第3相がん患者対象検証試験			○	
	V9214	海外第2相オピオイド誘発性消化管障害単回投与試験	○	○		
	V9221	海外後期第2相非がん性慢性疼痛患者対象用量設定試験		○		
	V9231	海外第3相非がん性慢性疼痛患者対象検証試験-1			○	
	V9232	海外第3相非がん性慢性疼痛患者対象検証試験-2			○	
	V9235	海外第3相非がん性慢性疼痛患者対象長期投与試験 (主要評価期間及び追加評価期間)			○	
非対照試験	V9237	国内第3相がん患者対象継続投与試験			○	○
	V9238	国内第3相非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験			○	○
	V9239	国内第3相非がん性慢性疼痛患者対象オキシコドン併用オープンラベル試験			○	○

2.5.2.2 食事の影響

海外で実施した BA/FE 試験 (V921A) では、商用製剤 0.2 mg 錠を 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 $C_{\max}$ 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、 $AUC_{0-\text{last}}$ 及び $AUC_{0-\text{inf}}$ 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 [2.7.1.2.3 項参照]。

また、10 mg 錠を用いて国内で実施した錠剤の BA 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 [2.7.1.2.2 項参照]。

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、本剤投与に際し、食事条件の設定は不要と考えた [2.7.1.3.2 項参照]。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 薬物動態

本剤 0.2 mg 錠 (商用製剤) の経口単回投与後、ナルデメジンは速やかに吸収され、終末相消失半減期 ($t_{1/2,z}$) は約 11 時間であった。また、投与量 0.1~100 mg の範囲において液剤又は懸濁液を空腹時経口単回投与後、 $C_{\max}$ 及び AUC はほぼ用量に比例して増大した。本剤 3~30 mg (1 mg 錠又は 10 mg 錠) を 10 日間空腹時反復投与した時、血漿中濃度は 2 日以内に定常状態に達し、 $C_{\max}$ 及び AUC はわずかに蓄積 (1~1.3 倍) した。ヒトにおける血清たん白結合率は 93.2%~94.2% であった。血漿中では主として未変化体として存在し、CYP3A4 により主要代謝物 nor-ナルデメジンに代謝された (ナルデメジンの AUC の約 9%~13%)。また、UGT1A3 の関与が示唆された。投与量の約 20% が尿中に未変化体として排泄された [2.7.2.3 項参照]。

2.5.3.1.1 健康被験者

国内で実施した第 1 相単回投与試験 (V9211) で、本剤 0.1~100 mg を単回経口投与した時、 $C_{\max}$ 及び AUC はほぼ用量に比例して増大した ($C_{\max}$: 1.98~2510 ng/mL, $AUC_{0-\text{inf}}$: 11.60~13410 ng·hr/mL)。 $t_{1/2,z}$ 及びみかけの全身クリアランス (CL/F) は、0.1~100 mg の範囲で用量に依存せず、それぞれ 5.15~9.24 時間及び 7.46~9.35 L/hr であった [2.7.2.2.1.1 項参照]。また、国内で実施した反復投与試験 (V9213) で、本剤 3~30 mg を 1 日 1 回 10 日間反復投与した時、 $C_{\max}$ 及び AUC はわずかに蓄積 (1~1.3 倍及び 1~1.2 倍) し、血漿中濃度は 2 日以内に定常状態に達した [2.7.2.2.1.2 項参照]。

海外で実施した商用製剤と治験用製剤との BA/FE 試験 (V921A) の結果、第 3 相使用製剤である 0.2 mg 錠 (商用製剤) 1 錠を単回空腹時投与した時の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\text{inf}}$ [幾何平均 (変動係数)] は 3.07 (18.7%) ng/mL 及び 23.79 (17.1%) ng·hr/mL であった。 $T_{\max}$ は 0.75 時間であり、 $t_{1/2,z}$ は約 11 時間であった。また、CL/F の幾何平均値は 8.41 L/hr であった [2.7.1.2.3 項参照]。

健康成人でのみかけの終末相分布容積 (V_z/F) は 155 L であった (V921D) [2.7.2.3.2 項参照]。

海外で実施したマスバランス試験 (V9215) では、2 種類の標識体 ([carbonyl- ^{14}C]-ナルデメジ

ン及び [oxadiazole- ^{14}C]-ナルデメジン) を用いてナルデメジンの薬物動態を検討した。放射能でラベルされたナルデメジン 2 mg を空腹時単回経口投与した時, [oxadiazole- ^{14}C]-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- ^{14}C]-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 [2.7.2.2.1.3 項参照]。

2.5.3.1.2 患者

患者での薬物動態は、がん患者では国内の用量設定試験 (V9222) 及び検証試験 (V9236) で検討した。非がん性慢性疼痛患者では国内のオープンラベル試験 (V9238, V9239), 海外の POC 試験 (V9214), 用量設定試験 (V9221) 及び検証試験 (V9231, V9232) で検討した。

V9222 試験では、本剤 0.2 mg 初回投与時の $C_{\max}$ は 2.02 (変動係数: 31.4%) ng/mL, $AUC_{0-\infty}$ は 23.79 (変動係数: 19.7%) ng·hr/mL であった。V9221 試験では、本剤 0.2 mg 投与 28 日目の $C_{\max}$ は 2.00 (変動係数: 22.7%) ng/mL, $AUC_{0-\tau}$ は 16.94 (変動係数: 46.6%) ng·hr/mL であった。V9221 及び V9222 試験のいずれでも、ナルデメジンの $C_{\max}$ 及び AUC は、0.1~0.4 mg の範囲で用量比例的に増大した [2.7.2.2.2.2 項, 2.7.2.2.2.6 項参照]。

母集団薬物動態解析で被験者の健康状態 (健康成人/OIC を有する非がん性慢性疼痛患者/OIC を有するがん患者) を変動要因候補として検討した結果、中央コンパートメントのみかけの分布容積 (V_c/F) の統計学的に有意な共変量であったが、OIC を有する非がん性慢性疼痛患者及び OIC を有するがん患者の V_c/F は、それぞれ健康成人の 1.20 倍及び 1.27 倍であり、3 群間で大きな差は認められなかった。またこれらの健康状態は、 CL/F の共変量としては選択されなかった。以上の結果から、健康成人、OIC を有する非がん性慢性疼痛患者及び OIC を有するがん患者でのナルデメジンの薬物動態に、臨床的に意味のある差はないことが示唆された [2.7.2.3.7 項参照]。

2.5.3.2 内因性要因の薬物動態への影響

2.5.3.2.1 母集団薬物動態解析

母集団薬物動態解析は、第 1 相 10 試験 (V9211, V9213, V9215, V9218, V9219, V921A, V921B, V921C, V921D, V921E), 第 2 相 3 試験 (V9214, V9221, V9222), 第 3 相 5 試験 (V9231, V9232, V9236, V9238, V9239) から得られた血漿中ナルデメジン薬物濃度を用いて実施した。薬物動態の変動要因を探索した結果、 CL/F には年齢、腎機能 (クレアチニンクリアランス)、人種 (白人/白人以外) 及び性別が、 V_c/F には体重、健康状態 (健康成人/OIC を有する非がん性慢性疼痛患者/OIC を有するがん患者) 及び食事摂取の有無が、吸収速度定数 (K_a) には年齢が統計的に有意な共変量として選択された。しかし、選択された共変量によるナルデメジンの薬物動態への臨床的に意味のある影響は認められず、これらの共変量による用量調節の必要はないと判断した [2.7.2.3.7 項参照]。

2.5.3.2.2 年齢、体重及び性差

母集団薬物動態解析の結果、年齢はナルデメジンの CL/F 及び K_a の統計学的に有意な共変量

であったが、CL/F に対する年齢のべき係数は小さく、年齢の CL/F 及び AUC への影響は小さいと考えられた。また、第 3 相試験の 3 試験 (V9231, V9232, V9236) の患者を 65 歳未満及び 65 歳以上の年齢に層別した時の $C_{\max}$ 及び AUC のベイズ推定値からも 65 歳以上の高齢者と非高齢者間で、ナルデメジンの薬物動態に臨床的に意味のある差がないことが示唆された。したがって、高齢者において用量調節の必要はないと判断した [2.7.2.3.5.1 項参照]。

母集団薬物動態解析において、体重と BMI の影響を評価した結果、体重は V_c/F の統計学的に有意な共変量であった。第 3 相試験 3 試験 (V9231, V9232, V9236) で体重及び BMI の層別のベイズ推定値では、AUC と体重及び BMI との相関は認められなかった。一方、 $C_{\max}$ と体重及び BMI との間には負の相関が認められたが、OIC を有する非がん性慢性疼痛患者 (V9231, V9232) 及び OIC を有するがん患者 (V9236) それぞれの患者全体での $C_{\max}$ の平均値 (2.20 及び 2.65 ng/mL) に比べ、層別化したグループの $C_{\max}$ の平均値の比は 0.76~1.31 倍及び 0.95~1.12 倍であった。これらの結果から、体重及び BMI によるナルデメジンの薬物動態に臨床的に意味のある影響は認められないことが示された。したがって、体重あるいは BMI による用量調節の必要はないと判断した [2.7.2.3.5.3 項参照]。

母集団薬物動態解析の結果、性別はナルデメジンの CL/F の統計学的に有意な共変量であったが、CL/F の男女比は 0.902 程度であり、性別の CL/F 及び AUC に及ぼす影響は小さいと考えられた。第 3 相試験 3 試験 (V9231, V9232, V9236) の患者の性別の $C_{\max}$ 及び AUC のベイズ推定値からも、男女間でナルデメジンの薬物動態に臨床的に意味のある差がないことが示唆された。したがって、性別による用量調節の必要はないと判断した [2.7.2.3.5.2 項参照]。

2.5.3.2.3 肝機能及び腎機能

ナルデメジンは肝臓で代謝される。米国人の健康成人、軽度 (Child-Pugh 分類 A) 及び中等度 (Child-Pugh 分類 B) の肝機能障害患者を対象に、本剤 0.2 mg を単回投与した結果、健康成人と比べ、軽度及び中等度の肝機能障害患者のナルデメジンの $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均の比は 83% 及び 105%、 $C_{\max}$ の幾何平均の比は 90% 及び 108% であった。健康成人と比べ、軽度及び中等度の肝機能障害患者でのナルデメジンの薬物動態に、臨床的に意味のある差はなく、肝機能障害に伴うナルデメジンの曝露の増加傾向は認められなかった。したがって、軽度及び中等度の肝機能障害患者での用量調節の必要はないと判断した [2.7.2.3.5.5 項参照]。

ナルデメジンは、投与量の約 20% が未変化体として尿中に排泄される。米国人の健康成人、軽度、中等度、高度腎機能障害患者 [血液透析を要しない末期腎不全 (end-stage renal disease : ESRD) 患者を含む] 及び血液透析を要する ESRD 患者 (透析患者) を対象に、本剤 0.2 mg を単回投与した結果、健康成人と比べ、軽度、中等度、高度腎機能障害患者及び ESRD 患者のナルデメジンの $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均の比はそれぞれ 108%、106%、138% 及び 83% であった。健康成人と比べ、軽度～高度の腎機能障害患者及び ESRD 患者のナルデメジンの薬物動態に、臨床的に意味のある差はみられなかった。

また、母集団薬物動態解析において腎機能 [クレアチニンクリアランス (CL_{cr})] の効果を検討した結果、 CL_{cr} はナルデメジンの CL/F の統計学的に有意な共変量であったが、CL/F に対する CL_{cr} のべき係数は 0.0739 程度であり、 CL_{cr} の CL/F 及び AUC に及ぼす影響は小さいと考えられ

た。海外の第3相検証試験 (V9231, V9232) での OIC を有する非がん性慢性疼痛患者を CL_{cr} 60 mL/min 未満, 60 以上 90 mL/min 未満, 又は 90 mL/min 以上で層別した時のベイジアン推定値の AUC 及び C_{max} の間には負の相関が認められたが, その層別されたグループ間差は小さく, CL_{cr} によるナルデメジンの薬物動態への臨床的に意味のある影響は認められないことが示された。したがって, 軽度, 中等度, 高度腎機能障害及び ESRD 患者での用量調節の必要はないと判断した [2.7.2.3.5.6 項参照]。

2.5.3.2.4 人種差

ナルデメジンの薬物動態を日本人と外国人 (米国人) の間で比較したところ (V9211, V9215, V921A), 血漿中濃度推移や薬物動態パラメータは, 外国人と比較して日本人の C_{max} が若干高い値を示したものの, 日本人と外国人の間で大きな差はないと考えられた。

また, 母集団薬物動態解析では, 白人以外の CL/F は白人と比較して統計学的に有意に小さかったが, その比は 0.870 倍程度であり, CL/F 及び AUC への影響は小さいと考えられた。一方, 日本人と日本人以外との比較では, ナルデメジンの薬物動態に大きな差はみられなかった。

これらの結果から, 人種/民族間で, ナルデメジンの薬物動態に臨床的に意味のある差はないことが示され, 人種/民族による用量調節の必要はないと判断した [2.7.2.3.5.4 項参照]。

2.5.3.3 外因性要因の薬物動態への影響 (薬物相互作用)

2.5.3.3.1 本剤が他剤の薬物動態に及ぼす影響

非臨床試験でのヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において, ナルデメジン及びヒト肝ミクロソームとのプレインキュベーションにより生成する代謝物は主要なヒト肝 CYP 酵素 (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 及び 4A11) に対して著しい阻害は示さなかった [2.6.4.7.1.1 項参照]。また, ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験において, ナルデメジンによる CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4, UGT1A2, UGT1A6 及び UGT2B7 の顕著な誘導作用は認められなかった [2.6.4.7.1.3 項参照]。P 糖蛋白質 (P-gp) 輸送を Caco-2 細胞による両方向の膜透過実験で評価した結果, ナルデメジンは P-gp の阻害薬ではないことが示唆され, また, 各トランスポーター発現ヒト胎児由来腎臓 293 細胞を用いた細胞内取り込み輸送実験, 又は Caco-2 細胞及び breast cancer resistance protein (BCRP) 機能が低下した CPT-B1 細胞による両方向の膜透過実験で評価した結果, ナルデメジンは有機アニオントランスポーターポリペプチド (OATP) 1B1, OATP1B3, 有機カチオントランスポーター (OCT) 1, OCT2, 有機アニオントランスポーター (OAT) 1, OAT3 及び BCRP に対して著しい阻害は示さなかった [2.6.4.7.1.5 項及び 2.6.4.7.1.7 項参照]。

ナルデメジントシル酸塩のヒト血漿中主代謝物である nor-ナルデメジンの CYP 阻害能, CYP 誘導能及びトランスポーター阻害能を, 臨床用量 (0.2 mg/日) における nor-ナルデメジンの C_{max} 値 (0.146 ng/mL, 0.283 nmol/L) [2.7.2.3.3 項参照] を考慮して, 約 1 及び約 20 nmol/L の濃度で検討した。ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において, nor-ナルデメジンによる CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 及び CYP3A4/5 の濃度依存的及び時間依存的な阻害は認められなかった [2.6.4.7.1.2 項参照]。ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験においても,

nor-ナルデメジンによる CYP1A2, CYP2B6 及び CYP3A4 の誘導は認められなかった [2.6.4.7.1.4 項参照]. さらに, nor-ナルデメジンによる P-gp, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 及び BCRP の阻害能は認められなかった [2.6.4.7.1.8 項参照].

これらの非臨床試験結果から, ナルデメジン及び nor-ナルデメジンは他剤の薬物動態に大きな影響を及ぼさないと考えた [2.7.2.3.6.1 項参照].

2.5.3.3.2 他剤が本剤の薬物動態に及ぼす影響

非臨床試験結果より, ナルデメジンは P-gp の基質であるが, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 及び BCRP の基質ではないことが示唆された [2.6.4.7.1.5 項及び 2.6.4.7.1.6 項参照].

国内で健康成人男女を対象として, 強い CYP3A 阻害薬剤であるイトラコナゾール及び中程度の CYP3A 阻害薬であるフルコナゾールの影響を検討した試験 (V921E) の結果, イトラコナゾールとの併用により, ナルデメジンの AUC は, ナルデメジンのみ投与した場合と比較して 2.9 倍に増大した. また, フルコナゾールとの併用により, ナルデメジンの AUC は, ナルデメジンのみ投与した場合と比較して 1.9 倍に増大した [2.7.2.2.4.3 項参照].

米国で健康成人男性を対象として, ナルデメジンの薬物動態に及ぼす P-gp 阻害薬であるシクロスポリンの影響を検討した臨床試験 (V9218) の結果, シクロスポリンとの併用により, ナルデメジンの AUC は, ナルデメジンのみ投与した場合と比較して 1.8 倍に増大した [2.7.2.2.4.1 項参照].

米国で健康成人男女を対象として, ナルデメジンの薬物動態に及ぼす強い CYP3A 誘導薬であるリファンピシンの影響を検討した試験 (V921D) の結果, リファンピシンとの併用により, ナルデメジンの AUC は, ナルデメジンのみ投与した場合と比較して 83%減少した [2.7.2.2.4.2 項参照].

生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションの結果, 中程度の CYP3A 誘導薬であるエファビレンツの併用により, ナルデメジンの AUC が 48%減少すると推測された [2.7.2.3.6.3 項参照].

これらの非臨床及び臨床試験結果から, 本剤は CYP3A 阻害薬又は P-gp 阻害薬との併用時には, 本剤の血中濃度が上昇し, 有害事象が発現するおそれがある点に注意が必要であると考えた. また, CYP3A 誘導薬との併用時には, 本剤の血中濃度が低下し, 効果が減弱するおそれがある点に注意が必要であると考えた.

また, 結合サイトの特異的阻害剤を用いた置換試験の結果より, ナルデメジントシル酸塩はヒト血清アルブミンのサイト I 及びサイト II に結合すると考えられる. しかし, 臨床用量 (0.2 mg/日) におけるナルデメジンの C_{max} 値 (2 ng/mL) より 100 倍高い 0.35 $\mu\text{mol/L}$ (ナルデメジンとして 0.2 $\mu\text{g/mL}$) でのたん白結合率は変化しなかったことより, ナルデメジントシル酸塩のたん白結合率の変化に起因する薬物相互作用の可能性は低いことが示唆された [2.7.2.3.6.2 項参照].

