2.7.6.3 第 1 相単回投与試験 (V9211)

[添付資料 5.3.3.1-01]

2.7.6.3.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.3-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.3-2 に示す.

表 2.7.6.3-1 試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	[redacted]24V9211
目的	プラセボ対照無作為化二重盲検法により，日本人健康成人男性を対象として，naldemedine を単回経口投与したときの安全性，忍容性及び薬物動態の検討.
治験デザイン	単一施設，無作為化，プラセボ対照，二重盲検
対象疾患及び主要な組み入れ基準	1. 対象 日本人健康成人男性 2. 選択基準 1) スクリーニング実施前に自由意思による治験参加の同意を本人から文書で取得できる者 2) 年齢：20 歳以上 40 歳未満 (同意取得時) 3) スクリーニング検査において健康であると判断された日本人男性志願者 4) 体重：50 kg 以上 80 kg 以下，かつ，BMI「体重 (kg) /{身長 (m)}^{2}」が 18.5 以上 25.0 未満の者 3. 除外基準 1) スクリーニング実施前 3 日以内又は入院前 1 週間以内に，薬剤 (処方薬，市販薬，漢方薬及びサプリメント・ビタミン剤等) を使用した者 2) スクリーニング実施 2 週間前から入院までに，オピオイドを含有する薬剤 (コデインなどの鎮咳薬等) を使用した者 3) スクリーニング実施 4 週間前から入院までに，チトクローム P450 による薬物代謝系に対する阻害剤 (イトラコナゾール等) 又は誘導剤 (リファンピシン等) として知られる薬剤を服用した者 4) スクリーニング実施 24 週間前から入院までに，喫煙又はニコチンを含有する禁煙補助剤を摂取した者 5) 臥位での安静時の収縮期血圧が 140 mmHg 以上又は 90 mmHg 未満の者，拡張期血圧が 90 mmHg 以上又は 40 mmHg 未満の者，及び，脈拍数が 90 回/分以上又は 40 回/分未満の者 6) 立位での血圧が臥位での血圧と比較して，収縮期血圧で 20 mmHg 以上あるいは拡張期血圧で 10 mmHg 以上低い者，及び起立性低血圧の診断を受けたことがある者 7) 心電図検査で異常所見があり，治験責任 (分担) 医師が，本治験の被験者として不適当と判断した者 8) 薬物治療又はその他の治療 (食事制限や理学的治療等) を必要とする慢性疾患を有する者 9) 慢性的な便通異常 (慢性便秘，慢性下痢，過敏性腸症候群等) の診断を受けたことがある者 10) 薬剤に起因すると考えられる過敏症又は重篤な副作用の既往を有する者 11) アレルギー症状又はその既往を有する者 (食物アレルギーを含む．ただし，現時点で症状のない花粉症を除く) 12) アルコール依存又は薬物依存の既往を有する者 13) 尿中乱用薬物スクリーニング検査が陽性の者 14) 肝機能障害，あるいはその既往を有する者 15) 神経，胃腸，腎臓，循環器，精神，呼吸器，代謝，内分泌，血液の疾患，その他臨床上重要な疾患，又はそれらの既往を有する者で，治験責任 (分担) 医師が，本治験の被験者として不適当と判断した者 16) 胃，迷走神経，腸の切除等の手術歴のある者 (虫垂切除を除く)

	17) スクリーニング実施前 12 週間以内に 400 mL，又は 4 週間以内に 200 mL を超える供血を行った者，又はスクリーニングから入院までに採血・供血を行った者 18) 入院前 16 週間以内に他の治験薬の投与を受けた者 19) 本治験実施計画書の「被験者の管理」の各項目を遵守できない者 20) 梅毒血清反応，HBs 抗原，HCV 抗体，HIV 抗原・抗体のいずれかの反応が陽性の者 21) その他，治験責任 (分担) 医師が本治験への参加を不適当と判断した者
目標症例数	目標被験者数：56 例 登録被験者数：56 例 投与被験者数：naldemedine 投与群 42 例，プラセボ投与群 14 例 薬物動態評価対象例数 42 例 (naldemedine 投与群) 安全性評価対象例数 56 例 (naldemedine 投与群 42 例，プラセボ投与群 14 例)
使用薬剤	0.1 mg 投与群～30 mg 投与群：溶液，100 mg 投与群：懸濁剤 (以降，まとめて「溶液製剤」と記載)
投与方法	Naldemedine の 0.1～100 mg 又はプラセボを空腹時に単回経口投与
投与期間	1 回 (単回投与)
評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 薬物動態の評価 Naldemedine 及びその代謝物 (nor-naldemedine，naldemedine 3-G，naldemedine 6-G) 及びベンズアミジン) の薬物動態学的パラメータ [C_{max} (ng/mL)，T_{max} (hr)，$t_{1/2,z}$ (hr)，AUC (ng· hr/mL)，CL/F (L/hr)，MR_{AUC} (naldemedine の $AUC_{0\text{-}inf}$ に対する代謝物の $AUC_{0\text{-}inf}$ のモル比)] 及び尿中排泄率 (Ur) を各投与量群間で比較した． 1) 本剤投与直前及び投与 0.25，0.5，1，1.5，2，2.5，3，3.5，4，4.5，5，6，8，10，12，24，32 時間後の血漿中 naldemedine 未変化体及び代謝物濃度 2) 本剤投与直前，投与後 0～6 時間，6～12 時間，12～24 時間の尿中 naldemedine 未変化体及び代謝物濃度 2. 安全性の評価 本剤の投与前と投与終了時 (又は中止時あるいは投与期間中) における自覚症状及び他覚所見を観察し，臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査) を行い，有害事象発現の有無を評価した．また，バイタルサイン (臥位血圧・立位血圧，脈拍数，呼吸数，体温) 及び心電図検査を行い，投与前後の変化を検討した．有害事象の重症度は，軽度，中等度，及び高度の 3 段階，因果関係は，「明らかに関連あり」，「おそらく関連あり」，「関連あるかもしれない」，及び「関連なし」の 4 段階で判定した．治験薬との因果関係が「関連なし」以外に判定された有害事象を，副作用として取り扱った．
統計解析方法	1. 薬物動態の解析 血漿中及び尿中薬物濃度測定値から，用量群ごとに naldemedine 及び代謝物の薬物動態パラメータ[C_{max} (ng/mL)，T_{max} (hr)，$t_{1/2,z}$ (hr)，AUC (ng· hr/mL)，CL/F (L/hr) 及び MR_{AUC}] 及び Ur (%) を算出した．更に，得られた naldemedine の各種薬物動態パラメータについて用量依存性を検討した． 2. 安全性の解析 有害事象を MedDRA (バージョン 11.1) に読み替え，器官別大分類 (system organ class) 及び基本語 (preferred term) 別に集計した．有害事象及び副作用の発現率，重症度，重篤区分，治験薬以外の処置，転帰，治験薬との因果関係について各カテゴリー別の件数を集計した．また，バイタルサイン (臥位血圧・立位血圧，脈拍数，呼吸数，体温) 及び心電図検査を経時的に実施し，各用量群別及び測定時点別に要約統計量を算出するとともに，経時推移プロットを作成した．血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査のうち，定量値として観察される各検査項目について，各用量群別及び測定時点別に要約統計量を算出し，基準値に基づいて 3 つのカテゴリーに分類して症例頻度を計数した．尿検査のうち，定性値として観察される各検査項目については，各用量群別及び測定時点別にカテゴリー頻度を計数した．
実施地域及び施設数	日本，1 医療機関
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

表 2.7.6.3-2　観察・検査項目及び実施時期

	スクリーニング時	入院期間						事後検査
		入院日 (投与前日)	Day 1 (投与直前)	Day 1 (投与時)	Day 1 (投与後)	Day 2 (投与 24hr 後)	Day 2 (退院時)	Day 5
説明・同意取得	●							
背景因子	●	●						
選択･除外基準確認	●	●						
割付け			●					
服薬				●				
自覚症状･他覚所見	●	●	●		●[a]	●	●	●
有害事象				←	—	—	—	→
免疫学的検査	●							
尿中乱用薬物スクリーニング	●	●						
バイタルサイン	●	●	●		●[b]	●[c]		●[c]
血液学的検査	●	●	●			●		●
血液生化学的検査	●	●	●			●		●
血液凝固系検査	●							
尿検査	●	●	●			●		●
心電図検査	●	●	●		●[d]	●		●
血漿中薬物濃度測定用検体採取			●		●[e]	●[e]	●[e]	
尿中薬物濃度測定用検体採取 [f]			●	←	—	→		

[a]　Day 1 投与後の自覚症状及び他覚所見は，投与 1，2，4，8，12 時間後
[b]　Day 1 投与後のバイタルサインは，投与 1，2，4，6，12 時間後 (ただし，立位血圧は投与 1，2 時間後のみ)
[c]　立位血圧は測定不要
[d]　Day 1 投与後の心電図検査は，投与 1，2，4，6，8 時間後
[e]　薬物濃度測定用採血は，投与 0.25，0.5，1，1.5，2，2.5，3，3.5，4，4.5，5，6，8，10，12，24，32 時間後
[f]　薬物濃度測定用採尿のうち，投与 0～6 時間後，6～12 時間後，12～24 時間後は蓄尿

[出典：添付資料 5.3.3.1-01　表 9.5-1]

2.7.6.3.2 試験成績

2.7.6.3.2.1 被験者の内訳及び特性

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.3-3 に示す．治験に組み入れられた被験者数は，各 Step 8 例 (実薬投与群 6 例，プラセボ群 2 例) であり，計 56 例 (naldemedine 投与群 42 例，プラセボ群 14 例) であった．無作為割付けされた 56 例全例に治験薬が投与され，いずれも治験を完了した．

薬物動態解析対象例は，naldemedine 0.1～100 mg (Step 1～Step 7) が投与された 42 例 (各用量群 6 例) 全例とした．安全性解析対象は治験薬が投与された 56 例全例とした [naldemedine 投与群 42 例 (各用量群 6 例)，プラセボ群 14 例]．

表 2.7.6.3-3　被験者の内訳

Step	投与量	用量群別の投与例数		
		Naldemedine	プラセボ	合計
1	0.1 mg	6	2	8
2	0.3 mg	6	2	8
3	1 mg	6	2	8
4	3 mg	6	2	8
5	10 mg	6	2	8
6	30 mg	6	2	8
7	100 mg	6	2	8
合計		42	14	56

[出典：添付資料 5.3.3.1-01　表 10.1-1]

(2) 被験者特性

被験者背景を表 2.7.6.3-4 に示す．薬物動態解析対象である naldemedine 投与群全例の被験者背景 [平均値 (範囲)] は，年齢 25.0 歳 (20～39 歳)，身長 170.38 cm (160.6～182.8 cm)，体重 62.37 kg (51.3～75.8 kg)，BMI 21.45 (18.7～24.9) であり，各用量群の被験者背景に顕著な偏りはなかった．プラセボ群の被験者背景 [平均値 (範囲)] は，年齢 23.8 歳 (20～34 歳)，身長 171.84 cm (163.0～180.6 cm)，体重 61.20 kg (52.2～77.3 kg)，BMI 20.70 (18.8～23.7) であり，naldemedine の各用量群の被験者背景 (平均値) との間に顕著な差はなかった．

表 2.7.6.3-4　被験者背景 (全被験者)

投与群		Naldemedine								プラセボ	全被験者
		0.1 mg	0.3 mg	1 mg	3 mg	10 mg	30 mg	100 mg	計		
解析対象例数		6	6	6	6	6	6	6	42	14	56
年齢 (歳)	例数	6	6	6	6	6	6	6	42	14	56
	平均値	26.5	24.8	24.5	27.8	24.7	24.7	21.8	25.0	23.8	24.7
	標準偏差	5.3	2.1	1.6	8.1	3.5	2.6	1.6	4.3	3.8	4.1
	最小値	23	23	22	20	21	22	20	20	20	20
	中央値	25.0	24.0	24.5	24.5	23.5	24.0	22.0	24.0	23.0	23.0
	最大値	37	28	27	39	31	29	24	39	34	39
身長 (cm)	例数	6	6	6	6	6	6	6	42	14	56
	平均値	170.80	172.60	170.40	169.80	175.05	166.07	167.95	170.38	171.84	170.75
	標準偏差	4.37	4.00	4.41	5.87	4.17	4.55	6.21	5.27	5.15	5.23

投与群		Naldemedine								プラセボ	全被験者
		0.1 mg	0.3 mg	1 mg	3 mg	10 mg	30 mg	100 mg	計		
	最小値	164.2	166.4	165.0	162.0	170.7	160.6	160.7	160.6	163.0	160.6
	中央値	171.00	172.75	170.85	170.50	174.30	165.95	167.50	170.85	172.25	171.65
	最大値	177.1	178.5	174.6	179.0	182.8	172.8	176.6	182.8	180.6	182.8
体重 (kg)	例数	6	6	6	6	6	6	6	42	14	56
	平均値	64.22	64.48	65.47	61.92	66.23	56.77	57.50	62.37	61.20	62.08
	標準偏差	6.35	7.26	4.49	8.24	4.10	4.45	4.83	6.50	6.32	6.42
	最小値	55.8	58.6	57.1	51.3	58.8	51.6	52.3	51.3	52.2	51.3
	中央値	65.15	61.40	66.15	63.35	67.65	56.30	56.65	63.35	61.35	61.70
	最大値	71.8	75.8	69.9	73.8	69.6	62.8	65.0	75.8	77.3	77.3
BMI (kg/m^2)	例数	6	6	6	6	6	6	6	42	14	56
	平均値	21.95	21.62	22.60	21.35	21.67	20.58	20.37	21.45	20.70	21.26
	標準偏差	1.28	1.85	2.15	1.44	1.85	1.49	0.96	1.66	1.61	1.67
	最小値	20.1	19.6	18.7	19.5	19.3	18.8	19.0	18.7	18.8	18.7
	中央値	22.30	21.35	22.95	21.75	22.40	20.70	20.30	21.50	19.95	21.15
	最大値	23.4	24.9	24.8	23.0	23.9	22.8	21.9	24.9	23.7	24.9

[出典：添付資料 5.3.3.1-01　表 11.2-1]

2.7.6.3.2.2 薬物動態

(1) Naldemedine の薬物動態

各用量群の naldemedine の薬物動態パラメータを表 2.7.6.3-5 に，平均血漿中濃度時間推移を図 2.7.6.3-1 に示す. C_{max} の幾何平均値は 1.98～2510 ng/mL, $AUC_{0\text{-}last}$ の幾何平均値は 10.99～13270 ng·hr/mL，$AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値は 11.60～13410 ng·hr/mL であった．C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は，0.1～100 mg の範囲でほぼ用量に比例して増大することが確認された．T_{max} の中央値は 0.50 時間であり，用量にかかわらず同程度の値であった. $t_{1/2,z}$ 及びみかけの全身クリアランス (CL/F) の幾何平均値は，0.1～100 mg の範囲でそれぞれ 5.15～9.24 時間及び 7.46～9.35 L/hr であった.

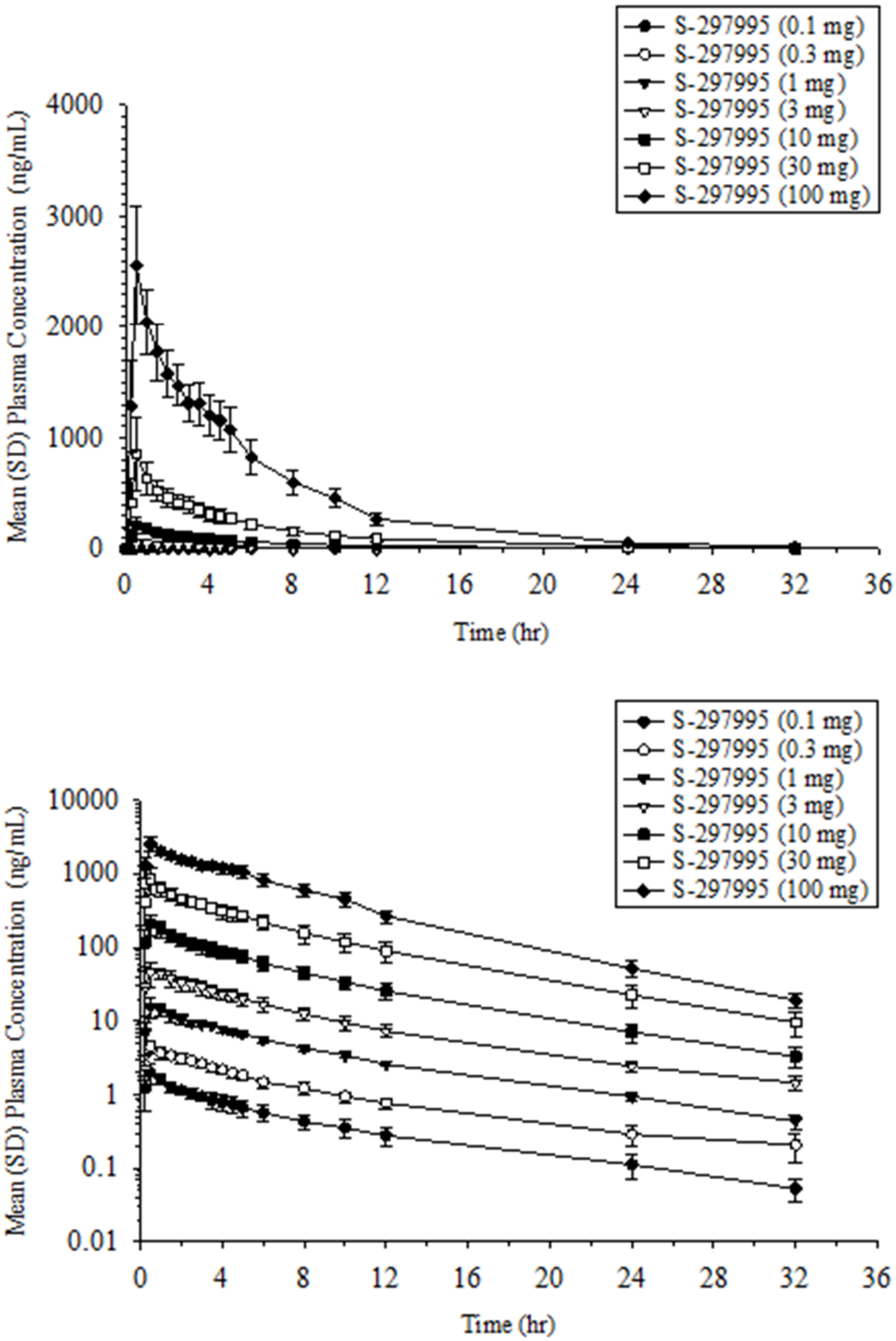
表 2.7.6.3-5　Naldemedine 空腹時単回経口投与後の naldemedine の薬物動態パラメータ

投与量	例数	C_{max} [a] (ng/mL)	T_{max} [b] (hr)	$AUC_{0\text{-}last}$ [a] (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ [a] (ng·hr/mL)	$t_{1/2,z}$ [a] (hr)	CL/F [a] (L/hr)	Ur [a] (%)
0.1 mg	6	1.98 (30.9)	0.50 (0.50, 1.0)	10.99 (24.6)	11.60 (25.4)	8.30 (9.8)	8.62 (25.4)	15.9 (29.2)
0.3 mg	6	4.47 (19.3)	0.50 (0.25, 0.50)	29.68 (13.0)	32.53 (16.5)	9.24 (20.4)	9.22 (16.5)	17.8 (10.7)
1 mg	6	16.2 (23.0)	0.50 (0.50, 1.0)	102.9 (8.0)	107.7 (7.9)	7.56 (10.9)	9.28 (7.9)	18.3 (24.2)
3 mg	6	52.2 (14.3)	0.50 (0.25, 1.5)	303.2 (16.0)	320.8 (15.3)	8.13 (14.6)	9.35 (15.3)	23.1 (8.9)
10 mg	6	217 (26.3)	0.50 (0.50, 1.0)	1104 (17.7)	1135 (17.9)	6.62 (6.8)	8.81 (17.9)	20.3 (15.9)
30 mg	6	822 (39.8)	0.50 (0.50, 1.0)	3887 (24.3)	3969 (24.6)	6.10 (5.2)	7.56 (24.6)	18.9 (40.3)
100 mg	6	2510 (23.7)	0.50 (0.50, 0.50)	13270 (16.0)	13410 (16.0)	5.15 (3.9)	7.46 (16.0)	20.5 (21.8)

Ur：各投与量に対する尿中排泄率
[a]　幾何平均値 (%変動係数)
[b]　中央値 (最小値～最大値)

[出典：添付資料 5.3.3.1-01　表 11.4-1]

図 2.7.6.3-1 Naldemedine 空腹時単回経口投与後の naldemedine の血漿中濃度時間推移 (平均値 ± 標準偏差)



(上段：通常軸，下段：片対数軸)
(平均値 ± 標準偏差，0-32 hr，n=6)

[出典：添付資料 5.3.3.1-01 図 11.4-1，薬物動態試験報告書 Figure 2-1]

(2) Naldemedine 代謝物の薬物動態

Nor-naldemedine (naldemedine の主要代謝物) の $AUC_{0\text{-}inf}$ の naldemedine の $AUC_{0\text{-}inf}$ に対する分子量で換算した比 (MR_{AUC}) の幾何平均値は，0.1～100 mg の範囲で 0.201～0.286 であった．その他の代謝物である naldemedine 3-G 及び naldemedine 6-G の MR_{AUC} の幾何平均値はそれぞれ 3%以下及び 1%以下であった．ベンズアミジンの血漿中濃度のほとんどは，0.1～10 mg の範囲で定量下限 (0.3 ng/mL) 未満であった．また，ベンズアミジンの $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び MR_{AUC} は，消失相のデータが不十分であったため算出できなかった．Naldemedine に対するベンズアミジンの $AUC_{0\text{-}last}$ の幾何平均値の比は，30 及び 100 mg 投与時に 1%以下であった．

(3) 尿中排泄率

Naldemedine の尿中排泄率の幾何平均値は 0.1～100 mg の範囲で 15.9%～23.1%，ベンズアミジンは 0.3～100 mg の範囲で 7.37%～12.7%であった．Nor-naldemedine，naldemedine 3-G 及び naldemedine 6-G ではいずれも 1%以下であった．

(4) 代謝物探索

Naldemedine 100 mg 単回経口投与時の血漿及び尿試料を用いて，代謝物について検討した．血漿中の代謝物として，nor-naldemedine, naldemedine 3-G, naldemedine 6-G 及びベンズアミジンが検出された．更に，naldemedine-(7*S*)-7-hydroxide 及び naldemedine-カルボン酸体が検出されたが，その曝露は naldemedine に比べて極めて低いことが示唆された．血漿中に検出されたこれらの代謝物は，すべて尿中にも検出された．

2.7.6.3.2.3 安全性

(1) 有害事象

発現した有害事象 (例数/件数) を表 2.7.6.3-6 に示す．本治験では，有害事象は naldemedine 投与群で 42 例中 9 例 (21.4%) に 9 件，プラセボ群では 14 例中 2 例 (14.3%) に 3 件発現した．

投与量別では，0.1，3，10 及び 100 mg で各々6 例中 2 例 (33.3%) に 2 件，30mg 群で 6 例中 1 例 (16.7%) に 1 件発現した．用量の増加に伴い，有害事象の発現例数が増加する傾向はみられなかった．

Naldemedine 投与群に発現した有害事象は，下痢が 4 件 (0.1，10，30 及び 100mg 群で各 1 件)，腹痛が 2 件 (10 及び 100 mg 群で各 1 件)，腹部不快感が 1 件 (0.1 mg 群)，鼻咽頭炎が 1 件 (3 mg 群) 及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 1 件 (3 mg 群) であった．発現した有害事象はいずれも軽度であり，すべて無処置で回復した．なお，プラセボ群に発現した有害事象は，起立性低血圧，不快気分，血中カリウム減少が各 1 件であった．

治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (副作用) は naldemedine 投与群では 42 例中 7 例 (16.7%) に 7 件，プラセボ群では 14 例中 1 例 (7.1%) に 2 件に発現した．Naldemedine 投与群に発現した副作用は，下痢が 4 件 (0.1，10，30 及び 100mg 群で各 1 件)，腹痛が 2 件 (10 及び 100 mg 群で各 1 件) 及び腹部不快感が 1 件 (0.1 mg 群) であった．

下痢，腹痛及び腹部不快感については，本剤の薬理作用により発現した可能性は否定できな

いが，naldemedine の用量増加に伴い発現頻度の上昇や症状が悪化する傾向はみられなかった．

表 2.7.6.3-6　第 1 相単回投与試験の有害事象及び副作用発現状況

投与群	Naldemedine								プラセボ
	0.1 mg	0.3 mg	1 mg	3 mg	10 mg	30 mg	100 mg	合計	
安全性解析対象	6	6	6	6	6	6	6	42	14
有害事象発現例数	2	0	0	2	2	1	2	9	2
有害事象発現件数	2	0	0	2	2	1	2	9	3
有害事象発現率 (%)	33.3	0	0	33.3	33.3	16.7	33.3	21.4	14.3
器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)									
胃腸障害									
下痢	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	4 (4)	0 (0)
	16.7%	0.0%	0.0%	0.0%	16.7%	16.7%	16.7%	9.5%	0.0%
腹痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	2 (2)	0 (0)
	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	16.7%	0.0%	16.7%	4.8%	0.0%
腹部不快感	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
	16.7%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	2.4%	0.0%
感染症および寄生虫症									
鼻咽頭炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
	0.0%	0.0%	0.0%	16.7%	0.0%	0.0%	0.0%	2.4%	0.0%
臨床検査									
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
	0.0%	0.0%	0.0%	16.7%	0.0%	0.0%	0.0%	2.4%	0.0%
血中カリウム減少	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	7.1%
精神障害									
不快気分	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	7.1%
血管障害									
起立性低血圧	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	7.1%
副作用発現例数	2	0	0	0	2	1	2	7	1
副作用発現件数	2	0	0	0	2	1	2	7	2
副作用発現率 (%)	33.3	0	0	0	33.3	16.7	33.3	16.7	7.1
器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)									
胃腸障害									
下痢	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	4 (4)	0 (0)
	16.7%	0.0%	0.0%	0.0%	16.7%	16.7%	16.7%	9.5%	0.0%
腹痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	2 (2)	0 (0)
	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	16.7%	0.0%	16.7%	4.8%	0.0%
腹部不快感	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
	16.7%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	2.4%	0.0%
精神障害									
不快気分	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	7.1%
血管障害									
起立性低血圧	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	7.1%

上段に例数 (件数)，下段に発現率を示す．

MedDRA/J ver.11.1

[出典：添付資料 5.3.3.1-01　表 12.2-4 及び表 12.2-5]

(2) 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡，重篤な有害事象は発現しなかった.