2.5.3.4 薬物動態・薬力学解析

第 2 相試験 (V9214, V9221, V9222) の 3 試験, 第 3 相試験 (V9231, V9232, V9236) の 3

試験を用い、有効性評価指標 [投与後 24 時間までの自発排便 (spontaneous bowel movement: SBM, レスキュー緩下薬投与後 24 時間以内の排便を除く排便) のベースラインからの変化量又は SBM レスポンダー率 (2.5.4.5.1 項参照)] 並びに有害事象 {胃腸障害 [器官別大分類 (system organ class : SOC)], 腹痛 [腹痛, 下腹部痛, 上腹部痛, 及び腹部不快感の 4 つの基本語 (preferred term : PT) を集計], 及び下痢 (PT)] の発現頻度と薬物動態との関連性を検討した。

投与後 24 時間までの SBM 回数のベースラインからの変化量とナルデメジンの AUC の関係は、線形モデルで適切に表された。SBM レスポンダー率と AUC の関係をロジスティックモデルに基づき解析した結果、第 3 相試験 (V9231, V9232, V9236) において 0.2 mg を投与した時の SBM レスポンダー率は、非がん性慢性疼痛患者 (V9231, V9232) で 49.9%, がん患者 (V9236) で 69.4%と予測された。PK/PD 解析の結果、AUC と SBM レスポンダー率には正の相関があるものの弱い相関であり、0.2 mg 投与時の平均 AUC の 0.5~2 倍の AUC 範囲での SBM レスポンダー率の差は小さいことが示唆された。

有害事象の発現頻度と AUC の関係をロジスティックモデルに基づき解析した結果、有害事象の発現頻度は AUC の増大に伴って増加した。また、OIC を有する非がん性慢性疼痛患者に、0.2 あるいは 0.4 mg 投与した時の高度な胃腸障害 (SOC), 腹痛 (4 つの PT を集計) 及び下痢 (PT) の発現頻度は 3%未満と予測された。OIC を有するがん患者では、0.2 あるいは 0.4 mg 投与時に高度な有害事象がほとんど認められなかったため、発現頻度は推定できなかった。

以上の結果から、各要因の薬物動態に及ぼす影響について臨床的意味のない差として判別する基準は、ナルデメジンの曝露量の幾何平均の比の 90%信頼区間が 0.50~2.00 に含まれる場合と考えた [2.7.2.3.8 項参照]。

2.5.4 有効性の概括評価

患者での有効性評価資料及び参考資料一覧を表 2.5.3.4-1 に示す。

有効性の併合解析では、評価資料である国内の OIC を有するがん患者を対象とした比較対照試験 (V9222, V9236) 2 試験を併合、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) 2 試験を併合した。参考資料である海外試験では、検証試験 (V9231, V9232) 2 試験を併合した。

表 2.5.3.4-1 患者での有効性評価資料及び参考資料一覧

実施地域	試験番号 添付資料番号 [資料区分]	試験の内容	対象患者	デザイン	用量 ^a	被験者数 ^b	投与期間	有効性の 評価項目
日本 韓国	V9222 5.3.5.1-01 [評価]	第 2 相用量設定試験	OIC がん	無作為化 二重盲検 プラセボ対 照並行群間	0.1 mg 0.2 mg 0.4 mg プラセボ	225 例 ^c	2 週間	主要評価項目 治療期 2 週間の 1 週間あたりの SBM 回数のベー スラインからの変 化量
日本	V9236 5.3.5.1-02 [評価]	第 3 相検証試験	OIC がん	無作為化 二重盲検 プラセボ対 照並行群間	0.2 mg プラセボ	193 例	2 週間	主要評価項目 SBM レスポン ダー率
日本	V9237 5.3.5.2-01 [評価]	第 3 相継続投 与試験	OIC がん	オープンラ ベル	0.2 mg ^d	131 例 ^e	12 週間	評価項目 ・ PAC-SYM ・ PAC-QOL
日本	V9238 5.3.5.2-02 [評価]	第 3 相長期投 与試験	OIC 非がん 性慢性疼痛	オープンラ ベル	0.2 mg ^d	42 例	48 週間	主な評価項目 ・ 投与開始 2 週間 の SBM レスポン ダー率 ・ PAC-SYM, PAC-QOL
日本	V9239 5.3.5.2-03 [評価]	第 3 相長期投 与試験	オキシコド ン塩酸塩併 用 OIC 非が ん性慢性疼 痛	オープンラ ベル	0.2 mg ^d	10 例	48 週間	主な評価項目 ・ 投与開始 2 週間 の SBM レスポン ダー率 ・ PAC-SYM, PAC-QOL
米国	V9214 5.3.5.1-03 [参考]	第 2 相 POC 試 験	OBD 慢性 疼痛	無作為化 二重盲検 プラセボ対 照 用量漸増	0.01 mg 0.03 mg 0.1 mg 0.3 mg 1 mg 3 mg プラセボ	72 例	単回	主要評価項目 治験薬投与 24 時 間の SBM 回数の ベースラインから の変化量
米国	V9221 5.3.5.1-04 [参考]	第 2 相用量設 定試験	OIC 非がん 性慢性疼痛	無作為化 二重盲検 プラセボ対 照 並行群間	0.1 mg 0.2 mg 0.4 mg プラセボ	238 例	4 週間	主要評価項目 治療期最終 2 週間 の 1 週間あたりの SBM 回数のベー スラインからの変 化量

実施地域	試験番号 添付資料番号 [資料区分]	試験の内容	対象患者	デザイン	用量 ^a	被験者数 ^b	投与期間	有効性の 評価項目
米国等	V9231 5.3.5.1-05 [参考]	第3相検証試験-1	OIC 非がん 性慢性疼痛	無作為化 二重盲検 プラセボ対 照 並行群間	0.2 mg プラセボ	545 例	12 週間	主要評価項目 SBM レスポン ダー率
米国等	V9232 5.3.5.1-06 [参考]	第3相検証試験-2	OIC 非がん 性慢性疼痛	無作為化 二重盲検 プラセボ対 照 並行群間	0.2 mg プラセボ	553 例	12 週間	主要評価項目 SBM レスポン ダー率
米国等	V9235 5.3.5.1-07 [参考]	第3相長期投 与試験	OIC 非がん 性慢性疼痛	無作為化 二重盲検 プラセボ対 照 並行群間	0.2 mg プラセボ	1241 例	52 週間	主な評価項目 ・ BM 回数の変化 量 ・ PAC-SYM, PAC-QOL

a 用法はすべての試験で1日1回投与。

b 国内試験は最大の解析対象集団 (full analysis set: FAS), 海外試験のうち V9221 試験のみ modified intention-to-treat (mITT), V9221 試験以外は intention-to-treat (ITT). V9239 は本剤の有効性解析対象集団として FAS-1, オキシコドンの有効性解析対象集団として FAS-2 を設定したが, 本項では FAS-1 について言及する。

c 韓国人 12 例 (0.1 mg 群 3 例, 0.2 mg 群 4 例, 0.4 mg 群 3 例, プラセボ群 2 例) を含む。

d 本剤投与による胃腸障害の有害事象 (目安として中等度以上) 等生活の質 (QOL) の低下が懸念される場合には, 当該被験者に対する本剤の投与を休薬, あるいは 0.1 mg への減量を行うことができることとした。

e 62 例は先行試験 (V9236) から 0.2 mg 群, 69 例は V9236 試験ではプラセボ群。

PAC-SYM: 患者報告型便秘症状評価 (Patient Assessment of Constipation Symptoms)。

PAC-QOL: 患者報告型便秘 QOL 評価 (Patient Assessment of Constipation Quality of Life)。

2.5.4.1 対象患者

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。第 3 相継続投与試験 (V9237) は V9236 試験からの継続患者を対象とした。一方, 非がん性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬の使用患者数が増加することが予測され, 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から, 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国内のオープンラベル試験 (V9238, V9239) を実施した。がん患者と非がん性慢性疼痛患者での OIC の発症機序に違いはないと考えられる (2.5.1.1 項参照) 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, Rome III の機能性便秘症の診断基準 [6] を参考に (表 2.5.1.2-1), 投与開始日直前の 14 日間の 1 週間あたりの平均 SBM (レスキュー緩下薬投与後 24 時間以内の排便を除く排便) 回数が 3 回未満 (すなわち本登録前 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 (BSS) [24, 25] 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。

なお, 参考資料とした海外試験でも OIC 診断の定義はほぼ同じであるが, 検証試験 (V9231,

V9232) では 25%以上の排便で確認される排便時の症状の一つとして、「直腸肛門の閉塞感/つまった感じ」も選択肢の一つとした。また、「1 週間あたりの SBM 回数が 3 回未満」の定義をより厳しくし、スクリーニング期中の 14 日間の選択基準確認期間における SBM 回数が 4 回以下かつ、各 1 週間の SBM 回数が 3 回以下と設定した。また、経口モルヒネ換算で 30 mg/日以上のおピオイドをスクリーニング開始前 1 ヶ月以上使用している患者を対象とした。長期投与試験 (V9235) では SBM 回数及び投与前のおピオイド投与に関する規定は V9231 及び V9232 試験と同じとしたが、排便時の症状の規定は設けなかった。

緩下薬の前治療については、便秘はおピオイド鎮痛薬により高頻度に発現する副作用であり、国内ではほとんどの患者でオピオイド鎮痛薬による治療開始と同時に緩下薬が処方されている [20]。このため、国内のがん患者対象用量設定試験 (V9222) では、OIC に対して定時緩下薬が投与されている患者を対象とした。また、がん患者対象検証試験 (V9236) 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) では、OIC に対して定時緩下薬が投与されている患者に加えて、既存緩下薬による治療経験はあるが、効果が不十分もしくは何らかの理由により定時緩下薬による治療を中止している患者も組入れ可能とした。

海外試験のうち、OBD を有する非がん性慢性疼痛患者を対象とした POC 試験 (V9214) では、試験組入れ時点での定時緩下薬の使用制限は設けなかった。OIC を有する非がん性慢性疼痛患者を対象とした用量設定試験 (V9221) 及び検証試験 (V9231, V9232) では、試験組入れ時点で定時緩下薬が投与されている患者に加えて、OIC に対して緩下薬での治療経験がある患者も組入れ可能とした。長期投与試験 (V9235) では、試験組入れ時点での定時緩下薬の使用制限は設けなかった。

国内試験 (V9222, V9236, V9237, V9238, V9239) での主要な有効性解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.5.4.1-1, 表 2.5.4.1-2, 及び表 2.5.4.1-3 に示す。

国内のがん患者対象試験 (V9222, V9236) 併合では、0.2 mg 併合群の平均年齢は 63.7 歳であり、65 歳以上の割合は 49.0%であった。男性の割合が 60.0%と女性より 20%多かったが、プラセボ併合群でも男性が 61.8%と投与群間で大きな違いはみられなかった。体重は平均 55.5 kg (BMI 21.6)、がんの原発巣は肺が最も多く、ベースライン時の定時オピオイドの平均投与量 (経口モルヒネ換算) は 66.7 mg/日、前治療薬として最も多く使用されていた定時投与オピオイドはオキシコドン (69.7%) であった。また、定時緩下薬は酸化マグネシウム (74.8%) が最も多く使用されていた。

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) 併合では、がん患者対象試験と患者背景は類似していたが、男性の割合が 40.4%とやや少なかった。定時オピオイドの種類を規定しなかった V9238 試験で、前治療薬として最も多く使用されていた定時オピオイドはフェンタニル (65.1%) であった [表 2.7.3.3-8]。

海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231, V9232, V9235) 併合では、国内試験と比較して、全被験者の平均年齢が 53.2 歳と低く、平均体重が 90.0 kg、平均 BMI が 31.5 と大きかった。男性の割合は 38.1%であり、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) と同じ傾向が認められた [表 2.7.3.6-16]。また、ベースライン時の

オピオイドの平均投与量 (経口モルヒネ換算) は 124.2 mg/日と国内試験より高く、前治療薬として使用されていたオピオイドの種類も国内試験と異なっており、最も多く使用されていたオピオイドはバイコディン (ヒドロコドン酒石酸水素塩とアセトアミノフェンの配合剤) (約 30% ~40%) であった [表 2.7.6.19-6, 表 2.7.6.20-6, 及び表 2.7.6.21-6]。

表 2.5.4.1-1 国内のがん患者対象検証試験 (V9222, V9236) 併合の人口統計学的特性 (FAS)

		V9222		V9236		V9222+V9236 併合	
		0.2 mg N = 58	プラセボ N = 56	0.2 mg N = 97	プラセボ N = 96	0.2 mg N = 155	プラセボ N = 152
年齢 (歳)	平均	63.4	64.2	63.8	64.6	63.7	64.4
	標準偏差	10.4	9.6	9.4	11.8	9.7	11.0
	>=20 to <40	3 (5.2)	1 (1.8)	1 (1.0)	3 (3.1)	4 (2.6)	4 (2.6)
	>=40 to <50	3 (5.2)	4 (7.1)	8 (8.2)	10 (10.4)	11 (7.1)	14 (9.2)
	>=50 to <65	23 (39.7)	21 (37.5)	41 (42.3)	32 (33.3)	64 (41.3)	53 (34.9)
	>=65 to <75	25 (43.1)	25 (44.6)	38 (39.2)	25 (26.0)	63 (40.6)	50 (32.9)
	>=75	4 (6.9)	5 (8.9)	9 (9.3)	26 (27.1)	13 (8.4)	31 (20.4)
性別 n (%)	男性	34 (58.6)	34 (60.7)	59 (60.8)	60 (62.5)	93 (60.0)	94 (61.8)
	女性	24 (41.4)	22 (39.3)	38 (39.2)	36 (37.5)	62 (40.0)	58 (38.2)
体重 (kg)	平均	56.08	56.44	55.17	54.52	55.51	55.23
	標準偏差	7.63	10.86	10.15	11.19	9.27	11.07
BMI (kg/m ²)	平均	21.80	21.53	21.54	20.82	21.63	21.08
	標準偏差	2.96	3.66	3.59	3.63	3.36	3.64
民族	Not Hispanic or Latino	58 (100.0)	56 (100.0)	97 (100.0)	96 (100.0)	155 (100.0)	152 (100.0)
人種	Asian	58 (100.0)	56 (100.0)	97 (100.0)	96 (100.0)	155 (100.0)	152 (100.0)
地域	日本	54 (93.1)	54 (96.4)	97 (100.0)	96 (100.0)	151 (97.4)	150 (98.7)
	韓国	4 (6.9)	2 (3.6)	0	0	4 (2.6)	2 (1.3)
SBM 回数の ベースライン値 (回/週)	平均	1.04	0.99	1.01	1.10	1.02	1.06
	標準偏差	0.92	0.79	0.76	0.85	0.82	0.83
定時オピオイド 投与量のベース ライン値 (mg/ 日) ^a	平均	82.25	85.46	57.3	69.5	66.7	75.4
	標準偏差	87.20	98.45	46.4	99.5	65.6	99.1
前治療薬として の主な定時オピ オイドの種類	オキシコドン	41 (70.7)	34 (60.7)	67 (69.1)	68 (70.8)	108 (69.7)	102 (67.1)
	フェンタニル	7 (12.1)	14 (25.0)	22 (22.7)	22 (22.9)	29 (18.7)	36 (23.7)
	モルヒネ	8 (13.8)	9 (16.1)	7 (7.2)	8 (8.3)	15 (9.7)	17 (11.2)
前治療薬として の定時緩下薬	あり	58 (100.0)	56 (100.0)	72 (74.2)	74 (77.1)	130 (83.9)	130 (85.5)
	なし	0	0	25 (25.8)	22 (22.9)	25 (16.1)	22 (14.5)
前治療薬として の主な定時緩下 薬の種類	酸化マグネシウム	53 (91.4)	50 (89.3)	63 (64.9)	67 (69.8)	116 (74.8)	117 (77.0)
	センノシド	4 (6.9)	5 (8.9)	17 (17.5)	18 (18.8)	21 (13.5)	23 (15.1)
	A・B						
がんの原発巣	肺がん	21 (36.2)	30 (53.6)	42 (43.3)	45 (46.9)	63 (40.6)	75 (49.3)
	乳がん	13 (22.4)	13 (23.2)	22 (22.7)	17 (17.7)	35 (22.6)	30 (19.7)
	大腸がん	3 (5.2)	0	3 (3.1)	3 (3.1)	6 (3.9)	3 (2.0)
	その他	21 (36.2)	13 (23.2)	30 (30.9)	31 (32.3)	51 (32.9)	44 (28.9)

a 経口モルヒネ換算。

表 2.5.4.1-2 国内のがん患者対象継続投与試験 (V9237) の人口統計学的特性 (FAS)

		V9237
		0.2 mg
		N = 131
年齢 (歳)	平均	63.5
	標準偏差	10.4
	>=20 to <40	3 (2.3)
	>=40 to <50	13 (9.9)
	>=50 to <65	54 (41.2)
	>=65 to <75	39 (29.8)
	>=75	22 (16.8)
性別 n (%)	男性	74 (56.5)
	女性	57 (43.5)
体重 (kg)	平均	55.34
	標準偏差	11.07
BMI (kg/m ²)	平均	21.42
	標準偏差	3.88
民族	Not Hispanic or Latino	131 (100.0)
人種	Asian	131 (100.0)
地域	日本	131 (100.0)
SBM 回数のベースライン値 (回/週)	平均	0.98
	標準偏差	0.80
定時オピオイド使用量のベースライン値 (mg/日) ^a	平均	64.0
	標準偏差	80.8
前治療薬としての定時オピオイドの種類	オキシコドン	90 (68.7)
	フェンタニル	31 (23.7)
	モルヒネ	10 (7.6)
	ジヒドロコデイン	1 (0.8)
がんの原発巣	肺がん	51 (38.9)
	乳がん	29 (22.1)
	大腸がん	5 (3.8)
	その他	46 (35.1)

a 経口モルヒネ換算.

表 2.5.4.1-3 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) の人口統計学的特性 (FAS)

		V9238+V9239 併合
		0.2 mg N = 52
年齢 (歳)	平均	64.5
	標準偏差	13.5
年齢の分布 n (%)	≥20 to <40	2 (3.8)
	≥40 to <50	6 (11.5)
	≥50 to <65	15 (28.8)
	≥65 to <75	15 (28.8)
	≥75	14 (26.9)
性別 n (%)	男性	21 (40.4)
	女性	31 (59.6)
体重 (kg)	平均	55.38
	標準偏差	9.46
BMI (kg/m ²)	平均	22.34
	標準偏差	3.65
民族	Not Hispanic or Latino	52 (100.0)
人種	Asian	52 (100.0)
地域	日本	52 (100.0)
SBM 回数のベースライン値 (回/週)	平均	1.23
	標準偏差	0.88
定時オピオイド ^a 使用量のベースライン値 (mg/日) ^b	平均	69.1
	標準偏差	63.2
前治療薬としての定時緩下薬	あり	45 (86.5)
	なし	7 (13.5)
前治療薬としての主な定時緩下薬の種類	酸化マグネシウム	39 (73.6)
	センノシド A・B	12 (22.6)

a V9239 試験ではオキシコドン。

b 経口モルヒネ換算。

2.5.4.2 試験デザイン

国内のがん患者対象用量設定試験 (V9222) 及び検証試験 (V9236) ではスクリーニング期 2～4 週間、治療期 2 週間、後観察期 4 週間 [V9236 試験では、継続投与試験 (V9237) への非移行例のみ] とした。V9222 及び V9236 試験ともプラセボを対照とし、多施設共同二重盲検試験として実施した。用量は V9222 試験では 0.1, 0.2, 及び 0.4 mg の 3 用量 (用法はいずれも 1 日 1 回経口投与)、V9236 試験では 0.2 mg 1 日 1 回経口投与とした。

V9236 試験の継続投与試験 (V9237) では治療期 12 週間、後観察期 4 週間とし、用法・用量は 0.2 mg 1 日 1 回経口投与としたが、本剤投与による胃腸障害の有害事象の発現等 QOL の低下が懸念される場合には、0.1 mg への減量を許容した。投与期間は、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ることから、12 週間とした。

非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) ではスクリーニング期 2～4

週間、治療期 48 週間 (最初の 2 週間を第 1 期, その後 46 週間を第 2 期), 後観察期 2 週間とした。用法は 0.2 mg 1 日 1 回経口投与としたが, 第 2 期以降では本剤投与による胃腸障害の有害事象の発現等 QOL の低下が懸念される場合には, 0.1 mg への減量を許容した。投与期間は, 非がん性慢性疼痛患者ではオピオイド鎮痛薬による治療期間が長期にわたると想定されることから, 48 週間とした。

海外の非がん性慢性疼痛患者対象 POC 試験 (V9214) では 1 日間 (単回), 用量設定試験 (V9221) では治療期 4 週間, 検証試験 (V9231, V9232) では治療期 12 週間, 長期投与試験 (V9235) では治療期 52 週間とした。いずれも, プラセボを対照とし, 多施設共同 (V9214 のみ単一施設) 二重盲検試験として実施した。

国内・海外, がん患者・非がん性慢性疼痛患者対象を問わず, 上記 OIC 患者対象試験では, 食事条件を設定せずに本剤を投与した。V9222 試験では, 本剤の投与時刻を午前中としたが, 他の試験では条件を設定せずに実施した。

2.5.4.3 有効性評価項目

OIC の臨床症状は排便回数の低下や排便困難な状態であり, 患者の QOL を低下させる (2.5.1.2.1 項参照)。このため, OIC 治療では, 排便回数の増加とともに, 排便の質, 症状や QOL の改善が重要な治療目標である。また, 効果発現時期並びに効果の持続性も治療上の重要な情報である。これらを適切に評価する指標として以下のとおり, 有効性評価項目を設定した。