(3) 重要な有害事象

他の重要な有害事象 (重篤な有害事象を除く，高度な有害事象又は処置を必要とした有害事象) は発現しなかった.

(4) 臨床検査

Naldemedine 投与群の臨床検査値異常変動は, 3 mg 群で発現した血中クレアチンホスホキナーゼ増加のみで，処置を要することなく回復し軽度と判定された．各臨床検査値の推移を投与群別にみると，naldemedine 各用量群とプラセボ群で同様の推移を示した．臨床検査値に重要な変動はみられなかった.

(5) バイタルサイン及び心電図

いずれの測定時点でも，naldemedine の各用量群の平均値は投与前から大きく変動することはなく，プラセボ群と同様に推移した．また，バイタルサイン及び心電図検査で異常所見は認められなかった.

2.7.6.3.3 結論

Naldemedine の溶液製剤 0.1，0.3，1，3，10，30 及び 100 mg を空腹時に単回経口投与した時, naldemedine の C_{max} 及び AUC は 0.1～100 mg の範囲でほぼ用量に比例して増大した. Naldemedine の主要代謝物は nor-naldemedine であり，nor-naldemedine の naldemedine に対する MR_{AUC} は，0.1～100 mg の範囲で 0.201～0.286 であった．安全性及び忍容性は良好であることが確認された.

2.7.6.4 第 1 相反復投与試験 (V9213)

[添付資料 5.3.3.1-02]

2.7.6.4.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.4-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.4-2 に示す.

表 2.7.6.4-1 試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	■17V9213
目的	プラセボ対照無作為化二重盲検法により，健康成人男性を対象とした naldemedine 反復経口投与時の安全性，忍容性及び薬物動態を検討.
治験デザイン	単一施設，無作為化，プラセボ対照，二重盲検
対象疾患及び主要な組み入れ基準	1. 対象 日本人健康成人男性 2. 選択基準 1) スクリーニング実施前に自由意思による治験参加の同意を本人から文書で取得できる者 2) 年齢：20 歳以上 40 歳未満 (同意取得時) 3) スクリーニング検査において健康であると判断された日本人男性志願者 4) 体重：50 kg 以上 80 kg 以下，かつ，BMI「体重 (kg) /[身長 (m)]^2」が 18.5 以上 25.0 未満の者 3. 除外基準 1) スクリーニング実施前 3 日以内又は入院前 1 週間以内に，薬剤 (処方薬，市販薬，漢方薬及びサプリメント・ビタミン剤等) を使用した者 2) スクリーニング実施 2 週間前から入院までに，オピオイドを含有する薬剤 (コデインなどの鎮咳薬等) を使用した者 3) スクリーニング実施 4 週間前から入院までに，チトクローム P450 による薬物代謝系に対する阻害剤 (イトラコナゾール等) 又は誘導剤 (リファンピシン等) として知られる薬剤を服用した者 4) スクリーニング実施 24 週間前から入院までに，喫煙した者又はニコチンを含有する禁煙補助剤を使用した者 5) 臥位での安静時の収縮期血圧が 140 mmHg 以上又は 90 mmHg 未満の者，拡張期血圧が 90 mmHg 以上又は 40 mmHg 未満の者，及び，脈拍数が 90 回/分以上又は 40 回/分未満の者 6) 立位での血圧が臥位での血圧と比較して，収縮期血圧で 20 mmHg 以上あるいは拡張期血圧で 10 mmHg 以上低い者，及び起立性低血圧の診断を受けたことがある者 7) 心電図検査で異常所見があり，治験責任 (分担) 医師が，本治験の被験者として不適当と判断した者 8) 薬物治療又はその他の治療 (食事制限や理学的治療等) を必要とする慢性疾患を有する者 9) 慢性的な便通異常 (慢性便秘，慢性下痢，過敏性腸症候群等) の診断を受けたことがある者 10) 薬剤に起因すると考えられる過敏症又は重篤な副作用の既往を有する者 11) アレルギー症状又はその既往を有する者 (食物アレルギーを含む．ただし，現時点で症状のない花粉症を除く) 12) アルコール依存又は薬物依存の既往を有する者 13) 尿中乱用薬物スクリーニング検査が陽性の者 14) 肝機能障害，あるいはその既往を有する者 15) 神経，胃腸，腎臓，循環器，精神，呼吸器，代謝，内分泌，血液の疾患，その他臨床上重要な疾患，又はそれらの既往を有する者で，治験責任 (分担) 医師が，本治験の被験者として不適当と判断した者 16) 胃，迷走神経，腸の切除等の手術歴のある者 (虫垂切除を除く)

	17) スクリーニング実施前 12 週間以内に 400 mL，又は 4 週間以内に 200 mL を超える供血を行った者，又はスクリーニングから入院までに採血・供血を行った者 18) 入院前 16 週間以内に他の治験薬の投与を受けた者 19) 本治験実施計画書の「被験者の管理」の各項目を遵守できない者 20) 梅毒血清反応，HBs 抗原，HCV 抗体，HIV 抗原・抗体のいずれかの反応が陽性の者 21) 過去に S-297995 を投与されたことのある者 22) その他，治験責任 (分担) 医師が本治験への参加を不適当と判断した者
目標症例数	目標被験者数：36 例 登録被験者数：36 例 投与被験者数：naldemedine 投与群 27 例，プラセボ投与群 9 例 薬物動態評価対象例数 27 例 (naldemedine 投与群) 安全性評価対象例数 36 例 (naldemedine 投与群 27 例，プラセボ投与群 9 例)
使用薬剤	3 mg 群：1 mg 錠 10 mg 群及び 30 mg 群：10 mg 錠
投与方法	Naldemedine の 3～30 mg 又はプラセボを空腹時に 1 日 1 回反復経口投与
投与期間	10 日間
評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 薬物動態の評価 Naldemedine 及びその代謝物 (nor-naldemedine，naldemedine 3-G，naldemedine 6-G，naldemedine-carboxylic acid 及びベンズアミジン) の薬物動態学的パラメータ [C_{max} (ng/mL)，T_{max} (hr)，$t_{1/2,z}$ (hr)，AUC (ng· hr/mL)，平均血漿中滞留時間 ($MRT_{0\text{-}inf}$)，naldemedine の $AUC_{0\text{-}\tau}$ に対する代謝物の $AUC_{0\text{-}\tau}$ のモルで換算した比率 (MR_{AUC})] 及び尿中排泄率 (Ur) を各投与量群間で比較した． 1) Day 1 及び Day 10 は本剤投与直前及び投与 0.25，0.5，0.75，1，1.5，2，2.5，3，4，5，6，8，10，12 時間，Day 2～Day 9 は投与直前，Day 11 以降は最終投与後 24，36，48，72，96，120，144，168 時間後の血漿中 naldemedine 未変化体及び代謝物濃度 2) Day 1 及び Day 2 は本剤投与直前，投与後 0～12 時間，12～24 時間，Day 10 及び Day 11 は最終投与後 0～12 時間，12～24 時間の尿中 naldemedine 未変化体及び代謝物濃度 2. 安全性の評価 本剤の投与前と投与終了時 (又は中止時あるいは投与期間中) における自覚症状及び他覚所見を観察し，臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査，内分泌学的検査，尿検査) を行い，有害事象発現の有無を評価した．また，バイタルサイン (臥位血圧・立位血圧，脈拍数，呼吸数，体温) 及び心電図検査を行い，投与前後の変化を検討した．有害事象の重症度は，軽度，中等度，及び高度の 3 段階，因果関係は，「明らかに関連あり」，「おそらく関連あり」，「関連あるかもしれない」，及び「関連なし」の 4 段階で判定した．治験薬との因果関係が「関連なし」以外に判定された有害事象を，副作用として取り扱った．
統計解析方法	1. 薬物動態の解析 血漿中及び尿中薬物濃度測定値から，用量群ごとに naldemedine 及び代謝物の薬物動態パラメータ [C_{max} (ng/mL)，T_{max} (hr)，$t_{1/2,z}$ (hr)，AUC (ng· hr/mL)，$MRT_{0\text{-}inf}$ (hr)，MR_{AUC}，R_{Cmax}，R_{AUC}] 及び Ur (%) を算出した．更に，得られた naldemedine の各種薬物動態パラメータについて用量依存性を検討した． 2. 安全性の解析 有害事象を MedDRA (バージョン 12.0) に読み替え，器官別大分類 (system organ class) 及び基本語 (preferred term) 別に集計した．有害事象及び副作用の発現率，重症度，重篤区分，治験薬以外の処置，転帰，治験薬との因果関係について各カテゴリー別の件数を集計した．また，バイタルサイン (臥位血圧・立位血圧，脈拍数，呼吸数，体温) 及び心電図検査を経時的に実施し，各用量群別及び測定時点別に要約統計量を算出するとともに，経時推移プロットを作成した．血液学的検査，血液生化学的検査，内分泌学的検査，尿検査のうち，定量値として観察される各検査項目について，各用量群別及び測定時点別に要約統計量を算出し，基準値に基づいて 3 つのカテゴリーに分類して症例頻度を計数した．尿検査のうち，定性値として観察される各検査項目については，各用量群別及び測定時点別にカテゴリー頻度を計数した．
実施地域及び施設数	日本，1 医療機関
治験期間	20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月

表 2.7.6.4-2　観察・検査項目及び実施時期

	スクリーニング時	入院期間												
		投与前日	反復投与 (10 日間)								投与後観察			
Day	～-2	0	1	2，3	4	5，6	7	8	9	10	11	12	13-16	17
説明・同意取得	●													
背景因子の調査	●	●												
選択・除外基準確認	●	●												
治験薬投与			●	●	●	●	●	●	●	●				
自覚症状・ 他覚所見	●	●	●a)	●b)	●b)	●b)	●b)	●b)	●b)	●a)	●	●	●	●
有害事象			←	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	→
免疫学的検査	●													
尿中乱用薬物 スクリーニング	●	●												
バイタルサイン	●c)	●c)	●d)	●e)	●e)	●e)	●e)	●e)	●e)	●d)	●	●	●	●
血液学的検査	●	●	●		●			●			●			●
血液生化学的検査	●	●	●		●			●			●			●
血液凝固系検査	●													
内分泌学的検査	●	●	●f)	●	●	●	●	●	●	●f)	●	●	●	●
尿検査 g)	●	●	●		●			●			●			●
心電図検査	●	●	●h)		●i)		●i)			●h)				●
血漿中薬物濃度 測定用検体採取			●j)	●	●	●	●	●	●	●j)	●k)	●l)	●	●
尿中薬物濃度 測定用検体採取			←	→						←	→			

a) 投与直前，1，4，8 時間後に実施
b) 投与直前，4 時間後に実施
c) 立位血圧も測定
d) 投与直前，1，4，8 時間後に測定 (立位血圧は投与直前，1 時間後のみ測定)
e) 投与直前，4 時間後に測定 (立位血圧は測定せず)
f) 投与直前，1，2，4，8 時間後に実施
g) 早朝尿を採取
h) 投与直前，1，4，8 時間後に実施
i) 投与直前，4 時間後に実施
j) 投与直前，0.25，0.5，0.75，1，1.5，2，2.5，3，4，5，6，8，10，12 時間後に実施
k) 投与後 24，36 時間後に実施
l) 投与後 48 時間後に実施

[出典：添付資料 5.3.3.1-02　表 9.5-1]

2.7.6.4.2 試験成績

2.7.6.4.2.1 被験者の内訳及び特性

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.4-3 に示す．治験に組み入れられた被験者数は，各 Step 12 例 (本剤群 9 例，プラセボ群 3 例) であった．無作為割付けされた 36 例全例に治験薬が投与され，いずれも治験を完了した．

薬物動態解析対象は，本剤 3～30 mg (Step 1～Step 3) が投与された 27 例 (各用量群 9 例) 全例とした．安全性解析対象は治験薬が投与された 36 例全例とした [本剤群 27 例 (各用量群 9 例)，プラセボ群 9 例]．

表 2.7.6.4-3 被験者の内訳

Step	投与量	用量群別の投与例数		
		本剤	プラセボ	合計
1	3 mg	9	3	12
2	10 mg	9	3	12
3	30 mg	9	3	12
合計		27	9	36

[出典：添付資料 5.3.3.1-02 表 11.1-2]

(2) 被験者特性

被験者背景を表 2.7.6.4-4 に示す．薬物動態解析対象である本剤群全例の被験者背景 [平均値 (範囲)] は，年齢 28.1 歳 (20～38 歳)，身長 173.47 cm (165.1～184.9 cm)，体重 63.26 kg (53.5～76.6 kg)，BMI 21.00 (18.6～24.3) であり，各用量群の被験者背景に顕著な偏りはなかった．プラセボ群の被験者背景に関する各項目の平均値 (範囲) は，年齢 27.8 歳 (22～38 歳)，身長 174.09 cm (166.5～185.1 cm)，体重 65.12 kg (54.4～74.0 kg)，BMI 21.48 (18.5～24.5) であり，本剤の各用量群の被験者背景に関する各項目の平均値 (範囲) と顕著な差はなかった．

表 2.7.6.4-4 被験者背景 (全被験者)

Demographic	Statistic	S-297995 3 mg N=9	S-297995 10 mg N=9	S-297995 30 mg N=9	Total N=27	Placebo N=9	Overall N=36
Age (years)	N	9	9	9	27	9	36
	Mean	28.4	27.6	28.3	28.1	27.8	28.0
	SD	7.1	4.8	5.0	5.5	5.3	5.4
	Min	20	23	21	20	22	20
	Median	26.0	27.0	31.0	28.0	26.0	27.5
	Max	38	38	34	38	38	38
Height (cm)	N	9	9	9	27	9	36
	Mean	173.57	173.91	172.93	173.47	174.09	173.63
	SD	4.88	4.54	5.90	4.95	5.93	5.13
	Min	167.7	165.5	165.1	165.1	166.5	165.1
	Median	172.30	175.20	171.10	172.30	173.20	172.75
	Max	182.8	179.5	184.9	184.9	185.1	185.1
Weight (kg)	N	9	9	9	27	9	36

Demographic	Statistic	S-297995 3 mg N=9	S-297995 10 mg N=9	S-297995 30 mg N=9	Total N=27	Placebo N=9	Overall N=36
	Mean	63.40	63.67	62.70	63.26	65.12	63.72
	SD	6.61	5.18	6.94	6.06	7.12	6.28
	Min	55.5	56.5	53.5	53.5	54.4	53.5
	Median	63.10	63.60	62.50	63.10	65.90	63.45
	Max	76.6	70.8	73.9	76.6	74.0	76.6
BMI	N	9	9	9	27	9	36
	Mean	21.03	21.04	20.93	21.00	21.48	21.12
	SD	1.95	1.27	1.80	1.63	2.17	1.76
	Min	19.1	19.4	18.6	18.6	18.5	18.5
	Median	20.90	20.60	20.80	20.80	21.60	20.90
	Max	24.2	23.1	24.3	24.3	24.5	24.5

SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; BMI = body mass index

[出典：添付資料 5.3.3.1-02　表 11.2-1]

2.7.6.4.2.2 薬物動態

(1)　Naldemedine の薬物動態

各用量群の naldemedine の薬物動態パラメータを表 2.7.6.4-5 に，平均血漿中濃度時間推移を図 2.7.6.4-1 に示す．3，10，及び 30 mg 反復投与時の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値は，Day 1 ではそれぞれ 56.8～727 ng/mL, 及び 343.7～3764 ng·hr/mL, Day 10 ではそれぞれ 73.8～700 ng/mL, 及び 407.5～3744 ng·hr/mL であった．C_{max}，$AUC_{0-\tau}$ はいずれも 3～30 mg の範囲で用量に比例して増大した．Naldemedine の血漿中濃度は 2 日以内に定常状態に達し，C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の蓄積比は反復投与後それぞれ 0～30%及び 0～20%増加した. 3～30 mg の範囲では, Day 1 及び Day 10 での T_{max} の中央値はいずれの投与群でも 0.50 あるいは 0.75 時間であった．また，Day 10 での $t_{1/2,z}$ の幾何平均値は 37.8～45.7 時間，Day 1 での MRT_{0-inf} の幾何平均値は 7.09～9.29 時間であった.

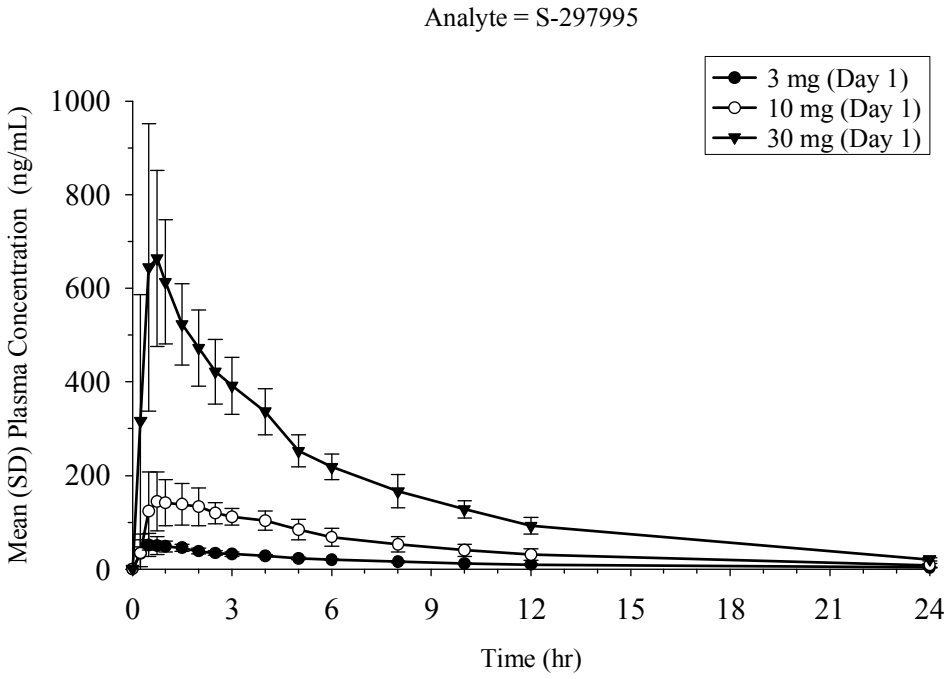
表 2.7.6.4-5　Naldemedine 空腹時反復経口投与後の naldemedine の薬物動態パラメータ

Dose group	Day	N	C_{max} a) (ng/mL)	T_{max} b) (hr)	$AUC_{0-\tau}$ a) (ng·hr/mL)	$t_{1/2,z}$ a) (hr)	MRT_{0-inf} a) (hr)	R_{Cmax} a)	R_{AUC} a)	Ur (%)
3 mg	1	9	56.8 (29.3)	0.75 (0.25, 1.5)	343.7 (13.5)	-	9.29 (13.9)	-	-	17.6 (19.9)
	10	9	73.8 (27.1)	0.50 (0.50, 1.0)	407.5 (16.8)	37.8 (27.8)	-	1.299 (19.2)	1.186 (11.8)	19.7 (19.2)
10 mg	1	9	177 (24.6)	0.75 (0.50, 4.0)	1094 (21.5)	-	8.09 (19.0)	-	-	15.3 (12.6)
	10	9	213 (30.8)	0.75 (0.50, 5.0)	1230 (14.0)	40.4 (50.5)	-	1.203 (32.1)	1.124 (13.6)	16.5 (10.2)
30 mg	1	9	727 (26.7)	0.75 (0.50, 2.0)	3764 (13.7)	-	7.09 (8.6)	-	-	19.6 (17.0)
	10	9	700 (24.2)	0.75 (0.50, 2.5)	3744 (9.1)	45.7 (18.2)	-	0.963 (24.3)	0.994 (9.0)	19.1 (12.8)

a) Geometric Mean (CV% of Geometric Mean), b) Median (Min, Max)

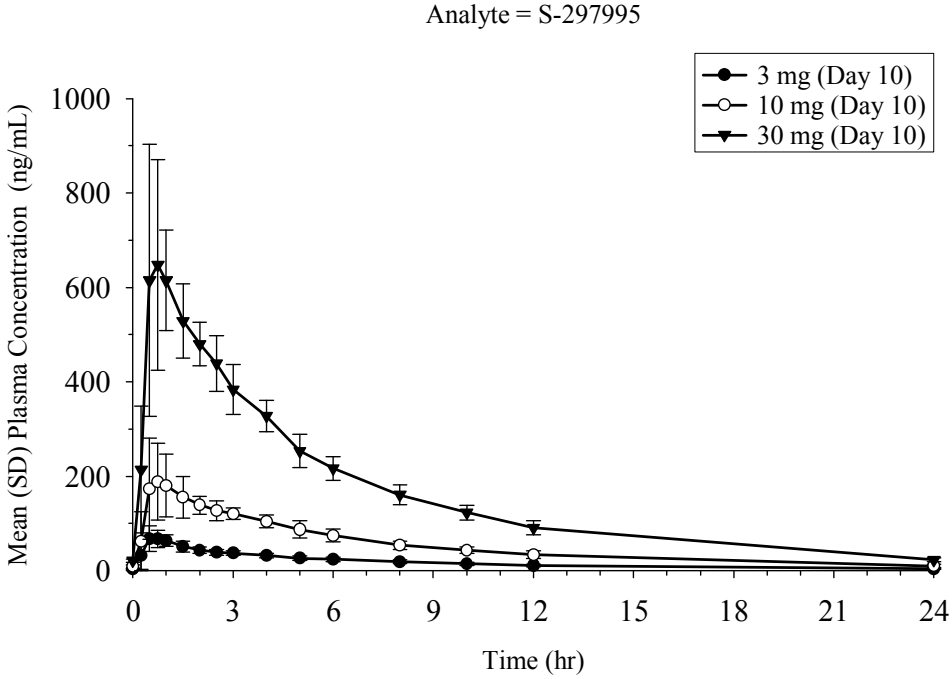
[出典：添付資料 5.3.3.1-02　表 11.4-1]

図 2.7.6.4-1 Naldemedine 1 日 1 回 10 日間空腹時反復経口投与後の naldemedine の血漿中濃度時間推移 (Day 1, 0-24 hr) (平均値 ± 標準偏差)



[出典：添付資料 5.3.3.1-02 図 11.4-1]

図 2.7.6.4-2 Naldemedine 1 日 1 回 10 日間空腹時反復経口投与後の naldemedine の血漿中濃度時間推移 (Day 10, 0-24 hr) (平均値 ± 標準偏差)



(上段：通常軸, 下段：片対数軸)
(平均値 ± 標準偏差, 0-32 hr, n=6)

[出典：添付資料 5.3.3.1-02 図 11.4-2]

(2) Naldemedine 代謝物の薬物動態

Naldemedine の $AUC_{0-\tau}$ に対する代謝物 (nor-naldemedine，ベンズアミジン及び naldemedine 3-G) の $AUC_{0-\tau}$ をモル濃度で換算した比率 (MR_{AUC}) の幾何平均値は，3 mg 投与後のベンズアミジンを除いて，Day 10 でそれぞれ約 20%，7%，及び 2%であった．3 mg 投与後のベンズアミジン血漿中濃度はほとんどすべての測定ポイントで定量下限 (0.3 ng/mL) 未満であった．Nor-naldemedine (主要代謝物) は 1 週間以内に定常状態に達した．Nor-naldemedine の $AUC_{0-\tau}$ の蓄積比 (R_{AUC}) の幾何平均値は，3～30 mg の範囲で 1.5～1.9 であった．Day 1 及び Day 10 での nor-naldemedine の T_{max} の中央値は，いずれの投与群でも 3.0～4.0 時間であった．Day 10 での nor-naldemedine の $t_{1/2,z}$ の幾何平均値は，いずれの投与量でも 62.5～79.5 時間であった．ベンズアミジンは 10 及び 30 mg 反復投与後 1 週間以内に定常状態に達した．ベンズアミジンの R_{AUC} の幾何平均値は 10 及び 30 mg 反復投与後それぞれ 4.29 及び 3.47 であった．Day 10 での 10 及び 30 mg 反復投与後のベンズアミジンの T_{max} の中央値は，それぞれ 12 及び 8.0 時間であった．Day 10 での 30 mg 投与時のベンズアミジンの $t_{1/2,z}$ の幾何平均値は 17.3 時間であった．Day 1 及び Day 10 での naldemedine 3-G の T_{max} の中央値は，いずれの投与群でも 1.5～3.0 時間であった．Day 10 での naldemedine 3-G の $t_{1/2,z}$ の幾何平均値は，いずれの投与量でも 7.18～7.81 時間であった．Naldemedine 6-G 及び naldemedine-carboxylic acid の MR_{AUC} は 1%未満であった．

(3) 尿中排泄率

Naldemedine の Day 1 及び Day 10 の尿中排泄率の幾何平均値は，3～30 mg の範囲で 15.3～19.7%であった．尿中での主要代謝物はベンズアミジンであり，3～30 mg の範囲で Day 1 及び Day 10 での尿中排泄率の幾何平均値はそれぞれ 7.77～8.71%及び 22.1～27.6%であった．Nor-naldemedine，naldemedine 3-G，naldemedine 6-G，及び naldemedine -carboxylic acid の尿中排泄率の幾何平均値はいずれも 1%未満であった．