排便回数については, SBM (レスキュー緩下薬投与後 24 時間以内の排便を除く排便) を用いて評価した [表 2.7.3.1-4]。

国内及び海外の用量設定試験 (V9222, V9221) では, 治療期 2 週間 (V9221 試験では治療期最終 2 週間) における 1 週間あたりの SBM 回数のベースラインからの変化量を主要評価項目とした [2.7.3.1.6 項参照]。SBM 回数の変化量は排便回数の変化を鋭敏に評価できるものの, 排便回数の変化が著しい被験者が存在した場合, 有効性評価に与える影響が大きいことから, 国内の検証試験 (V9236) での主要評価項目は, 治療期 2 週間での SBM レスポンダー (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 (SBM レスポンダー率) とした。レスポナーの定義は Rome III の機能性便秘症の診断基準を参照した。参考資料とした海外の検証試験 (V9231, V9232) の対象は非がん性慢性疼痛患者であり, 効果の持続性も勘案して評価する必要性から, FDA と合意した「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を SBM レスポンダーと定義し, その被験者の割合である SBM レスポンダー率を主要評価項目とした。更に, 1 週間のうち患者日誌の入力が 4 日未満であった場合は, その週は SBM レスポンダーの定義を満たさない週として計数した。

海外の長期投与試験 (V9235) では, SBM 回数算出に必要な排便回数及び緩下薬服用時刻を長期にわたって記録することは患者の負担になり, 治療の質の低下を招くと考えられたことから, 予め規定された来院日直前の 1 週間の排便 [bowel movement (BM)] 回数を患者日誌に記録することとし, 評価に用いた。

排便の質に関して、残便感を伴わないSBM [complete SBM (CSBM)], いきみを伴わないSBM, 適切な便形状である BSS [24, 25] 3 (表面にひび割れのあるソーセージ状の便) 又は 4 (表面がなめらかで柔らかいソーセージ状, あるいは蛇のようなとぐろを巻く便) である SBM を有効性評価項目とし, ベースラインからの回数の変化量, レスポンダー率 (CSBM のみ) を評価指標とした。

効果の発現時期に関して, 初回 SBM までの時間, 投与開始後 24 時間以内の SBM 発現率等を評価指標とした。

第3相試験では, 便秘に伴う症状に関して PAC-SYM [26] を, 便秘の QOL に関して PAC-QOL [27] を評価項目とした。PAC-SYM の全体の平均スコアが, ベースラインの平均スコアから 1 以上減少した被験者を PAC-SYM レスポンダー, PAC-QOL の満足度の区分の平均スコアが, ベースラインの平均スコアから 1 以上減少した被験者を PAC-QOL レスポンダーとした。

また, PAC-SYM 及び PAC-QOL は, 国内の継続投与試験 (V9237), 非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239), 及び海外の長期投与試験 (V9235) で, 長期の有効性を評価する項目として用いた。V9235 試験では BM 回数のベースラインからの変化量も長期の有効性を評価する項目として用いた。

2.5.4.4 統計手法

主要な有効性解析対象集団は, 国内試験ではいずれも FAS, 海外試験では用量設定試験 (V9221) のみ mITT とし, それ以外では ITT とした。

国内のがん患者対象検証試験 (V9236) で主要評価項目とした治療期 2 週間の SBM レスポンダー率は, 用量設定試験 (V9222) 及び V9236 試験ともにカイ二乗検定を用いて各投与群間で対比較した。また, V9236 試験では, 主要評価項目の副次解析として, 定時オピオイド投与量 (経口モルヒネ換算) のベースライン値 (60 mg/日未満, 60 mg/日以上) を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて群間比較した。

V9222 試験での主要評価項目 (治療期 2 週間の 1 週間あたりの SBM 回数のベースラインからの変化量) の主要解析として, 1 週間あたりの SBM 回数変化量を応答変数とし, 投与群を固定効果, 1 週間あたりの SBM 回数のベースライン値を共変量とした共分散分析モデルをあてはめて, 本剤の各用量群とプラセボ群との間で比較した。検定は高用量群から順にプラセボ群と比較する固定順検定法を用いた。同様の方法で, 本剤の各用量群間の比較を実施した。

海外の非がん性慢性疼痛患者対象検証試験 (V9231, V9232) での主要評価項目 (SBM レスポンダーの定義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) は, 割付因子であったオピオイド投与量 (経口モルヒネ換算) のベースライン値 (30~100 mg/日, 100 mg/日超) を層別因子として Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて群間比較した。V9231 及び V9232 試験で副次評価項目とした, 治療期最後の 2 週間での SBM 回数のベースラインからの変化量, 治療期 1 週目での SBM 回数のベースラインからの変化量, 治療期最後の 2 週間でのベースラインからの CSBM 回数の変化量, 治療期最後の 2 週間でのいきみを伴わない SBM 回数のベースラインからの変化量は, 投与群を固定効果とし, オピオイド投与量の層を共変量とした共分散分析モデルを用いて群間比較した。多重性の調整のため, 主

要評価項目、及び副次評価項目を上記の順で検定する固定順検定法を用いた。

V9221 試験での主要評価項目 (1 週間あたりの SBM 回数のベースラインからの変化量) は、ベースライン値を共変量とした共分散分析を用いて本剤の高用量群から順にプラセボ群と比較した。

その他の主要評価項目の副次解析及び副次評価項目の解析については、2.7.3.1.6 項及び 2.7.6 項に示す。

2.5.4.5 有効性成績

国内のがん患者対象用量設定試験 (V9222) の結果、至適用量として 0.2 mg を選択し [2.7.3.1.3.1 項参照]、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。その結果、SBM レスポンダー率を主要評価項目とし、0.2 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証された。また、1 週間あたりの SBM 回数のベースラインからの変化量をはじめほとんどの有効性評価指標において、0.2 mg 群はプラセボ群と比較して有意な改善が認められた [2.7.3.2.1.2 項参照]。また、V9236 試験からの継続投与試験 (V9237) では、がん患者に対して 12 週間にわたる効果の持続性が示された [2.7.3.2.2.1 項参照]。

国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープン試験 (V9238, V9239) の結果は、がん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) の結果と一貫しており、48 週間にわたる効果の持続性も示された [2.7.3.2.2.2 項, 2.7.3.2.2.3 項参照]。また、海外の非がん性慢性疼痛患者対象検証試験 (V9231, V9232) では 2 試験ともに主要評価項目で 0.2 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証され、4 つの副次評価項目すべてで 0.2 mg 群はプラセボ群と比較して有意な改善が認められた [2.7.3.2.3.3～2.7.3.2.3.4 項参照]。非がん性慢性疼痛患者対象長期投与試験 (V9235) では、52 週間にわたる効果の持続性が示された。

以下に、第 3 相試験での有効性主要評価項目である SBM レスポンダー率、主要な副次評価項目である 1 週間あたりの SBM 回数のベースラインからの変化量、その他重要な有効性評価指標について、併合解析結果又は各試験の結果に基づいて要約した。

2.5.4.5.1 SBM レスポンダー率

2.5.4.5.1.1 国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236)

各試験及び併合での SBM レスポンダー率を表 2.5.4.5-1 に示す。

治療期 2 週間での SBM レスポンダー率は、0.2 mg 併合群では 73.5%、プラセボ併合群との群間差は 38.0%であり、0.2 mg 併合群はプラセボ群と比較して有意に高かった ($P < 0.0001$)。また、各試験、投与開始 1 週目及び 2 週目でも同様の結果であった [表 2.7.3.3-9]。

また、用量設定試験 (V9222) では、治療期 2 週間での SBM レスポンダー率は、いずれの用量群でもプラセボ群と比較して有意に高かった。本剤の用量群間の比較では、0.2 mg 群及び 0.4 mg 群は 0.1 mg 群と比較して有意にレスポンダー率が高かったが、0.2 mg 群と 0.4 mg 群間の比較では有意差は認められなかった。

表 2.5.4.5-1 治療期 2 週間の SBM レスポンダー率：国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合 (FAS)

試験 投与群	N	レスポonder率	95%信頼区間 ^a	群間比較 対プラセボ		対		
				群間差 (SE) ^b	群間差の 95%信頼区間	P 値 ^c	0.1 mg P 値 ^c	0.2 mg P 値 ^c
V9222								
プラセボ	56	37.5% (21/56)	24.9%, 51.5%	—	—	—	—	—
0.1 mg	55	56.4% (31/55)	42.3%, 69.7%	18.9% (9.3%)	0.6%, 37.1%	0.0464	—	—
0.2 mg	58	77.6% (45/58)	64.7%, 87.5%	40.1% (8.5%)	23.5%, 56.7%	<0.0001	0.0163	—
0.4 mg	56	82.1% (46/56)	69.6%, 91.1%	44.6% (8.2%)	28.5%, 60.8%	<0.0001	0.0032	0.5445
V9236								
プラセボ	96	34.4% (33/96)	25.0%, 44.8%	—	—	—	—	—
0.2 mg	97	71.1% (69/97)	61.0%, 79.9%	36.8% (6.7%)	23.7%, 49.9%	<0.0001	—	—
V9222+V9236 併合								
プラセボ	152	35.5% (54/152)	27.9%, 43.7%	—	—	—	—	—
0.2 mg	155	73.5% (114/155)	65.9%, 80.3%	38.0% (5.3%)	27.6%, 48.4%	<0.0001	—	—

a Clopper-Pearson 法.

b V9222+V9236 併合では, Koch らの推定方法 [28] により算出.

c 各試験ではカイ二乗検定. V9222+V9236 併合では, 試験を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定.
SE: 標準誤差.

2.5.4.5.1.2 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 併合群の治療期最初の 2 週間の SBM レスポンダー率は 82.7%であり, がん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合での SBM レスポンダー率と類似していた [表 2.7.3.3-10].

2.5.4.5.1.3 海外の非がん性慢性疼痛患者対象検証試験 (V9231, V9232)

各試験及び併合での SBM レスポンダー率を表 2.5.4.5-2 に示す.

0.2 mg 併合群の SBM レスポンダー率はプラセボ併合群と比較して有意に高かった ($P < 0.0001$). また, 各試験でも同様の結果であった. 国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合と比較して, 0.2 mg 併合群の SBM レスポンダー率が低く, プラセボ併合群との群間差が小さかったことは, SBM レスポンダー率の定義の違い [2.7.3.1.4 項参照] に起因すると考えられた.

表 2.5.4.5-2 SBM レスポンダー率：海外の非がん性慢性疼痛患者対象検証試験 (V9231, V9232) 併合 (ITT)

試験	群	N	レスポンダー率	95%信頼区間 ^a	群間比較 対プラセボ		
					群間差 (SE) ^b	群間差の 95%信頼区間	P 値 ^c
V9231	プラセボ	272	34.6 % (94/272)	28.9%, 40.5%	—	—	—
	0.2 mg	273	47.6% (130/273)	41.6%, 53.7%	13.0% (4.19%)	4.8%, 21.3%	0.0020
V9232	プラセボ	274	33.6 % (92/274)	28.0%, 39.5%	—	—	—
	0.2 mg	276	52.5 % (145/276)	46.5%, 58.6%	18.9% (4.12%)	10.8%, 27.0%	<0.0001
V9231+V9232 併合	プラセボ	546	34.1% (186/546)	30.1%, 38.2%	—	—	—
	0.2 mg	549	50.1% (275/549)	45.8%, 54.4%	16.0% (2.94%)	10.2%, 21.8%	<0.0001

a Clopper-Pearson 法.

b Koch らの推定方法 [28] により算出.

c オピオイド投与量を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定. V9231+V9232 併合では、試験も層別因子とした.

2.5.4.5.2 SBM 回数変化量

2.5.4.5.2.1 国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236)

各試験及び併合での治療期 2 週間及び各週における 1 週間あたりの SBM 回数を表 2.5.4.5-3 に示す.

0.2 mg 併合群の 1 週間あたりの SBM 回数 (平均 ± SD) は、ベースラインの 1.02 ± 0.82 回から治療期 2 週間で 6.03 ± 6.05 回に増加し、プラセボ併合群と比較して有意に改善した [変化量のプラセボ併合群との差 (調整平均 ± SE) : 3.47 ± 0.53 回/週, $P < 0.0001$]. また、各週の 1 週間あたりの SBM 回数のベースラインからの変化量でも、0.2 mg 併合群はプラセボ併合群と比較して有意に改善した ($P < 0.0001$).

また、2.7.3.2.1.1 項に示すとおり、用量設定試験 (V9222) では、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が主要評価項目であり、変化量 (調整平均 ± SE) 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 回と、いずれの用量群もプラセボ群と比較して有意差に改善した ($P = 0.0465$, $P = 0.0007$, $P < 0.0001$). 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 ($P < 0.0001$, $P = 0.0083$). 0.1 mg 群と 0.2 mg 群との間では有意差は認められなかった. 主要評価項目の感度分析として実施した治験実施計画書に適合した対象集団 (per protocol set: PPS) での解析結果では、0.2 mg 群と 0.4 mg 群ではプラセボ群と比較して有意差が認められたが (いずれも $P < 0.0001$), 0.1 mg 群ではプラセボ群と比較して有意差は認められなかった ($P = 0.0657$) [2.7.3.2.1.1 項参照].

表 2.5.4.5-3 治療期 2 週間及び各週における 1 週間あたりの SBM 回数：国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合 (FAS)

	群	N ^a	ベースライン 回数/週 平均 (SD) ^b	観測時点の 回数/週 平均 (SD)	変化量 調整平均 (SE) ^c	群間比較 対プラセボ		
						変化量調整 平均群間差 (SE) ^c	群間差の 95% 信頼区間 ^c	P 値 ^c
2 週間								
V9222	プラセボ	56	0.99 (0.79)	2.49 (2.95)	1.50 (0.68)	—	—	—
	0.2 mg	58	1.04 (0.92)	5.79 (3.74)	4.75 (0.67)	3.25 (0.95)	1.38, 5.13	0.0007
V9236	プラセボ	96	1.10 (0.85)	2.64 (2.49)	1.54 (0.54)	—	—	—
	0.2 mg	97	1.01 (0.76)	6.16 (7.09)	5.16 (0.53)	3.62 (0.76)	2.13, 5.12	<0.0001
V9222+V9236 併合	プラセボ	152	1.06 (0.83)	2.59 (2.66)	1.50 (0.38)	—	—	—
	0.2 mg	155	1.02 (0.82)	6.03 (6.05)	4.97 (0.38)	3.47 (0.53)	2.43, 4.52	<0.0001
1 週目								
V9222	プラセボ	56	0.99 (0.79)	3.03 (3.93)	2.03 (0.74)	—	—	—
	0.2 mg	58	1.04 (0.92)	6.49 (4.12)	5.45 (0.73)	3.42 (1.04)	1.37, 5.46	0.0012
V9236	プラセボ	96	1.10 (0.85)	2.83 (2.85)	1.73 (0.56)	—	—	—
	0.2 mg	97	1.01 (0.76)	6.70 (7.25)	5.70 (0.55)	3.97 (0.78)	2.42, 5.52	<0.0001
V9222+V9236 併合	プラセボ	152	1.06 (0.83)	2.90 (3.28)	1.82 (0.41)	—	—	—
	0.2 mg	155	1.02 (0.82)	6.62 (6.25)	5.58 (0.40)	3.76 (0.57)	2.64, 4.87	<0.0001
2 週目								
V9222	プラセボ	55	0.99 (0.79)	1.94 (2.63)	0.94 (0.69)	—	—	—
	0.2 mg	54	1.04 (0.92)	5.02 (3.67)	3.93 (0.55)	3.00 (0.77)	1.47, 4.53	0.0001
V9236	プラセボ	91	1.10 (0.85)	2.35 (2.96)	1.24 (0.39)	—	—	—
	0.2 mg	86	1.01 (0.76)	4.59 (3.67)	3.97 (0.40)	2.73 (0.56)	1.61, 3.84	<0.0001
V9222+V9236 併合	プラセボ	146	1.06 (0.83)	2.20 (2.85)	1.10 (0.30)	—	—	—
	0.2 mg	140	1.02 (0.82)	4.75 (3.66)	3.95 (0.30)	2.84 (0.42)	2.01, 3.68	<0.0001

a ベースラインと評価時点の両方が観測された被験者数。

b 治験薬投与開始前 14 日 (Day -14) から治験薬投与開始時 (Day 1) まで。

c 治療期 2 週間の SBM 回数に対する解析は投与群を固定効果とし、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルを用いた。また、週ごとの SBM 回数に対する解析は投与群、時点、投与群と時点の交互作用を固定効果とし、ベースライン値を共変量とした mixed-effect model repeated measures (MMRM) を用いた。なお、併合ではそれぞれのモデルに試験を共変量として加えた。

SD：標準偏差，SE：標準誤差

2.5.4.5.2.2 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 併合群の 1 週間あたりの SBM 回数 (平均 ± SD) は、ベースラインの 1.23 ± 0.88 回から治療期最初の 2 週間で 6.65 ± 4.24 回に増加し、ベースラインからの変化量 (平均 ± SD) は 5.42 ± 4.20 回であり、国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) での 0.2 mg 併合群のベースラインからの変化量と類似していた。投与開始 1 週目及び 2 週目でも同様の結果であった [2.7.3.3.2.3 項参照]。

2.5.4.5.2.3 海外の非がん性慢性疼痛患者対象検証試験 (V9231, V9232)

0.2 mg 併合群の治療期 (12 週間) 最後の 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 ± SE) は 3.50 ± 0.130 回であった。プラセボ併合群との変化量の差 (調整平均 ± SE) は 1.35 ± 0.182 回と、両群間に有意差が認められた ($P < 0.0001$)。

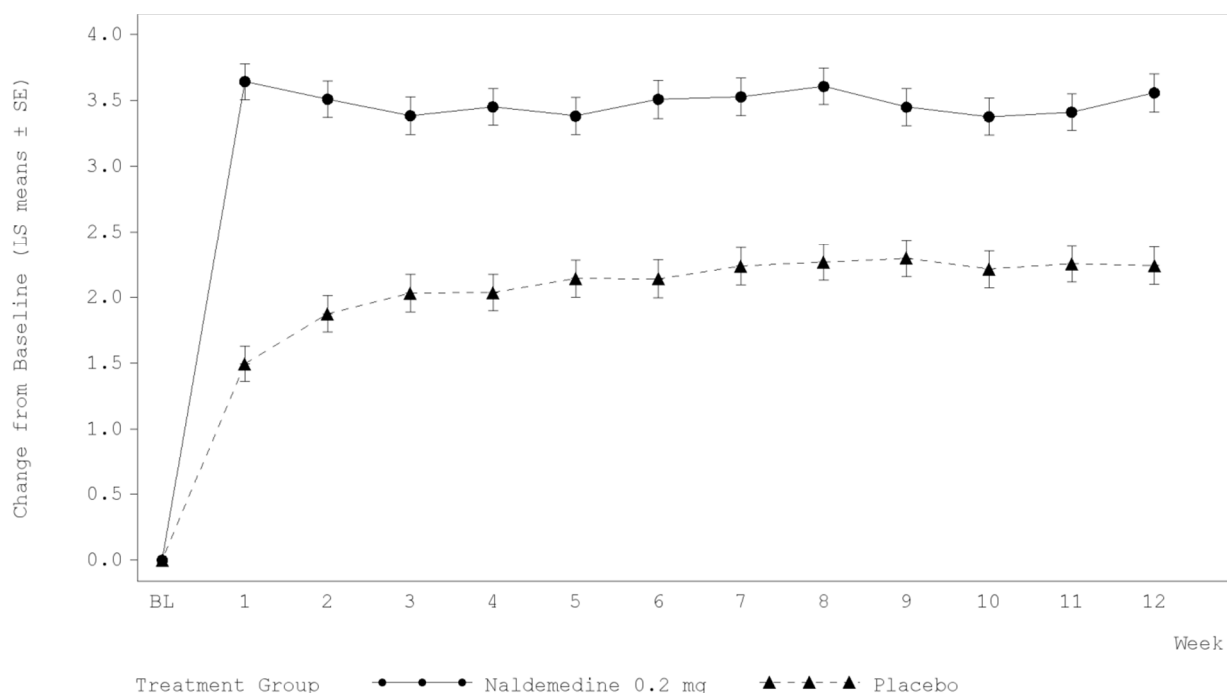
0.2 mg 併合群の治療期 1 週目における 1 週間あたりの SBM 回数のベースラインからの変化量 (調整平均 ± SE) は 3.68 ± 0.136 回であり、プラセボ併合群との間に有意差が認められた [変化

量のプラセボ併合群との差 (調整平均 $\pm$ SE) : 2.14 ± 0.190 回, $P < 0.0001$).

また、各週における 1 週間あたりの SBM 回数のベースラインからの変化量の推移を [図 2.5.4.5-1](#) に示す。0.2 mg 併合群では、治療期 12 週間のいずれの観察週でもプラセボ併合群との間に有意差が認められた。

いずれの評価項目も、各試験で同様の結果であった [2.7.3.3.2.3 項参照]。

図 2.5.4.5-1 各週における 1 週間あたりの SBM 回数のベースラインからの変化量の推移：海外の非がん性慢性疼痛患者対象検証試験 (V9231, V9232) 併合 (ITT)



解析方法：1 週間あたりの SBM 回数変化量を応答変数とし、投与群、観察週、投与群と観察週の交互作用を固定効果、オピオイド投与量の層と試験を共変量とした MMRM。

2.5.4.5.3 その他の有効性評価指標

2.5.4.5.3.1 国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236)

主要な副次評価項目 (治療期 2 週間での 1 週間あたりの CSBM 回数変化量, 1 週間あたりのいきみを伴わない SBM 回数変化量, CSBM レスポンダー率, 1 週間あたりの BSS 3 又は 4 の SBM 回数変化量, 初回 SBM までの時間) を [表 2.5.4.5-4](#) に示す。いずれの指標でも、0.2 mg 併合群はプラセボ併合群と比較して有意な改善を示した。各試験でも同様に 0.2 mg 群はプラセボ群と比較して有意な改善を示した。

また、各試験での初回投与後 24 時間までの SBM 発現率は V9222 試験では 0.2 mg 群 79.3%, プラセボ群 41.1%, V9236 試験では 0.2 mg 群 77.3%, プラセボ群 47.9%であり、いずれの試験でも 0.2 mg 群はプラセボ群より有意に高かった (いずれも $P < 0.0001$) [2.7.3.2.1.1 項, 2.7.3.2.1.2 項参照]。レスキュー緩下薬の使用回数のベースラインからの変化量 (平均値) は -4.01 及び -2.98 回/週であり、プラセボ群での -1.97 及び -1.13 回/週と比較していずれの試験でも有意に使

用回数が減少した ($P = 0.0028$ 及び $P < 0.0001$) [2.7.3.3.2.9 項参照].

表 2.5.4.5-4 主な有効性副次評価項目の併合解析：国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合 (FAS)

投与群	0.2 mg N = 152	プラセボ N = 155
1 週間あたりの CSBM 回数変化量 (回/週)		
治療期 2 週間の変化量の調整平均 (SE)	2.90 (0.22)	0.68 (0.22)
P 値 ^b (対プラセボ)	<0.0001	—
1 週間あたりのいきみを伴わない SBM 回数変化量 (回/週)		
治療期 2 週間の変化量の調整平均 (SE)	3.60 (0.36)	0.90 (0.36)
P 値 ^b (対プラセボ)	<0.0001	—
CSBM レスポンダー率 (%)		
治療期 2 週間の CSBM レスポンダー率 (95% CI)	42.6% (34.7%, 50.8%)	13.2% (8.2%, 19.6%)
P 値 ^a (対プラセボ)	<0.0001	—
1 週間あたりの BSS 3 又は 4 の SBM 回数変化量 (回/週)		
治療期 2 週間の変化量の調整平均 (SE) (回/週)	1.66 (0.16)	0.81 (0.16)
P 値 ^b (対プラセボ)	0.0002	—
初回 SBM までの時間 (時間)		
中央値 (95%CI) ^c	4.42 (3.25, 5.47)	30.88 (20.67, 54.50)
P 値 ^d (対プラセボ)	<0.0001	—

a 試験を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定.

b 投与群を固定効果とし、ベースライン値と試験を共変量とした共分散分析モデル.

c Kaplan-Meier 法.

d 試験を層別因子とした層別一般化 Wilcoxon 検定.

2.5.4.5.3.2 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 併合群の、治療期最初の 2 週間における 1 週間あたりの CSBM 回数のベースラインからの変化量 (平均 ± SD) は 2.89 ± 3.34 回, 1 週間あたりのいきみを伴わない SBM 回数の変化量 (平均 ± SD) は 3.14 ± 3.56 回, CSBM レスポンダー率 (95%信頼区間) は 44.2% (30.5%, 58.7%), 1 週間あたりの BSS が 3 又は 4 である SBM 回数のベースラインからの変化量 (平均 ± SD) は 1.95 ± 2.07 回であった. 初回 SBM までの時間 (中央値) は 6.12 時間であった.

各試験の投与開始 24 時間以内の SBM 発現率は 78.6%及び 80.0%であった.

いずれも、国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) での結果と類似していた.

各試験の 0.2 mg 群のレスキュー緩下薬の使用回数のベースラインからの変化量 (平均値) は -2.08 及び -2.40 回/週であり、いずれの試験でも国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) での回数と比較して小さかった.

2.5.4.5.3.3 海外の非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231, V9232, V9235)

検証試験 (V9231, V9232) の 0.2 mg 併合群の治療期最後の 2 週間における 1 週間あたりの CSBM 回数及びいきみを伴わない SBM 回数のベースラインからの変化量 (調整平均 ± SE) は 2.68 ± 0.119 回及び 1.66 ± 0.108 回であり、プラセボ群と比較して有意に大きかった (いずれも $P < 0.0001$). 初回 SBM までの時間の中央値は 17.67 時間であり、プラセボ併合群 (46.70 時間) と比較して有意に短かった ($P < 0.0001$).

また、検証試験の各試験 (V9231, V9232) では、0.2 mg 群の CSBM レスポンダー率は 24.9% 及び 31.2%, プラセボ群との群間差は 10.6% 及び 13.3% であり、各試験ともにプラセボ群と比較して有意に高かった ($P=0.0019$, $P=0.0003$)。CSBM 回数、いきみを伴わない SBM 回数、及び BSS が 3 又は 4 である SBM 回数のベースラインからの変化量は、治療期 12 週間のいずれの時点でも、プラセボ群と比較して有意に大きかった [2.7.3.3.2.1 項, 2.7.3.3.2.4~2.7.3.2.7 項参照]。

初回投与 24 時間後までの 0.2 mg 群の SBM 発現率は、V9231 試験では 61.2%, V9232 試験では 56.5% であり、プラセボ群と比較して各試験とも有意差が認められた (いずれも $P<0.0001$)。

また、0.2 mg 群の各週のレスキュー緩下薬の使用回数のベースラインからの変化量は、プラセボ群と有意差が認められた週は少なかったものの、0.2 mg 群のレスキュー緩下薬の使用回数は治療期 12 週間のいずれの週でも一貫してプラセボ群より減少した。

長期投与試験 (V9235) では、0.2 mg 群の各観測時点での BM 回数のベースラインからの変化量は、治療期 52 週間のすべての観測時点で、プラセボ群と比較して有意に大きかった (12 週 : $P<0.0001$, 24 週 : $P<0.0001$, 36 週 : $P=0.0002$, 52 週 : $P=0.0214$)。

2.5.4.5.4 PAC-SYM 及び PAQ-QOL に対する効果

2.5.4.5.4.1 国内のがん患者対象試験 (V9236, V9237)

検証試験 (V9236) では、最終観測時点における 0.2 mg 群の PAC-SYM 及び PAC-QOL 全体のスコアのベースラインからの平均変化量は -0.26 及び -0.25 であり、プラセボ群と比較して有意差が認められなかったものの、改善傾向は認められた。最終観測時点における PAC-SYM 及び PAC-QOL レスポンダー率は 10.8% 及び 31.2% であり、PAC-SYM レスポンダー率はプラセボ群と比較して有意に高かった ($P=0.0402$)。

また、継続投与試験 (V9237) では、治療期 12 週間のいずれの時点でも 0.2 mg 群の PAC-SYM 及び PAC-QOL 全体及び各ドメインのスコアは、ベースラインと比較して有意に改善した。最終観測時点での PAC-SYM レスポンダー率は 18.5%, PAC-QOL レスポンダー率は 35.3% であった。

2.5.4.5.4.2 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 併合群の PAC-SYM 及び PAC-QOL 全体のスコアは、治療期 48 週間のいずれの観測時点でもベースラインと比較して有意に改善した。各ドメインでも同様の傾向が認められた。また、0.2 mg 併合群の PAC-SYM レスポンダー率は 26.9%~52.6% (最終観測時点 42.0%), PAC-QOL レスポンダー率は 44.4%~65.0% (最終観測時点 56.0%) であった。PAC-SYM 及び PAC-QOL レスポンダー率ともに国内のがん患者対象検証試験 (V9236) 及び継続投与試験 (V9237) でのレスポンダー率と比較して高かった。

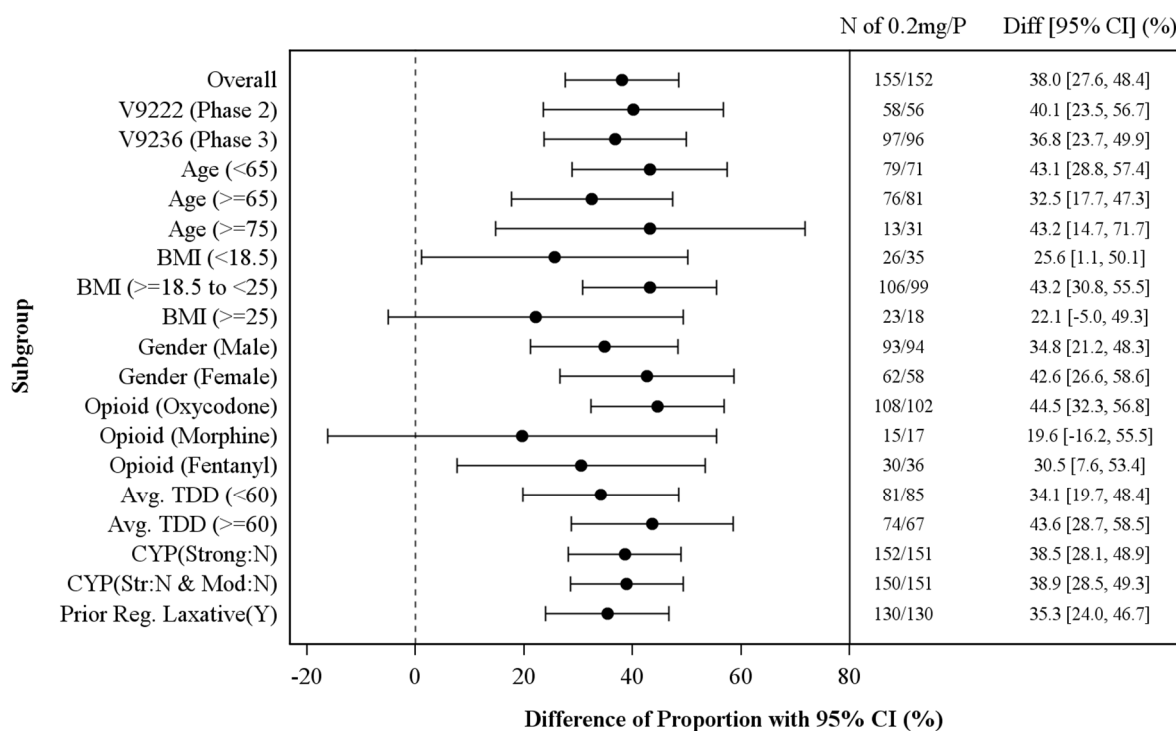
2.5.4.5.4.3 海外の非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231, V9232, V9235)

各試験の PAC-SYM 及び PAC-QOL 全体のスコアの変化量は、検証試験 (V9231, V9232) では治療期 12 週間、長期投与試験 (V9235) では 52 週間のいずれの観測時点でも 0.2 mg 群はプラセボ群と比較して有意に改善した。各ドメインでも同様の傾向が認められた。

2.5.4.6 部分集団解析

国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合データを用い、年齢、BMI、性別、併用された定時オピオイドの種類、定時オピオイドの投与量のベースライン値、CYP3A 誘導薬併用の有無、定時緩下薬による前治療の有無の部分集団における、治療期 2 週間での SBM レスポンダー率の群間差とその 95%信頼区間を推定した。その結果を図 2.5.4.6-1 に示す。治療期 2 週間での 0.2 mg 併合群の SBM レスポンダー率のプラセボ併合群との群間差は、いずれの部分集団でも大きく異ならなかった。ただし、強い又は中程度の CYP3A 誘導薬を併用した被験者は少なく、有効性への影響は厳密に比較できなかった。

図 2.5.4.6-1 部分集団における治療 2 週間での SBM レスポンダー率の群間差：国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合 (FAS)



P: プラセボ, Avg. TDD: Average Total Daily Dose at Baseline.

CYP (Strong:N): 'Strong CYP3A4 inducer is not used.', CYP (Str:N & Mod:N): 'Either strong or moderate CYP3A4 inducer is not used.'

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) での部分集団解析の結果でも、がん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) と同様に、0.2 mg 併合群の治療期 2 週間での SBM レスポンダー率は、いずれの部分集団でも大きく異ならなかった。ただし、強い又は中程度の CYP3A 誘導薬を併用した被験者は少なく、有効性への影響は厳密に比較できなかった [表 2.7.3.3-48]。

海外の非がん性慢性疼痛患者対象検証試験 (V9231, V9232) 併合データを用い、年齢、性別、

BMI, 人種, オピオイドの投与量のベースライン値, 治療期のオピオイドの種類の部分集団における, SBM レスポンダー率の群間差とその 95%信頼区間を推定した [表 2.7.3.3-49, 図 2.7.3.3-6]. SBM レスポンダー率の群間差は, ほとんどの部分集団で点推定値が 0 を上回ったが, オピオイド種類別 (各被験者の治療期 12 週における投与期間中, 経口モルヒネ換算で 75%以上の割合で使用されていたオピオイド) のヒドロモルフォン投与集団並びにモルヒネ投与集団で 0 を下回った. ヒドロモルフォン投与集団は例数が 0.2 mg 併合群 14 例, プラセボ併合群 18 例と少なかったことが原因と考えられた. 一方, モルヒネ投与集団では, 治療期のオピオイドの種類の定義のうち「経口モルヒネ換算で 75%以上の割合で使用」を「経口モルヒネ換算で 50%超の割合で使用」として解析した結果では, 0.2 mg 併合群がプラセボ併合群を 3.1 % (95%信頼区間: -10.5, 16.6) 上回った [表 2.7.3.3-49].

なお, 緩下薬の併用を許容していた海外の非がん性慢性疼痛患者を対象とした長期投与試験 (V9235) において, 緩下薬を安定的に使用していたか否かによる部分集団解析を行った. 緩下薬を安定的に使用していたグループでは 0.2 mg 群の BM 回数のベースラインからの変化量は, 治療期 52 週間のすべての観測時点で, プラセボ群と比較して有意に大きかった (12 週 : $P = 0.0002$, 24 週 : $P < 0.0001$, 36 週 : $P = 0.0001$, 52 週 : $P = 0.0023$). 一方, 安定的に使用していなかったグループでも, 0.2 mg 群の BM 回数のベースラインからの変化量はいずれの時点でもプラセボ群と比較して大きかったが, 24 週以降は有意差が認められなくなった. これは評価例数が少ないことに伴い標準誤差が大きくなったことに起因すると考えられた. また, PAC-SYM 及び PAC-QOL 全体のスコアでは, 緩下薬を安定的に使用していた部分集団における 52 週時点の PAC-SYM 全体のスコア以外は, 0.2 mg 群ではいずれの時点でもプラセボ群と比較して有意な改善が認められた [2.7.6.21.2.2 項参照].

2.5.4.7 効果の持続

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, 治療期にわたって評価した PAC-SYM (腹部症状, 直腸症状, 及び排便症状の 3 ドメイン, 並びに全体) 及び PAC-QOL (身体的不快, 精神的不快, 心配と懸念, 及び満足度の 4 ドメイン, 並びに全体) スコアは, ベースラインと比較して, すべての観測時点で有意な改善が認められた. これらの結果は, 0.2 mg の効果の持続を示すものであった. また, V9237 試験では 81.7% (107/131 例) の被験者が, V9238 及び V9239 試験では, 71.7% (38/53 例) の被験者が治療期を完了した.

海外の非がん性慢性疼痛患者対象検証試験 (V9231, V9232) では, 主要評価項目とした SBM レスポンダー率の定義を, SBM レスポンダーの定義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とすることで, 効果の持続を加味して評価した. 0.2 mg 併合群の SBM レスポンダー率は 50.1%, プラセボ併合群との差は 16.0% であり, 効果の持続も含めた有効性が検証された. また, 1 週間あたりの SBM 回数のベースラインからの変化量も, 治療期 12 週間のいずれの週でもプラセボ群と比較して有意差が認められた. 更に, 非がん性慢性疼痛患者対象長期投与試験 (V9235) で, 治療期 52 週間にわたって評価した BM 回数, PAC-SYM 及び PAC-QOL スコアにおいて, 0.2 mg 群ではプラセボ群と比較し

てほぼすべての観測時点で有意な改善が認められた。これらの結果も、0.2 mg の効果の持続を示すものであった。検証試験 (V9231, V9232) 併合及び V9235 試験のいずれでも、治療期を完了した被験者の割合は 0.2 mg 群とプラセボ群との間に差が認められなかった (併合 : 85.3% vs 85.6%, V9235 : 70.5% vs 70.9%) [2.7.3.3.1.1 項参照]。

2.5.4.8 有効性評価のまとめ

国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) では、各試験並びに併合解析でも 0.2 mg 群は治療期 2 週間の SBM レスポンダー率がプラセボ群と比較して有意に高く、治療期 2 週間及び各週の 1 週間あたりの SBM 回数のベースラインからの変化量でもプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。このように、がん患者対象検証試験 (V9236) では主要評価項目である治療期 2 週間の SBM レスポンダー率で 0.2 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証された。また、非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) では、投与開始 2 週間での SBM レスポンダー率はがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) と類似していた。更に、海外の非がん性慢性疼痛患者対象検証試験 (V9231, V9232) では、治療期 12 週間での SBM レスポンダー率を主要評価項目として、2 試験ともにプラセボに対する優越性が検証された。これらの結果から、がん患者、非がん性慢性疼痛患者に関わらず、本剤 0.2 mg 1 日 1 回投与でのオピオイド誘発性便秘症 (OIC) に対する有効性が示された。

また、国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) では、各試験並びに併合解析でも、CSBM 回数、いきみを伴わない SBM 回数、及び BSS が 3 又は 4 である SBM 回数でも、治療期 2 週間における 1 週間あたりのベースラインからの変化量は、0.2 mg 群はプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。治療期 2 週間の CSBM レスポンダー率も、0.2 mg 群はプラセボ群と比較して有意に高かった。これらの有効性評価項目は、非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) でも治療開始 2 週間での評価で、同程度の改善効果が認められた。海外の非がん性慢性疼痛患者対象検証試験 (V9231, V9232) でも、治療期最後の 2 週間での CSBM 回数及びいきみを伴わない SBM 回数、治療期 12 週間での CSBM レスポンダー率、治療期 12 週間各週の BSS が 3 又は 4 である SBM 回数で、0.2 mg 群はプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。これらの結果から、本剤は排便回数の増加だけでなく、排便の質を改善することが示された。