2.7.6.4.2.3 安全性

(1) 有害事象

発現した有害事象 (例数/件数) を表 2.7.6.4-6 に示す．本治験では，有害事象は，本剤群で 27 例中 9 例 (33.3%) に 10 件，プラセボ群では 9 例中 3 例 (33.3%) に 4 件発現した．投与量別では，3 及び 10 mg 群で各々9 例中 3 例 (33.3%) に 3 件，30 mg 群で 9 例中 3 例 (33.3%) に 4 件発現した．有害事象の発現例数は，用量の増加に伴って増加する傾向はみられなかった．また，副作用は，本剤群で 27 例中 5 例 (18.5%) に 6 件，プラセボ群では 9 例中 1 例 (11.1%) に 1 件発現した．投与量別では，3 mg 群で 9 例中 2 例 (22.2%) に 2 件，10 mg 群で 9 例中 1 例 (11.1%) に 1 件，30 mg 群で 9 例中 2 例 (22.2%) に 3 件発現した．

本剤群に発現した有害事象は，下痢が 4 件 (3 mg 群で 2 件，10 及び 30 mg 群で各 1 件)，腹部不快感が 1 件 (30 mg 群)，血中トリグリセリド増加が 3 件 (3，10 及び 30 mg 群で各 1 件)，血中クレアチニン増加が 1 件 (10 mg 群)，及び血中プロラクチン増加が 1 件 (30 mg 群) であった．これらのうち，下痢，腹部不快感，及び血中プロラクチン増加はすべて副作用と判定されたが，発現した有害事象はいずれも軽度であり，いずれも投与中止あるいは投与量を変更する

ことなく無処置で回復した．また，用量の増加に伴い有害事象の発現頻度が上昇又は症状が悪化する傾向はみられなかった．

一方，プラセボ群に発現した有害事象は，腹部膨満，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，C-反応性蛋白増加，及び血中ミオグロビン増加がそれぞれ 1 件であった．これらのうち，腹部膨満は副作用と判定された．発現した有害事象はいずれも軽度であり，無処置で回復した．

内分泌学的検査として実施した血中プロラクチン値は，プラセボ群を含めて日間変動がみられたが，プラセボ群と naldemedine の各投与群との間に有意な違いは認められなかった．

表 2.7.6.4-6　第 1 相反復投与試験の有害事象及び副作用発現状況

器官別大分類 (SOC) - 基本語 (PT)	S-297995 3 mg N=9	S-297995 10 mg N=9	S-297995 30 mg N=9	Total N=27	Placebo N=9
有害事象					
(全体)	3 (3) 33.3%	3 (3) 33.3%	3 (4) 33.3%	9 (10) 33.3%	3 (4) 33.3%
胃腸障害	2 (2) 22.2%	1 (1) 11.1%	1 (2) 11.1%	4 (5) 14.8%	1 (1) 11.1%
- 下痢	2 (2) 22.2%	1 (1) 11.1%	1 (1) 11.1%	4 (4) 14.8%	--- ---
- 腹部不快感	--- ---	--- ---	1 (1) 11.1%	1 (1) 3.7%	--- ---
- 腹部膨満	--- ---	--- ---	--- ---	--- ---	1 (1) 11.1%
臨床検査	1 (1) 11.1%	2 (2) 22.2%	2 (2) 22.2%	5 (5) 18.5%	2 (3) 22.2%
- 血中トリグリセリド増加	1 (1) 11.1%	1 (1) 11.1%	1 (1) 11.1%	3 (3) 11.1%	--- ---
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	--- ---	--- ---	--- ---	--- ---	1 (1) 11.1%
- 血中クレアチニン増加	--- ---	1 (1) 11.1%	--- ---	1 (1) 3.7%	--- ---
- 血中プロラクチン増加	--- ---	--- ---	1 (1) 11.1%	1 (1) 3.7%	--- ---
- C-反応性蛋白増加	--- ---	--- ---	--- ---	--- ---	1 (1) 11.1%
- 血中ミオグロビン増加	--- ---	--- ---	--- ---	--- ---	1 (1) 11.1%
副作用					
(全体)	2 (2) 22.2%	1 (1) 11.1%	2 (3) 22.2%	5 (6) 18.5%	1 (1) 11.1%
胃腸障害	2 (2) 22.2%	1 (1) 11.1%	1 (2) 11.1%	4 (5) 14.8%	1 (1) 11.1%
- 下痢	2 (2) 22.2%	1 (1) 11.1%	1 (1) 11.1%	4 (4) 14.8%	--- ---
- 腹部不快感	--- ---	--- ---	1 (1) 11.1%	1 (1) 3.7%	--- ---
- 腹部膨満	--- ---	--- ---	--- ---	--- ---	1 (1) 11.1%
臨床検査	--- ---	--- ---	1 (1) 11.1%	1 (1) 3.7%	--- ---

器官別大分類 (SOC) - 基本語 (PT)	S-297995 3 mg N=9	S-297995 10 mg N=9	S-297995 30 mg N=9	Total N=27	Placebo N=9
有害事象					
- 血中プロラクチン増加	--- ---	--- ---	1 (1) 11.1%	1 (1) 3.7%	--- ---

上段に例数 (件数), 下段に発現率を示す.
MedDRA/J ver.12.0

[出典：添付資料 5.3.3.1-02 表 12.2-2 及び表 12.2-3]

(2) 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡，重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は発現しなかった.

(3) 重要な有害事象

他の重要な有害事象 （重篤な有害事象を除く，高度な有害事象又は処置を必要とした有害事象) は発現しなかった.

(4) 臨床検査

本剤群に発現した臨床検査関連の有害事象は，血中トリグリセリド増加，血中クレアチニン増加，及び血中プロラクチン増加で，このうち治験責任医師により治験薬との因果関係が関連ありと判断されたものは，血中プロラクチン増加 (30 mg 群) であった．当該事象は軽度で，投与中止あるいは投与量を変更することなく無処置で回復した．また，本剤の各用量群で Day 1 及び Day 10 の投与後の血中プロラクチン値の平均値は，投与後 2～4 時間をピークに投与直前の平均値を下回り，その後は投与直前の平均値付近を推移した．プラセボ群も同様であった．
その他の臨床検査値について，重要な変動はみられなかった.

(5) バイタルサイン及び心電図

バイタルサイン及び心電図検査で臨床上問題となる異常は認められなかった.

2.7.6.4.3 結論

健康成人男性に, 本剤 3, 10, 又は 30 mg を空腹時に 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した時, 血漿中の naldemedine 濃度は 2 日以内に定常状態に達した．Naldemedine の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は 3～30 mg の範囲で用量に比例して増大し，C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の蓄積比は反復投与後それぞれ 0～30%及び 0～20%増加した.

安全性については，発現した有害事象はいずれも軽度ですべて無処置で回復したこと，バイタルサイン及び心電図検査で臨床上問題となる異常は認められなかったことから，安全性は良好であり，忍容性が認められた.

2.7.6.5 海外マスバランス試験 (V9215)

[添付資料 5.3.3.1-03]

2.7.6.5.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.5-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.5-2 に示す.

表 2.7.6.5-1 試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	■16V9215
目的	米国人健康成人男性を対象とした，[^{14}C]-naldemedine 単回経口投与時の薬物動態，安全性及び忍容性の検討．(主要代謝物である nor-naldemedine は [carbonyl-^{14}C]-naldemedine により，オキサジアゾール環の開裂で生成するベンズアミジンは [oxadiazole-^{14}C]-naldemedine により，それぞれ評価する必要があることから，2 種類の標識体を用いて検討)
治験デザイン	単一施設，オープン
対象疾患及び主要な組み入れ基準	1. 対象 米国人健康成人男性 2. 選択基準 1) 年齢：18 歳以上 45 歳以下の者. 2) BMI「体重 (kg) /[身長 (m)]^2」が 18.5 以上 29.9 以下の者. 3) 非喫煙者. 4) スクリーニング検査において健康であると判断された者.
目標症例数	目標被験者数：12 例 (各群 6 例) 登録被験者数：12 例 (各群 6 例) 投与被験者数：12 例 (各群 6 例) 薬物動態評価対象例数：12 例 (各群 6 例) 安全性評価対象例数：12 例 (各群 6 例)
使用薬剤	[carbonyl-^{14}C]-naldemedine，[oxadiazole-^{14}C]-naldemedine ; 溶液製剤
投与方法	2 mg (140 μCi) 空腹時単回経口投与
投与期間	単回投与
評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 薬物動態の評価 Naldemedine の未変化体及び代謝物の血漿中薬物濃度，並びに血液中及び血漿中放射能活性測定により，薬物動態パラメータ [C_{max}，T_{max}，$AUC_{0\text{-}t}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，$t_{1/2,z}$，CL/F (未変化体のみ)，V_z/F (未変化体のみ)，$MR_{M/U,Cmax}$ (代謝物のみ)，$MR_{M/U,AUC}$ (代謝物のみ)] をノンコンパートメントモデルにより算出した. 測定時間は，投与直前及び投与 0.25，0.5，0.75，1，1.5，2，2.5，3，4，5，6，8，10，12，24，36，48，72，96，120 時間後．また，赤血球への移行率を算出した. 尿及び便中の naldemedine 及び代謝物濃度測定並びに放射能活性測定により尿及び便中は総排泄量 (A_e)，腎クリアランス (CL_R)，排泄率 ($\%F_{eu}$) を算出した. 2. 安全性の評価 自覚症状及び他覚所見，臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査)，バイタルサイン (血圧，脈拍数，呼吸数，体温)，心電図検査，有害事象及び副作用．治験薬との因果関係が明らかに関連あり，おそらく関連あり，又は関連あるかもしれないと治験責任医師に判断された事象を副作用と定義した.
統計解析方法	1. 薬物動態の解析 薬物動態パラメータの要約統計量を算出した．検定は計画しなかった. 2. 安全性の解析 有害事象を MedDRA (バージョン 13.0) に読み替え器官別大分類 (system organ class) 及び基本語 (preferred term) 別に集計した.
実施地域及び施設数	米国，1 医療機関
治験期間	20■ 年■ 月～20■ 年■ 月

表 2.7.6.5-2 観察・検査項目及び実施時期

Study Procedures	Screening (Day -29 to -2)	Check–In (Day -1)	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Study Discharge /Study Completion (Day 6 to 15)
Confined to the Study Site[1]		X	X	X	X	X	X	X	Discharge
Medical History[2]	X	X							
Physical Exam[3]		X							X
BMI	X								X[15]
Informed Consent	X								
Evaluation of Current/Concomitant Meds	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Demographic Data	X								
12-Lead ECG[4]	X	X	X						X
Vital Signs[5]	X	X	X	X	X	X	X	X	X
HDYF? Inquiry[6]	X	X	X	X	X	X	X	X	X
AE Assessment		X	X	X	X	X	X	X	X
Dose[7]			X						
PK Plasma Samples[8]			X	X	X	X	X	X	X
Total Radioactivity in Plasma[9]			X	X	X	X	X	X	
Total Radioactivity in Whole Blood[9]			X	X	X	X	X	X	X
Plasma Samples for Metabolite Profiling and Identification[10]			X	X	X	X	X		
Blood Samples for Hct Analysis[11]			X	X	X				
Urine Samples for PK and Total Radioactivity[12]		X	X	X	X	X	X	X	X
Urine Samples for Metabolite Profiling and Identification[12]		X	X	X	X	X	X	X	
Fecal Samples for Total Radioactivity[13]		X	X	X	X	X	X	X	X
Fecal Samples for Metabolite Profiling and Identification[13]		X	X	X	X	X	X		
Chem-20, CBC, and UA[14]	X	X			X				X
Hep & HIV Screen	X								
Drug Screen	X	X							

1 Subjects will be discharged from the clinic no sooner than the minimum in-house stay of 6 days (5 days postdose); provided Study Discharge Criteria have been satisfied. In the event that these criteria have not been met by the morning of Day 6, subjects will continue to be confined in house up to the maximum stay of 15 days (14 days postdose). Total radioactivity analysis of whole blood, urine, and fecal samples will be collected at least every 24 hours or in 24 hour intervals until the Study Discharge Criteria have been met, or as otherwise agreed between the investigator and the sponsor.

2 Interim medical history at Check-in (Day -1).

3 A complete physical examination at Check-in and an abbreviated physical examination at Study Discharge.

4 12-Lead ECG obtained at Screening, Check-in, 0 Hour (predose), 4 hours postdose, and prior to Study Discharge/Study Completion.

5 Vital signs (oral temperature, respiratory rate, seated blood pressure and pulse) obtained at Screening, Check-in, and 0 Hour (predose), at approximately 1, 4, 8, 12, 24, 36, 48, 72, 96, and 120 hours postdose continuing every 24 hours, and prior to Study Discharge/Study Completion.

6 HDYF? Inquiry performed at Screening, Check-in and at each subsequent vital sign measurement.

7 Single dose of 2 mg (free base form; approximately 140 μCi) [^{14}C]-naldemedine administered orally as a solution in a fasted state (dosage formulation will be described in a separate document).

8 Plasma samples for PK analysis of naldemedine and its metabolites will be collected at the following timepoints: predose,

0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24, 36, 48, 72, 96, and 120 hours postdose.

9 Blood samples for whole blood total radioactivity analysis and plasma total radioactivity analysis will be collected at the following timepoints: predose, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24, 36, 48, 72, 96, and 120 hours postdose for whole blood sample collection will continuing at 24-hour intervals until Study Discharge criteria are met.

10 Plasma samples for naldemedine metabolite profiling and identification will be collected at the following timepoints: predose, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72, and 96 hours postdose.

11 Blood samples for Hct analysis will be collected at the following intervals: 2, 4, 12, 24, and 48 hours postdose.

12 Urine samples for PK, total radioactivity analysis, and/or for metabolite profiling and identification will be collected at the following intervals: -12 to 0 hours (predose), 0 to 4, 4 to 8, 8 to 12, 12 to 24, 24 to 48, 48 to 72, 72 to 96, and 96 to 120 hours postdose, with radioanalysis sample collection continuing at 24 hour intervals until Study Discharge Criteria are met.

13 Fecal samples for total radioactivity analysis and/or metabolite profiling and identification will be collected at the following time intervals: approximately 24 to 0 hours (predose), 0 to 24, 24 to 48, 48 to 72, and 72 to 96 hours postdose, with radioanalysis sample collection continuing at 24-hour intervals until Study Discharge Criteria are met.

14 Chem 20, CBC, and UA will be collected at Screening, Check-in, Day 3 and prior to Study Discharge/Study Completion.

15 Weight only at discharge, height taken at screening used for BMI calculation.

[出典：添付資料 5.3.3.1-03，Appendix 16.1.1 Protocol Appendix 1]

2.7.6.5.2 試験成績

2.7.6.5.2.1 被験者の内訳及び特性

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.5-3 に示す．治験に組み入れられた被験者数は 12 例であり，7 例が治験を完了し，5 例が治験を中止した．中止理由はすべて被験者の同意撤回であった．薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団には 12 例全例が含まれた．

表 2.7.6.5-3 被験者の内訳

	Treatment		
	[Oxadiazole-^{14}C]-naldemedine n (%)	[Carbonyl-^{14}C]-naldemedine n (%)	Overall n (%)
Enrolled	6 (100.0%)	6 (100.0%)	12 (100.0%)
Completed Study	5 (83.3%)	2 (33.3%)	7 (58.3%)
PK Population	6 (100.0%)	6 (100.0%)	12 (100.0%)
Safety Population	6 (100.0%)	6 (100.0%)	12 (100.0%)
Withdrawal	1 (16.7%)	4 (66.7%)	5 (41.7%)
Adverse Event	—	—	—
Terminated by Sponsor or Investigator	—	—	—
Consent Withdrawn	1 (16.7%)	4 (66.7%)	5 (41.7%)
Protocol Violation	—	—	—
Other	—	—	—

[出典：添付資料 5.3.3.1-03，Table 10-1]

(2) 被験者特性

被験者背景を表 2.7.6.5-4 に示す．薬物動態解析対象集団 12 例の被験者背景は，年齢 [平均値 (範囲)] 28 歳 (19～45 歳)，体重 [平均値 (範囲)] 84.1 kg (55.7～112.6 kg)，BMI [平均値 (範囲)] 26.5 (20.9～29.9) であった．

表 2.7.6.5-4 被験者背景 (全被験者)

Demographic Variable	[Oxadiazole-^{14}C]-naldemedine	[Carbonyl-^{14}C]-naldemedine	Overall
Mean age in years	32 (range 23 to 45 years)	23 (range 19 to 31 years)	28 (range 19 to 45 years)
Mean weight in kg	88.3 (range 70.9 to 112.6 kg)	79.9 (range 55.7 to 92.0 kg)	84.1 (range 55.7 to 112.6 kg)
Mean height in cm	181.6 (range 174.5 to 194.1 cm)	173.6 (range 163.4 to 186.5 cm)	177.6 (range 163.4 to 194.1 cm)
BMI in kg/m^2	26.7 (range 21.6 to 29.9 kg/m^2)	26.3 (range 20.9 to 29.2 kg/m^2)	26.5 (range 20.9 to 29.9 kg/m^2)
Gender (n[%])			
Male	6 (100.0%)	6 (100.0%)	12 (100.0%)
Ethnicity (n[%])			
Hispanic or Latino	1 (16.7%)	2 (33.3%)	3 (25.0%)
Not Hispanic or Latino	5 (83.3%)	4 (66.7%)	9 (75.0%)

Demographic Variable	[Oxadiazole-^{14}C]-naldemedine	[Carbonyl-^{14}C]-naldemedine	Overall
Race (n[%])			
White	6 (100.0%)	4 (66.7%)	10 (83.3%)
Black or African American	—	2 (33.3%)	2 (16.7%)

[出典：添付資料 5.3.3.1-03，Table 11-1]

2.7.6.5.2.2 薬物動態

(1) Naldemedine 及び代謝物の薬物動態

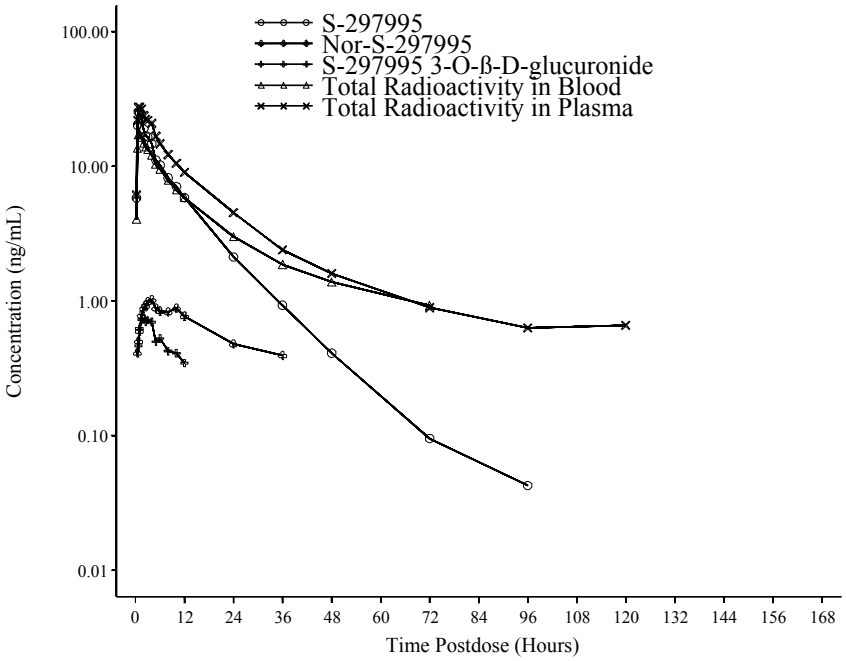
放射能ラベルした naldemedine ([oxadiazole-^{14}C]-naldemedine 又は[carbonyl-^{14}C]-naldemedine) 2 mg 投与時の血漿並びに血液中の関連物質濃度推移を図 2.7.6.5-1，図 2.7.6.5-2 に，naldemedine 及び代謝物の薬物動態パラメータ，並びに血漿及び血液中の放射能活性を表 2.7.6.5-5，表 2.7.6.5-6 に，naldemedine 及び代謝物の尿及び便中排泄を表 2.7.6.5-7，表 2.7.6.5-8 に示す．

放射能ラベルした naldemedine の T_{max} は約 0.8 時間であり，吸収は速やかであった．血漿中での naldemedine の $t_{1/2,z}$ は約 11 時間であった．

[oxadiazole-^{14}C]-naldemedine 投与では尿中に 57.3%，便中に 34.8%，全体として 92%が排泄された．[carbonyl-^{14}C]-naldemedine 投与では尿中に 20.4%，便中に 64.3%，全体として 85%が排泄された．血漿中の主要な成分は naldemedine で，主代謝物は nor-naldemedine (naldemedine に対する $AUC_{0\text{-inf}}$の比として約 9%～13%) であった．投与された naldemedine の約 20%が未変化体として尿中に排泄された．微量の naldemedine 3-G 及び約 30%のベンズアミジンが尿中に排泄された．

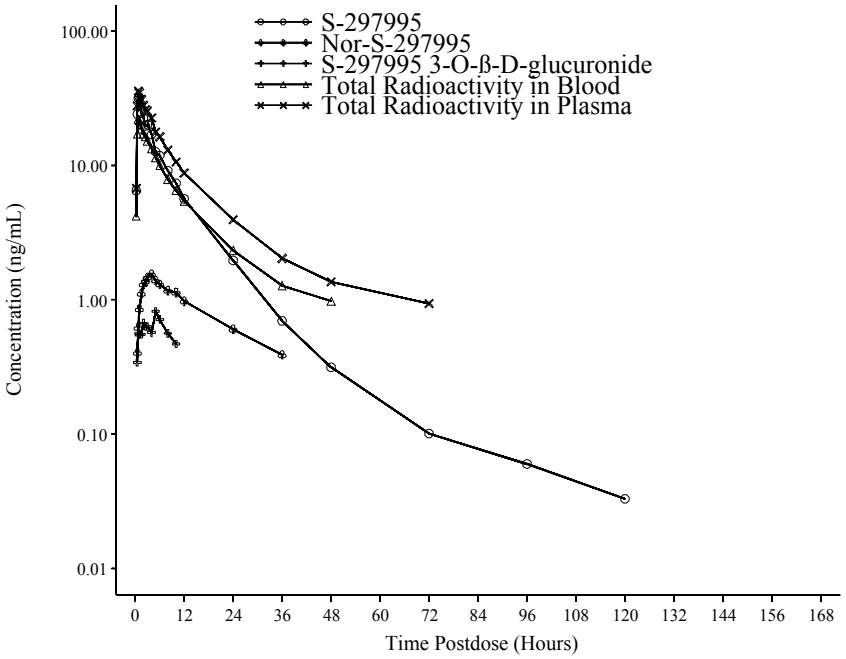
赤血球への移行率は，[carbonyl-^{14}C]-naldemedine 投与時には低く，幾何平均値でおよそ 9%～12%であった．一方，[oxadiazole-^{14}C]-naldemedine 投与時では，48 時間に最大 34%となった．

図 2.7.6.5-1 [Oxadiazole-^{14}C]-naldemedine 投与時の関連物質濃度の幾何平均推移



[出典：添付資料 5.3.3.1-03，Figure 11-1]

図 2.7.6.5-2 [Carbonyl-^{14}C]-naldemedine 投与時の関連物質濃度の幾何平均推移



[出典：添付資料 5.3.3.1-03，Figure 11-2]

表 2.7.6.5-5 [Oxadiazole-^{14}C]-naldemedine 単回投与時の naldemedine 及び代謝物の薬物動態パラメータ，並びに血漿及び血液中の放射能活性

Parameter	Plasma naldemedine (N=6)	Plasma Nor-naldemedine (N=6)	Plasma naldemedine 3-*O*-β- D-glucuronide (N=5)	Plasma naldemedine 6-*O*-β- D-glucuronide (N=6)
$AUC_{0-\infty}$ (h·ng/mL[a]; h·ng eq/mL[b])	218 (16.6)	NC	NC	NC
AUC_{0-t} (h·ng/mL[a]; h·ng eq/mL[b])	217 (16.6)	17.8 (31.0)	4.81 (41.5)	NC
C_{max} (ng/mL[a]; ng eq/mL[b])	26.3 (30.6)	1.03 (33.4)	0.775 (13.3)	NC
T_{max} (h)	0.750 (0.533, 3.00)	4.00 (2.50, 10.0)	2.00 (1.50, 4.00)	NC
$t_{1/2,z}$ (h)	10.6 (15.9)	NC	NC	NC
$MR_{M/U,AUC}$	NA	0.0907 (27.0)	0.0159 (37.7)	NC
$MR_{M/U,Cmax}$	NA	0.0431 (24.7)	0.0213 (34.6)	NC

Parameter	Plasma naldemedine carboxylic acid (N=6)	Plasma Benzamidine (N=6)	Whole Blood Total Radioactivity (N=6)	Plasma Total Radioactivity (N=6)
$AUC_{0-\infty}$ (h·ng/mL[a]; h·ng eq/mL[b])	NC	NC	254 (16.4)	392 (20.2)
AUC_{0-t} (h·ng/mL[a]; h·ng eq/mL[b])	NC	NC	225 (17.3)	369 (20.6)
C_{max} (ng/mL[a]; ng eq/mL[b])	NC	NC	18.1 (23.9)	29.7 (24.6)
T_{max} (h)	NC	NC	0.875 (0.533, 3.00)	1.00 (0.533, 3.00)
$t_{1/2,z}$ (h)	NC	NC	16.7 (15.7)	20.4 (33.4)
$MR_{M/U,AUC}$	NC	NC	NA	NA
$MR_{M/U,Cmax}$	NC	NC	NA	NA

Geometric mean (Geometric CV%) data are presented for $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-t}, C_{max}, $t_{½}$, $MR_{M/U,AUC}$, and $MR_{M/U,Cmax}$.
Median (min, max) data are presented for T_{max}. N = number of subjects. NC = Not calculable. NA = Not applicable.
a For plasma naldemedine, nor-naldemedine, naldemedine 3-O-β-D-glucuronide, naldemedine 6-O-β-D-glucuronide, naldemedine- carboxylic acid, and Benzamidine.
b For plasma and whole blood total radioactivity.