加えて、国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) では、効果の早期発現を示す評価項目である、投与開始 1 週間での SBM 回数の変化量、初回 SBM 及び CSBM までの時間、投与開始 24 時間以内の SBM 発現率について、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た。これらの有効性評価項目は、非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) でも類似した結果であり、海外の非がん性慢性疼痛患者対象検証試験 (V9231, V9232) でも 0.2 mg 群でプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。

更に、排便症状並びに便秘に関する QOL を評価した PAC-SYM, PAC-QOL スコアにおいても、国内のがん患者を対象とした試験では、検証試験 (V9236) で本剤による改善傾向が認められ、継続投与試験 (V9237) では 12 週間にわたりベースラインからの改善が認められた。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) 併合でも、48 週間にわたり、ベ

スラインからの改善が認められた。このように本剤投与により排便症状と QOL の改善と、長期投与時の効果の持続性が示された。

海外の非がん性慢性疼痛患者対象検証試験 (V9231, V9232) では、0.2 mg 群の SBM 回数は治療期 12 週間のいずれの週でもプラセボ群と比較して有意な改善が認められ、12 週間にわたる効果の持続性も認められた。更に、長期投与試験 (V9235) では、0.2 mg 群の BM 回数は 52 週間のすべての観測時点でプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。PAC-SYM, PAC-QOL スコアも V9231 及び V9232 試験では 12 週間, V9235 試験では 52 週間にわたり, 0.2 mg 群はプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。

以上の結果より、がん患者及び非がん性慢性疼痛患者に対する本剤 0.2 mg 1 日 1 回投与時のオピオイド誘発性便秘症 (OIC) に対する排便回数の増加、排便の質、排便症状及び QOL の改善が示され、更に、それらの効果の早期発現と持続性が示された。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価に用いた臨床試験の概略

患者での安全性評価は、有効性評価と同様の試験を用いて実施した (表 2.5.3.4-1)。

患者対象の評価資料では、患者の疾患特性の違い並びにオピオイド鎮痛薬の適応症に準じ、安全性解析対象集団もがん患者と非がん性慢性疼痛患者に分けて集計・検討した。

また、参考資料の安全性併合解析では、第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231, V9232, V9235) の投与 12 週後までの併合を主とし、有害事象及び副作用の概要、死亡、重篤有害事象については用量設定試験 (V9221) 及び長期試験 (V9235) の投与 12 週以後の成績も含めて検討した。なお、V9235 試験は、有効性評価と同様に、治療期 52 週間のうち、データロックポイント [早期中止例を除く全例が投与開始後 24 週目 (Visit 8) の投与を終えた時点] までを主要評価期間、それ以降を追加評価期間とし、主要評価期間の成績に基づき評価した [この時点で 6 ヶ月以上投与された被験者は 969 例 (本剤投与例: 487 例), 1 年間以上投与された被験者は 400 例 (本剤投与例: 203 例) であった]。なお、V9235 試験の追加評価期間の安全性は主要評価期間の安全性と同様の傾向であり、新たな安全性の懸念は認められなかった [2.7.4.1.1 項参照]。

がん患者及び非がん性慢性疼痛患者を対象とした第 2 相及び第 3 相試験全体では、0.2 mg 以上を投与した OIC を有する患者は 1644 例で、ICH E1 ガイドライン「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」で、治験薬への曝露人数の目安としている「投与期間 6 ヶ月以上が 300 ～600 例、1 年以上が 100 例以上」を満たした。

2.5.5.2 患者集団及び曝露状況の要約

国内試験及び海外試験ともに、安全性解析対象集団は、治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者からなる集団と定義した。

国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合では、中止率は 0.2 mg 併合群で 11.6% (18/155 例), プラセボ併合群で 7.8% (12/153 例) であり、0.2 mg 併合群での中止率が高かった。中止理由は 0.2 mg 併合群では、有害事象による中止率が 7.1% (11/155 例) と最も高かった。プラセボ併合群では有害事象、被験者の申し出、対象条件不適によるものが各 1.3% (2/153 例) であった。がん患者対象継続投与試験 (V9237) での中止率は 18.3% (24/131 例) で、有害事象による中止率が 9.2% (12/131 例) と最も高かった。非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) 併合では、中止率は 28.3% (15/53 例), 有害事象による中止率は 9.4% (5/53 例) であった。海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231, V9232, V9235) の投与 12 週後までの併合では、0.2 mg 併合群とプラセボ併合群での中止率は約 11% とほぼ同程度であったが、有害事象による中止率は 0.2 mg 併合群で 4.7% (55/1174 例), プラセボ併合群で 2.2% (26/1172 例) と、0.2 mg 併合群で高かった。

国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合では、投与期間 (平均値 ± 標準偏差) は 0.2 mg 併合群で 12.9 ± 3.1 日, プラセボ併合群で 13.4 ± 2.1 日と両群間で大きな差は認められなかった。がん患者対象継続投与試験 (V9237) では、投与期間は 74.2 ± 20.0 日であり、81.7%

(107/131 例) の患者が 12 週間の投与を完了した。非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) 併合では、投与期間は 272.6 ± 113.2 日であり、71.7% (38/53 例) の患者が 48 週間の投与を完了した。

海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231, V9232, V9235) の投与 12 週後までの併合では、投与期間 (平均値 $\pm$ 標準偏差) は 0.2 mg 併合群で 76.7 ± 20.76 日、プラセボ併合群で 77.1 ± 18.93 日と両群間で大きな差は認められなかった。各試験でも、0.2 mg 群とプラセボ群で投与期間に大きな差は認められなかった。

国内のがん患者対象試験 (V9222, V9236, V9237)、非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239)、及び海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231, V9232, V9235) の人口統計学的特性は 2.7.4.1.6 項に示す。

2.5.5.3 有害事象

2.5.5.3.1 有害事象発現状況

国内のがん患者対象試験 (V9222, V9236, V9237) での有害事象発現状況の概要を表 2.5.5.3-1 に示す。比較対照試験 (V9222, V9236) 併合での 0.2 mg 併合群の有害事象発現頻度、副作用発現頻度、投与中止に至った有害事象発現頻度は、プラセボ併合群と比較して高かった。後述のとおり、下痢等の胃腸障害 (SOC) の発現頻度が高かったことに起因するものであった (2.5.5.3.2 項, 2.5.5.3.6 項参照)。死亡、重篤な有害事象発現頻度には 0.2 mg 併合群とプラセボ併合群間で違いはみられなかった。

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) 併合での有害事象発現状況の概要を表 2.5.5.3-2 に示す。オープンラベル試験 (V9238, V9239) 併合では、死亡例は 1.9% (1/53 例)、重篤有害事象 (死亡以外) は 7.5% (4/53 例)、治験薬投与中止に至った有害事象は 7.5% (4/53 例) に認められたが、いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係は関連なしと判断された。

表 2.5.5.3-1 有害事象発現状況の概要 (国内のがん患者対象試験 : V9222, V9236, V9237)

	V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
	0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	0.2 mg
	N=56	N=58	N=56	N=56	N=97	N=96	N=155	N=152	N=131	N=224
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象										
有害事象	46 (82.1)	49 (84.5)	47 (83.9)	42 (75.0)	54 (55.7)	34 (35.4)	103 (66.5)	76 (50.0)	105 (80.2)	184 (82.1)
死亡	2 (3.6)	0	2 (3.6)	3 (5.4)	3 (3.1)	4 (4.2)	3 (1.9)	7 (4.6)	15 (11.5)	18 (8.0)
重篤 (死亡以外)	3 (5.4)	4 (6.9)	6 (10.7)	3 (5.4)	7 (7.2)	7 (7.3)	11 (7.1)	10 (6.6)	14 (10.7)	25 (11.2)
重要	6 (10.7)	8 (13.8)	9 (16.1)	10 (17.9)	15 (15.5)	5 (5.2)	23 (14.8)	15 (9.9)	28 (21.4)	50 (22.3)
治験薬投与中止	3 (5.4)	1 (1.7)	4 (7.1)	1 (1.8)	10 (10.3)	1 (1.0)	11 (7.1)	2 (1.3)	12 (9.2)	24 (10.7)
副作用										
副作用	23 (41.1)	27 (46.6)	32 (57.1)	22 (39.3)	21 (21.6)	10 (10.4)	48 (31.0)	32 (21.1)	20 (15.3)	67 (29.9)
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤 (死亡以外)	1 (1.8)	0	0	0	2 (2.1)	1 (1.0)	2 (1.3)	1 (0.7)	0	2 (0.9)
重要	3 (5.4)	1 (1.7)	4 (7.1)	1 (1.8)	5 (5.2)	1 (1.0)	6 (3.9)	2 (1.3)	5 (3.8)	12 (5.4)
治験薬投与中止	3 (5.4)	1 (1.7)	3 (5.4)	0	6 (6.2)	0	7 (4.5)	0	4 (3.1)	12 (5.4)

有害事象：治験薬投与開始後に発現した有害事象，死亡：転帰が死亡である有害事象 (又は副作用)，重篤 (死亡

以外)：重篤有害事象 (又は副作用)、重要：重要な有害事象 (又は副作用)、治験薬投与中止に至った事象又は高度な事象、治験薬投与中止：治験薬投与中止に至った有害事象 (又は副作用)。

表 2.5.5.3-2 有害事象発現状況の概要 (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)

	V9238 0.2 mg N=43 n (%)	V9239 0.2 mg N=10 n (%)	V9238 + V9239 0.2 mg N=53 n (%)
有害事象			
有害事象	38 (88.4)	9 (90.0)	47 (88.7)
死亡	1 (2.3)	0	1 (1.9)
重篤 (死亡以外)	4 (9.3)	0	4 (7.5)
重要	3 (7.0)	2 (20.0)	5 (9.4)
治験薬投与中止	3 (7.0)	1 (10.0)	4 (7.5)
副作用			
副作用	12 (27.9)	5 (50.0)	17 (32.1)
死亡	0	0	0
重篤 (死亡以外)	0	0	0
重要	0	0	0
治験薬投与中止	0	0	0

有害事象：治験薬投与開始後に発現した有害事象，死亡：転帰が死亡である有害事象 (又は副作用)，重篤 (死亡以外)：重篤有害事象 (又は副作用)，重要：重要な有害事象 (又は副作用)，治験薬投与中止に至った事象又は高度な事象，治験薬投与中止：治験薬投与中止に至った有害事象 (又は副作用)。

また、海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231, V9232, V9235) の投与 12 週後までの併合 [2.7.4.2.1 項参照] では、有害事象の発現頻度は、0.2 mg 併合群で 47.1% (548/1163 例)、プラセボ併合群で 45.6% (531/1165 例) と両群間に差はなかったが、0.2 mg 併合群での副作用発現頻度、投与中止に至った有害事象発現頻度は、プラセボ併合群と比較して高かった。0.2 mg 併合群での死亡、重篤な有害事象発現頻度は、プラセボ併合群と比較して違いはみられなかった。

2.5.5.3.2 比較的良好にみられる有害事象

国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合で、0.2 mg 併合群での発現頻度が 5% 以上の有害事象 (0.2 mg 併合群 vs. プラセボ併合群) は、下痢 (29.0% vs. 15.8%)、白血球数減少 (6.5% vs. 5.3%)、食欲減退 (5.8% vs. 1.3%) であった。これら以外で、0.2 mg 併合群での発現頻度が 3% 以上で、プラセボ併合群の 2 倍以上の発現頻度であった有害事象は、倦怠感 (4.5% vs. 1.3%)、総蛋白減少 (4.5% vs. 1.3%)、嘔吐 (3.9% vs. 1.3%)、血中尿素増加 (3.9% vs. 0.7%)、発熱 (3.9% vs. 1.3%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (3.2% vs. 1.3%)、腹痛 (3.2% vs. 0.7%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (3.2% vs. 0.7%) であった。比較対照試験 (V9222, V9236) 併合で、0.2 mg 併合群の有害事象発現頻度がプラセボ群より有意に高かった (発現頻度の群間差の 95%信頼区間の下限が 0 を上回った) 事象は、下痢 [群間差 (95%信頼区間)：13.2% (4.0%, 22.4%)] と食欲減退 [群間差 (95%信頼区間)：4.5% (0.4%, 8.6%)] であった。発現頻度が 5% 以上の副作用は下痢 (24.5% vs. 11.8%) のみであった。これらの事象のうち、0.2 mg 併合群での白血球数減少の発現頻度はプラセボ併合群とほぼ同程度であり、総蛋白減少、血

中尿素増加、発熱は原疾患や原疾患に対する治療の影響が大きいと考えられた。

国内のがん患者対象継続投与試験 (V9237) で発現頻度が5%以上の有害事象は、下痢 (18.3%), 悪心 (13.0%), 嘔吐 (12.2%), 食欲減退 (10.7%), 倦怠感 (9.9%), 鼻咽頭炎 (6.9%), 貧血 (6.1%), 不眠症 (5.3%) であった。発現頻度が5%以上の副作用は下痢 (9.2%) のみであった。

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) 併合では、5%以上発現した有害事象は鼻咽頭炎及び下痢 (各 26.4%), 悪心 (11.3%), 嘔吐 (9.4%), 不安, 傾眠, 及び腹痛 (各 7.5%), 食欲減退, 倦怠感, 及び挫傷 (各 5.7%) であり、発現頻度が5%以上の副作用は下痢 (18.9%), 腹痛 (5.7%) であった。

また、海外の第3相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231, V9232, V9235) の投与12週後までの併合では、発現頻度が5%以上であった有害事象 (0.2 mg 併合群 vs. プラセボ併合群) は、下痢 (7.7% vs. 2.4%), 腹痛 (6.4% vs. 1.9%), 悪心 (5.3% vs. 3.3%) であった。これらの有害事象発現頻度は、0.2 mg 併合群でプラセボ群より有意に高かった (発現頻度の群間差の95%信頼区間の下限が0を上回った)。非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9221, V9231, V9232, V9235) 併合でも、同様の傾向であった。海外の非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験では国内の非がん性慢性疼痛患者対象試験よりも有害事象及び副作用発現頻度は低かったが、主な副作用は国内と同様で、胃腸障害 (SOC), 特に下痢の発現頻度が高かった [2.7.4.2.1 項参照]。

がん患者・非がん性慢性疼痛患者、国内・海外に関わらず、胃腸障害 (SOC), 特に下痢の発現頻度が高く、本剤の薬理作用に起因する有害事象と考えられる (2.5.5.3.6.3 項参照)。また、用量別にみると、胃腸障害 (SOC) の発現頻度は0.4 mg 群で高かった [2.7.4.2.1.1.1 項, 2.7.6.18.2.4 項参照]。

2.5.5.3.3 部分集団による層別解析

国内のがん患者対象試験 (V9222, V9236, V9237) の部分集団での有害事象発現頻度を表 2.5.5.3-3 に示す。有害事象の発現頻度に性別, 年齢, BMI, ベースラインの一日あたりの定時オピオイド投与量, 併用された定時オピオイドの種類, P-gp 阻害薬の併用の有無による大きな違いは認められなかった。副作用発現頻度でみると、比較対照試験 (V9222, V9236) 併合では女性でやや高く (0.2 mg 併合群: 女性 40.3%, 男性 24.7%, プラセボ併合群: 女性 20.7%, 男性 21.3%), 副作用としての下痢の発現頻度の差 (0.2 mg 併合群: 女性 33.9%, 男性 18.3%, プラセボ併合群: 女性 13.8%, 男性 10.6%) を反映したものと考えられた [2.7.4.2.1.1.5 (1) 項参照]。CYP3A 阻害薬の併用に関しては、比較対照試験 (V9222, V9236) 併合で、強い CYP3A 阻害薬の併用例が少なかったため、安全性への影響は厳密に比較できなかった。中程度の CYP3A 阻害薬の併用の有無では0.2 mg 併合群とプラセボ併合群で、有害事象の発現頻度に大きな差はないと考えられた。

表 2.5.5.3-3 部分集団での有害事象発現頻度 (国内のがん患者対象試験: V9222, V9236, V9237)

		V9222 + V9236		V9237	Overall
		0.2 mg N=155	Placebo N=152	0.2 mg N=131	0.2 mg N=224
Age (years)	<40	50.0% (2/4)	50.0% (2/4)	100.0% (3/3)	83.3% (5/6)
	>=40 to <65	65.3% (49/75)	47.8% (32/67)	80.6% (54/67)	83.3% (90/108)
	>=65	68.4% (52/76)	51.9% (42/81)	78.7% (48/61)	80.9% (89/110)
	>=75	76.9% (10/13)	41.9% (13/31)	77.3% (17/22)	86.7% (26/30)
BMI (kg/m ²)	<18.5	69.2% (18/26)	48.6% (17/35)	82.8% (24/29)	85.7% (36/42)
	>=18.5 to <25	67.9% (72/106)	52.5% (52/99)	81.0% (68/84)	82.7% (124/150)
	>=25 to <30	61.9% (13/21)	33.3% (5/15)	80.0% (12/15)	79.3% (23/29)
	>=30	0.0% (0/2)	66.7% (2/3)	33.3% (1/3)	33.3% (1/3)
Gender	Male	64.5% (60/93)	53.2% (50/94)	82.4% (61/74)	81.2% (108/133)
	Female	69.4% (43/62)	44.8% (26/58)	77.2% (44/57)	83.5% (76/91)
Opioid Type	Oxycodone	64.8% (70/108)	49.0% (50/102)	78.0% (71/91)	80.4% (127/158)
	Morphine	86.7% (13/15)	58.8% (10/17)	100.0% (13/13)	95.8% (23/24)
	Fentanyl	63.3% (19/30)	47.2% (17/36)	77.8% (28/36)	81.6% (40/49)
	Other	50.0% (4/8)	100.0% (1/1)	50.0% (1/2)	55.6% (5/9)
Baseline Regular Use	<60	65.4% (53/81)	42.4% (36/85)	81.9% (59/72)	82.1% (101/123)
Opioid per Day (mg)	>=60	67.6% (50/74)	59.7% (40/67)	78.0% (46/59)	82.2% (83/101)
Concomitant Use of CYP3A Inhibitor	Strong (Yes)	33.3% (1/3)	0.0% (0/1)	100.0% (2/2)	75.0% (3/4)
	Strong (No)	67.1% (102/152)	50.3% (76/151)	79.8% (103/129)	82.3% (181/220)
	Strong (No) and Moderate (Yes)	78.9% (15/19)	53.8% (7/13)	88.9% (16/18)	87.1% (27/31)
	Strong (No) and Moderate (No)	65.4% (87/133)	50.0% (69/138)	78.4% (87/111)	81.5% (154/189)
Concomitant Use of P-gp Inhibitor	Yes	54.5% (6/11)	33.3% (1/3)	71.4% (5/7)	71.4% (10/14)
	No	67.4% (97/144)	50.3% (75/149)	80.6% (100/124)	82.9% (174/210)

非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) 併合では、有害事象の発現頻度に性別、年齢、BMI、ベースラインの一日あたりの定時オピオイド投与量、併用された定時オピオイドの種類による大きな違いは認められなかった [2.7.4.2.1.1.5 項参照].

海外の第3相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231, V9232, V9235) の投与12週後までの併合では、0.2 mg 併合群の有害事象発現頻度は男性が40.2% (184/458例)、女性が51.6% (364/705例) と、女性での発現頻度がやや高い傾向が認められたが、事象別の下痢及び悪心の有害事象発現頻度では男性と女性の間で大きな違いは認められなかった。年齢、BMI、人種、ベースラインでのオピオイド投与量、併用していたオピオイド種類を層とした部分集団解析では、有害事象の発現頻度に部分集団による大きな違いは認められなかった。CYP3A阻害薬、P-gp阻害薬の併用に関する部分集団では、強いCYP3A阻害薬の併用例が少なかったことから、厳密に比較できなかった。中程度のCYP3A阻害薬の併用の有無では、0.2 mg 併合群とプラセボ併合群で有害事象の発現頻度に大きな違いは認められなかった [2.7.4.2.1.1.5 項参照].