[出典：添付資料 5.3.3.1-03，Table 11-3]

表 2.7.6.5-6 [Carbonyl-^{14}C]-naldemedine単回投与時の naldemedine及び代謝物の薬物動態パラメータ，並びに血漿及び血液中の放射能活性

Parameter	Plasma naldemedine (N=6)	Plasma Nor-naldemedine (N=6)	Plasma naldemedine 3-*O*-β- D-glucuronide (N=5)	Plasma naldemedine 6-*O*-β- D-glucuronide (N=6)
$AUC_{0-\infty}$ (h·ng/mL[a]; h·ng eq/mL[b])	231 (21.4)	35.9 (28.9)	NC	NC
AUC_{0-t} (h·ng/mL[a]; h·ng eq/mL[b])	230 (21.6)	27.1 (36.2)	2.73 (107.3)	NC
C_{max} (ng/mL[a]; ng eq/mL[b])	32.6 (18.0)	1.55 (20.8)	0.673 (41.8)	NC
T_{max} (h)	0.875 (0.750, 1.00)	4.00 (4.00, 4.00)	2.00 (2.00, 4.00)	NC
$t_{1/2,z}$ (h)	10.9 (35.2)	14.8 (21.1)	NC	NC
$MR_{M/U,AUC}$	NC	0.130 (34.0)	0.00870 (95.2)	NC
$MR_{M/U,Cmax}$	NC	0.0526 (20.7)	0.0155 (34.8)	NC

Parameter	Plasma NALDEMEDINE carboxylic acid (N=6)	Plasma Benzamidine (N=6)	Whole Blood Total Radioactivity (N=6)	Plasma Total Radioactivity (N=6)
$AUC_{0-\infty}$ (h·ng/mL[a]; h·ng eq/mL[b])	NC	NC	221 (21.0)	378 (21.4)
AUC_{0-t} (h·ng/mL[a]; h·ng eq/mL[b])	NC	NC	204 (21.1)	354 (21.1)
C_{max} (ng/mL[a]; ng eq/mL[b])	NC	NC	22.3 (17.7)	36.1 (18.4)
T_{max} (h)	NC	NC	0.750 (0.750, 1.00)	0.750 (0.750, 1.00)
$t_{1/2,z}$ (h)	NC	NC	12.2 (14.8)	16.2 (32.7)

Geometric mean (Geometric CV%) data are presented for $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-t}, C_{max}, $t_{½}$, $MR_{M/U,AUC}$, and $MR_{M/U,Cmax}$.
Median (min, max) data are presented for T_{max}.
N = number of subjects. NC = Not calculable. NA = Not applicable.
a For plasma naldemedine and its metabolites.
b For plasma and whole blood total radioactivity.

[出典：添付資料 5.3.3.1-03，Table 11-4]

表 2.7.6.5-7　[Oxadiazole-^{14}C]-naldemedine 単回投与時の naldemedine 及び代謝物の尿及び便中排泄

Parameter	Urine naldemedine (N=6)	Urine Nor-naldemedine (N=6)	Urine naldemedine 3-*O*-β-D-glucuronide (N=6)	Urine naldemedine 6-*O*-β-D-glucuronide (N=6)
Total A_e* (μg)	389 (76.5)	0	11.3 (9.38)	0
% Excreted	19.5 (3.79)	0	0.432 (0.358)	0
CL_R (mL/min)	84.0 (24.4)	NC	115 (82.1)	NC

Parameter	Urine naldemedine carboxylic acid (N=6)	Urine Benzamidine (N=6)	Urine total radioactivity (N=6)	Faecal total radioactivity (N=6)
Total A_e* (μg; μg equivalents)	0	127 (19.1)	1140 (175)	695 (176)
% Excreted	0	30.3 (4.71)	57.3 (9.05)	34.8 (8.67)
CL_R (mL/min)	NC	NC	NA	NA

Arithmetic mean (SD) data are presented.　* = Aeu for total radioactivity in urine and Aef for total radioactivity in feces.
N = number of subjects. NA = Not applicable. NC = Not calculable.

[出典：添付資料 5.3.3.1-03，Table 11-5]

表 2.7.6.5-8　[Carbonyl-^{14}C]-naldemedine 単回投与時の naldemedine 及び代謝物の尿及び便中排泄

Parameter	Urine naldemedine (N=6)	Urine Nor-naldemedine (N=6)	Urine naldemedine 3-*O*-β-D-glucuronide (N=6)	Urine naldemedine 6-*O*-β-D-glucuronide (N=6)
Total A_e* (μg)	413 (89.8)	0.894 (1.47)	8.97 (4.95)	0
% Excreted	20.2 (4.29)	0.0485 (0.0797)	0.336 (0.186)	0
CL_R (mL/min)	82.8 (17.2)	0.926 (1.52)	153 (51.1)	NC

Parameter	**Urine naldemedine carboxylic acid (N=6)**	**Urine Benzamidine (N=6)**	**Urine total radioactivity (N=6)**	**Faecal total radioactivity (N=6)**
Total A_e* (μg; μg equivalents)	0	137 (28.3)	417 (100)	1310 (45.9)
% Excreted	0	31.9 (6.63)	20.4 (4.80)	64.3 (2.41)
CL_R (mL/min)	NC	NC	NA	NA

Arithmetic mean (SD) data are presented.　* = Aeu for total radioactivity in urine and Aef for total radioactivity in feces.
N = number of subjects. NA = Not applicable. NC = Not calculable.

[出典：添付資料 5.3.3.1-03，Table 11-6]

2.7.6.5.2.3 安全性

(1)　有害事象

投与群ごとの有害事象を表 2.7.6.5-9 に，副作用を表 2.7.6.5-10 に示す．

12 例中 8 例の被験者に 44 件の有害事象が報告された．11 件は [oxadiazole-^{14}C]-naldemedine 投与後に，33 件は [carbonyl-^{14}C]-naldemedine 投与後に発現した．

[oxadiazole-^{14}C]-naldemedine 投与後に最も多く報告された事象は下痢 (6 例中 3 例，50.0%) で

あった. [carbonyl-^{14}C]-naldemedine 投与後に最も多く報告された事象は悪心 (6 例中 3 例, 50.0%) 及び嘔吐 (6 例中 3 例, 50.0%) であった. 報告された有害事象はすべて軽度又は中等度であり, 治験終了までに回復した.

治験薬との因果関係は 33 件が関連なし，11 件がおそらく関連ありと判断された．治験薬との因果関係があると判断された有害事象で，最も多く報告された事象は下痢 (12 例中 2 例, 16.7%) 及び便秘 (12 例中 2 例，16.7%) であった.

表 2.7.6.5-9　投与群ごとの有害事象

System Organ Class Preferred Term	Number of Distinct Subjects (%) [Oxadiazole-^{14}C]-naldemedine N=6	 [Carbonyl-^{14}C]-naldemedine N=6	 Overall N=12
有害事象発現例数 (%)	4 (66.7%)	4 (66.7%)	8 (66.7%)
有害事象件数	11	33	44
胃腸障害	4 (66.7%)	4 (66.7%)	8 (66.7%)
下痢	3 (50.0%)	1 (16.7%)	4 (33.3%)
悪心	—	3 (50.0%)	3 (25.0%)
嘔吐	—	3 (50.0%)	3 (25.0%)
便秘	2 (33.3%)	—	2 (16.7%)
下腹部痛	1 (16.7%)	—	1 (8.3%)
胃腸音異常	—	1 (16.7%)	1 (8.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (16.7%)	3 (50.0%)	4 (33.3%)
鼻閉	1 (16.7%)	2 (33.3%)	3 (25.0%)
咳嗽	—	2 (33.3%)	2 (16.7%)
くしゃみ	1 (16.7%)	1 (16.7%)	2 (16.7%)
口腔咽頭痛	—	1 (16.7%)	1 (8.3%)
鼻漏	—	1 (16.7%)	1 (8.3%)
扁桃肥大	—	1 (16.7%)	1 (8.3%)
神経系障害	1 (16.7%)	2 (33.3%)	3 (25.0%)
浮動性めまい	—	1 (16.7%)	1 (8.3%)
頭痛	—	1 (16.7%)	1 (8.3%)
傾眠	1 (16.7%)	—	1 (8.3%)
皮膚および皮下組織障害	—	3 (50.0%)	3 (25.0%)
ざ瘡	—	1 (16.7%)	1 (8.3%)
多汗症	—	1 (16.7%)	1 (8.3%)
そう痒症	—	1 (16.7%)	1 (8.3%)
発疹	—	1 (16.7%)	1 (8.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (16.7%)	1 (16.7%)	2 (16.7%)
悪寒	—	1 (16.7%)	1 (8.3%)
炎症	1 (16.7%)	—	1 (8.3%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (16.7%)	1 (16.7%)	2 (16.7%)
背部痛	—	1 (16.7%)	1 (8.3%)
四肢痛	1 (16.7%)	—	1 (8.3%)
血液およびリンパ系障害	—	1 (16.7%)	1 (8.3%)
リンパ節痛	—	1 (16.7%)	1 (8.3%)
眼障害	—	1 (16.7%)	1 (8.3%)
眼充血	—	1 (16.7%)	1 (8.3%)
代謝および栄養障害	—	1 (16.7%)	1 (8.3%)
食欲減退	—	1 (16.7%)	1 (8.3%)

MedDRA Version 13.0

[出典：添付資料 5.3.3.1-03，Table 12-3]

表 2.7.6.5-10 投与群ごとの副作用

System Organ Class Preferred Term	Number of Distinct Subjects (%) [Oxadiazole-^{14}C]-naldemedine N=6	 [Carbonyl-^{14}C]-naldemedine N=6	 Overall N=12
副作用発現例数 (%)	3 (50.0%)	3 (50.0%)	6 (50.0%)
胃腸障害	3 (50.0%)	1 (16.7%)	4 (33.3%)
便秘	2 (33.3%)	—	2 (16.7%)
下痢	2 (33.3%)	—	2 (16.7%)
悪心	—	1 (16.7%)	1 (8.3%)
神経系障害	1 (16.7%)	1 (16.7%)	2 (16.7%)
頭痛	—	1 (16.7%)	1 (8.3%)
傾眠	1 (16.7%)	—	1 (8.3%)
代謝および栄養障害	—	1 (16.7%)	1 (8.3%)
食欲減退	—	1 (16.7%)	1 (8.3%)
筋骨格系および結合組織障害	—	1 (16.7%)	1 (8.3%)
背部痛	—	1 (16.7%)	1 (8.3%)
皮膚および皮下組織障害	—	1 (16.7%)	1 (8.3%)
そう痒症	—	1 (16.7%)	1 (8.3%)
発疹	—	1 (16.7%)	1 (8.3%)

MedDRA Version 13.0

[出典：添付資料 5.3.3.1-03，Table 14.3.1-3]

(2) 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡，重篤な有害事象は発現しなかった.

(3) 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象は発現しなかった.

(4) 臨床検査

臨床検査値に重要な変動はみられなかった.

(5) バイタルサイン及び心電図

バイタルサイン及び心電図検査で異常所見は認められなかった.

2.7.6.5.3 結論

放射能ラベルした naldemedine 2 mg は速やかに吸収され，血漿中での naldemedine の $t_{1/2,z}$ は約 11 時間であった. 血漿中の主要な成分は naldemedine で, 主代謝物は nor-naldemedine (naldemedine に対する $AUC_{0\text{-}inf}$ の比として約 9%～13%) であった. [Oxadiazole-^{14}C]-naldemedine 投与では尿中に 57.3%，糞中に 34.8%，全体として 92%が排泄された．[Carbonyl-^{14}C]-naldemedine 投与では尿中に 20.4%，糞中に 64.3%，全体として 85%が排泄された．投与された naldemedine の約 20%が尿中に排泄された．微量の naldemedine 3-G 及び約 30%のベンズアミジンが尿中に排泄された. 赤血球への移行率は, [carbonyl-^{14}C]-naldemedine 投与時には低く, 幾何平均値でおよそ 9%～12%であった．一方，[oxadiazole-^{14}C]-naldemedine 投与時では，48 時間に最大 34%となった.

本治験において，安全性に大きな問題は認められなかった.

2.7.6.6 腎機能障害患者での PK 試験 (V921B)

[添付資料 5.3.3.3-01]

2.7.6.6.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.6-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.6-2 に示す.

表 2.7.6.6-1 試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	■01V921B
目的	軽度，中等度，及び高度腎機能障害患者，並びに血液透析を要する末期腎不全患者での，naldemedine 0.2 mg 単回投与時の薬物動態の腎機能正常健康被験者との比較検討，安全性及び忍容性の検討.
治験デザイン	多施設共同，オープン，非無作為化，並行群間比較
対象疾患及び主要な組み入れ基準	1. 対象 米国人の，軽度，中等度，及び高度腎機能障害患者，並びに血液透析を必要とする末期腎不全患者，被験者背景を合致させた腎機能正常健康成人男女 2. 選択基準 全被験者 1) 年齢：20 歳以上 75 歳以下，体重 50 kg を超え，BMI「体重 (kg) /[身長 (m)]^2」が 18.5 以上 38.0 以下の者. 腎機能正常健康被験者 2) Cockcroft Gault (CG) 法で推定したクレアチニンクリアランス (CL_{cr}) が 90 mL/min 以上の者. 3) 中等度腎機能障害患者と，性別，年齢 (± 10 歳)，BMI (± 20%) を一致させた者. 腎機能障害患者 4) Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) 法で推定した推算糸球体濾過量 (eGFR) によって軽度，中等度，高度腎機能障害患者と判定された者. – 軽度腎機能障害患者：eGFR: ≥ 60 to < 90 mL/min/1.73 m^2 – 中等度腎機能障害患者：eGFR: ≥ 30 to < 60 mL/min/1.73 m^2 – 高度腎機能障害患者：eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2 (血液透析を要しない末期腎不全患者を含む) 5) 腎機能が安定している者 (スクリーニング時と Day −1 の eGFR の変動が 30%未満). 6) 高血圧症患者では，血圧が十分コントロールされている者 (収縮期血圧が 160 mmHg 未満及び拡張期血圧が 100 mmHg 未満の者). 血液透析を有する末期腎不全患者 7) スクリーニング前少なくとも 6 ヵ月間週 3 回以上血液透析を要する者. 8) 病歴，診察所見，臨床検査及び 12 誘導心電図検査等の医学的評価から治験責任医師の判断により，腎機能障害を考慮して臨床的に安定している者. 9) 原疾患に関して薬物治療が必要な患者では，治療内容が一定であること (治験薬投与開始 14 日前から治験終了までに新たな薬物治療の開始や投与量の変更がないこと). 10) 治験担当医師の判断により，血圧が十分コントロールされている者 (収縮期血圧が 160 mmHg 未満及び拡張期血圧が 100 mmHg 未満の者). 3. 除外基準 1) 余命 3 ヵ月未満である者. 2) 治験参加に安全性上のリスクがある又は結果に影響を与えると治験責任医師により判断された臨床上重要な疾患又はその既往を有する者．胆嚢切除術を以前に受けた者. 3) 胃又は腸の手術歴があり，治験責任医師が治験薬の吸収に影響があると判断した者.

目標症例数	目標被験者数：36～40 例 (腎機能正常健康被験者，軽度及び中等度腎機能障害患者：各 8 例，高度腎機能障害患者：4～8 例，血液透析を要する末期腎不全患者：8 例) 登録被験者数：41 例 投与被験者数：41 例 薬物動態評価対象例数：38 例 安全性評価対象例数：41 例
使用薬剤	Naldemedine 0.2 mg 錠
投与方法	腎機能正常健康被験者，軽度，中等度及び高度腎機能障害患者には naldemedine 0.2 mg を空腹時単回経口投与．血液透析を要する末期腎不全患者には，1 日目の血液透析終了約 1～2 時間後及び 15 日目の血液透析開始の 2 時間前にそれぞれ naldemedine 0.2 mg を空腹時投与.
投与期間	Naldemedine：単回投与，血液透析を要する末期腎不全患者のみ単回投与×2 回
評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 薬物動態の評価 <u>血漿中薬物濃度，血清蛋白結合</u> Naldemedine 及び代謝物 (nor-naldemedine, benzamidine) の薬物動態パラメータ [C_{max}, T_{max}, $AUC_{0\text{-}last}$, $AUC_{0\text{-}inf}$, λ_z, $t_{1/2,z}$, CL/F (naldemedine のみ), V_z/F (naldemedine のみ), $MR_{MU,Cmax}$ (代謝物のみ), $MR_{MU,AUC}$ (代謝物のみ)]，血清蛋白非結合率 (Fu)，を算出．血漿中濃度測定時間は，投与直前及び投与 0.25，0.5，0.75，1，1.5，2，2.5，3，4，5，6，8，10，12，24，36，48，60，72 時間後．血清蛋白結合率測定用採血は投与 0.75 及び 24 時間後. 末期腎不全患者では，上記に加えて血液透析による除去率 (Fr)，血液透析クリアランス (CL_{hd}) を算出．動脈血及び静脈血及び透析液を投与 3，4，5，6 時間，又は透析終了時に採取. <u>尿中薬物濃度</u> Naldemedine 及び代謝物 (nor-naldemedine，benzamidine) の尿中排泄量 ($Aeu_{0\text{-}72}$)，尿中排泄率 ($Feu_{0\text{-}72}$)，腎クリアランス (CL_R). 蓄尿は投与 12 時間前～0 時間，0～12，12～24，24～36，36～48，48～60，60～72 時間. 2. 安全性の評価 診察，臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査)，バイタルサイン，心電図検査，有害事象及び副作用．治験薬との因果関係が明らかに関連あり，おそらく関連あり，又は関連あるかもしれないと治験責任医師に判断された事象を副作用と定義した.
統計解析方法	1. 薬物動態の解析 血漿中薬物濃度から算出した naldemedine の C_{max}，AUC，λ_z，$t_{1/2,z}$，CL/F，CL_R について分散分析を行い，腎機能の naldemedine 薬物動態に与える影響を評価した. 2. 安全性の解析 有害事象を MedDRA (バージョン 17.0) に読み替え，器官別大分類 (system organ class) 及び基本語 (preferred term) 別に集計した.
実施地域及び施設数	米国，3 医療機関
治験期間	20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月

表 2.7.6.6-2 観察・検査項目及び実施時期：スクリーニング及び最終来院時 (全被験者)

Day	Screening	End-of-Study Visit or Early Termination (Cohorts 1 to 4)	End-of-Study Visit or Early Termination (Cohort 5)
Visit Window (relative to Day 1)	Day -28 to -2	Day 15 (± 2 days)	Day 29 (± 2 days)
Informed consent	X		
Inclusion/exclusion assessment	X		
Demographics	X		
Medical/medication/smoking/drug/alcohol/history	X		
PE Complete (C)/Symptom Focused (S) [a]	C	S	S
12-lead ECG[b]	X	X	X
Vital signs [c]	X	X	X
Urine, serum, or saliva Drug Screen, Alcohol, and Cotinine	X		
Pregnancy test (as appropriate) [d]	X	X	X
Immunology (HBsAg, HCV and HIV Ab) [e]	X		
Fasting hematology, blood chemistry, and urinalysis [f]	X	X	X
Renal function assessment (eGFR and CLcr) [g]	X		
Adverse events assessment	X	X	X
Concomitant medication assessment	X	X	X

a Physical Examination (PE):
PE, complete: general appearance, ears, eyes, nose, throat, neck, heart, lungs, abdomen, extremities, dermatologic, and neurologic.
PE, symptom focused: cardiovascular, respiratory, gastrointestinal, dermatologic, and neurologic, as necessary.
Body weight was obtained at Screening and End-of-Study Visit/Early Termination. Height and calculation of BMI were obtained at Screening only.

b ECGs were obtained after the subject has rested in a supine / semi-supine position for at least 5 minutes.

c Vital signs: systolic and diastolic blood pressure, pulse rate, respiratory rate, and body temperature at Screening. Seated in a semi-supine position having rested in this position for at least 10 minutes prior to the timepoints.

d For all females, a serum β-hCG test was conducted at the Screening Visit. For these patients urine pregnancy tests were conducted at the subsequent visits. If the subjects could not produce urine, serum pregnancy tests were conducted instead of urine pregnancy tests.

e Have negative test results for hepatitis B surface antigen, anti-hepatitis C virus (HCV) antibody and anti–human immunodeficiency virus (HIV) antibody. Renal subjects with a positive HCV results were included at the Investigator's discretion if all liver enzyme parameters were considered to be not clinically significant by the Investigator.

f Hematology and blood chemistry test: Subjects were in a seated or supine position during blood collection. Samples for clinical laboratory tests are scheduled to be obtained with the subjects in the fasted state.
Urinalysis: Urinalysis was not required for subjects who cannot produce urine.

g Classification of renal function was based on the renal function assessment at the screening.
CLcr: Creatinine Clearance (mL/min) will be calculated by Cockcroft-Gault Equation.
CLcr (mL/min) = [140 − age (years)] × weight (kg) / 72 × serum creatinine (mg / dL) {×0.85 for female patients}
eGFR: Estimated glomerular filtration rate (mL/min/1.73 m^2) will be calculated by MDRD equations.
eGFR (mL/min/1.73 m^2) = 175 x (Scr, std)-1.154 x $(Age)^{-0.203}$ x (0.742 if female) x (1.212 if African American)
Both CLcr and eGFR were calculated for each subject.

[出典：添付資料 5.3.3.3-01，Appendix 16.1.1]

表 2.7.6.6-3 観察・検査項目及び実施時期：スクリーニング及び最終来院時 (腎機能正常健康被験者，軽度，中等度及び高度腎機能障害患者)

Study Period Procedures				Hours Post-dose																			
Day	-1	1	1	1														2		3		4	
Hours post administration		Pre-dose	0	0.25	0.5	0.75	1	1.5	2	2.5	3	4	5	6	8	10	12	24	36	48	60	72	
Inclusion/exclusion assessment	X																						
Admission to clinical research unit	X																						
PE Complete (C)/symptom focused (S) [a]	C	S																S		S		C	
Medical/medication/smoking/drug/alcohol/history	X																						
12-lead ECG [b]	X	X					X					X										X	
Vital signs [c]	X	X					X					X						X		X		X	
Urine, serum, or saliva Drug Screen, Alcohol, and Cotinine	X																						
Fasting hematology, blood chemistry, and urinalysis [d]	X																					X	
Renal function assessment (eGFR and CLcr) [e]	X																						
Urine pregnancy test (as appropriate) [f]	X																						
Naldemedine administration [g]			X																				
PK blood samples		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
PK urine samples	See Footnote [h]																						
Protein binding samples						X												X					
Adverse event reporting	X	◄																			►	X	
Concomitant medications assessment	X	◄																			►	X	
Discharge from clinical research unit																						X[i]	

a Physical Examination (PE):
PE, complete: general appearance, ears, eyes, nose, throat, neck, heart, lungs, abdomen, extremities, dermatologic, and neurologic. A complete PE was performed at Screening, Day -1, Day 4 (72 hours post-dose).
PE, symptom focused: cardiovascular, respiratory, gastrointestinal, dermatologic, and neurologic, as necessary. Body weight was obtained at Day -1. On Day 1 a symptom focused PE was performed within 2 hours prior to naldemedine administration. A symptom focused PE was also performed on Day 2, Day 3.

b ECGs were obtained after the subject has rested in a supine / semi-supine position for at least 5 minutes, on Day 1- at pre dose, at 1 and 4 hours post-dose.

c Vital signs: Subjects were seated in a semi-supine position having rested in this position for at least 10 minutes prior to the timepoints. Vital signs were also measured at 4 hours post-dose, and if normal, the subject will be permitted to get out of bed.
Day −1 (blood pressure, pulse rate, respiratory rate, and body temperature).
Day 1: pre dose, at 1 and 4 hours post-dose (blood pressure, pulse rate, and respiratory rate) (body temperature prior to dosing only).
Days 2 and 3 (blood pressure and pulse rate).
Day 4: 72 hours post-dose (blood pressure and pulse rate).

d Hematology and blood chemistry test: Subjects were in a seated or supine position during blood collection. Samples for clinical laboratory tests are scheduled to be obtained with the subjects in the fasted state.
Urinalysis: Urinalysis was not required for subjects who cannot produce urine.
See Table 7-1 for a full list of the required laboratory tests.

e CLcr: Creatinine Clearance (mL/min) will be calculated by Cockcroft-Gault Equation.
CLcr (mL/min) = [140 − age (years)] × weight (kg) / 72 × serum creatinine (mg / dL) {×0.85 for female patients}
eGFR: Estimated glomerular filtration rate (mL/min/1.73 m^2) will be calculated by MDRD equations.
eGFR (mL/min/1.73 m^2) = 175 x (Scr, std)-1.154 x $(Age)^{-0.203}$ x (0.742 if female) x (1.212 if African American)
Both CLcr and eGFR were calculated for each subject.

f For all females, a urine pregnancy test was conducted at the Admission day (Day -1). If subjects could not produce urine, serum pregnancy tests were conducted instead of urine pregnancy tests.

g Naldemedine was administered once on Day 1 to fast at least 8 hours. Subjects received a regular lunch served 4 hours after administration of the study drug. Water intake was permitted as per the clinical research unit's rules, except during the period between 1 hour before and for 2 hours after administration of study drug.

h Urine samples for analysis of urine naldemedine concentration were collected and stored in polypropylene vessels during the time intervals: pre-dose (−12 to 0), 0 – 12, 12 – 24, 24 – 36, 36 – 48, 48 – 60, and 60 – 72 hours for subjects who can produce urine. Subjects who could not produce urine was required to attempt to void their bladder just prior to dosing on Day 1 (This void was included in the pre-dose pooled sample).

i In the absence of any clinical concerns, the Investigator could discharge the subjects from the clinical research unit after completion of all procedures scheduled at the 72 hour post-dose time point. After completion of all procedures scheduled for 72 hours post-dose subject returned for an End of Study Visit within approximately 11 days after discharge.