2.5.5.3.4 死亡

国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) では、本剤投与群で7例 (そのうち、0.2 mg 併合群は3例)、プラセボ併合群で7例が死亡した。継続投与試験 (V9237) では、15例が死亡

した。いずれも原疾患であるがんの悪化や、原疾患に伴う合併症、その他感染症等偶発的な事象と考えられ、治験責任医師により治験薬との因果関係は関連なしと判断された。

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) では、1 例が死亡した。本被験者は下肢静脈血栓症と肺塞栓症の既往を有していたことからそれに関連する死亡が疑われたが、解剖でも死因の特定には至らなかった。しかし、本剤の作用機序及びすでに本剤が長期間投与されていたことから、治験責任医師により治験薬との因果関係は関連なしと判断された。

また、海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231, V9232, V9235) の投与 12 週後までの併合では、死亡は 0.2 mg 併合群で 2 例、プラセボ併合群で 2 例であった (群間差 : 0.0%, 95%信頼区間 : -0.3%, 0.3%)。0.2 mg 併合群の死亡のうち、1 例はオピオイドの過量投与による死亡、他の 1 例はステージ 4 の腺癌による死亡であり、いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係は関連なしと判断された。

更に、海外の非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9221, V9231, V9232, V9235) 併合では、投与 12 週後までの併合での死亡例に加え、プラセボ併合群の 1 例が死亡した。

なお、V9235 試験では追跡期間後であったが 0.2 mg 群の 1 例に慢性閉塞性肺疾患の悪化による死亡が、プラセボ群の 1 例に疼痛治療薬 (薬剤名不明) の過量投与による死亡が発現したが、いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係は関連なしと判断された。また、V9235 試験では主要評価期間外で 0.2 mg 群の 2 例に死亡が報告されたが、いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係は関連なしと判断された [2.7.4.2.1.2 項参照]。

2.5.5.3.5 その他重篤な有害事象

国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) では、重篤な有害事象が本剤で 20 例 (うち、0.2 mg 併合群は 11 例)、プラセボ併合群で 10 例に発現した。このうち、重篤な副作用は、用量設定試験 (V9222) の 0.1 mg 群で 1 例に胃腸出血が、検証試験 (V9236) の 0.2 mg 群で 1 例に下痢が、1 例に肝機能検査異常、嘔吐及び下痢がみられた。胃腸出血は、治験責任医師は原疾患である膵臓がんの進行も原因であると考えたものの、本剤の作用機序並びに投与開始時期 (本事象発現の 5 日前) から、治験薬との因果関係は完全には否定できないと判断した。しかし、治験依頼者は原疾患の十二指腸直接浸潤がみられており、消化管出血が起こる可能性は十分考えられたことから、本剤との因果関係は関連なしと判断した [2.7.6.12.2.4 項参照]。また、肝機能検査異常は、原因不明であるが投与直後にみられたことから、治験責任医師により治験薬との因果関係は関連ありと判断された。下痢及び嘔吐も、本剤のこれまでの試験で多くみられている事象であり、時間的経過からも関与が疑われるとして、治験責任医師により治験薬との因果関係は関連ありと判断された。肝機能検査異常、下痢、及び嘔吐は投与中止後に回復した [2.7.6.13.2.4 項参照]。継続投与試験 (V9237) では、重篤な有害事象が 14 例に発現したが、いずれも原疾患であるがんの悪化や、原疾患に伴う合併症等と考えられ、治験責任医師により治験薬との因果関係は関連なしと判断された。

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) では、重篤な有害事象が 4 例に発現したが、合併症や既往歴に起因すると考えられ、すべて治験責任医師により治

験薬との因果関係は関連なしと判断された。

また、海外の第3相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231, V9232, V9235) の投与12週間までの併合では、重篤な有害事象は0.2 mg 併合群で47例、プラセボ併合群で40例発現し、両群で差はみられなかった (群間差: 0.6%, 差の95%信頼区間: -0.9%, 2.1%)。また、特定の事象が多く発現する傾向もなかった。なお、非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9221, V9231, V9232, V9235) 併合では、重篤な有害事象は本剤で0.2 mg 併合群は6.3% (77/1223例)、プラセボ併合群で6.8% (83/1226例) 発現し、発現頻度はプラセボ併合群と同程度であり、第3相比較対照試験 (V9231, V9232, V9235) の投与12週間までの併合同様の傾向であった [2.7.4.2.1.3 項参照]。

2.5.5.3.6 その他重要な有害事象

2.5.5.3.6.1 投与中止に至った有害事象

国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合では、投与中止に至った有害事象は0.2 mg 併合群で7.1% (11/155例)、プラセボ併合群で1.3% (2/152例) に発現した。0.2 mg 併合群で2例以上に発現した投与中止に至った有害事象は、下痢 [3.9% (6例)] 及び嘔吐 [1.3% (2例)] であり、治験薬の投与中止後にいずれも回復又は軽快した。プラセボ併合群では下痢、嘔吐ともに投与中止に至った症例はなかった。

国内のがん患者対象継続投与試験 (V9237) では、投与中止に至った有害事象は9.2% (12/131例) に発現し、2例以上に発現した事象は下痢 [2.3% (3例)] であり、治験薬の投与中止後にいずれも回復した。

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) 併合では、投与中止に至った有害事象は7.5% (4/53例) に発現した。2例以上に発現した投与中止に至った有害事象はみられなかった。

また、海外の第3相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231, V9232, V9235) の投与12週間までの併合では、投与中止に至った有害事象は0.2 mg 併合群で56例 (4.8%)、プラセボ併合群で29例 (2.5%) に発現し、プラセボ併合群との間に差はみられなかった。国内評価資料と同様に、胃腸障害のSOCに含まれる有害事象による投与中止例が0.2 mg 併合群に多く発現した。投与中止に至った有害事象のうち、0.2 mg 併合群でプラセボ併合群より発現頻度が高かったものは、下痢 (0.2 mg 併合群 vs. プラセボ併合群: 1.7% vs. 0.3%)、腹痛 (1.4% vs. 0.2%) であった。

これらの結果から、がん患者・非がん性慢性疼痛患者、国内・海外に関わらず、プラセボ群と比較して、胃腸障害 (SOC)、特に下痢による投与中止例が多かったが、ほとんどが投与中止後に回復又は軽快した。また、長期投与での新たな遅発性の事象により投与中止例が増加する傾向は認められなかった [2.7.4.2.1.4.1 項参照]。

2.5.5.3.6.2 有害事象による休薬あるいは減量例

国内及び海外の用量設定試験 (V9222, V9221) で、0.4 mg 群での胃腸障害 (SOC) の有害事象発現頻度が高くなった。そのため、国内のがん患者対象継続投与試験 (V9237) 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) では、本剤投与による胃腸障害 (目安として中等度以上) の発現等 QOL 低下が懸念される場合には、本剤の休薬あるいは 0.1 mg への減量を許容した。

V9237 試験では、131 例中 13 例が一時休薬した (そのうち 7 例は 0.2 mg で再開し、このうち 5 例は治験完了、1 例は再開後 0.1 mg へ減量したが最終的に 0.2 mg へ増量し治験完了、1 例は有害事象のため中止した。他の 2 例は 0.1 mg で再開して最終的に 0.2 mg へ増量し治験完了、3 例は休薬中にそのまま中止、1 例は 0.1 mg へ減量後に休薬しそのまま中止した)。0.1 mg への減量例は 4 例であった。V9238 及び V9239 試験では、53 例中 7 例が有害事象のため休薬した。そのうち 5 例は 0.2 mg で再開し、3 例は治験を完了、1 例はその後被験者の都合で治験を中止し、1 例はその後死亡した。その他の 2 例のうち、1 例は 0.1 mg で投与を再開して治験を完了し、1 例は有害事象のため休薬中にそのまま中止した。0.1 mg への減量例は 1 例であった。

上記のように、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。

なお、海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231, V9232, V9235) では、QOL 低下が懸念される場合の休薬や減量は許容せず、投与中止することとした。

2.5.5.3.6.3 胃腸症状 (下痢, 腹痛, 悪心)

国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合、及び海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231, V9232, V9235) の投与 12 週後までの併合で、有害事象及び副作用の発現頻度が高かった胃腸障害 (SOC) のうち、いずれかの解析で 0.2 mg 併合群でプラセボ併合群より発現頻度が高かった (発現頻度の群間差の 95%信頼区間の下限が 0 を上回った) 事象は、下痢, 腹痛, 及び悪心であった。そのため、これらの 3 つの事象について発現頻度, 重症度, 及び発現時期について詳細に検討した。なお、「腹痛 (4 つの PT を集計)」は、腹痛, 下腹部痛, 上腹部痛, 及び腹部不快感の 4 つの PT を集計した結果である [2.7.4.2.1.4.3 項参照]。

- 国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合での発現頻度は、下痢は 0.2 mg 併合群 で 29.0% (45/155 例), プラセボ併合群では 15.8% (24/152 例), 腹痛は 0.2 mg 併合群で 3.2% (5/155 例), プラセボ併合群では 0.7% (1/152 例) で、腹痛 (4 つの PT を集計) は 0.2 mg 併合群で 5.8% (9/155 例), プラセボ併合群では 2.6% (4/152 例) であった。悪心はプラセボ併合群のみで発現頻度が 5%以上であった (0.2 mg 併合群: 4.5%, プラセボ併合群: 5.9%)。また、継続投与試験 (V9237) での発現頻度は下痢が 18.3% (24/131), 腹痛 2.3% (3/131 例), 腹痛 (4 つの PT を集計) は 6.1% (8/131 例), 悪心は 13.0% (17/131 例) であった。副作用でみると、国内のがん患者対象試験 (V9222, V9236, V9237) 併合では、0.2 mg 併合群の発現頻度は下痢 21.9% (49/224 例), 腹痛 2.2% (5/224 例), 悪心 0.9% (2/224 例) であった。
- 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) 併合での発現頻

度は下痢が 26.4% (14/53 例), 腹痛が 7.5% (4/53 例), 腹痛 (4 つの PT を集計) が 11.3% (6/53 例), 悪心が 11.3% (6/53 例) であった. 副作用でみると, 0.2 mg 併合群の発現頻度は下痢 18.9% (10/53 例), 腹痛 5.7% (3/53 例), 悪心 1.9% (1/53 例) であった.

- 国内のがん・非がん患者対象試験 (V9222, V9236, V9237, V9238, V9239) 併合での 0.2 mg 併合群の副作用発現頻度は下痢 21.3% (59/277 例), 腹痛 2.9% (8/277 例), 悪心 1.1% (3/277 例) であった.
- 海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231, V9232, V9235) の投与 12 週後までの併合では, 下痢は 0.2 mg 併合群で 7.7% (89/1163 例) に発現し, プラセボ併合群では 2.4% (28/1165 例) であった. 腹痛は 0.2 mg 併合群で 6.4% (74/1163 例) に発現し, プラセボ併合群では 1.9% (22/1165 例) であった. 腹痛 (4 つの PT を集計) は 0.2 mg 併合群で 9.3% (108/1163 例) に発現し, プラセボ併合群では 3.3% (39/1165 例) であった. 悪心は 0.2 mg 併合群で 5.3% (62/1163 例) に発現し, プラセボ併合群では 3.3% (39/1165 例) であった. 下痢, 腹痛, 悪心は 0.2 mg 併合群でプラセボ併合群より有意に発現頻度が高かった (発現頻度の群間差の 95%信頼区間の下限が 0 を上回った).
- 発現した下痢, 腹痛及び悪心のほとんどが軽度又は中等度であった [2.7.4.2.1.4.3 項参照]. 国内のがん患者対象試験 (V9222, V9236, V9237) 併合では, 0.2 mg 併合群で, 高度の下痢は 1.3% (3/224 例) に発現し, 高度の腹痛は発現せず, 高度の悪心は 0.9% (2/224 例) に発現した. 非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) 併合では高度の下痢は 1.9% (1/53 例) に発現し, 高度の腹痛, 悪心は発現しなかった. 海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231, V9232, V9235) の投与 12 週後までの併合では, 0.2 mg 併合群で高度の下痢が 0.6% (7/1163 例) に, 高度の腹痛が 0.9% (11/1163 例) に, 高度の悪心が 0.2% (2/1163 例) に認められた. 国内のがん患者対象試験 (V9222, V9236, V9237) 併合でのみ重篤副作用として下痢が 0.9% (2/224 例) に発現した.
- また, 国内のがん患者対象試験 (V9222, V9236, V9237) 並びに非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) では, 下痢の発現時期は投与開始後 3 日以内が多かった [2.7.4.2.1.4.3 項参照]. また前述の重篤副作用である 2 例の下痢は投与開始直後に発現し, 投与中止により回復した.

2.5.5.3.6.4 オピオイド離脱症候群

本剤の薬理作用を勘案し, 本剤投与によるオピオイド離脱症候群の発現について検討するため, MedDRA 標準検索式 (SMQ) に基づき「薬剤離脱」に該当する PT 並びに, FDA の定義である, オピオイド離脱症候群に関連する可能性がある有害事象が同日あるいは前後 1 日以内に 3 つ以上発現した場合を「オピオイド離脱症候群の可能性のある患者」と定義した. 更に, MedDRA の胃腸障害 (SOC) に該当する事象を GI PT とし, 「オピオイド離脱症候群の可能性のある患者」を「GI に該当しない PT のみ (only non-GI PTs)」, 「GI に該当する PT のみ (only GI PTs)」, 「non-GI 及び GI の PT (non-GI + GI PTs)」の 3 つに分類した.

治験薬投与中に「薬剤離脱 (SMQ)」に該当する有害事象は, 国内試験では非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238) の 1 例のみに発現したが, オピオイドを減量したことに

よるものであり、治験薬との因果関係は治験責任医師によって否定された。また、オピオイドを増量することにより回復した。

「オピオイド離脱症候群の可能性のある患者」は、国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合では 0.2 mg 併合群で 0.6% (1/155 例)、プラセボ併合群で 0% (0/152 例)、がん患者対象継続投与試験 (V9237) では 0.8% (1/131 例)、非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) 併合では 1.9% (1/53 例) であった。

海外の非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231, V9232, V9235) の投与 12 週後までの併合では、「薬剤離脱 (SMQ)」に該当する有害事象は 0.2 mg 併合群で 1.0% (12/1163 例)、プラセボ併合群で 0.6% (7/1165 例)、副作用は 0.2 mg 併合群で 0.9% (10/1163 例)、プラセボ併合群で 0.5% (6/1165 例) であり、いずれも発現頻度は低かった。

「オピオイド離脱症候群の可能性のある患者」は 0.2 mg 併合群で 1.6% (19/1163 例)、プラセボ併合群で 0.5% (6/1165 例) 認められた。このうち、「only GI PTs」及び「non-GI 及び GI の PT (non-GI+ GI PTs)」についてはプラセボ併合群と比較して 0.2 mg 併合群の発現頻度が高かった [only GI PTs: 0.2 mg 併合群 0.8% (9/1163 例)、プラセボ併合群 0.2% (2/1165 例). non-GI + GI PTs : 0.2 mg 併合群 0.9% (10/1163 例)、プラセボ群 : 0.3% (3/1165 例)]。一方、「only non-GI PTs」についてはプラセボ併合群で 1 例のみ発現した [0.2 mg 併合群 0.0%、プラセボ併合群 0.1% (1/1165 例)]。これらの結果から、胃腸障害 (SOC) に起因するカテゴリの発現頻度が高い傾向がみられたが、本剤の薬理作用から説明できるものであり、中枢への影響はないと考えた。

また、退薬症候群評価として COWS 合計スコアのベースラインからの変化量では、国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合、海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231, V9232, V9235) の投与 12 週後までの併合ともに、COWS 合計スコアのベースラインからの平均変化量は、0.2 mg 併合群とプラセボ併合群間で大きな違いはみられなかった。国内のがん患者対象継続投与試験 (V9237) 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) でも、ベースラインから臨床的に重要な変動は認められなかった。

国内のがん患者対象試験 (V9222, V9236, V9237) において、投与後に COWS スコアが中等度 (COWS スコア 13~24 点) 以上となった被験者は V9237 試験で 1 例認められたが、治験責任医師によりオピオイド離脱症候群ではないと判断された。

なお、海外の OBD を有する非がん性慢性疼痛患者に 0.01~3 mg を単回投与した POC 試験 (V9214) では、1 mg 群で、高度な悪心及び胃痙攣を含む薬剤離脱症候群 (PT) が 9 例中 1 例に発現した。また、3 mg 群では 9 例中、高度な腹痛が 6 例、下痢が 3 例、悪心、嘔吐及び酸素飽和度低下が各 2 例、及び悪寒が 1 例に発現した (酸素飽和度低下は、消化管症状の有害事象に対してオピオイドやベンゾジアゼピンがレスキューとして投与され、それに伴い発現したものであった)。これらの有害事象はいずれも治験責任医師により治験薬との因果関係ありと判断され、いずれも回復した [2.7.4.2.1.4.4 項参照]。

2.5.5.3.6.5 オピオイドの鎮痛作用に及ぼす影響

NRS スコアのベースラインからの平均変化量は、国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 及び非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238) のいずれの試験でも、

ベースラインからの変化量は小さく、臨床的に意味のある変動はみられなかった。海外の第3相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231, V9232, V9235) でも、プラセボ群と比較して臨床的に意味のある違いはみられなかった。

また、経口モルヒネ換算した1日あたりのオピオイド平均投与量のベースラインからの変化量も、国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236), 海外の第3相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231, V9232, V9235) のいずれの試験でも0.2 mg群とプラセボ群との間に違いはみられなかった。国内のがん患者対象継続投与試験 (V9237), 非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) でもベースラインからの変化量は小さかった。

以上の結果より、オピオイドの鎮痛作用への影響はないと考えた [2.7.4.2.1.4.5 項参照]。

2.5.5.3.6.6 心血管事象 (MACE)

末梢性 μ オピオイド受容体拮抗薬である Alvimopan (Entereg[®], 国内未承認) の海外臨床試験で、プラセボ投与群と比較して心筋梗塞の発現頻度が高かった [29]。そのため、Major Adverse Cardiac Events (MACE) の発現頻度について検討した。国内のがん患者対象試験 (V9222, V9236, V9237), 非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) の併合について MedDRA 標準検索式 (SMQ) に基づき集計した [表 2.7.4.2-38]。第3相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231, V9232, V9235) では、施設間の MACE の評価統一のために設置した独立した外部委員会である Cardiovascular Adjudication Committee による評価結果により検討した。その結果、MACE 発現頻度は低く、0.2 mg 併合群とプラセボ併合群で同程度であり、本剤が MACE の発現を引き起こす明確なシグナルは検出されなかった [2.7.4.2.1.4.6 項参照]。

また、ICH E14 ガイドラインに基づいて実施した Thorough QT/QTc 試験 (V9219) でも、0.2 mg 及び 1 mg とともに結果は陰性であった。

2.5.5.3.6.7 消化管穿孔

末梢性 μ オピオイド受容体拮抗薬である methylnaltrexone bromide (Relistor[®], 国内未承認) 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 [30, 31]。そのため、国内のがん患者対象試験 (V9222, V9236, V9237) 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) について、MedDRA 標準検索式 (SMQ) に基づき、「消化管の穿孔 (SMQ)」及び「消化管の穿孔、潰瘍、出血あるいは閉塞についての非特異的所見/処置 (SMQ)」に該当する PT を消化管穿孔に関連する事象として集計した。国内試験では、消化管穿孔 (PT) は認められなかった。消化管穿孔に関連する事象はがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) では 0.2 mg 併合群に 1.3% (2/155 例), プラセボ併合群に 0.7% (1/152 例), がん患者対象継続投与試験 (V9237) では 2.3% (3/131 例) に認められた。0.2 mg 併合群で該当した事象は、腸炎又は腹部不快感であった。非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) では該当する症例はなかった。

海外の第3相非がん患者対象比較対照試験 (V9231, V9232, V9235) の投与12週後までの併合では、消化管穿孔 (PT) は認められなかった。消化管穿孔に関連する事象は 0.2 mg 併合群で 0.6% (7/1163 例), プラセボ併合群で 0.3% (4/1165 例) であり、発現頻度は低く、プラセボ併合