[出典：添付資料 5.3.3.3-01，Appendix 16.1.1]

表 2.7.6.6-4 観察・検査項目及び実施時期：スクリーニング及び最終来院時 (末期腎不全患者：第 1 期，透析後投与)

Study Period Procedures				Hours Post-dose																			
Day	-1	1	1	1														2		3		4	
Hours post administration		Pre-dose	0	0.25	0.5	0.75	1	1.5	2	2.5	3	4	5	6	8	10	12	24	36	48	60	72	
Inclusion/exclusion assessment	X																						
Admission to clinical research unit	X																						
PE Complete (C)/symptom focused (S) [a]	C	S																S		S		C	
Medical/medication/smoking/drug/alcohol/history	X																						
12-lead ECG [b]	X	X					X					X										X	
Vital signs [c]	X	X					X					X						X		X		X	
Urine, serum, or saliva Drug Screen, Alcohol, and Cotinine	X																						
Fasting clinical chemistry, hematology, and urinalysis [d]	X																					X	
Renal function assessment (eGFR and CLcr) [e]	X																						
Urine pregnancy test (as appropriate) [f]	X																						
Naldemedine administration [g]			X																				
PK blood samples		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
PK urine samples	See Footnote [h]																						
Protein binding samples						X												X					
Adverse event reporting	X	◄																			►	X	
Concomitant medications assessment	X	◄																			►	X	
Discharge from clinical research unit																						X[i]	

a Physical Examination (PE):
PE, complete: general appearance, ears, eyes, nose, throat, neck, heart, lungs, abdomen, extremities, dermatologic, and neurologic. A complete PE was performed at Screening, Day -1, Day 4 (72 hours post-dose).
PE, symptom focused: cardiovascular, respiratory, gastrointestinal, dermatologic, and neurologic, as necessary. Body weight was obtained at Day -1. On Day 1 a symptom focused PE was performed within 2 hours prior to naldemedine administration. A symptom focused PE was also performed on Day 2, Day 3.

b ECGs will be obtained after the subject has rested in a supine / semi-supine position for at least 5 minutes.

c Vital signs: Subjects were in a seated in a semi-supine position having rested in this position for at least 10 minutes prior to the timepoints. Vital signs were measured at 4 hours post-dose, and if normal, the subject will be permitted to get out of bed.
Day −1 (blood pressure, pulse rate, respiratory rate, and body temperature).
Day 1: pre dose, at 1 and 4 hours post-dose (blood pressure, pulse rate, and respiratory rate) (body temperature prior to dosing only).
Days 2 and 3 (blood pressure and pulse rate).
Day 4: 72 hours post-dose (blood pressure and pulse rate).

d Hematology and blood chemistry test: Subjects were in a seated or supine position during blood collection. Samples for clinical laboratory tests were scheduled to be obtained with the subjects in the fasted state.
Urinalysis: Urinalysis was not required for subjects who cannot produce urine.

See Table 7-1 for a full list of the required laboratory tests.

e CLcr: Creatinine Clearance (mL/min) was calculated by Cockcroft-Gault Equation.

CLcr (mL/min) = [140 − age (years)] × weight (kg) / 72 × serum creatinine (mg / dL) {×0.85 for female patients}

eGFR: Estimated glomerular filtration rate (mL/min/1.73 m^2) was calculated by MDRD equations.

eGFR (mL/min/1.73 m^2) = 175 x (Scr, std)-1.154 x $(Age)^{-0.203}$ x (0.742 if female) x (1.212 if African American)

Both CLcr and eGFR were calculated for each subject.

f For all females, a urine pregnancy test was conducted at the Admission day (Day -1). If subjects could not produce urine, serum pregnancy tests were conducted instead of urine pregnancy tests

g Naldemedine was administered approximately 1 to 2 hours after completion of a hemodialysis session on Day 1 (after hemodialysis dosing session). Subjects had to fast from food and drink (except water) for at least 4 hours prior to administration, received a snack at least 2 hours after administration, and received a regular meal 4 hours after administration on Day 1. Water intake was permitted as per the clinical research unit's rules, except during the period between 1 hour before and for 2 hours after administration of study drug.

h Urine samples for analysis of urine naldemedine concentration were collected and stored in polypropylene vessels during the time intervals: pre-dose (−12 to 0), 0 – 12, 12 – 24, 24 – 36, 36 – 48, 48 – 60, and 60 – 72 hours for subjects who can produce urine. Subjects who could not produce urine were required to attempt to void their bladder just prior to dosing on Day 1 (This void was included in the pre-dose pooled sample). For these subjects urine PK samples were collected when possible, but were not considered a deviation from the protocol if a sample could not be collected.

i In the absence of any clinical concerns, the Investigator can discharge the subjects from the clinical research unit after completion of all procedures scheduled at the 72 hour post-dose time point. After completion of all procedures scheduled for 72 hours post-dose subjects returned for Period 2, 10 days after discharge.

[出典：添付資料 5.3.3.3-01，Appendix 16.1.1]

表 2.7.6.6-5 観察・検査項目及び実施時期：スクリーニング及び最終来院時 (末期腎不全患者：第 2 期，透析前投与)

Study Period Procedures				Hours Post-dose																			
Day	14 (±2)	15	15	15														16		17		18	
Hours post administration		Pre-dose	0	0.25	0.5	0.75	1	1.5	2	2.5	3	4	5	6	8	10	12	24	36	48	60	72	
Inclusion/exclusion assessment	X																						
Admission to clinical research unit	X																						
PE Complete (C)/symptom focused (S) [a]	C	S																S		S		C	
Medical/medication/smoking/drug/alcohol/history	X																						
12-lead ECG [b]	X	X					X															X	
Vital signs [c]	X	X					X					X						X		X		X	
Urine, serum, or saliva Drug Screen, Alcohol, and Cotinine	X																						
Fasting clinical chemistry, hematology, and urinalysis [d]	X																					X	
Renal function assessment (eGFR and CLcr) [e]	X																						
Urine pregnancy test (as appropriate) [f]	X																						
Naldemedine administration [g]			X																				
PK blood samples (venous samples from arm opposite HD port)		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PK urine samples	See Footnote [h]																						
Protein binding samples						X												X					
Start HD									X														
Venous blood samples from HD Port [i]											X	X	X	X or at end of HD									
Arterial blood samples from HD port [i]											X	X	X	X or at end of HD									
Pooled HD aliquot [i]											X	X	X	X or at end of HD									
Record HD details [i]											X	X	X	X or at end of HD									
Adverse event reporting	X	←																			→	X	
Concomitant medications assessment	X	←																			→	X	
Discharge from clinical research unit																						X [j]	

a Physical Examination (PE):
PE, complete: general appearance, ears, eyes, nose, throat, neck, heart, lungs, abdomen, extremities, dermatologic, and neurologic. A complete PE was performed at Screening, Day 14, Day 18 (72 hours post-dose).
PE, symptom focused: cardiovascular, respiratory, gastrointestinal, dermatologic, and neurologic. Body weight was obtained at Day 14. On Day 15 a symptom focused PE was performed within 2 hours prior to naldemedine administration. A symptom focused PE will also be performed on Day 16, Day 17.

b ECGs were obtained after the subject has rested in a supine / semi-supine position for at least 5 minutes.

c Vital signs: Subjects were in a seated in a semi-supine position having rested in this position for at least 10 minutes prior to the timepoints. Vital signs were measured at 4 hours post-dose, and if normal, the subject were permitted to get out of bed.
Day 14 (blood pressure, pulse rate, respiratory rate, and body temperature).
Day 15: pre dose, at 1 and 4 hours post dose (blood pressure, pulse rate, and respiratory rate) (body temperature prior to dosing only).

Days 16 and 17 (blood pressure and pulse rate).
Day 18: 72 hours post dose (blood pressure and pulse rate).

d Hematology and blood chemistry test: Subjects were in a seated or supine position during blood collection. Samples for clinical laboratory tests were scheduled to be obtained with the subjects in the fasted state.
Urinalysis: Urinalysis were not required for subjects who cannot produce urine.
See Table 7-1 for a full list of the required laboratory tests.

e CLcr: Creatinine Clearance (mL/min) was calculated by Cockcroft-Gault Equation.
CLcr (mL/min) = [140 − age (years)] × weight (kg) / 72 × serum creatinine (mg / dL) {×0.85 for female patients}
eGFR: Estimated glomerular filtration rate (mL/min/1.73 m^2) was calculated by MDRD equations.
eGFR (mL/min/1.73 m^2) = 175 x (Scr, std)-1.154 x $(Age)^{-0.203}$ x (0.742 if female) x (1.212 if African American)
Both CLcr and eGFR were calculated for each subject.

f For all females, a urine pregnancy test was conducted at the Admission day (Day -1). If subjects could not produce urine, serum pregnancy tests were conducted instead of urine pregnancy tests

g Naldemedine was administered 2 hours prior to start of hemodialysis Day 15 (before hemodialysis dosing session). Subjects had to fast from food and drink (except water) for at least 8 hours prior to dosing on Day 15 and for at least 4 hour post dose. Subjects received a regular lunch served 4 hours after administration of the study drug. Water intake were permitted as per the clinical research unit's rules, except during the period between 1 hour before and for 2 hours after administration of study drug.

h Urine samples for analysis of urine naldemedine concentration were collected and stored in polypropylene vessels during the time intervals: pre-dose (−12 to 0), 0 – 12, 12 – 24, 24 – 36, 36 – 48, 48 – 60, and 60 – 72 hours for subjects who can produce urine. Subjects who could produce urine were required to attempt to void their bladder just prior to dosing on Day 15 (This void was included in the pre-dose pooled sample). For these subjects urine PK samples were collected when possible, but were not considered a deviation from the protocol if a sample cannot be collected.

i Samples from arterial and venous blood samples from dialysis port, pooled dialysis aliquot and record of dialysis details were taken at 3, 4, 5, and 6 hours post dose or at the end of hemodialysis on Day 15 only.

j In the absence of any clinical concerns, the Investigator could discharge the subjects from the clinical research unit after completion of all procedures scheduled at the 72 hour post-dose time point. After completion of all procedures scheduled for 72 hours post-dose subjects returned for an End of Study Visit within approximately 11 days after discharge.

HD, hemodialysis

[出典：添付資料 5.3.3.3-01，Appendix 16.1.1]

2.7.6.6.2 試験成績

2.7.6.6.2.1 被験者の内訳及び特性

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.6-6 に示す．治験に組み入れられた被験者数は，腎機能正常健康被験者 9 例，軽度腎機能障害患者 9 例，中等度腎機能障害患者 9 例，高度腎機能障害患者 6 例，末期腎不全患者 8 例の計 41 例であり，全例が治験を完了した．安全性解析対象集団には 41 例全例，薬物濃度解析対象集団及び薬物動態解析対象集団には 38 例が含まれた．

表 2.7.6.6-6 被験者の内訳

	Cohort					Total
	Healthy Subjects (N=9)	Mild RI (N=9)	Moderate RI (N=9)	Severe RI (N=6)	ESRD (N=8)	(N=41)
Subjects Included in Safety Population, n (%)	9 (100)	9 (100)	9 (100)	6 (100)	8 (100)	41 (100)
Subjects Included in PK Concentration Population, n (%)	8 (89)	8 (89)	8 (89)	6 (100)	8 (100)	38 (93)
Subjects Included in PK Parameter Population, n (%)	8 (89)	8 (89)	8 (89)	6 (100)	8 (100)	38 (93)

ESRD, 末期腎不全患者: RI, renal impairment

[出典：添付資料 5.3.3.3-01，Table 10-2]

(2) 被験者特性

被験者背景を表 2.7.6.6-7 に示す．安全性解析対象集団 41 例の被験者背景は，白人が 68.3% (28/41 例)，男性 58.5% (24/41 例) であった．

平均年齢は腎機能正常健康被験者では 62.8 歳であり，軽度及び高度腎機能障害患者と同様 (両群とも 61.2 歳) であり，中等度腎機能障害患者では 66.6 歳とやや高く，末期腎不全患者では 51.8 歳と他の群より年齢が低かった．

腎機能正常健康被験者の CLcr [平均 (SD)] は 114.4 (16.9) mL/min であった．腎機能障害患者の eGFR [平均 (SD)] は，軽度腎機能障害患者で 72.6 (7.3) mL/min/1.73 m^2，中等度腎機能障害患者で 50.3 (5.6) mL/min/1.73 m^2，高度腎機能障害患者で 20.0 (3.4) mL/min/1.73 m^2，末期腎不全患者で 9.9 (5.0) mL/min/1.73 m^2 であった．

表 2.7.6.6-7 被験者背景 (安全性解析対象集団)

Demographic Characteristics	Category/ Statistics	Cohort					Total (N=41)
		Healthy Subjects (N=9)	Mild RI (N=9)	ModerateRI (N=9)	Severe RI (N=6)	ESRD (N=8)	
Gender, n (%)	Male	5 (55.6)	7 (77.8)	4 (44.4)	4 (66.7)	4 (50.0)	24 (58.5)
	Female	4 (44.4)	2 (22.2)	5 (55.6)	2 (33.3)	4 (50.0)	17 (41.5)
Race, n (%)	American Indian or Alaska Native	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (12.5)	3 (7.3)
	Asian	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Black or African American	2 (22.2)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (16.7)	5 (62.5)	10 (24.4)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	White	6 (66.7)	8 (88.9)	7 (77.8)	5 (83.3)	2 (25.0)	28 (68.3)
	Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ethnicity, n (%)	Hispanic or Latino	0 (0.0)	1 (11.1)	2 (22.2)	1 (16.7)	1 (12.5)	5 (12.2)
	Not Hispanic or Latino	9 (100)	8 (88.9)	7 (77.8)	5 (83.3)	7 (87.5)	36 (87.8)
Age (years)	n	9	9	9	6	8	41
	Mean	62.8	61.2	66.6	61.2	51.8	60.9
	(SD)	(4.1)	(10.6)	(5.9)	(3.3)	(10.7)	(8.9)
	Median	63.0	64.0	66.0	61.0	49.5	63.0
	(min, max)	(56, 68)	(37, 71)	(55, 74)	(57, 67)	(39, 74)	(37, 74)
Current Smoker, n (%)	Yes	0 (0.0)	2 (22.2)	1 (11.1)	1 (16.7)	0 (0.0)	4 (9.8)
	No	9 (100.0)	7 (77.8)	8 (88.9)	5 (83.3)	8 (100.0)	37 (90.2)
Weight (kg)	n	9	9	9	6	8	41
	Mean (SD)	87.3	80.9	80.0	94.4	75.6	83.1
		(13.2)	(19.0)	(14.4)	(6.9)	(16.0)	(15.4)
	Median	80.5	75.4	82.4	95.1	79.8	81.4
	(min, max)	(75, 108)	(56, 106)	(59, 109)	(81, 100)	(53, 96)	(53, 109)
Height (cm)	n	9	9	9	6	8	41
	Mean (SD)	173.0	170.0	167.0	166.6	171.1	169.7
		(9.4)	(8.0)	(11.9)	(6.9)	(17.7)	(11.2)
	Median	173.0	170.0	165.0	164.0	172.7	169.7
	(min, max)	(154, 188)	(159, 183)	(155, 182)	(161, 178)	(146, 193)	(146, 193)
BMI (kg/m^2)	n	9	9	9	6	8	41
	Mean (SD)	29.1 (3.3)	27.8 (5.0)	28.6 (4.0)	34.1 (2.9)	25.9 (4.3)	28.8 (4.6)
	Median	28.0	27.7	28.4	35.2	25.8	28.9
	(min, max)	(25, 34)	(21, 35)	(24, 36)	(30, 37)	(19, 31)	(19, 37)
eGFR (mL/min/ 1.73 m^2)	n	9	9	9	6	8	41
	Mean (SD)	97.9	72.6	50.3	20.0	9.9	53.3
		(26.0)	(7.3)	(5.6)	(3.4)	(5.0)	(35.1)
	Median	92.0	70.0	52.0	20.0	8.5	55.0
	(min, max)	(71, 159)	(65, 86)	(43, 57)	(15, 25)	(4, 19)	(4, 159)
Creatinine Clearance (CL_{cr}) (mL/min)	n	9	9	9	6	8	41
	Mean (SD)	114.4	82.0	58.8	31.8	14.3	63.5
		(16.9)	(17.0)	(11.4)	(4.1)	(8.5)	(38.2)
	Median	108.9	80.8	56.0	30.8	11.0	56.0
	(min, max)	(92, 152)	(52, 104)	(46, 84)	(28, 38)	(7, 30)	(7, 152)

Abbreviations: CL_{cr}, creatinine clearance; HD, hemodialysis; max, maximum; min, minimum; SD, standard deviation; RI, renal impairment

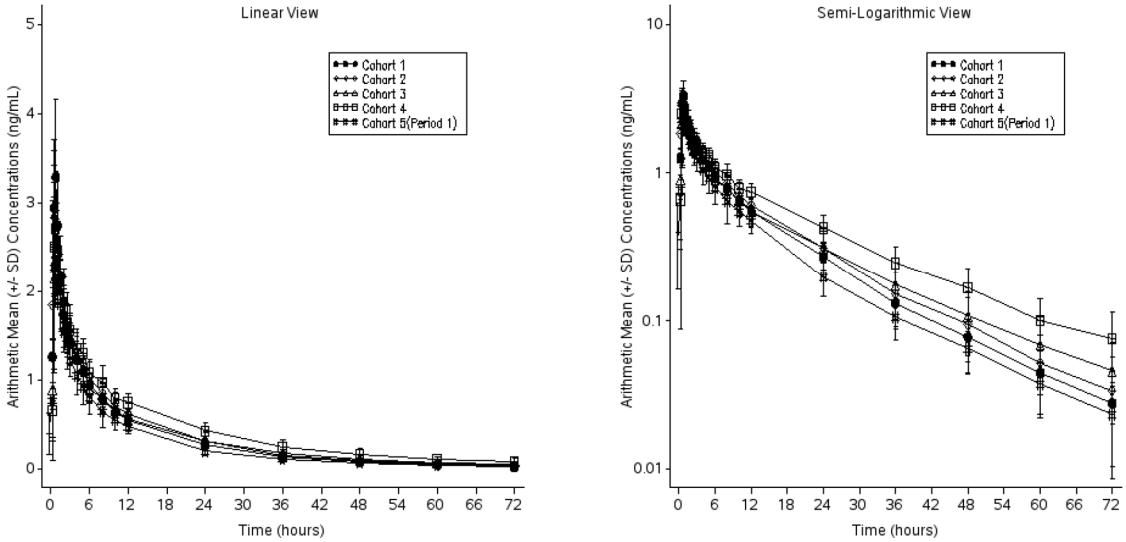
[出典：添付資料 5.3.3.3-01，Table 11-1，Table 11-2]

2.7.6.6.2.2 薬物動態

(1) Naldemedine の血漿中薬物動態

軽度，中等度，及び高度腎機能障害患者，末期腎不全患者，並びに腎機能正常健康被験者での naldemedine 0.2 mg 単回投与時の平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.6-1 に，薬物動態パラメータを表 2.7.6.6-8 及び表 2.7.6.6-9 に示す．

図 2.7.6.6-1 軽度，中等度，及び高度腎機能障害患者，末期腎不全患者，並びに腎機能正常健康被験者での naldemedine 0.2 mg 単回投与時の naldemedine の血漿中濃度時間推移 (平均値±標準偏差) (薬物動態解析対象集団)



Cohort 1 = normal renal function
Cohort 2 = mild RI
Cohort 3 = moderate RI
Cohort 4 = severe RI
Cohort 5 = ESRD requiring HD
Note: In Treatment Period 1, a single 0.2 mg dose of naldemedine was administered approximately 1 to 2 hours after completion of HD.
ESRD, 末期腎不全患者; HD, hemodialysis; RI, renal impairment

[出典：添付資料 5.3.3.3-01，Figure 11-1]

表 2.7.6.6-8 軽度～高度腎機能障害患者，並びに腎機能正常健康被験者での naldemedine 0.2 mg 単回投与時の naldemedine の血漿中薬物動態パラメータ (薬物動態解析対象集団)

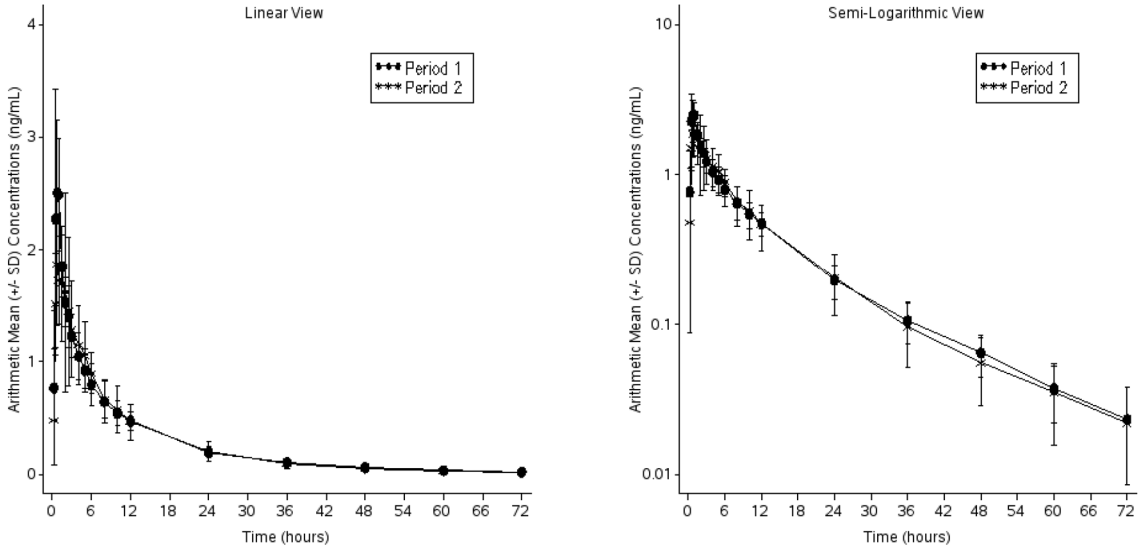
Cohort		$AUC_{0\text{-last}}$	$AUC_{0\text{-inf}}$	C_{max}	T_{max}	$t_{1/2,z}$	CL/F
		ng·hr/mL	ng·hr/mL	ng/mL	hr	hr	L/hr
Healthy Subjects	n	8	8	8	8	8	8
	GM	22.94	23.55	3.39	NA	13.8	8.49
	GM CV%	18.3	18.9	20.7	NA	17.7	18.9
	Mean	23.27	23.90	3.46	0.66	13.9	8.63
	SD	4.165	4.362	0.741	0.13	2.49	1.63
	CV%	17.9	18.2	21.4	19.7	17.8	18.9
	Median	23.51	24.47	3.32	0.75	13.3	8.22
	Min	17.56	17.80	2.66	0.50	10.6	6.71
	Max	29.13	29.79	4.66	0.75	17.9	11.2
Mild RI	n	8	8	8	8	8	8
	GM	24.62	25.35	3.01	NA	14.2	7.89
	GM CV%	23.5	24.6	23.7	NA	25.4	24.6
	Mean	25.21	26.01	3.08	0.50	14.6	8.09
	SD	5.837	6.263	0.701	0.19	3.21	1.96
	CV%	23.2	24.1	22.7	37.8	22.1	24.2
	Median	24.50	25.58	2.92	0.50	15.6	7.83
	Min	17.39	17.58	2.07	0.25	8.69	5.60
	Max	33.89	35.71	3.93	0.75	17.8	11.4
Moderate RI	n	8	8	8	8	8	8
	GM	23.81	24.97	2.56	NA	17.2	8.01
	GM CV%	22.4	23.6	25.5	NA	23.1	23.6
	Mean	24.34	25.58	2.63	0.78	17.5	8.20
	SD	5.607	6.205	0.630	0.36	3.48	1.82
	CV%	23.0	24.3	24.0	46.6	19.9	22.2
	Median	22.88	24.70	2.63	0.63	18.5	8.10
	Min	18.05	18.54	1.69	0.50	10.5	5.66
	Max	33.00	35.35	3.63	1.50	21.2	10.8
Severe RI	n	6	6	6	6	6	6
	GM	30.41	32.44	2.76	NA	18.7	6.17
	GM CV%	16.1	18.1	13.4	NA	15.7	18.1
	Mean	30.74	32.88	2.78	0.67	18.9	6.25
	SD	4.894	6.057	0.384	0.13	2.94	1.10
	CV%	15.9	18.4	13.8	19.4	15.6	17.6
	Median	30.81	32.51	2.75	0.75	18.8	6.15
	Min	23.56	25.10	2.36	0.50	15.8	4.60
	Max	38.68	43.45	3.46	0.75	22.5	7.97

Abbreviations: CV%, coefficient of variation; GM, geometric mean; Max, maximum; Min, minimum; NA, not applicable; RI, renal impairment.
ESRD, 末期腎不全患者

[出典：添付資料 5.3.3.3-01，Table 11-3]

血液透析を要する末期腎不全患者に血液透析後 (Day 1) と血液透析前 (Day 15) にそれぞれ naldemedine 0.2 mg を単回投与した場合の naldemedine の平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.6-2 に，薬物動態パラメータを表 2.7.6.6-9 に示す．血液透析前後で naldemedine の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは類似していた．透析クリアランス [CL_{hd}，幾何平均 (変動係数%)] は 1.66 L/hr (14.4%) であった．透析液中の回収率 [幾何平均 (変動係数%)] は 0.0266 (32.8%)，透析による除去率 [Fr，幾何平均 (変動係数%)] は 0.082 (84.7%) であった．

図 2.7.6.6-2 末期腎不全患者での naldemedine 0.2 mg 単回投与時の naldemedine の血漿中濃度時間推移 (平均値±標準偏差) (薬物動態解析対象集団)



Period 1 Single 0.2 mg dose of naldemedine was administered approximately 1 to 2 hours after completion of HD.
Period 2 Single 0.2 mg dose of naldemedine was administered approximately 2 hours prior to start of HD.
HD, hemodialysis

[出典：添付資料 5.3.3.3-01，Figure 11-2]

表 2.7.6.6-9 末期腎不全患者の血液透析前後での naldemedine 0.2 mg 単回投与時 (血液透析前後) の naldemedine 血漿中薬物動態パラメータ (薬物動態解析対象集団)

Cohort		$AUC_{0\text{-last}}$ ng·hr/mL	$AUC_{0\text{-inf}}$ ng·hr/mL	C_{max} ng/mL	T_{max} hr	$t_{1/2,z}$ hr	CL/F L/hr
ESRD (Treatment Period 1)[a]	n	8	8	8	8	8	8
	GM	18.88	19.49	2.81	NA	15.2	10.3
	GM CV%	17.3	17.9	24.8	NA	28.1	17.9
	Mean	19.12	19.75	2.89	0.76	15.7	10.4
	SD	3.146	3.358	0.675	0.23	4.42	1.97
	CV%	16.5	17.0	23.4	30.7	28.1	18.9
	Median	18.59	19.55	2.95	0.79	15.0	10.2
	Min	13.48	13.69	1.96	0.50	9.68	7.88
	Max	24.31	25.39	3.97	1.00	24.1	14.6

Cohort		$AUC_{0\text{-last}}$ ng·hr/mL	$AUC_{0\text{-inf}}$ ng·hr/mL	C_{max} ng/mL	T_{max} hr	$t_{1/2,z}$ hr	CL/F L/hr
ESRD (Treatment Period 2)[b]	n	8	8	8	8	8	8
	GM	18.13	18.63	2.23	NA	15.0	10.7
	GM CV%	25.9	26.1	26.5	NA	24.1	26.1
	Mean	18.70	19.22	2.30	1.06	15.4	11.0
	SD	5.450	5.628	0.684	0.56	3.65	2.51
	CV%	29.1	29.3	29.7	53.0	23.8	22.8
	Median	17.37	18.02	2.05	0.88	14.4	11.1
	Min	13.58	13.98	1.73	0.25	11.3	6.29
	Max	30.92	31.81	3.75	2.00	19.6	14.3

a Single 0.2 mg dose of naldemedine was administered approximately 1 to 2 hours after completion of HD.
b Single 0.2 mg dose of naldemedine was administered approximately 2 hours prior to start of HD.
Abbreviations: CV%, coefficient of variation; GM, geometric mean; HD, hemodialysis; Max, maximum; Min, minimum; NA, not applicable.
ESRD, 末期腎不全患者

[出典：添付資料 5.3.3.3-01, Table 11-4]

腎機能正常健康被験者と軽度～高度腎機能障害患者並びに末期腎不全患者での naldemedine 0.2 mg 単回投与時の naldemedine の薬物動態パラメータを，分散分析により比較した結果を表 2.7.6.6-10 に示す．腎機能正常健康被験者に対する C_{max} の幾何平均の比 (90%信頼区間) は軽度腎機能障害で 0.89 (0.74, 1.07)，中等度腎機能障害で 0.75 (0.63, 0.91)，高度腎機能障害で 0.81 (0.66, 1.00)，末期腎不全患者で 0.83 (0.69, 1.00) であった．腎機能正常健康被験者に対する $AUC_{0\text{-inf}}$ の幾何平均の比 (90%信頼区間) は軽度腎機能障害で 1.08 (0.90, 1.28)，中等度腎機能障害で 1.06 (0.89, 1.26)，高度腎機能障害で 1.38 (1.14, 1.67)，末期腎不全患者で 0.83 (0.69, 0.99) であった．腎機能正常健康被験者と軽度～高度腎機能障害患者並びに末期腎不全患者間で naldemedine の薬物動態に臨床的に意味のある違いは認められなかった．

表 2.7.6.6-10 軽度～高度腎機能障害患者並びに末期腎不全患者と腎機能正常健康被験者との naldemedine 薬物動態比較解析 (薬物動態解析対象集団)

Parameter (Unit)	Cohort	GM (GM CV%)	GM Ratio[a]	90% CI for GMR[b]
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	Healthy Subjects	22.94 (18.3)	-	-
	Mild RI	24.62 (23.5)	1.0735	0.9084, 1.2687
	Moderate RI	23.81 (22.4)	1.0380	0.8783, 1.2267
	Severe RI	30.41 (16.1)	1.3259	1.1071, 1.5881
	ESRD (Treatment Period 1)[c]	18.88 (17.3)	0.8231	0.6965, 0.9727
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	Healthy Subjects	23.55 (18.9)	-	-
	Mild RI	25.35 (24.6)	1.0768	0.9036, 1.2832
	Moderate RI	24.97 (23.6)	1.0603	0.8898, 1.2635
	Severe RI	32.44 (18.1)	1.3777	1.1400, 1.6650
	ESRD (Treatment Period 1)[c]	19.49 (17.9)	0.8276	0.6945, 0.9862
C_{max} (ng/mL)	Healthy Subjects	3.39 (20.7)	-	-
	Mild RI	3.01 (23.7)	0.8872	0.7354, 1.0704
	Moderate RI	2.56 (25.5)	0.7546	0.6254, 0.9103
	Severe RI	2.76 (13.4)	0.8125	0.6634, 0.9951
	ESRD (Treatment Period 1)[c]	2.81 (24.8)	0.8292	0.6873, 1.0004
λ_z (1/hr)	Healthy Subjects	0.0504 (17.7)	-	-
	Mild RI	0.0488 (25.4)	0.9680	0.8002, 1.1711
	Moderate RI	0.0404 (23.1)	0.8017	0.6627, 0.9698
	Severe RI	0.0370 (15.7)	0.7350	0.5984, 0.9028
	ESRD (Treatment Period 1)[c]	0.0457 (28.1)	0.9066	0.7495, 1.0968
$t_{1/2,z}$ (hr)	Healthy Subjects	13.8 (17.7)	-	-
	Mild RI	14.2 (25.4)	1.0330	0.8539, 1.2497
	Moderate RI	17.2 (23.1)	1.2474	1.0311, 1.5090
	Severe RI	18.7 (15.7)	1.3606	1.1076, 1.6712
	ESRD (Treatment Period 1)[c]	15.2 (28.1)	1.1030	0.9117, 1.3343
CL/F (L/hr)	Healthy Subjects	8.49 (18.9)	-	-
	Mild RI	7.89 (24.6)	0.9286	0.7793, 1.1066
	Moderate RI	8.01 (23.6)	0.9431	0.7914, 1.1239
	Severe RI	6.17 (18.1)	0.7258	0.6006, 0.8772
	ESRD (Treatment Period 1)[c]	10.3 (17.9)	1.2084	1.0140, 1.4400
CL_R (L/hr)	Healthy Subjects	1.28 (25.5)	-	-
	Mild RI	1.14 (16.5)	0.8859	0.6609, 1.1876
	Moderate RI	0.971 (26.3)	0.7580	0.5654, 1.0161
	Severe RI	0.451 (29.3)	0.3522	0.2566, 0.4833
	ESRD (Treatment Period 1)[c]	0.0718 (95.5)	0.0560	0.0391, 0.0802

a The ratio of the various renal insufficiency groups compared with the normal renal function group, ie, renal/normal

b The ANOVA model included log transformed PK parameters as response variable and fixed effect term as renal function group.

c Single 0.2 mg dose of naldemedine was administered approximately 1 to 2 hours after completion of HD.

Abbreviations: CV%, coefficient of variation; GM, geometric mean; CI, confidence interval; HD, hemodialysis; RI, renal impairment.

ESRD, 末期腎不全患者

[出典：添付資料 5.3.3.3-01，Table 11-10]

(2) Naldemedine 代謝物の薬物動態

いずれの群でも nor-naldemedine の曝露 (C_{max} 及び $AUC_{0\text{-last}}$) は naldemedine と比較し低く，benzamidine の血漿中濃度は定量下限未満であった．軽度～高度腎機能障害患者，末期腎不全患者並びに腎機能正常健康被験者での nor-naldemedine 血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.6-11 に示す．Nor-naldemedine の $MR_{MU,AUC}$ は腎機能正常健康被験者で 0.082，軽度腎機能障害患者で 0.075，中等度腎機能障害患者で 0.061，高度腎機能障害患者で 0.105，末期腎不全患者で 0.281 であり，末期腎不全患者では他の群と比べ $MR_{MU,AUC}$ の増大がみられた．

表 2.7.6.6-11 軽度～高度腎機能障害患者，末期腎不全患者並びに腎機能正常健康被験者での nor-naldemedine 血漿中薬物動態パラメータ (薬物動態解析対象集団)

Cohort		$AUC_{0\text{-last}}$ ng·hr/mL	$AUC_{0\text{-inf}}$ ng·hr/mL	C_{max} ng/mL	T_{max} hr	$t_{1/2,z}$ hr	$MR_{MU,Cmax}$	$MR_{MU,AUC}$
Healthy Subjects	n	8	1	8	8	7	8	8
	GM	1.712	4.343	0.114	NA	17.6	0.037	0.082
	GM CV%	90.3	NA	38.8	NA	59.7	29.0	73.3
	Mean	2.099	4.343	0.121	5.39	19.9	0.038	0.095
	SD	1.171	NA	0.0400	1.40	10.0	0.011	0.044
Mild RI	n	8	0	8	8	8	8	8
	GM	1.661	NA	0.0972	NA	23.9	0.036	0.075
	GM CV%	51.7	NA	32.9	NA	64.5	31.4	63.4
	Mean	1.817	NA	0.102	5.06	28.4	0.037	0.085
	SD	0.7596	NA	0.0325	3.05	20.8	0.012	0.046
Moderate RI	n	8	0	8	8	7	8	8
	GM	1.320	NA	0.0907	NA	24.5	0.039	0.061
	GM CV%	42.9	NA	23.8	NA	85.1	33.8	55.3
	Mean	1.414	NA	0.0930	5.25	31.9	0.041	0.068
	SD	0.5194	NA	0.0228	1.91	28.4	0.018	0.030
Severe RI	n	6	0	6	6	5	6	6
	GM	2.885	NA	0.0900	NA	38.6	0.036	0.105
	GM CV%	67.7	NA	38.9	NA	33.8	34.5	84.6
	Mean	3.266	NA	0.0954	8.83	40.2	0.038	0.124
	SD	1.439	NA	0.0358	7.68	12.8	0.011	0.060
ESRD (Treatment Period 1)[a]	n	8	0	8	8	8	8	8
	GM	4.794	NA	0.171	NA	25.3	0.067	0.281
	GM CV%	57.0	NA	28.8	NA	22.6	37.6	49.7
	Mean	5.483	NA	0.177	4.69	25.8	0.072	0.315
	SD	3.354	NA	0.0500	1.67	5.59	0.034	0.193
ESRD (Treatment Period 2)[b]	n	8	2	8	8	8	8	8
	GM	5.005	7.431	0.152	NA	27.7	NA	NA
	GM CV%	41.8	33.5	27.3	NA	36.9	NA	NA
	Mean	5.362	7.630	0.157	6.00	29.4	0	0
	SD	2.106	2.445	0.0425	1.69	11.4	0	0

a Single 0.2 mg dose of naldemedine was administered approximately 1 to 2 hours after HD.
b Single 0.2 mg dose of naldemedine was administered approximately 2 hours prior to start of HD.
Abbreviations: CV%, coefficient of variation; GM, geometric mean; HD, hemodialysis; NA, not applicable; RI, renal impairment.
ESRD, 末期腎不全患者

[出典：添付資料 5.3.3.3-01，Table 11-6，Table 11-7]

(3) 蛋白結合率

Naldemedine の血清中濃度，限外ろ液中濃度並びに血清蛋白非結合率を表 2.7.6.6-12 に示す．Naldemedine の血清蛋白非結合率 (Fu) は 6.0%～9.2%といずれの群でも同様であった．腎機能の naldemedine の蛋白結合に及ぼす明らかな影響はみられなかった．また，投与 0.75 時間後と 24 時間後でも Fu に大きな違いは認められず，naldemedine の蛋白結合率は naldemedine 血清中濃度に依存しないと考えられた．

表 2.7.6.6-12 Naldemedine の血清中濃度，限外ろ液中濃度並びに血清蛋白非結合率 (薬物動態解析対象集団)

Cohort		Serum Concentration (ng/mL)		Concentration of Ultrafiltrate (ng/mL)		Fu	
		0.75 hour	24 hour	0.75 hour	24 hour	0.75 hour	24 hour
Healthy Subjects	n	8	8	8	8	8	8
	GM	3.11	0.289	0.219	0.0186	0.071	0.064
	GM CV%	21.2	25.6	20.7	26.7	12.7	12.8
Mild RI	n	8	8	8	8	8	8
	GM	3.03	0.340	0.217	0.0226	0.072	0.066
	GM CV%	22.5	39.2	23.6	41.3	12.8	16.4
Moderate RI	n	8	8	8	8	8	8
	GM	2.59	0.326	0.190	0.0268	0.074	0.082
	GM CV%	28.2	34.8	28.6	37.7	15.2	24.1
Severe RI	n	6	6	6	6	6	6
	GM	2.69	0.455	0.230	0.0348	0.086	0.077
	GM CV%	10.5	20.1	17.1	33.6	13.6	23.0
ESRD (Treatment Period 1)[a]	n	8	8	8	8	8	8
	GM	2.67	0.216	0.159	0.0168	0.060	0.078
	GM CV%	23.6	29.2	23.1	44.1	13.2	31.2
ESRD (Treatment Period 2)[b]	n	8	8	8	8	8	8
	GM	1.97	0.210	0.182	0.0170	0.092	0.081
	GM CV%	23.0	37.6	32.9	40.8	14.3	22.0

a Single 0.2 mg dose of naldemedine was administered approximately 1 to 2 hours after HD.
b Single 0.2 mg dose of naldemedine was administered approximately 2 hours prior to start of HD.
Abbreviations: CV%, coefficient of variation; GM, geometric mean; HD, hemodialysis; NA, not applicable; RI, renal impairment.
ESRD, 末期腎不全患者

[出典：添付資料 5.3.3.3-01，Table 11-8]

(4) 尿中排泄率

Naldemedine と benzamidine の尿中排泄に関する薬物動態パラメータを表 2.7.6.6-13 に示す．Nor-naldemedine は尿中濃度が定量下限未満であった．Naldemedine の尿中排泄率及び腎クリアランスは腎機能障害の程度が重くなるに従い減少した．尿中に benzamidine が検出された被験者が少なく，腎機能と尿中排泄との関連性は検討できなかった．

表 2.7.6.6-13　Naldemedine 及び benzamidine の尿中排泄に関する薬物動態パラメータの幾何平均 (CV%) (薬物動態解析対象集団)

Cohort	Naldemedine			Benzamidine	
	n	Feu_{0-72} (%)	CL_R (L/hr)	n	Feu_{0-72} (%)
Healthy Subjects	8	14.7 (20.7)	1.28 (25.5)	8	2.9 (47.1)
Mild RI	8	14.0 (28.2)	1.14 (16.5)	8	1.8 (59.9)
Moderate RI	8	11.6 (35.2)	0.971 (26.3)	8	1.9 (117.7)
Severe RI	6	6.9 (40.1)	0.451 (29.3)	6	1.0 (NA)
ESRD (Treatment Period 1)[a]	4	0.7 (103.3)	0.0718 (95.5)	4	1.1 (189.0)
ESRD (Treatment Period 2)[b]	4	0.9 (110.4)	0.0904 (111.0)	4	0.5 (116.0)

a　Single 0.2 mg dose of naldemedine was administered approximately 1 to 2 hours after completion of HD.
b　Single 0.2 mg dose of naldemedine was administered approximately 2 hours prior to start of HD.
ESRD, 末期腎不全患者; HD, hemodialysis; RI, renal impairment

[出典：添付資料 5.3.3.3-01，Table 11-9]

2.7.6.6.2.3 安全性

(1)　有害事象

腎機能別の有害事象を表 2.7.6.6-14 に，副作用を表 2.7.6.6-15 に示す.

主な有害事象 (全体で 5%以上) は頭痛 (12.2%)，悪心 (9.8%)，及び下痢 (7.3%) であった. 腎機能正常健康被験者と比べて，発現した有害事象の種類並びに頻度に，腎機能障害の程度による違いはみられなかった. 末期腎不全患者では，治療第 2 期 (血液透析前投与) 投与前までの有害事象は治療第 1 期 (血液透析後治験薬投与) の有害事象として集計した. 有害事象は治療第 1 期で 50%，治療第 2 期で 12.5%と，治療第 1 期で頻度が高かった. 発現した有害事象はすべて軽度であった.

主な副作用 (全体で 5%以上) は，頭痛 (9.8%)，悪心 (9.8%) であった.

表 2.7.6.6-14　腎機能別の有害事象

System Organ Class Preferred Term	Cohort							
					ESRD			
	Healthy Subjects (N=9) n (%)	Mild RI (N=9) n (%)	Moderate RI (N=9) n (%)	Severe RI (N=6) n (%)	Treatment Period 1[a] (N=8) n (%)	Treatment Period 2[b] (N=8) n (%)	Total[c] (N=8) n (%)	Total[d] (N=41) n (%)
Any TEAE	4 (44.4)	4 (44.4)	3 (33.3)	3 (50.0)	4 (50.0)	1 (12.5)	4 (50.0)	18 (43.9)
胃腸障害	1 (11.1)	3 (33.3)	2 (22.2)	2 (33.3)	4 (50.0)	1 (12.5)	4 (50.0)	12 (29.3)
悪心	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (25.0)	4 (9.8)
下痢	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (12.5)	3 (7.3)
放屁	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (12.5)	2 (4.9)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
便習慣変化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (2.4)
口内乾燥	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
軟便	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
排便回数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (2.4)
直腸しぶり	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (2.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	2 (22.2)	1 (11.1)	0 (0.0)	2 (25.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	5 (12.2)
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
注入部位紅斑	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)

System Organ Class Preferred Term	Cohort							
	Healthy Subjects (N=9) n (%)	Mild RI (N=9) n (%)	Moderate RI (N=9) n (%)	Severe RI (N=6) n (%)	ESRD			Total[d] (N=41) n (%)
					Treatment Period 1[a] (N=8) n (%)	Treatment Period 2[b] (N=8) n (%)	Total[c] (N=8) n (%)	
注入部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (2.4)
局所腫脹	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (2.4)
傷害，中毒および処置合併症	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
肉離れ	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.3)
四肢痛	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.9)
筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
神経系障害	3 (33.3)	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (12.5)	6 (14.6)
頭痛	3 (33.3)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (12.5)	5 (12.2)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (12.5)	2 (4.9)
接触性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (2.4)
皮膚潰瘍	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)

a Single 0.2 mg dose of naldemedine was administered approximately 1 to 2 hours after completion of HD.
b Single 0.2 mg dose of naldemedine was administered approximately 2 hours prior to start of HD.
c Subjects with events in the same category in respective periods were counted once in total column.
d Subjects with events in the same category were counted once in the total column.
Note: Subjects with multiple AEs are counted once for each system organ class/preferred term.
ESRD, 末期腎不全患者; HD, hemodialysis; RI, renal impairment

[出典：添付資料 5.3.3.3-01，Table 12-2]

表 2.7.6.6-15 腎機能別の副作用

System Organ Class Preferred Term	Cohort							
	Healthy Subjects (N=9) n (%)	Mild RI (N=9) n (%)	Moderate RI (N=9) n (%)	Severe RI (N=6) n (%)	ESRD			Total[d] (N=41) n (%)
					Treatment Period 1[a] (N=8) n (%)	Treatment Period 2[b] (N=8) n (%)	Total[c] (N=8) n (%)	
Any TEAE causally related to study drug	2 (22.2)	2 (22.2)	3 (33.3)	2 (33.3)	4 (50.0)	1 (12.5)	4 (50.0)	13 (31.7)
胃腸障害	0 (0.0)	2 (22.2)	2 (22.2)	2 (33.3)	4 (50.0)	1 (12.5)	4 (50.0)	10 (24.4)
悪心	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (25.0)	4 (9.8)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (12.5)	2 (4.9)
放屁	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (12.5)	2 (4.9)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
便習慣変化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (2.4)
口内乾燥	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
軟便	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
排便回数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (2.4)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (2.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (12.5)	2 (4.9)
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (2.4)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)

	Cohort							
	Healthy Subjects (N=9)	Mild RI (N=9)	Moderate RI (N=9)	Severe RI (N=6)	ESRD			Total[d] (N=41)
System Organ Class Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	Treatment Period 1[a] (N=8) n (%)	Treatment Period 2[b] (N=8) n (%)	Total[c] (N=8) n (%)	n (%)
筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
神経系障害	2 (22.2)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (12.5)	4 (9.8)
頭痛	2 (22.2)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (12.5)	4 (9.8)

a Single 0.2 mg dose of naldemedine was administered approximately 1 to 2 hours after completion of HD.
b Single 0.2 mg dose of naldemedine was administered approximately 2 hours prior to start of HD.
c Subjects with events in the same category in respective period in Cohort 5 were counted once in total column.
d Subjects with events in the same category were counted once in the total column.
Note: Subjects with multiple AEs are counted once for each system organ class/preferred term.
ESRD, 末期腎不全患者; HD, hemodialysis; RI, renal impairment

[出典：添付資料 5.3.3.3-01，Table 12-3]

(2) 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及び重篤な有害事象は発現しなかった.

(3) 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象は発現しなかった.

(4) 臨床検査

臨床検査値に重要な変動はみられなかった.

(5) バイタルサイン及び心電図

バイタルサイン及び心電図検査で異常所見は認められなかった.

2.7.6.6.3 結論

腎機能正常健康被験者に対する C_{max} の幾何平均の比 (90%信頼区間) は軽度腎機能障害患者で 0.89 (0.74, 1.07)，中等度腎機能障害患者で 0.75 (0.63, 0.91)，高度腎機能障害患者で 0.81 (0.66, 1.00)，末期腎不全患者で 0.83 (0.69, 1.00) であった．腎機能正常健康被験者に対する $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均の比 (90%信頼区間) は軽度腎機能障害患者で 1.08 (0.90, 1.28)，中等度腎機能障害患者で 1.06 (0.89, 1.26)，高度腎機能障害患者で 1.38 (1.14, 1.67)，末期腎不全患者で 0.83 (0.69, 0.99) であった．腎機能正常健康被験者と軽度～高度腎機能障害患者並びに末期腎不全患者間で naldemedine の薬物動態に臨床的に意味のある違いは認められなかった.

Naldemedine の血液透析による血漿中からの除去率 [Fr，幾何平均 (変動係数%)] は 8.2% (84.7%)，投与量に対する透析液中の回収率 [幾何平均 (変動係数%)] は 2.7% (32.8%) であり，血液透析によって naldemedine の薬物動態は影響を受けなかった.

軽度～高度腎機能障害患者及び末期腎不全患者に naldemedine 0.2 mg を単回投与した時，認められた有害事象はこれまでの臨床試験での有害事象と同様のものであり，naldemedine の安全性及び忍容性は良好であることが確認された.

2.7.6.7 肝機能障害患者での PK 試験 (V921C)

[添付資料 5.3.3.3-02]

2.7.6.7.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.7-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.7-2 に示す.