群と比較して大きな差は認められなかった。0.2 mg 併合群で該当した事象は、胃腸音異常、消化器痛、腹部不快感、又は腸炎であった。

なお、国内試験では上記 SMQ には含まれないものの、胃腸出血が重篤な有害事象として 1 例発現し、治験責任医師は治験薬との関連性は完全には否定できないと判断したが、治験依頼者は原疾患に起因すると判断し、治験薬との因果関係は関連なしと判断した。

以上の結果より、本剤が消化管穿孔を引き起こす明確なシグナルは検出されなかった [2.7.4.2.1.4.7 項参照]。

2.5.5.4 有害事象の予防、軽減、管理方法

以下の特定の集団に対して本剤を投与する場合、又は特定の有害事象が発現した場合の、有害事象の予防、軽減、管理方法について考察した。

2.5.5.4.1 特定の集団

2.5.5.4.1.1 本剤の成分に対し、過敏症の既往歴のある患者

ナルデメジン又は本剤の添加物に対し、過敏症の既往がある場合、アナフィラキシー等を起こす可能性が考えられる。したがって、ナルデメジン又は本剤の添加物に対し、過敏症の既往がある患者に対しては投与しないこととした。

2.5.5.4.1.2 消化管閉塞を有する患者あるいはその疑いのある患者

本剤の臨床試験では、消化管穿孔は報告されていない (2.5.5.3.6.7 項参照)。しかし、先述のとおり海外で発売されている末梢性 μ オピオイド受容体拮抗薬である methylnaltrexone bromide (Relistor[®], 国内未承認) 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 [30, 31]。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 [33]。

このため、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では、消化管穿孔を起こすおそれがあるため、このような患者に対する本剤の投与を禁忌とした。

2.5.5.4.1.3 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

消化管壁の脆弱性が認められる又は疑われる疾患 (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) を有する患者では、詳細なメカニズムは不明であるが、本剤が末梢の μ オピオイド受容体に拮抗作用を示すことにより消化管運動が促進し、消化管穿孔の危険性が高まるおそれがあるため、慎重投与とした。更に、添付文書中の「重要な基本的注意」の項で、すべての患者に対して観察を十分に行い、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等適切な処置を行うよう注意喚起することとした。消化管穿孔は 2.5.5.4.1.2 項に記載のとおり、本剤の臨床試験では報告されていないが、海外で発売されている末梢性 μ オピオイド受容体拮抗薬である methylnaltrexone bromide

(Relistor[®], 国内未承認) で報告されている。

2.5.5.4.1.4 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

国内試験では、本剤投与中の「薬剤離脱 (SMQ)」に該当する有害事象は1例に報告されていたが、治験薬との関連性はないと判断された [2.7.4.2.1.4.4 項参照]。海外試験では、0.2 mg 併合群での「薬剤離脱 (SMQ)」の発現頻度はプラセボ併合群と変わらず、「オピオイド離脱症候群の可能性のある患者」は、胃腸障害 (SOC) に起因するカテゴリの事象の発現頻度が高い傾向がみられた。胃腸障害 (SOC) に起因するカテゴリの事象については、本剤の薬理作用から説明できるものであり、中枢への影響はないと考えた。

更に、NRS スコアの変動及びオピオイド平均投与量のベースラインからの変化量は小さかったことから、本剤 0.2 mg がオピオイドの鎮痛作用に影響は与えないと考えた (2.5.5.3.6.5 項参照)。

しかし、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では、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、慎重投与とした。

2.5.5.4.1.5 CYP3A 阻害薬との併用

強い CYP3A 阻害薬との併用により、ナルデメジンの AUC はナルデメジンのみ投与した場合と比較して 2.9 倍に増大した (2.5.3.3.2 項参照)。また、中程度の CYP3A 阻害薬との併用により、ナルデメジンの AUC はナルデメジンのみ投与した場合と比較して 1.9 倍に増大した (2.5.3.3.2 項参照)。CYP3A 阻害薬との併用時には、ナルデメジンの血中濃度が上昇し、有害事象が発現するおそれがあることを添付文書の相互作用の項に注意喚起することとした。

2.5.5.4.1.6 CYP3A 誘導薬との併用

強い CYP3A 誘導薬との併用により、ナルデメジンの AUC は、ナルデメジンのみ投与した場合と比較して 83% 減少した (2.5.3.3.2 項参照)。CYP3A 誘導薬との併用時には、ナルデメジンの血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがあることを添付文書の相互作用の項に注意喚起することとした。

2.5.5.4.1.7 P-gp 阻害薬との併用

P-gp 阻害薬との併用により、ナルデメジンの AUC はナルデメジンのみ投与した場合と比較して 1.8 倍に増大した (2.5.3.3.2 項参照)。P-gp 阻害薬との併用時には、ナルデメジンの血中濃度が上昇し、有害事象が発現するおそれがあることを添付文書の相互作用の項に注意喚起することとした。

2.5.5.4.1.8 腎機能障害患者

海外で実施した軽度から高度の腎機能障害患者並びに血液透析を要する末期腎不全 (ESRD)

患者での臨床薬理試験 (V921B) で、ナルデメジンの血中薬物動態への腎機能障害による影響は臨床的に意味のあるものではなかった (軽度から高度腎機能障害患者では健康成人と比べて $C_{\max}$ が約 10%~25%低下, AUC は約 4%~40%増加, ESRD 患者では健康成人と比べて $C_{\max}$ 及び AUC はいずれも約 20%低下) [2.7.2.2.3.1 項参照]. 母集団薬物動態解析の結果からも、腎機能障害の程度による薬物動態への影響は小さいことが確認されている。

したがって、軽度から高度の腎機能障害患者並びに血液透析を要する ESRD 患者に対する用量調節や注意喚起の必要はないと考えた。

2.5.5.4.1.9 肝機能障害患者

海外で実施した軽度及び中等度の肝機能障害患者での臨床薬理試験 (V921C) で、健康成人と比べて軽度及び中等度の肝機能障害患者でのナルデメジンの薬物動態に、臨床的に意味のある差はなく、肝機能障害に伴うナルデメジンの曝露の増加傾向は認められなかった [2.7.2.2.3.2 項参照]. なお、高度肝機能障害を有する患者への投与経験はない。母集団薬物動態解析の結果からも、肝機能による薬物動態への影響は小さいことが確認されている。

したがって、軽度から中等度の肝機能障害患者に対して用量調節する必要はなく、肝機能障害に伴う曝露量の増加傾向が認められず、本剤の安全性リスクの上昇は認められていないことから、重度の肝機能障害患者を含め、注意喚起は不要と考えた。

2.5.5.4.1.10 小児

小児に対するナルデメジンの有効性、安全性、薬物動態は検討されていない。

2.5.5.4.1.11 高齢者

がん患者、非がん性慢性疼痛患者を対象とした国内及び海外試験のいずれにおいても、65 歳以上の高齢者と非高齢者の安全性に違いはみられず、母集団薬物動態解析の結果からも、年齢による薬物動態への影響は小さいことが確認されている。ただし、一般的に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、投与にあたっては注意が必要である。

2.5.5.4.1.12 妊婦、産婦、授乳婦

国内試験及び海外試験で、本剤群での妊娠症例の報告はなく、妊婦に対する本剤の影響は不明である。非臨床試験の結果、催奇形性はみられなかった。ウサギ胚・胎児発生に関する試験では、400 mg/kg/日 {AUC 比較で臨床曝露量 [0.2 mg 投与時の AUC_{0-t} (0.01694 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)] の 844 倍} を投与した場合に流産並びに早産の増加、胎児体重の低下が認められた。ラット母動物にナルデメジンを 30 mg/kg/日 (AUC 比較で臨床曝露量の 626 倍) 以上を投与した場合に、出生率の低下、哺育不良による全児死亡及び出生児の生後 4 日生存率の低下が認められており、1000 mg/kg/日 (AUC 比較で臨床曝露量の 23081 倍) を投与した場合には、分娩中の母動物の死亡、出生児の哺育中の体重低値及び発育遅延が認められた [2.4.4.5 項, 2.4.5 項参照]. また、ラットでは本剤が胎盤を通過し胎児に移行することが確認された [2.4.3.2 項参照].

以上のことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を

上回ると判断される場合のみ投与することとした。

ナルデメジンの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確認された [2.4.3.4 項参照]。このため、本剤投与中は授乳を避けさせることとした。

2.5.5.4.1.13 過量投与の患者

海外の第2相オピオイド誘発性消化管障害単回投与試験 (V9214, 0.01～3 mg 単回投与) において、1 mg を単回投与した際に、重度の悪心、胃痙攣を含む薬剤離脱症候群 (PT) の副作用が認められた。また、国内及び海外の用量設定試験 (V9222, V9221) において、臨床至適用量の2倍である1日1回0.4 mg を2週間又は4週間投与した被験者で、胃腸障害 (SOC) の副作用発現頻度が増加した。また、下痢は投与初期に発現頻度が高かった [2.7.4.2.1.4.3 項参照]。

過量投与時には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) の発現や胃腸障害の副作用発現のおそれがある。

本剤に特異的な解毒薬はなく、血液透析により除去されない。

添付文書の過量投与の項に、このような徴候や症状がみられた場合にはモニタリングや患者の状態に応じて対症療法を行うよう注意喚起することとした。

2.5.5.4.2 特定の有害事象

2.5.5.4.2.1 重度の下痢

国内のがん患者対象試験 (V9222, V9236, V9237) では重篤副作用として下痢が0.9% (2/224例) に発現した。また、2例の重篤副作用である下痢は投与開始直後に発現した (2.5.5.3.5 項参照)。これらの下痢は2例とも投与中止により回復したが、注意が必要である。

このため、添付文書の重大な副作用の項にて注意喚起することとした。

2.5.5.4.2.2 オピオイド離脱症候群

国内試験では、本剤投与中の「薬剤離脱 (SMQ)」の副作用は認められなかった。海外の第3相非がん患者対象比較対照試験 (V9231, V9232, V9235) の投与12週間までの併合では、「薬剤離脱 (SMQ)」の副作用発現頻度は0.2 mg 併合群、プラセボ併合群のいずれにおいても低かった [2.7.4.2.1.4.4 項参照]。しかし、本剤の薬理作用等を勘案し、海外で販売されている末梢性μオピオイド受容体拮抗薬である methylnaltrexone bromide (Relistor[®], 国内未承認) 及び naloxegol (Moventig[®], 国内未承認) の添付文書 [31, 32] を参考に、添付文書に下記の注意喚起を記載することとした。

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。

なお、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や過量投与時においては、オピオイド離脱症候群を起こすおそれがあると考え、naloxegol

(Moventig[®]) の添付文書 [32] を参考に、添付文書の慎重投与並びに過量投与の項に注意喚起することとした (2.5.5.4.1.4 項, 2.5.5.4.1.13 項参照)。

2.5.5.5 市販後データ

本剤は国内外ともに、本製造販売承認申請時点で承認されている国はない (2016 年 12 月 7 日時点)。なお、米国において本製造販売承認申請と同時期の 2016 年 3 月 23 日に、「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 FDA に新薬承認申請を提出した。

2.5.5.6 安全性評価のまとめ

国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) での 0.2 mg 併合群の有害事象発現頻度、副作用発現頻度、投与中止に至った有害事象発現頻度は、プラセボ群と比較して高かったが、これは下痢等の胃腸障害の発現頻度が高かったことに起因するものであった。用量別にみると、胃腸障害 (SOC)、特に下痢の発現頻度は 0.4 mg 群で高かった。

比較対照試験 (V9222, V9236) で発現した有害事象のうち、0.2 mg 併合群での発現頻度がプラセボ併合群と比較して有意に高かった有害事象は下痢、食欲減退であった。0.2 mg 併合群での発現頻度が 3%以上で、プラセボ併合群の 2 倍以上の発現頻度であった有害事象は、倦怠感、総蛋白減少、嘔吐、血中尿素増加、発熱、腹痛、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であった。0.2 mg 併合群で発現頻度が 5%以上の副作用は下痢のみであった。

国内のがん患者対象継続投与試験 (V9237) 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) の結果から、本剤の長期投与によって、有害事象の発現頻度、有害事象発現による中止例、特定の有害事象が増加する傾向は認められなかった。

また、海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231, V9232, V9235) の投与 12 週後までの併合では、0.2 mg 併合群での下痢及び腹痛の発現頻度はプラセボ併合群と比較して有意に高かった。下痢及び腹痛の程度は、高度なものも報告されたが、ほとんどが軽度又は中等度であった。

年齢や性別等の患者背景と有害事象発現頻度との間に関連は認められなかったが、国内のがん患者対象試験 (V9222, V9236, V9237) では、下痢の副作用の発現頻度が女性で高かったことに起因して、副作用発現頻度が女性でやや高かった。

死亡や重篤な有害事象の発現状況に、0.2 mg 群とプラセボ群間で大きな差は認められず、がん患者では原疾患であるがんの進行や原疾患に伴う合併症が大部分であり、これら以外で高頻度に発現する特定の重篤有害事象はみられなかった。国内のがん患者対象試験 (V9222, V9236, V9237) では重篤副作用として下痢が 0.9% (2/224 例) に発現したが、投与中止後に回復した。

以上の結果より、OIC を有する、がん患者及び非がん性慢性疼痛患者に対する本剤 0.2 mg 1 日 1 回投与の安全性に大きな問題はなく、長期投与による安全性への懸念も認められなかった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

薬剤性便秘であるオピオイド誘発性便秘症 (OIC) は、オピオイドの薬理作用により誘発される副作用であり、悪心・嘔吐とともにオピオイド鎮痛薬の代表的な副作用である。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する。また、OIC は耐性が生じにくく、患者の QOL を低下させ、オピオイド鎮痛薬の減量や種類の変更、使用中止の原因となっており、適切な疼痛管理の妨げとなっている。また、特にがん患者では、便秘が患者に与える影響は大きく、便秘が適切に治療されない場合は経口薬の吸収不良をはじめ、腸閉塞や消化管穿孔の発現の可能性がある、更にケアを行う看護師の負担も大きいとされている [4]。

2.5.6.1.1 疾患又は症状

便秘の定義は、日本内科学会が「3 日以上排便がない状態、または毎日排便があっても残便感がある状態」、日本緩和医療学会では「腸管内容物の通過が遅延・停滞し、排便に困難を伴う状態」としている。また、国際的な機能性便秘症の診断基準として Rome III があり、「いきみ、硬便、残便感、閉塞感、用手的介助が排便の 4 回に 1 回以上、週に 3 回未満の排便回数」の 6 項目のうち 2 つ以上に該当することを第一の診断基準としている。また、発症機序別に、器質性便秘、機能性便秘 (弛緩性便秘、痙攣性便秘、直腸性便秘)、全身疾患に伴う便秘、及び薬剤性便秘に分類される。OIC は薬剤性便秘に分類され、オピオイド鎮痛薬以外で薬剤性便秘の原因となる薬剤としては、抗うつ薬、抗精神薬、及びパーキンソン病治療薬等が知られている。

OIC の発症機序は、消化管に存在する末梢性 μ オピオイド受容体へのオピオイドの結合に起因し、各種臓器からの消化酵素の分泌を抑制し、消化管の蠕動運動も抑制するため、食物消化が遅滞し、腸管での食物通過時間は延長する。更に食物が大腸で長時間とどまるなかで、水分吸収は一段と進み便が固くなる結果、便秘が起こる。また、肛門括約筋の緊張も高まるため、排便しにくい状況となる。便秘の発現頻度は、オピオイド鎮痛薬治療を受けているがん患者の 70%~80%、非がん性慢性疼痛患者では 40%~50%とされている。

2.5.6.1.2 現行の治療

国内ではオピオイド誘発性便秘症 (OIC) の適応を有する薬剤は承認されていない。

治療の現状としては、浸透圧性下剤 (酸化マグネシウム、ラクツロース) や大腸刺激性下剤 (ピコスルファートナトリウム、センノシド)、クロライドチャネルアクチベーター (ルビプロストン) が使用されている。しかし、いずれの薬剤も便秘症状への対症療法であり、OIC の原因療法となる薬剤ではなく、十分な効果が得られていない [21]。

更に、浸透圧性下剤では電解質異常や腹部膨満感等の副作用が報告されており、このうち日本で多く使用されているマグネシウム製剤については、近年、高齢者での高マグネシウム血症の副作用が報告されたことで、添付文書が改訂され注意喚起がなされている。大腸刺激性下剤は耐性や習慣性があり、痙攣性の便秘や腹痛を伴う時は使用してはならないとされており、また長期使用によって大腸メラノーシス (大腸黒皮症) 等の副作用が生じる等の使用上の問題点

がある。このため、高齢者や長期使用時にも安全に使用できる薬剤が望まれている。

また、がん患者、非がん患者ともに高度の OIC を有する患者では治療費用が高くなるとの報告や [13]、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 [14]。

2.5.6.2 ベネフィット

2.5.6.2.1 本邦初の「オピオイド誘発性便秘症 (OIC)」治療薬である

2.5.6.1.2 項に記載のとおり、OIC に対する現行の治療は対症療法であり、効果の面で十分ではなく、安全性上も問題がある。

本剤は、適応症である OIC を有するがん患者及び非がん性慢性疼痛患者を対象としたプラセボ対照試験で有効性が検証され、0.2 mg 1 日 1 回投与の安全性に大きな問題はなく、長期投与による安全性への懸念も認められなかったことから、本邦初の OIC 治療薬となることが期待できる (2.5.4.5.1 項参照)。

2.5.6.2.2 本邦初の「オピオイド誘発性便秘症 (OIC)」に対する原因療法である

本剤は末梢性 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 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 の発症原因に作用して、緩和することが期待される。

本剤はこれまでの臨床試験結果から、OIC に対する治療効果が確認されており、OIC に対する原因療法となることが期待できる。

2.5.6.2.3 がん患者及び非がん性慢性疼痛患者の「オピオイド誘発性便秘症 (OIC)」を改善する

本剤 0.2 mg は、国内の OIC を有するがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) にて、排便回数に基づく評価指標である SBM レスポンダー率 (第3相検証試験の主要評価項目) 及び SBM 回数をプラセボ群と比較して有意に改善した (2.5.4.5.1.1 項参照)。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) でも同程度の効果が認められており、海外の非がん性慢性疼痛患者対象検証試験 (V9231, V9232) でも、0.2 mg 群は主要評価項目である SBM レスポンダー率及び SBM 回数でプラセボ群に対する優越性が検証された (2.5.4.5.1.2 項, 2.5.4.5.1.3 項参照)。

SBM (自発排便) は、レスキュー緩下薬投与後 24 時間以内の排便を除く排便であり、患者の自然な排便状況を示す指標で、SBM レスポンダーは、1 週間あたりの SBM 回数が 3 回以上かつベースラインから 1 回以上増加した被験者と定義している。便秘の定義は、国際的な機能性便秘症の診断基準である Rome III でも排便回数が週 3 回未満を診断基準の一つとしていることから、SBM レスポンダー率は便秘が改善された患者の割合になる。

高いレスポンダー率を示した本剤は、多くの OIC 患者で自発排便回数を増加させ、OIC の改

善が期待できる。

2.5.6.2.4 排便の質を改善する

本剤 0.2 mg は、OIC を有するがん患者、非がん性慢性疼痛患者のいずれの患者に対しても、排便の質の改善を示す指標である、残便感を伴わない自発排便である CSBM 回数、CSBM レスポンダー率、いきみを伴わない SBM 回数、適切な便形状（硬さ）である BSS が 3 又は 4 である SBM 回数をプラセボ群と比較して有意に改善した (2.5.4.5.3 項参照)。

本剤は、排便の質を改善することで、便秘によって引き起こされる排便時の症状を解消し、より自然な排便をもたらすことが期待できる。

2.5.6.2.5 便秘関連症状、QOL を改善する

本剤 0.2 mg により、便秘に伴う症状の評価指標である PAC-SYM (腹部症状、直腸症状、及び排便症状の 3 項目、並びに全体)、QOL 評価指標である PAC-QOL (身体的不快、精神的不快、心配と懸念、及び満足度の 4 区分、並びに全体) スコアの改善がみられた (2.5.4.5.4 項参照)。