表 2.7.6.7-1 試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	[redacted]02V921C
目的	軽度及び中等度肝機能障害患者での naldemedine 0.2 mg 単回経口投与時の薬物動態，安全性及び忍容性を肝機能正常健康被験者と比較検討.
治験デザイン	オープン，非無作為化，並行群間試験
対象疾患及び主要な組み入れ基準	1. 対象 米国人の，軽度及び中等度肝機能障害患者，被験者背景を合致させた肝機能正常健康成人男女 2. 選択基準 全被験者 1) 年齢：20 歳以上 70 歳以下で，体重 50 kg 超，BMI「体重 (kg) /[身長 (m)]^2」が 18.5 以上 38.0 以下の者. 肝機能正常健康被験者 2) スクリーニング検査で，Child-Pugh の合計スコアが 5 未満である者. 3) 被験者背景が中等度肝機能障害患者の性別，年齢 (± 10 歳)，BMI (± 20%) と一致している者. 肝機能障害患者 4) スクリーニング検査で，Child-Pugh 分類に基づき軽度 (Child-Pugh 分類 A) あるいは中等度 (Child-Pugh 分類 B) に該当する者. 5) スクリーニング前少なくとも 1 ヵ月は肝機能が安定し，治療が安定している者 (投与開始前 14 日以内に，新たな薬剤の投与開始あるいは投与量変更の予定がない者). 6) 血圧コントロールが可能な高血圧症の患者 (収縮期血圧 160 mmHg 未満かつ拡張期血圧 100 mmHg 未満). 3. 除外基準 1) 余命 3 ヵ月未満である者. 2) 治験責任医師により臨床上重要と判断される既往，治験参加により患者のリスク増加に繋がる既往，あるいは治験結果を妨げるような既往を有する者. 3) 治験責任医師により，naldemedine の吸収を妨げる可能性のある消化管手術歴のある者. Child-Pugh スコアに基づく肝機能障害の分類 Classification / Hepatic Compensation / Total Points Scored Class A (mild) / Well compensated / 5 to 6 Class B (moderate) / Significant function compromised / 7 to 9 Class C (severe) / Decompensated disease / ≥ 10

	肝機能の Child-Pugh 評価 Parameter / Points Scored for Each Observed Finding: 1 / 2 / 3 Encephalopathy grade[a]: 0 / 1 or 2 / 3 or 4 Ascites: Absent / Slight / Moderate Serum bilirubin (mg/dL): < 2 / 2 to 3 / > 3 Serum albumin (g/dL): > 3.5 / 2.8 to 3.5 / < 2.8 PT-INR: < 1.7 / 1.71 to 2.30 / > 2.30 PT-INR, prothrombin time-international normalization ratio a Grade 0: normal consciousness, personality, neurological examination, and electroencephalogram. Grade 1: restless, sleep disturbed, irritable/agitated, tremor, impaired handwriting, and 5 cycles per second waves Grade 2: lethargic, time-disoriented, inappropriate, asterixis, ataxia, slow triphasic waves Grade 3: somnolent, stuporous, place-disoriented, hyperactive reflexes, rigidity, slower waves Grade 4: unarousable coma, no personality/behavior, decerebrate, slow 2-3 cycles per second delta activity.
目標症例数	目標被験者数：24 例 (各群 8 例) 登録被験者数：24 例 投与被験者数：24 例 薬物動態評価対象例数：24 例 安全性評価対象例数：24 例
使用薬剤	Naldemedine 0.2 mg 錠
投与方法	Day 1 に naldemedine 0.2 mg を空腹時単回投与
投与期間	1 日
評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 薬物動態の評価 Naldemedine 及び代謝物 (nor-naldemedine，naldemedine 3-G，naldemedine 6-G，ベンズアミジン) の血漿中及び尿中薬物動態パラメータ [C_{max}，T_{max}，$AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-inf}}$，λ_z，$t_{1/2,z}$，CL/F (naldemedine のみ)，V_z/F (naldemedine のみ)，$MR_{MU,Cmax}$ (代謝物のみ)，$MR_{MU,AUC}$ (代謝物のみ)，$Aeu_{0\text{-}72}$，CL_R，$Feu_{0\text{-}72}$，Fu] を各群間で比較した．血漿中薬物濃度の測定時間は，投与直前及び投与 0.25，0.5，0.75，1，1.5，2，2.5，3，4，5，6，8，10，12，24，36，48，60，72 時間後．また，Day 1 の 0.75 及び 24 時間の血清中及び限外ろ液中濃度から，naldemedine の血清蛋白非結合率を算出した． 2. 安全性の評価 診察，臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査)，バイタルサイン (血圧・脈拍数・体温・呼吸数)，心電図検査，有害事象及び副作用．治験薬との因果関係が明らかに関連あり，おそらく関連あり，又は関連あるかもしれないと治験責任医師に判断された事象を副作用と定義した．
統計解析方法	1. 薬物動態の解析 血漿中薬物濃度から算出した naldemedine の C_{max}，$AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-inf}}$，λ_z，$t_{1/2,z}$，CL/F，CL_R について，肝機能 (正常健康被験者，軽度肝機能障害，中等度肝機能障害) を固定効果として分散分析を行い，naldemedine の薬物動態に与える影響を評価した．肝機能正常健康被験者群に対する軽度及び中等度肝機能障害患者群の幾何平均の比の推定値及びその 90% 信頼区間を算出した．血漿中 naldemedine 及び代謝物の薬物濃度から，薬物動態パラメータと要約統計量を算出した． 2. 安全性の解析 有害事象を MedDRA (バージョン 17.0) に読み替え，器官別大分類 (system organ class) 及び基本語 (preferred term) 別に集計した．
実施地域及び 施設数	米国，3 医療機関
治験期間	20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月

表 2.7.6.7-2 観察・検査項目及び実施時期

Evaluation	Screening	Confinement					End-of-Study Visit/ Early Term Visit
		Admission to CRU	Day 1	Day 2	Day 3	Dis-charge	
	−28 to −2	Day −1[a]				Day 4[b]	Day 15 ± 2
Informed Consent	X						
Inclusion/Exclusion	X	X					
Demographics	X						
Medical/smoking/drug/ alcohol/history	X	X					
Physical Examination [c] Complete (C)/Symptom-focused (S)	C	C	S	S	S	C	S
12-Lead ECG [d]	X	X	X			X	X
Vital Signs [e]	X	X	X	X	X	X	X
Urine Drug Screen, Alcohol, and Cotinine	X	X					
Pregnancy test (as appropriate) [f]	X	X					X
Immunology (HBsAg, HCV and HIV Ab) [g]	X						
Hematology, Chemistry, Urinalysis and Coagulation [h]	X	X				X	X
Creatinine clearance [i]	X						
Child-Pugh Assessment	X						
PK Blood Samples [j]			X	X	X	X	
Serum Protein binding samples [k]			X	X			
PK Urine Samples [l]		X	X	X	X	X	
Administration of Naldemedine [naldemedine] [m]			X				
AE Assessment	X	X	X	X	X	X	X
Prior and Concomitant medication assessment	X	X	X	X	X	X	X
Discharge from the CRU						X	

a Confinement to clinical research unit occurred on Day −1.

b Discharge from clinical research unit on the morning of Day 4 after completion of all procedures scheduled for 72 hours post-dose time-point.

c Physical Examination (PE):
PE, complete: general appearance, ears, eyes, nose, throat, neck, heart, lungs, abdomen, extremities, dermatologic, and neurologic.
PE, symptom-focused: cardiovascular, respiratory, gastrointestinal, dermatologic, and neurologic, as necessary.
Body weight was obtained at Screening, Day -1 and End-of-Study Visit. Height and calculation of BMI were obtained at Screening only.

d ECGs were be obtained after the subject has rested in a supine / semi-supine position for at least 5 minutes.

e Vital signs: systolic and diastolic blood pressure, pulse rate, respiratory rate, and body temperature at Screening.
Seated in a semi-supine position having rested in this position for at least 10 minutes prior to the timepoints.
Screening, Day −1 (blood pressure, pulse rate, respiratory rate, and body temperature), Day 1, pre dose, at 1 and 4 hours post dose (blood pressure, pulse rate, respiratory rate, and body temperature prior to dosing only), Days 2 and 3 (blood pressure and pulse rate), Day 4, 72 hours post dose (blood pressure and pulse rate), End-of-Study Visit or Early termination (blood pressure, pulse rate, respiratory rate, and body temperature)

f For women a serum β-hCG test was conducted at the Screening Visit. For these patients urine pregnancy tests were conducted at admission day (Day -1) and End of Study/Early Termination.

g Immunology tests were performed if history does not indicate previous testing results within 3 months prior to Screening.
h Hematology and blood chemistry test: Subjects were in a seated or supine/semi-supine position during blood collection. Samples for clinical laboratory tests are scheduled to be obtained with the subjects in fasted state. At Screening, first day of confinement admission (Day −1) in the fasted state, Day 4 (Discharge) in a fasted state. Coagulation was collected at Screening only.
i Creatinine clearance (mL/min) is estimated by Cockcroft-Gault equation: CLcr (mL/min) = [140 − age (years)] × weight (kg) / 72 × serum creatinine (mg / dL) {×0.85 for female patients}.
j Blood samples for naldemedine, nor-naldemedine, naldemedine 3-G, naldemedine 6-G, and benzamidine PK analysis: Day 1: -0.25 hours (prior to dose), 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 8, 10, and 12 hours post dose. Day 2 (24 and 36 hours), Day 3 (48 and 60 hours), and Day 4 (72 hours) post dose in the fasted state.
k Blood samples for serum protein binding: Day 1 (0.75 hours) and Day 2 (24 hours).
l Urine samples for naldemedine, nor-naldemedine, naldemedine 3-G, naldemedine 6-G, and benzamidine PK analysis: pre-dose (−12 to 0), 0 – 12, 12 – 24, 24 – 36, 36 – 48, 48 – 60, and 60 – 72 hours.
m Naldemedine was administered on the morning of Day 1 in the fasted state.

[出典：添付資料 5.3.3.3-02，Table 9-3]

2.7.6.7.2 試験成績

2.7.6.7.2.1 被験者の内訳及び特性

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.7-3 に示す．治験に組み入れられた被験者数は 24 例であり，全例が治験を完了した．薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団には 24 例全例が含まれた．

表 2.7.6.7-3 被験者の内訳

Disposition	Cohort			Total
	Healthy Subjects	Mild HI	Moderate HI	
Enrolled[a], n	-	-	-	58
Screen Failures, n	-	-	-	34
Assigned to Cohort, n	8	8	8	24
Subjects who Completed Study, n (%)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	24 (100)
Subjects who Discontinued Study, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Note: Percentages are based on the number of subjects assigned to the respective cohort.
a Informed consent received and successfully completed screening.
HI, hepatic impairment.

[出典：添付資料 5.3.3.3-02，Table 10-1]

(2) 被験者特性

被験者背景を表 2.7.6.7-4 に示す．安全性解析対象集団 24 例の被験者背景は，白人が 83.3%，男性が 62.5%であった．年齢，体重，及び BMI は肝機能別の被験者群間で同様であった．軽度及び中等度肝障害患者のほとんど (14/16 例) は，C 型肝炎抗体検査が陽性であった．

表 2.7.6.7-4 被験者背景 (安全性解析対象集団)

Demographic Characteristics	Category/Statistics	Cohort			Total (N=24)
		Healthy Subjects (N=8)	Mild HI (N=8)	Moderate HI (N=8)	
Gender, n (%)	Male	5 (62.5)	5 (62.5)	5 (62.5)	15 (62.5)
	Female	3 (37.5)	3 (37.5)	3 (37.5)	9 (37.5)
Race, n (%)	American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (4.2)
	Asian	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Black or African American	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	3 (12.5)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	White	7 (87.5)	7 (87.5)	6 (75.0)	20 (83.3)
	Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ethnicity, n (%)	Hispanic or Latino	5 (62.5)	0 (0.0)	3 (37.5)	8 (33.3)
	Not Hispanic or Latino	3 (37.5)	8 (100)	5 (62.5)	16 (66.7)
Age (years)	n	8	8	8	24
	Mean (SD)	51.4 (5.9)	57.5 (6.4)	57.0 (5.8)	55.3 (6.4)
	Median (min, max)	51.5 (41, 59)	57.5 (47, 66)	57.5 (47, 63)	55.0 (41, 66)
Current Smoker, n (%)	Yes	0 (0.0)	4 (50.0)	2 (25.0)	6 (25.0)
	No	8 (100.0)	4 (50.0)	6 (75.0)	18 (75.0)
Drinking Habit[a], n (%)	Yes	2 (25.0)	5 (62.5)	2 (25.0)	9 (37.5)
	No	6 (75.0)	3 (37.5)	6 (75.0)	15 (62.5)
Blood Donation History[b], n (%)	Yes	2 (25.0)	2 (25.0)	0 (0.0)	4 (16.7)
	No	6 (75.0)	6 (75.0)	8 (100.0)	20 (83.3)
Child-Pugh Assessment, n (%)	Score 5 to 6	0 (0.0)	8 (100.0)	0 (0.0)	8 (33.3)
	Score 7 to 9	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (100.0)	8 (33.3)
Weight (kg)	n	8	8	8	24
	Mean (SD)	82.9 (16.7)	90.3 (16.6)	79.1 (14.0)	84.1 (15.8)
	Median	84.3	89.8	80.8	82.9
	(min, max)	(51.3, 108.5)	(69.6, 117.8)	(51.0, 100.1)	(51.0, 117.8)
Height (cm)	n	8	8	8	24
	Mean (SD)	168.5 (12.4)	171.6 (7.9)	168.0 (9.0)	169.4 (9.7)
	Median	172.0	173.5	166.5	170.5
	(min, max)	(151.0, 187.0)	(159.8, 180.0)	(152.0, 181.0)	(151.0, 187.0)
BMI (kg/m^2)	n	8	8	8	24
	Mean (SD)	29.0 (4.0)	30.6 (4.5)	28.0 (4.6)	29.2 (4.3)
	Median	28.6	29.8	28.0	28.6
	(min, max)	(22.5, 35.6)	(25.8, 37.6)	(19.0, 35.4)	(19.0, 37.6)
Creatinine Clearance (CLcr)	n	8	8	8	24
	Mean (SD)	148.1 (41.8)	141.6 (39.3)	167.4 (77.1)	152.4 (54.2)
	Median	148.8	136.0	134.0	134.0
	(min, max)	(103.0, 220.0)	(90.1, 212.9)	(116.1, 350.0)	(90.1, 350.0)

a Refers to current regular consumption of alcohol. All subjects met protocol entry criteria with regard to alcohol consumption.

b Includes any past history of blood donation. All subjects met protocol entry criteria with regard to blood donation.

Abbreviations: CLcr, creatinine clearance; HI, hepatic impairment; max, maximum; min, minimum; SD, standard deviation.

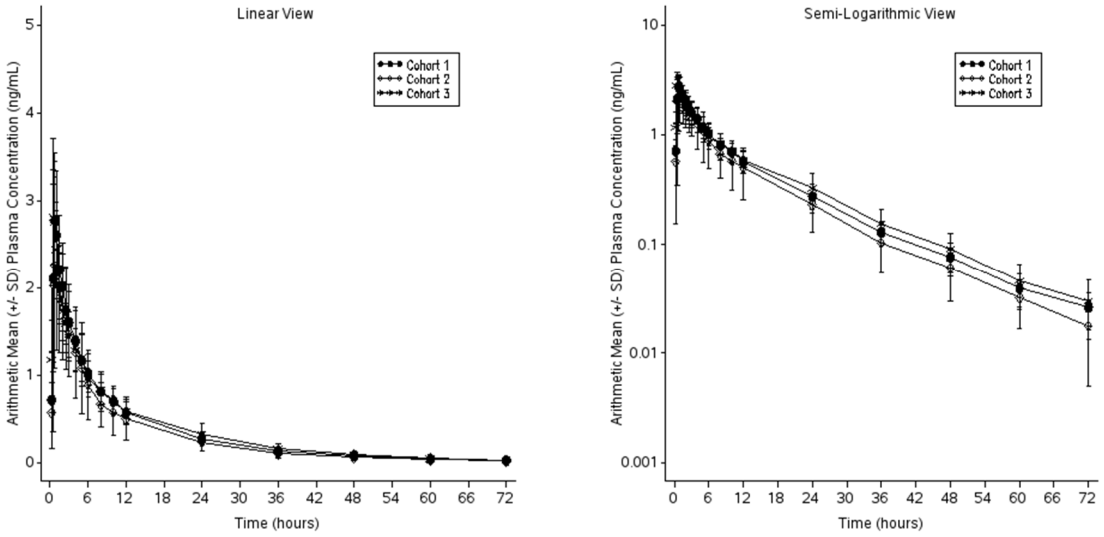
[出典：添付資料 5.3.3.3-02，Table 11-1，Table 11-2]

2.7.6.7.2.2 薬物動態

(1) Naldemedine の薬物動態

軽度及び中等度肝機能障害患者並びに肝機能正常健康被験者での naldemedine 0.2 mg 単回経口投与時の平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.7-1 に，薬物動態パラメータを表 2.7.6.7-5 に示す．Naldemedine 血漿中薬物動態パラメータは，肝機能正常健康被験者群と比較して，軽度及び中等度肝機能障害患者群で同様であった．

図 2.7.6.7-1 軽度及び中等度肝機能障害患者並びに肝機能正常健康被験者での naldemedine 0.2 mg 単回投与時の naldemedine の血漿中濃度時間推移 (平均値±標準偏差) (薬物動態解析対象集団)



Cohort 1 included healthy subjects with normal hepatic function; Cohort 2 included subjects with mild HI; Cohort 3 included subjects with moderate HI.
HI, hepatic impairment.

[出典：添付資料 5.3.3.3-02, Figure 11-1]

表 2.7.6.7-5 軽度及び中等度肝機能障害患者並びに肝機能正常健康被験者での naldemedine 0.2 mg 単回投与時の naldemedine の血漿中薬物動態パラメータ (薬物動態解析対象集団)

Cohort		$AUC_{0\text{-last}}$ ng·hr/mL	$AUC_{0\text{-inf}}$ ng·hr/mL	C_{max} ng/mL	T_{max} hr	$t_{1/2,z}$ hr	CL/F L/hr
Healthy Subjects	n	8	8	8	8	8	8
	GM	23.10	23.61	2.71	NA	13.5	8.47
	GM CV%	22.8	22.8	26.3	NA	9.3	22.8
	Mean	23.63	24.15	2.80	0.75	13.6	8.66
	SD	5.524	5.628	0.771	0.13	1.29	1.85
	CV%	23.4	23.3	27.6	17.8	9.5	21.4
	Median	21.61	22.11	2.69	0.75	13.1	9.06
	Min	18.20	18.63	1.95	0.50	12.1	5.95

Cohort		$AUC_{0\text{-last}}$ ng·hr/mL	$AUC_{0\text{-inf}}$ ng·hr/mL	C_{max} ng/mL	T_{max} hr	$t_{1/2,z}$ hr	CL/F L/hr
	Max	33.06	33.60	4.37	1.00	15.5	10.7
Mild HI	n	8	8	8	8	8	8
	GM	19.10	19.56	2.44	NA	14.0	10.2
	GM CV%	36.4	35.9	47.4	NA	15.1	35.9
	Mean	20.23	20.67	2.67	1.00	14.1	10.7
	SD	7.789	7.805	1.27	0.64	2.09	3.41
	CV%	38.5	37.8	47.6	64.1	14.8	31.7
	Median	18.47	19.09	2.52	0.75	14.4	10.5
	Min	12.36	12.82	1.19	0.50	11.1	5.54
	Max	35.65	36.12	5.38	2.00	17.3	15.6
Moderate HI	n	8	8	8	8	8	8
	GM	24.18	24.82	2.93	NA	13.3	8.06
	GM CV%	21.7	21.8	16.8	NA	21.5	21.8
	Mean	24.66	25.32	2.96	0.63	13.6	8.23
	SD	5.136	5.275	0.499	0.13	2.89	1.82
	CV%	20.8	20.8	16.9	21.4	21.3	22.2
	Median	24.21	25.08	2.91	0.63	13.3	8.01
	Min	17.25	17.41	2.16	0.50	9.79	6.21
	Max	31.28	32.20	3.97	0.75	18.4	11.5

Abbreviations: GM, geometric mean; HI, hepatic impairment; Min, minimum; Max, maximum; NA, not applicable; SD, standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.3.3-02, Table 11-3]

(2) Naldemedine 代謝物の薬物動態

肝機能別に nor-naldemedine 及び naldemedine 3-G の血漿中薬物動態パラメータを，それぞれ表 2.7.6.7-6 及び表 2.7.6.7-7 に示す．Nor-naldemedine 及び naldemedine 3-G の血漿中濃度は，naldemedine と比較して低かった．また，C_{max} 及び $AUC_{0\text{-last}}$ はともに被験者間変動が大きく，肝機能正常健康被験者群と比較して，軽度及び中等度肝機能障害患者群で実質的な違いはみられなかった．Naldemedine 6-G 及びベンズアミジンの血漿中濃度は，いずれの被験者でも定量下限未満であった．

表 2.7.6.7-6 軽度及び中等度肝機能障害患者並びに肝機能正常健康被験者での naldemedine 0.2 mg 単回投与時の nor-naldemedine の薬物動態パラメータ (薬物動態解析対象集団)

Cohort		$AUC_{0\text{-last}}$ ng·hr/mL	$AUC_{0\text{-inf}}$ ng·hr/mL	C_{max} ng/mL	T_{max} hr	$t_{1/2,z}$ hr	$MR_{MU,Cmax}$	$MR_{MU,AUC}$
Healthy Subjects	n	8	0	8	8	6	8	8
	GM	1.138	NA	0.0916	NA	16.8	0.037	0.054
	GM CV%	69.4	NA	31.5	NA	32.6	18.4	49.4
	Mean	1.346	NA	0.0954	4.38	17.5	0.038	0.060
	SD	0.8137	NA	0.0279	1.30	5.54	0.007	0.030
	CV%	60.4	NA	29.2	29.8	31.7	17.3	49.5
	Median	1.186	NA	0.0962	4.00	16.7	0.038	0.052
	Min	0.5701	NA	0.0593	2.00	12.0	0.027	0.030
	Max	2.767	NA	0.128	6.00	25.1	0.048	0.113

Cohort		$AUC_{0\text{-last}}$ ng·hr/mL	$AUC_{0\text{-inf}}$ ng·hr/mL	C_{max} ng/mL	T_{max} hr	$t_{1/2,z}$ hr	$MR_{MU,Cmax}$	$MR_{MU,AUC}$
Mild HI	n	8	1	8	8	6	8	8
	GM	3.126	NA	0.138	NA	24.2	0.062	0.181
	GM CV%	105.5	NA	62.2	NA	29.9	57.0	109.1
	Mean	4.285	NA	0.161	4.32	25.0	0.070	0.242
	SD	4.059	NA	0.108	0.88	6.05	0.033	0.178
	CV%	94.7	NA	66.9	20.4	24.2	47.3	73.4
	Median	2.806	NA	0.112	4.53	26.7	0.071	0.189
	Min	0.6106	NA	0.0644	2.50	13.7	0.027	0.039
	Max	13.86	NA	0.399	5.00	30.3	0.120	0.559
Moderate HI [a]	n	8	1	8	7	4	8	8
	GM	2.132	NA	0.0913	NA	22.6	0.035	0.101
	GM CV%	60.5	NA	42.3	NA	45.4	34.8	62.7
	Mean	2.123	NA	0.0860	6.07	23.9	0.032	0.100
	SD	1.472	NA	0.0522	2.39	8.14	0.017	0.064
	CV%	69.3	NA	60.7	39.3	34.0	54.0	64.4
	Median	1.739	NA	0.0765	6.00	27.5	0.034	0.107
	Min	0	NA	0	2.50	11.8	0	0
	Max	4.322	NA	0.160	10.0	29.0	0.058	0.187

a All plasma concentrations of nor-naldemedine were below LLOQ in 1 subject with moderate HI.
Abbreviations: GM, geometric mean; HI, hepatic impairment; Min, minimum; Max, maximum; NA, not applicable; SD, standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.3.3-02, Table 11-4]

表 2.7.6.7-7 軽度及び中等度肝機能障害患者並びに肝機能正常健康被験者での naldemedine 0.2 mg 単回投与時の naldemedine 3-G の薬物動態パラメータ (薬物動態解析対象集団)

Cohort		$AUC_{0\text{-last}}$ ng·hr/mL	$AUC_{0\text{-inf}}$ ng·hr/mL	C_{max} ng/mL	T_{max} hr	$t_{1/2,z}$ hr	$MR_{MU,Cmax}$	$MR_{MU,AUC}$
Healthy Subjects [a]	n	8	6	8	2	0	8	8
	GM	0.1350	NA	0.0562	NA	NA	0.014	0.004
	GM CV%	72.0	NA	24.4	NA	NA	10.0	80.1
	Mean	0.03734	0	0.0143	2.25	NA	0.004	0.001
	SD	0.07711	0	0.0269	0.35	NA	0.007	0.002
	CV%	206.5	NA	188.6	15.7	NA	185.8	209.7
	Median	0	0	0	2.25	NA	0	0
	Min	0	0	0	2.00	NA	0	0
	Max	0.2132	0	0.0666	2.50	NA	0.015	0.006
Mild HI [b]	n	8	2	8	7	6	8	8
	GM	0.5733	NA	0.0941	NA	6.20	0.030	0.023
	GM CV%	94.7	NA	50.6	NA	82.6	36.5	99.6
	Mean	0.7296	1.859	0.0924	2.94	7.85	0.027	0.027
	SD	0.9980	2.629	0.0707	0.84	6.55	0.014	0.027
	CV%	136.8	141.4	76.5	28.6	83.4	51.4	102.5
	Median	0.4879	1.859	0.0805	3.00	6.01	0.032	0.023
	Min	0	0	0	2.00	3.10	0	0
	Max	3.155	3.719	0.247	4.00	20.4	0.041	0.088

Cohort		$AUC_{0\text{-last}}$ ng·hr/mL	$AUC_{0\text{-inf}}$ ng·hr/mL	C_{max} ng/mL	T_{max} hr	$t_{1/2,z}$ hr	$MR_{MU,Cmax}$	$MR_{MU,AUC}$
Moderate HI	n	8	1	8	8	6	8	8
	GM	0.6682	NA	0.0905	NA	7.26	0.024	0.021
	GM CV%	84.4	NA	38.9	NA	89.1	34.4	78.4
	Mean	0.8624	NA	0.0967	3.72	8.80	0.025	0.026
	SD	0.7200	NA	0.0404	1.46	4.79	0.010	0.020
	CV%	83.5	NA	41.8	39.3	54.5	39.8	77.3
	Median	0.5863	NA	0.0812	4.00	9.93	0.022	0.019
	Min	0.2702	NA	0.0628	0.75	2.00	0.017	0.011
	Max	2.332	NA	0.172	5.00	14.2	0.048	0.064

a All plasma concentrations of naldemedine 3-G were below LLOQ in 6 subjects with normal hepatic function.
b All plasma concentrations of naldemedine 3-G were below LLOQ in 1 subject with mild HI.
Abbreviations: GM, geometric mean; HI, hepatic impairment; Min, minimum; Max, maximum; NA, not applicable; SD, standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.3.3-02, Table 11-5]

(3) Naldemedine の薬物動態パラメータの群間比較

肝機能障害による薬物動態パラメータへの影響を分散分析 (ANOVA) により検討し，表 2.7.6.7-8 に示す．肝機能正常健康被験者群と比較した結果，軽度及び中等度肝機能障害患者群での naldemedine の C_{max} の幾何平均値の比 (GM Ratio) (90%信頼区間) はそれぞれ 0.90 (0.69, 1.18) 及び 1.08 (0.82, 1.41)，$AUC_{0\text{-inf}}$ の幾何平均値の比 (90%信頼区間) はそれぞれ 0.83 (0.66, 1.04) 及び 1.05 (0.83, 1.33) であった．肝機能正常健康被験者群と比較して，軽度及び中等度肝機能障害患者群で naldemedine の薬物動態に臨床的に意味のある違いは認められなかった．

表 2.7.6.7-8 軽度及び中等度肝機能障害患者と肝機能正常健康被験者との naldemedine 薬物動態パラメータの比較 (薬物動態解析対象集団)

Parameter (Unit)	Cohort	GM (GM CV%)	GM Ratio[a]	90% CI for Ratio[b]
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	Healthy Subjects	23.10 (22.8)	-	-
	Mild HI	19.10 (36.4)	0.8270	0.6546, 1.0448
	Moderate HI	24.18 (21.7)	1.0470	0.8288, 1.3228
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	Healthy Subjects	23.61 (22.8)	-	-
	Mild HI	19.56 (35.9)	0.8284	0.6569, 1.0448
	Moderate HI	24.82 (21.8)	1.0516	0.8339, 1.3262
C_{max} (ng/mL)	Healthy Subjects	2.71 (26.3)	-	-
	Mild HI	2.44 (47.4)	0.8998	0.6864, 1.1796
	Moderate HI	2.93 (16.8)	1.0784	0.8226, 1.4137
λ_z (1/hr)	Healthy Subjects	0.0513 (9.3)	-	-
	Mild HI	0.0495 (15.1)	0.9640	0.8403, 1.1059
	Moderate HI	0.0521 (21.5)	1.0150	0.8848, 1.1644
$t_{1/2,z}$ (hr)	Healthy Subjects	13.5 (9.3)	-	-
	Mild HI	14.0 (15.1)	1.0373	0.9042, 1.1900
	Moderate HI	13.3 (21.5)	0.9852	0.8588, 1.1302
CL/F (L/hr)	Healthy Subjects	8.47 (22.8)	-	-
	Mild HI	10.2 (35.9)	1.2071	0.9571, 1.5223
	Moderate HI	8.06 (21.8)	0.9509	0.7540, 1.1993

Parameter (Unit)	Cohort	GM (GM CV%)	GM Ratio[a]	90% CI for Ratio[b]
CL_R (L/hr)	Healthy Subjects	1.62 (19.2)	-	-
	Mild HI	1.20 (23.0)	0.7441	0.6113, 0.9057
	Moderate HI	1.42 (26.7)	0.8791	0.7223, 1.0701

a The geometric mean ratio (GMR) for mild or moderate HI compared with healthy subjects with normal hepatic function, ie, HI /normal

b The ANOVA model included log transformed PK parameters as response variable and fixed effect term for hepatic function.