本剤は排便回数の増加のみでなく、重要な治療目標である便秘に伴う症状及び QOL の改善が期待できる。

2.5.6.2.6 効果が早期に発現し、さらにその効果が持続する

本剤 0.2 mg により、国内 OIC を有するがん患者、非がん性慢性疼痛患者のいずれの患者に対しても、治療開始 1 週目から SBM 回数が増加し、初回 SBM までの時間の中央値は 4～18 時間であった。また、約 80% の患者で投与開始後 24 時間以内に SBM が発現し、効果の早期発現が示された (2.5.4.5.3.1 項、2.5.4.5.3.2 項参照)。

国内のがん患者では治療期 12 週間、非がん性慢性疼痛患者では 48 週間での PAC-SYM 及び PAC-QOL を指標として、長期投与時の有効性が認められた。また、海外の非がん性慢性疼痛患者に対しては、検証試験 (V9231, V9232) では、効果の持続を加味した主要評価項目である SBM レスポンダー率で、0.2 mg 群での 12 週間投与時の有効性が検証されたとともに、SBM 回数、PAC-SYM 及び PAC-QOL 全体のスコアのベースラインからの変化量も、治療期 12 週間のいずれの週でもプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。更に、非がん性慢性疼痛患者対象長期投与試験 (V9235) では、0.2 mg 群での BM 回数、PAC-SYM 及び PAC-QOL スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して、治療期 52 週間のほぼ全ての観測時点で有意な改善が認められた (2.5.4.7 項参照)。

オピオイド鎮痛薬の副作用のうち、OIC は高頻度で発現し、かつ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。上述のとおり、本剤 0.2 mg の OIC 改善効果は、投与開始直後から認められ、がん患者、非がん性慢性疼痛患者それぞれの使用実態に即した投与期間で効果の持続性が示された。

このように、がん患者及び非がん性慢性疼痛患者それぞれのオピオイド鎮痛薬による疼痛管理上、本剤の有用性は高いと考える。

2.5.6.2.7 利便性が高い薬剤である

オピオイド鎮痛薬による治療において、副作用緩和薬は、処方が簡便で、かつ患者にとって服用しやすいことが重要と考える。

2.5.6.2.7.1 オピオイド鎮痛薬による疼痛管理に影響を与えない

OICの原因となったオピオイド鎮痛薬の種類、用量に関わらず、本剤 0.2 mg の有効性、安全性が示された (2.5.4.6 項, 2.5.5.3.3 項参照)。

オピオイド鎮痛薬の種類・投与量の変更時に、副作用緩和薬である本剤の用量調節が不要であることは、処方の簡便さにつながり、利便性が高いと考える。

2.5.6.2.7.2 緩下薬の併用に制限がない

定時緩下薬を約 85%の患者が併用していた国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) で、本剤 0.2 mg の有効性が検証された。また、定時緩下薬の併用の有無別 (前治療の有無で区分) のいずれの部分集団においても有効性が示された (2.5.4.6 項参照)。

また、スクリーニング期開始から治療期終了まで定時緩下薬を中止することとした海外の非がん性慢性疼痛患者対象検証試験 (V9231, V9232) では、本剤 0.2 mg 単剤での有効性が検証された。更に、緩下薬の併用を許容した長期投与試験 (V9235) では、BM 回数、PAC-SYM 及び PAC-QOL 全体のスコアについて、緩下薬を安定的に使用していた部分集団では、治療期 52 週にわたって有効性が確認され、緩下薬を安定的に使用していない集団でも改善傾向が示された (2.5.4.6 項参照)。

このように、緩下薬の併用に制限がないことは、治療上の選択肢を増やすことにつながると考える。

2.5.6.2.7.3 1日1回1錠投与であり、服用時刻、食事条件を設定する必要がない

食事が本剤の薬物動態に与える影響は小さく、第3相臨床試験では、服用時刻、食事条件を設定せずに実施し、本剤の有効性が示された (2.5.4.2 項, 2.5.4.5.1 項参照)。

これらの成績に基づき、本剤の申請用法・用量は、OICを有するがん患者、非がん性慢性疼痛患者のいずれの患者に対しても、服用時刻、食事条件を設定することなく、本剤 0.2 mg (0.2 mg 錠1錠) 1日1回投与とした。

本剤は副作用緩和薬であることから、オピオイド鎮痛薬による治療中の患者にとって、本剤の服薬回数及び錠数を最小限にし、服用時刻、食事条件の設定がないことは患者の負担軽減につながると考える。

2.5.6.2.7.4 腎機能障害患者、肝機能障害患者、高齢者における用量調節の必要がない

腎機能障害患者及び肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験 (V921B, V921C)、母集団薬物動態解析結果から、腎機能並びに肝機能が本剤の薬物動態へ及ぼす影響は小さいと考えられた [ただし、重度の肝機能障害患者の薬物動態に関する情報は得られていない (2.5.3.2.3 項参照)]。

また、母集団薬物動態解析の結果、高齢者（65 歳以上）と非高齢者間で、本剤の薬物動態に臨床的に意味のある差はなかった。有害事象の発現状況にも、大きな違いは認められなかった（2.5.3.2.2 項参照）。

オピオイド鎮痛薬による治療中のがん患者及び非がん性慢性疼痛患者の病態は一樣ではなく、様々な患者状態が想定される。このため、腎機能や肝機能の程度、年齢に関わらず、用量調節の必要なく本剤が使用できることの有用性は高いと考える。

2.5.6.3 リスク

2.5.6.3.1 下痢

下痢、腹痛、及び悪心の胃腸症状は本剤での発現頻度が高く、本剤の薬理作用に起因する有害事象と考えられた。また、国内のがん患者対象試験（V9222, V9236, V9237）では、重篤副作用として下痢が 2 例に発現したが、投与中止により回復した。このことから、下痢を重要な特定されたリスクと考えた（2.5.5.3.6.3 項参照）。なお、下痢は投与初期の発現が多く、2 例の重篤副作用の下痢も投与開始直後に発現した（2.5.5.3.5 項参照）。

2.5.6.3.2 オピオイド離脱症候群

本剤の薬理作用を勘案し、オピオイド離脱症候群を重要な潜在的リスクと考えた。

国内試験では、「薬剤離脱（SMQ）」に該当する有害事象は非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験（V9238）の 1 例のみであり、治験薬との因果関係は治験責任医師によって否定された。海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験（V9231, V9232, V9235）の投与 12 週後までの併合では、本剤投与中の「薬剤離脱（SMQ）」の副作用の発現頻度は 0.2 mg 併合群、プラセボ併合群のいずれにおいても低かった（2.5.5.3.6.4 項参照）。また、海外の OBD を有する非がん性慢性疼痛患者に 0.01～3 mg を単回投与した POC 試験（V9214）では、1 mg 群で高度な悪心及び胃痙攣を含む薬剤離脱症候群（PT）の副作用が 9 例中 1 例に発現した。

本剤投与によって、オピオイドの退薬症候群評価である COWS スコアでは臨床的に意味のある変化はみられなかった。

これらの結果から、臨床用量である 0.2 mg では中枢への影響はないと考えたが、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では、オピオイド離脱症候群を起こすおそれがあると考えた。

2.5.6.3.3 オピオイドの鎮痛作用の減弱

本剤の薬理作用を勘案し、オピオイドの鎮痛作用の減弱を重要な潜在的リスクと考えた。

国内のがん患者対象試験（V9222, V9236）、非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験（V9238）では、0.2 mg 群の鎮痛作用の指標である NRS のベースラインからの変化量は小さく、全体を通して臨床的に意味のある変動はみられなかった。国内のがん患者対象試験（V9222, V9236, V9237）、非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験（V9238, V9239）では 1 日あたりの定時オピオイド投与量のベースラインからの変化量も小さかった。海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験（V9231, V9232, V9235）の結果から、NRS スコアの変動及

びオピオイドの平均投与量は 0.2 mg 群とプラセボ群との間で差は認められず、本剤の鎮痛作用への影響は認められなかった。

これらの結果から、本剤のオピオイドの鎮痛作用への影響はないと考えたが (2.5.5.3.6.5 項参照)、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では、オピオイドの鎮痛作用の減弱を起こすおそれがあると考えた。

2.5.6.3.4 消化管穿孔

本剤の薬理作用及び海外で発売されている末梢性 μ オピオイド受容体拮抗薬である methylnaltrexone bromide (Relistor[®], 国内未承認) の副作用報告を勘案し、消化管穿孔を重要な潜在的风险と考えた。

本剤の国内及び海外試験で消化管穿孔 (PT) はみられなかったが、海外で末梢性 μ オピオイド受容体拮抗薬である methylnaltrexone bromide (Relistor[®], 国内未承認) 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 [30, 31]。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 [33]。詳細なメカニズムは不明であるが、消化管運動が促進することにより、消化管壁が脆弱な患者では消化管穿孔のリスクが高まるおそれがあると考えた。

2.5.6.3.5 心血管事象 (MACE)

海外で発売されている末梢性 μ オピオイド受容体拮抗薬である Alvimopan (Entereg[®], 国内未承認) の副作用報告及び米国添付文書での注意喚起 [29] を勘案し、MACE を重要な潜在的风险と考えた。

本剤の国内及び海外試験で MACE 発現頻度は低く、0.2 mg 併合群とプラセボ併合群で同程度で、本剤が MACE の発現を引き起こす明確なシグナルは検出されず、Thorough QT/QTc 試験結果も陰性であった。しかし、Alvimopan の海外試験でプラセボ投与群と比較して心筋梗塞の発現頻度が高かったことから、MACE を重要な潜在的风险と扱うこととした。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

前項に示したベネフィットとリスクから、オピオイド誘発性便秘症に対する本剤のベネフィットはリスクを上回るものであった。ベネフィット・リスク評価に基づく申請用法・用量は下記の通りとした。

2.5.6.4.1 申請する効能・効果及び用法・用量

〔申請する効能・効果〕

オピオイド誘発性便秘症

〔申請する用法・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。

〔効能・効果及び用法・用量の設定根拠〕

オピオイド誘発性便秘症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回で実施した。商用製剤0.2 mg 錠のバイオアベイラビリティは、高脂肪/高カロリー食摂取後投与により、空腹時投与と比較して $C_{\max}$ は35%減少したが、AUCに顕著な差はなかったことから、本剤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]。

0.1, 0.2, 及び0.4 mg の3用量で実施した国内のがん患者対象用量設定試験 (V9222) の結果、すべての用量群で有効性の主要評価項目 (治療期2週間での1週間あたりのSBM回数のベースラインからの変化量) でプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。副次評価項目とした治療期2週間のSBMレスポnder率では0.2 mg 群と0.1 mg 群との間及び0.4 mg 群と0.1 mg 群との間では有意差が認められたが、0.2 mg 群と0.4 mg 群と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、胃腸障害の有害事象、特に下痢の発現頻度が0.4 mg 群で高かったことから、第3相試験の用量として、0.2 mg 1用量を選択した。

国内のがん患者対象検証試験 (V9236) では、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nder率は、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 ($P < 0.0001$)。また、治療期2週間及び各週でのSBM回数、CSBM回数、いきみを伴わないSBM回数、CSBMレスポnder率、BSS 3又は4のSBM回数でも、0.2 mg 群でプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。安全性では、0.2 mg 群で5%以上に認められた有害事象は下痢 (0.2 mg 群 19.6%、プラセボ群 7.3%) のみであり、有害事象による中止率が0.2 mg 群で9.3%とプラセボ群 (1.0%) と比べ高かったものの、治験薬投与中止後にいずれも回復又は軽快した。また、下痢以外で中止の原因となる特定の有害事象はみられず、本剤の忍容性に大きな問題はなかった。

V9236 試験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PAC-SYM, PAC-QOL スコアのベースラインからの改善が認められ、12 週間投与による安全性への懸念は認められなかった。

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nder率は82.7%とがん患者での結果と類似しており、48 週間にわたりPAC-SYM, PAC-QOL スコアの改善も認められた。忍容性は概ね良好であり、長期投与による安全性への懸念は認められなかった。

また、海外においても非がん性慢性疼痛患者対象用量設定試験 (V9221 ; 0.1, 0.2, 0.4 mg, 及びプラセボ, 4 週間投与) の結果、0.2 mg を至適用量として選択した。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) で0.2 mg 群のプラセボ群に

対する優越性が検証され、長期投与試験 (V9235) で治療期 52 週間にわたって 0.2 mg での有効性が認められた。いずれの試験も、忍容性は概ね良好であった。

なお、国内のがん患者対象継続投与試験 (V9237, 12 週間投与) 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, 48 週間投与) では、本剤投与による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、定時緩下薬の中止後に、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。

以上の臨床試験成績から、本剤 0.2 mg 1 日 1 回投与により、オピオイド誘発性便秘症に対する改善効果 [自発排便回数の増加、排便の質の改善 (残便感のない自発排便回数、いきみを伴わない自発排便回数及び適切な便形状での自発排便回数の増加等)、排便症状や QOL の改善] が示され、安全性及び忍容性に大きな問題がないことが確認された。また、0.2 mg 1 日 1 回投与での長期投与時の安全性並びに有効性が示された。したがって、国内でのオピオイド誘発性便秘症に対する用法・用量は 0.2 mg 1 日 1 回投与が適切であると判断した。

2.5.6.4.2 ベネフィット・リスク評価結果を良好にするために重要となる、添付文書及びリスク管理活動の主要な内容

2.5.6.2 項、2.5.6.3 項に示すとおり、OIC に対する本剤のベネフィットはリスクを上回るものであり、本剤は OIC の新たな治療選択肢になると考える。

薬剤性便秘である OIC は、オピオイドの薬理作用により誘発される副作用である。OIC は高頻度で発現し、かつ耐性が生じにくく、オピオイド鎮痛薬の減量や種類の変更、使用中止の原因となっており、適切な疼痛管理の妨げとなっている。しかし、現行の治療は、緩下薬を用いた便秘症状への対症療法であり、OIC の原因療法ではない。更に、予防的にこれら既存の緩下薬を使用している場合でも、OIC は高頻度で発症しており、発症原因に直接作用する新たな治療法の開発が望まれている。本剤は、OIC の原因療法であり、がん患者及び非がん性慢性疼痛患者のいずれに対しても簡便な投与方法で自然な排便 (排便回数、排便の質) をもたらし、更に便秘に伴う症状や QOL を改善することが示された。また、効果の早期発現と持続性も示された。本剤で重要な特定されたリスクは下痢であり、重要な潜在的リスクはオピオイド離脱症候群、オピオイドの鎮痛作用の減弱、消化管穿孔、及び MACE である。これらのリスクは、通常のリスク最小化活動 (2.5.5.4 項に記載した添付文書による注意喚起) 及び市販直後調査を含む医薬品安全性監視活動によって管理することが可能と考える。

2.5.7 参考文献

1. Brock C, Olesen SS, Olesen AE, et al. Opioid-induced bowel dysfunction: pathophysiology and management. *Drugs* 2012; 72 (14): 1847-65.
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. Timothy JB, Sunil JP, Christine MR, et al. The prevalence, severity, and impact of opioid-induced bowel dysfunction: Results of a US and European patient survey (PROBE 1). *Pain Med* 2009; 10: 35-42.
4. 大坂巖. IV章 関連する特定の病態の治療と非薬物療法. 2. 便秘. In: 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.
<http://www.jspm.ne.jp/guidelines/gastro/2011/pdf/gastro02.pdf>. Accessed February 26, 2016.
5. 余宮きのみ, 森田達也. 用語の定義と概念. 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. P12-5.
6. Rome Foundation. Appendix A: Rome III Diagnostic Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders. Rome Foundation Web site. 2006.
http://www.romecriteria.org/assets/pdf/19_RomeIII_apA_885-898.pdf. Accessed February 26, 2016.
7. 神谷武, 鹿野美千子, 城卓志. 便秘症へのアプローチ. 便秘症に対する薬物療法. *Medicina* 2012 ; 49 (2): 279-81.
8. Droney J, Ross J, Gretton S, et al. Constipation in cancer patients on morphine. *Support Care Cancer* 2008; 16 (5): 453-9.
9. 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.
10. 厚生労働省医薬食品局 監視指導・麻薬対策課. 3. 医療用麻薬の使用法, 6) 副作用と対策. In: 医療用麻薬適正使用ガイダンス～がん疼痛治療における医療用麻薬の使用と管理のガイダンス～2012 年 3 月. P42-4.
http://www.mhlw.go.jp/bunya/iyakuhin/yakubuturanyou/dl/2012iryo_tekisei_guide_042.pdf. Accessed February 26, 2016.
11. EMA/CHMP/336243/2013 CHMP. Guideline on the evaluation of medicinal products for the treatment of chronic constipation (including opioid induced constipation) and for bowel cleansing. June 2015.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/09/WC500193391.pdf. Accessed February 26, 2016.
12. 公益財団法人 がん研究振興財団. 14. 医療用麻薬消費量. In: がんの統計 '14. P100-1.
http://ganjoho.jp/data/reg_stat/statistics/brochure/2014/cancer_statistics_2014_date_J.pdf. Accessed February 26, 2016.

13. Hjalte F, Berggren AC, Bergendahl H, et al. The direct and indirect costs of opioid-induced constipation. *J Pain Symptom Manage* 2010; 40 (5): 696-703.
14. Candrilli SD, Davis KL, Iyer S. Impact of constipation on opioid use patterns, health care resource utilization, and costs in cancer patients on opioid therapy. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2009; 23 (3): 231-41.
15. 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.
16. 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.
17. Clemens KE, Klaschik E. Management of constipation in palliative care patients. *Curr Opin Support Palliat Care* 2008; 2 (1): 22-7.
18. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol* 2012; 13:e58-68.
19. Swarm RA, Abernethy AP. Adult Cancer Pain. In: National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *Clinical Practice Guidelines in Oncology* 2013; 11(8), p.992-1022. .
20. 有賀悦子. 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. In: 小川節郎. *ペインクリニック* 2010 ; 31 (別冊春号), p.73-82.
21. Ishihara M, Ikese H, Matsunaga H, et al. A multi-institutional study analyzing effect of prophylactic medication for prevention of opioid-induced gastrointestinal dysfunction. *Clin J Pain* 2012; 28 (5): 373-81.
22. Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, et al, ESMO Guidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl 7): vii139-54.
23. 加藤公敏, 水野滋章, 森山光彦. 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. *Medicina* 2012; 49: 275-7.
24. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 920-4.
25. 新診断基準 Rome 3 ; Rome 2 から Rome 3 へ. In: 佐々木大輔. *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.
26. Slappendel R, Simpson K, Dubois D, et al. Validation of the PAC-SYM questionnaire for opioid-induced constipation in patients with chronic low back pain. *Eur J Pain* 2006; 10 (3): 209-17.
27. Marquis P, De La LC, Dubois D, et al. Development and validation of the Patient Assessment of Constipation Quality of Life questionnaire. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 540-51.
28. Koch GG, Carr GJ, Amara IA, et al. 13 Categorical data analysis, 3 Univariate methods for response variables. In: Berry DA, editor. *Statistical Methodology in the Pharmaceutical Sciences*. New York: Marcel Dekker; 1990; 413-452.

29. PRESCRIBING INFORMATION in the US. ENTEREG[®]. Revised 08/2015.
http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/e/entereg/entereg_pi.pdf. Accessed February 26, 2016.
30. Mackey AC, Green L, Greene P, et al. Methylnaltrexone and gastrointestinal perforation. J Pain Symptom Manage 2010; 40 (1): e1-3.
31. PRESCRIBING INFORMATION in the US. RELISTOR[®]. Revised 09/2014.
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/021964s0101bl.pdf. Accessed February 26, 2016.
32. Summary of product characteristics. Moventig[®]. First published 12/2014.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002810/WC500179078.pdf. Accessed February 26, 2016.
33. 医療用医薬品添付文書. ラキシベロン[®]内用液 0.75%. 2016 年 10 月改訂.