HI, hepatic impairment.

[出典：添付資料 5.3.3.3-02，Table 11-8]

(4) 蛋白結合率

肝機能別に naldemedine の血清中濃度，限外ろ液中濃度，及び血清蛋白非結合率 (Fu) の幾何平均値を表 2.7.6.7-9 に示す．Fu の幾何平均値は 7.5%～9.5%であり，定量下限未満の被験者はいなかった．これらの結果から，蛋白結合率は当該試験の濃度範囲で naldemedine 濃度に依存しないことが示唆された．また，いずれの時点でも Fu の値は投与群間で同様であり，肝機能障害による血清中の蛋白濃度の変化は，naldemedine の蛋白結合率に影響を及ぼさないことが示唆された．

表 2.7.6.7-9　Naldemedine の血清中濃度，限外ろ液中濃度，及び血清蛋白非結合率 (薬物動態解析対象集団)

Cohort		Serum Naldemedine Concentration (ng/mL)		Naldemedine Concentration in Ultrafiltrate (ng/mL)		Fu	
		0.75 hour	24 hour	0.75 hour	24 hour	0.75 hour	24 hour
Healthy Subjects	n	8	8	8	8	8	8
	GM	2.81	0.287	0.210	0.0214	0.075	0.075
	GM CV%	32.4	29.3	27.9	27.9	10.1	10.4
Mild HI	n	8	8	8	8	8	8
	GM	2.21	0.239	0.188	0.0227	0.085	0.095
	GM CV%	57.5	45.6	52.8	36.8	15.8	24.8
Moderate HI	n	8	8	8	8	8	8
	GM	2.88	0.324	0.244	0.0283	0.085	0.088
	GM CV%	22.3	36.7	34.1	52.2	24.4	20.0

Abbreviation: GM, geometric mean; HI, hepatic impairment.

[出典：添付資料 5.3.3.3-02，Table 11-6]

(5) 尿中排泄率

Naldemedine，naldemedine 3-G，及びベンズアミジンの尿中薬物濃度は定量可能であったが，nor-naldemedine 及び naldemedine 6-G はすべての被験者で定量下限未満であった．それぞれの尿中排泄率 ($Feu_{0\text{-}72}$) は肝機能別被験者群間で大きな差はなく，主に naldemedine として排泄された．Naldemedine 3-G はいずれの群でも 1%未満であった．

表 2.7.6.7-10　Naldemedine 及び代謝物の尿中排泄パラメータの推定値 (薬物動態解析対象集団)

Cohort	Naldemedine			Naldemedine 3-G			Benzamidine	
	n	Feu_{0-72} (%)	CL_R (L/hr)	n	Feu_{0-72} (%)	CL_R (L/hr)	n	Feu_{0-72} (%)
Healthy Subjects	8	18.7 (15.9)	1.62 (19.2)	8	0.2 (36.1)	NA	1	5.8 [a]
Mild HI	8	11.5 (20.9)	1.20 (23.0)	8	0.5 (58.0)	2.00 (44.6)	8	7.3 (111.9)
Moderate HI	8	17.2 (25.5)	1.42 (26.7)	8	0.7 (76.2)	2.70 (40.0)	8	7.4 (89.2)

a　Individual subject results are shown.
HI, hepatic impairment.

[出典：添付資料 5.3.3.3-02，Table 11-7]

2.7.6.7.2.3 安全性

(1)　有害事象

有害事象を肝機能別に表 2.7.6.7-11 に示す．有害事象は全体で 8 例，肝機能別では肝機能正常健康被験者群で 1 例 (12.5%)，軽度肝機能障害患者群で 3 例 (37.5%)，中等度肝機能障害患者群で 4 例 (50.0%) 発現した．これらの有害事象は，すべて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た．

全体の 5%以上の被験者でみられた主な有害事象は，下痢 (12.5%)，腹痛，放屁，及び傾眠 (8.3%) であった．このうち，肝機能正常健康被験者群で発現した有害事象は放屁のみで，その他は肝機能障害患者群で認められた．軽度肝機能障害患者群と中等度肝機能障害患者群との間で，事象及びその発現率に顕著な違いがあるものはなかった．軽度肝機能障害患者群の 1 例で発現した中等度の腹痛を除き，有害事象はすべて軽度であった．有害事象のほとんどは naldemedine 投与後 1～2 日以内に発現したが，すべて回復した．

表 2.7.6.7-11　肝機能別の有害事象

System Organ Class Preferred Term	Cohort Healthy Subjects (N=8) n (%)	Cohort Mild HI (N=8) n (%)	Cohort Moderate HI (N=8) n (%)	Total (N=24) n (%)
Any TEAE	1 (12.5)	3 (37.5)	4 (50.0)	8 (33.3)
胃腸障害	1 (12.5)	3 (37.5)	2 (25.0)	6 (25.0)
下痢	0 (0.0)	2 (25.0)	1 (12.5)	3 (12.5)
腹痛	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (8.3)
放屁	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (12.5)	2 (8.3)
便習慣変化	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (4.2)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (4.2)
側腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (4.2)
神経系障害	0 (0.0)	1 (12.5)	2 (25.0)	3 (12.5)
傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	2 (8.3)
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (4.2)

Note: Subjects with multiple AEs are counted once for each system organ class/preferred term.
HI, hepatic impairment.

[出典：添付資料 5.3.3.3-02，Table 12-2]

(2) 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及び重篤な有害事象は発現しなかった.

(3) 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象は発現しなかった.

(4) 臨床検査

軽度及び中等度肝機能障害患者群で，肝機能正常健康被験者群と比較して重要な変動はみられなかった. 肝機能正常健康被験者群の 1 例で, 軽度の ALT 上昇 (基準値上限の 2 倍) 及び AST 上昇 (基準値上限の 1.25 倍) がみられたが，治験責任医師により臨床的に重要な変動とは判断されず，有害事象として報告されなかった．いずれの検査値も処置を施すことなく，3 日後の再検査で正常範囲内に回復したことが確認された.

(5) バイタルサイン及び心電図

バイタルサイン及び心電図検査に関して，臨床的に重要な変動は認められなかった．肝機能正常健康被験者群の 1 例 (12.5%) で，ベースライン及び終了時に心電図異常 (T 波異常) が認められたが，治験責任医師により臨床的に重要な所見とは判断されなかった.

2.7.6.7.3 結論

Naldemedine 0.2 mg 単回経口投与後の naldemedine の薬物動態に，肝機能正常健康被験者群と比較して，軽度及び中等度肝機能障害患者群で臨床的に意味のある違いはみられなかった．Naldemedine 0.2 mg 単回経口投与は, 肝機能正常健康被験者群と同様に軽度及び中等度肝機能障害患者群でも安全性及び忍容性は良好であった．また，報告された有害事象は，これまでの naldemedine の安全性プロファイルと同様であった．死亡，重篤な有害事象，中止に至った有害事象，及び高度な有害事象は認められなかった.

2.7.6.8 P-gp 阻害薬シクロスポリンとの DDI 試験 (V9218)

[添付資料 5.3.3.4-01]

2.7.6.8.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.8-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.8-2 に示す.

表 2.7.6.8-1 試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	■02V9218
目的	2 群 2 期クロスオーバー法による，米国人健康成人男性を対象とした P-gp 阻害薬 (シクロスポリン) の naldemedine の薬物動態に及ぼす影響の検討.
治験デザイン	単一施設，無作為化，オープン，2 群 2 期クロスオーバー
対象疾患及び主要な組み入れ基準	1. 対象 米国人健康成人男性 2. 選択基準 1) スクリーニング実施前に自由意思による治験参加の同意を本人から文書で取得できる者. 2) 年齢：18 歳以上 55 歳以下 (同意取得時). 3) スクリーニング検査において健康であると判断された者. 4) 体重：50 kg 以上，かつ，BMI「体重 (kg) /[身長 (m)]^2」が 22.0 以上 30 未満の者. 5) 無精子症であるか，そうでない男性の場合，入院日から最終投与 1 ヵ月後までの間，適切な避妊法 (殺精子剤とコンドームの併用など) で避妊することに合意して実施することができる者. 6) 治験責任医師が，臨床検査に臨床的に重要な異常がないと判断した者. 7) 治験の内容を理解し，それに従える者. 8) 薬物動態解析のための供血に合意できる者. 3. 除外基準 1) 臨床上重要な代謝，肝臓，腎臓，血液，呼吸器，循環器，胃腸，泌尿器，神経，又は精神の疾患の既往を有する者. 2) アレルギー症状 (ただし，現時点で症状のない花粉症を除く) 又は臨床的に重要な鼻漏の既往を有する者 (ただし治験責任医師が許可した場合は除く). 3) 薬剤に起因すると考えられる過敏症又は重篤な副作用の既往を有する者 (ただし治験責任医師が許可した場合は除く). 4) 胃又は腸の手術歴のある者 (虫垂切除を除く). 5) 臨床的に重要な高血圧又は低血圧がみられる者：収縮期血圧が 140 mmHg 超又は 100 mmHg 未満の者，拡張期血圧が 90 mmHg 超又は 50 mmHg 未満. 6) 臨床的に重要な胃腸障害の既往がある者. 7) 心電図検査の異常所見又は既往があり，治験責任医師が臨床的に重要と判断した者. 8) 入院前 (Day −1) 1 年以内にアルコール依存又は薬物依存の既往を有する者. 9) 入院前 (Day −1) 6 ヵ月以内に，喫煙又はニコチン含有製剤を摂取した者. 10) 入院前 (Day −1) 28 日以内に，肝臓に影響を与える薬剤 (ただし，グレープフルーツ，カフェイン又はアルコール含有製剤/薬剤を除く) を摂取した者. 11) 入院前 (Day −1) 28 日以内に，P-gp に影響を与える薬剤を摂取した者. 12) 入院前 (Day −1) 30 日以内又は半減期の 6 倍の期間以内 (いずれか長い方) に他の治験薬の投与を受けた者. 13) 入院前 (Day −1) 14 日以内に，上記以外の処方薬，漢方薬，光線療法，又は植物由来の薬品を使用した者．ただし，治験責任医師が許可した場合は除く. 14) 入院前 (Day −1) 72 時間以内に，市販薬 (ビタミン，ミネラル剤含む) を使用した者．ただし，治験責任医師が許可した場合は除く. 15) 入院前 (Day −1) 72 時間以内に，グレープフルーツ，カフェイン又はアルコール含有

<table>
<tr><td></td><td>製剤/薬剤を摂取した者.
16) 採血が困難である者.
17) スクリーニング時に HIV，HBs 抗原，又は HCV のいずれかの反応が陽性の者.
18) スクリーニング実施前 12 週間以内に 400 mL, 又は 4 週間以内に 200 mL を超える供血を行った者.
19) 過去に S-297995 を投与されたことがある者.
20) その他，治験責任医師が本治験への参加を不適当と判断した者.</td></tr>
<tr><td>目標症例数</td><td>目標被験者数：14 例
登録被験者数：14 例
投与被験者数：14 例
薬物動態評価対象例数：14 例
安全性評価対象例数：14 例</td></tr>
<tr><td>使用薬剤</td><td>Naldemedine の 0.1 mg 錠，シクロスポリン内用液 100 mg/mL</td></tr>
<tr><td>投与方法</td><td>Naldemedine 0.4 mg 単独又は naldemedine 0.4 mg 及びシクロスポリン 600 mg 併用を，下表に従い単回経口投与した．各期の休薬期間は 14 日間とした.
<table>
<tr><td></td><td>第 1 期</td><td>第 2 期</td></tr>
<tr><td>Sequence 1 (n = 7)</td><td>A</td><td>B</td></tr>
<tr><td>Sequence 2 (n = 7)</td><td>B</td><td>A</td></tr>
</table>
A：Naldemedine の 0.1 mg 錠 4 錠，空腹時
B：Naldemedine の 0.1 mg 錠 4 錠及びシクロスポリン 600 mg を併用，空腹時</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>Naldemedine：1 回 (単回投与) × 2 期，シクロスポリン：1 回 (単回投与)</td></tr>
<tr><td>評価方法 (項目)
及び評価基準</td><td>1. 薬物動態の評価
Naldemedine の未変化体及び代謝物 (nor-naldemedine 及び naldemedine 3-G)，並びにシクロスポリンの薬物動態パラメータ [C_{max}，T_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，$t_{1/2,z}$，λ_z，CL/F (未変化体及びシクロスポリンのみ)，$MRT_{0\text{-}inf}$，MR_{Cmax} (代謝物のみ)，$MR_{AUC0\text{-}last}$ (代謝物のみ)，$MR_{AUC0\text{-}inf}$ (代謝物のみ)] を各投与群間で比較した．測定時間は，投与直前及び投与 0.25，0.5，0.75，1，1.5，2，2.5，3，4，5，6，8，10，12，24，36，48，60，72 時間後.

2. 安全性の評価
診察，臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査)，バイタルサイン，心電図検査，有害事象及び副作用．治験薬との因果関係が明らかに関連あり，おそらく関連あり，又は関連あるかもしれないと治験責任医師に判断された事象を副作用と定義した.</td></tr>
<tr><td>統計解析方法</td><td>1. 薬物動態の解析
血漿中薬物濃度から算出した naldemedine 及び代謝物の C_{max}，AUC，λ_z，CL/F について，被験者及び投与群を考慮した分散分析を行い，P-gp 阻害薬の naldemedine の薬物動態に与える影響を評価した.

2. 安全性の解析
有害事象を MedDRA (バージョン 14.1) に読み替え，器官別大分類 (system organ class) 及び基本語 (preferred term) 別に集計した.</td></tr>
<tr><td>実施地域及び
施設数</td><td>米国，1 医療機関</td></tr>
<tr><td>治験期間</td><td>20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月</td></tr>
</table>

表 2.7.6.8-2 観察・検査項目及び実施時期

	Screening Day -28 to Day -2	Day-1 Admit to CPU	Day 1	Day 2 - 3	Day 4	Days 5 to 13 Out-Pt	Day 14 Admit to CPU	Day 15	Day 16 - 17	Day 18	Days 19 – 27 Out-Pt	Day 28 ± 2 EOS Visit or Early Termination
Informed consent	X											
Medical history[a]	X	X										
Physical examination: Complete (C) or Abbreviated (A)	C	C	A		A		C	A		A		C
Vital Signs	X	X	X	X	X		X	X	X	X		X
ECG	X	X					X					X
Inclusion/exclusion criteria	X	X	X				X	X				
Urine screen for drugs of abuse + cotinine	X	X					X					
Clinical Laboratory Samples	X	X					X					X
Urinalysis	X	X					X					X
Hepatitis & HIV Screen	X											
Assign randomized sequence			X									
Drug Administration			X[c]					X[c]				
PK blood sampling			X[d]	X[d]	X[d]			X[d]	X[d]	X[d]		X[e]
AE Assessment		←	—	—	—	—	—	—	—	—	→	
Prior/concomitant medication review		←	—	—	—	—	—	—	—	—	→	
Discharge from Clinic					X					X		X

a. Height and BMI on Screening and Day -1 only

b. S-297995 alone or S-297995 with cyclosporine

c. S-297995 with cyclosporine or S-297995 alone

d. PK samples for S-297995 and cyclosporine drawn predose and at 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24, 36, 48, 60, and 72 hours after dosing

e. PK for Early Termination visit only

[出典：添付資料 5.3.3.4-01，Table 9-1]

2.7.6.8.2 試験成績

2.7.6.8.2.1 被験者の内訳及び特性

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.8-3 に示す．治験に組み入れられた被験者数は 14 例であった．12 例が治験を完了し，2 例は投与後に治験を中止した．中止理由は，1 例が被験者の申し出，1 例が投与後に血圧が除外基準に合致したことから治験責任医師が中止させたためであった．結果として，それぞれ 13 例が naldemedine の 0.4 mg の単独空腹時投与及び naldemedine の 0.4 mg とシクロスポリン 600 mg の併用空腹時投与を完了した. 薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団には 14 例全例が含まれた.

表 2.7.6.8-3 被験者の内訳

Number (%) of:	All Subjects (N = 14)
Subjects Enrolled	14 (100.0)
Subjects Completed the Study	12 (85.7)
Subjects Prematurely Discontinued	2 (14.3)
Reason for Premature Discontinuation:	
Withdrawal of Subject	1 (7.1)
Other	1 (7.1)
Subjects in Safety Population	14 (100.0)
Subjects in PK Evaluable Population	14 (100.0)

Abbreviations: N = number of subjects, PK = pharmacokinetics

[出典：添付資料 5.3.3.4-01，Table 10-1]

(2) 被験者特性

被験者背景を表 2.7.6.8-4 に示す. 安全性解析対象集団 14 例の被験者背景 [平均値 (範囲)] は，年齢 34.4 歳 (25～46 歳)，体重 81.77 kg (64.9～103.0 kg)，BMI 26.18 (22.5～29.1) であった.

表 2.7.6.8-4 被験者背景 (安全性解析対象集団)

Characteristic	All Subjects (N = 14)
Sex, n (%)	
Male	14 (100.0)
Race, n (%)	
Black or African American	4 (28.6)
White	10 (71.4)
Ethnicity: Hispanic or Latino, n (%)	
Yes	3 (21.4)
No	11 (78.6)
Age, years	
Mean (SD)	34.4 (7.10)
Median	33.5
Min, Max	25, 46
Height at Screening, cm	
Mean (SD)	176.50 (8.196)

Characteristic	All Subjects (N = 14)
Median	174.50
Min, Max	161.5, 191.0
Weight at Screening, kg	
Mean (SD)	81.77 (11.159)
Median	82.40
Min, Max	64.9, 103.0
BMI at Screening, kg/m^2	
Mean (SD)	26.18 (2.335)
Median	26.35
Min, Max	22.5, 29.1

Abbreviations: BMI = body mass index, max = maximum, min = minimum, SD = standard deviation

[出典：添付資料 5.3.3.4-01，Table 11-1]

2.7.6.8.2.2 薬物動態

(1) Naldemedine の薬物動態

Naldemedine 0.4 mg 単独空腹投与時又は naldemedine 0.4 mg とシクロスポリン 600 mg との併用空腹投与時の, naldemedine の血漿中薬物動態パラメータ及び統計解析結果を表 2.7.6.8-5 に，平均血漿中濃度時間推移を図 2.7.6.8-1 に示す.

Naldemedine 単独空腹投与時と比較し，シクロスポリンとの併用空腹投与時に，naldemedine の C_{max} は 45%，$AUC_{0\text{-}last}$ は 79%，$AUC_{0\text{-}inf}$ は 78%増大した．T_{max} の中央値はシクロスポリンとの併用による影響を受けず，C_{max} 以降の naldemedine の血漿中濃度推移は，単独投与時とシクロスポリン併用投与時とでほぼ同様の消失を示した.

表 2.7.6.8-5 Naldemedine 0.4 mg 単独空腹投与時又は naldemedine 0.4 mg とシクロスポリン 600 mg との併用空腹投与時の naldemedine の薬物動態パラメータ及び統計解析結果

Parameter	Treatment	n	Geometric Mean (CV%) [a]	S-297995 + cyclosporine/S-297995 Least Squares Geometric Mean Ratio (90% CI) [b]
C_{max}	S-297955 + cyclosporine	13	7.03 (25.0)	1.4496 (1.2676, 1.6578)
(ng/mL)	S-297955	13	4.86 (14.5)	
$AUC_{0\text{-}last}$	S-297955 + cyclosporine	13	69.17 (19.2)	1.7875 (1.5746, 2.0293)
(ng•hr/mL)	S-297955	13	38.60 (17.2)	
$AUC_{0\text{-}inf}$	S-297955 + cyclosporine	13	69.55 (19.2)	1.7811 (1.5686, 2.0223)
(ng•hr/mL)	S-297955	13	38.94 (17.3)	
$t_{1/2,\,z}$	S-297955 + cyclosporine	13	8.89 (13.4)	0.8241 (0.7683, 0.8840)
(hr)	S-297955	13	10.6 (12.6)	
CL/F	S-297955 + cyclosporine	13	5.75 (19.2)	0.5615 (0.4945, 0.6375)
(L/hr)	S-297955	13	10.3 (17.3)	
$MRT_{0\text{-}inf}$	S-297955 + cyclosporine	13	11.9 (15.1)	NA
(hr)	S-297955	13	11.9 (13.6)	
T_{max}	S-297955 + cyclosporine	13	1.00 (0.50, 5.00)	NA
(hr)	S-297955	13	0.75 (0.50, 1.00)	

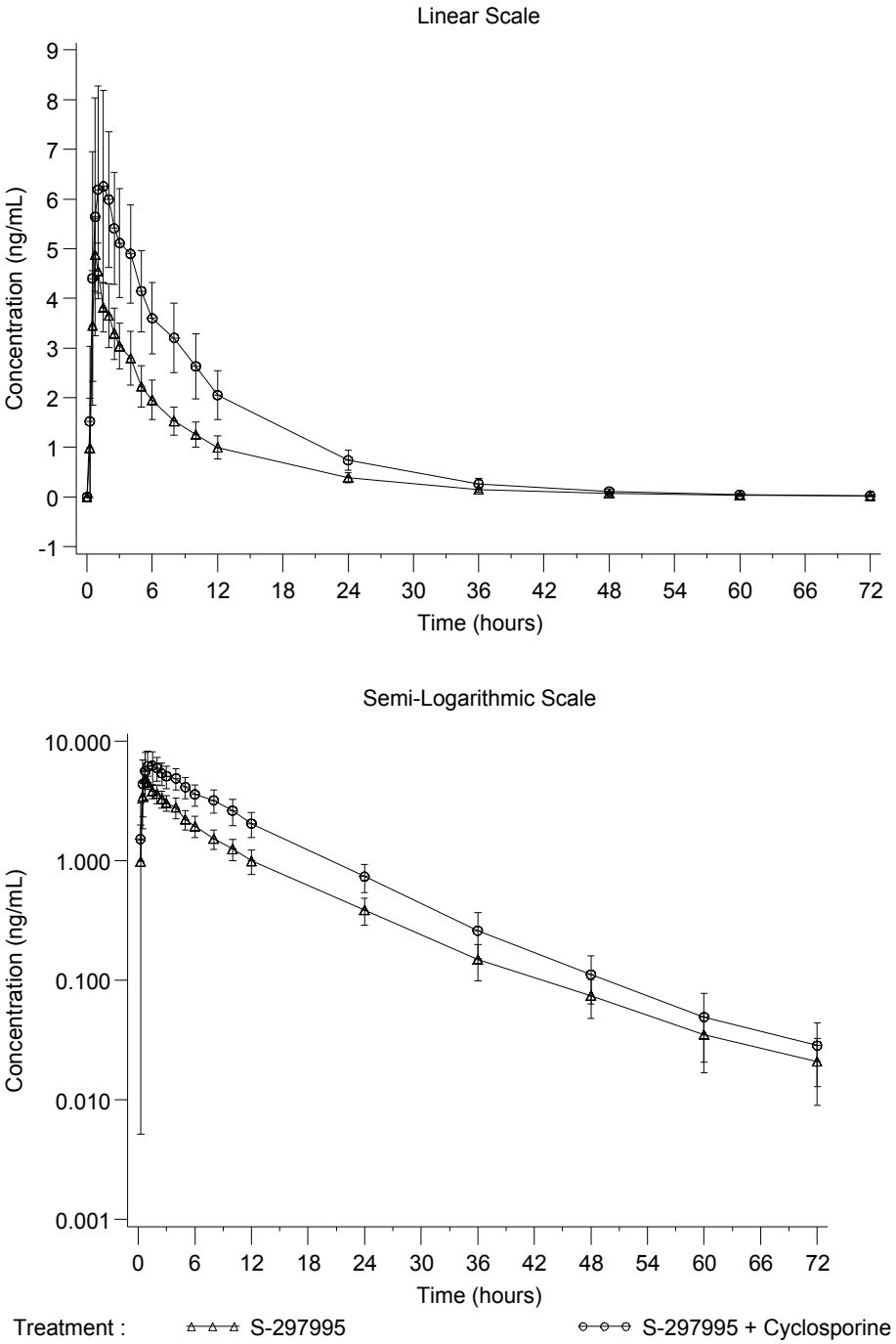
Abbreviations: NA: Not applicable

a. T_{max} is presented as median (range).

b. The analysis was based on the analysis of variance model. Results were exponentiated to present GM ratios.

[出典：添付資料 5.3.3.4-01，Table 11-2]

図 2.7.6.8-1 Naldemedine 0.4 mg 単独空腹投与時又は naldemedine 0.4 mg とシクロスポリン 600 mg との併用空腹投与時の naldemedine の血漿中濃度時間推移 (平均値±標準偏差)



[出典：添付資料 5.3.3.4-01，Figure 11-1]

(2) Naldemedine 代謝物の薬物動態

Naldemedine 0.4 mg 単独空腹投与時又は naldemedine 0.4 mg とシクロスポリン 600 mg との併用空腹投与時の，nor-naldemedine 及び naldemedine 3-G の血漿中薬物動態パラメータ及び統計解析結果をそれぞれ表 2.7.6.8-6 及び表 2.7.6.8-7 に示す．いずれの代謝物の C_{max} と $AUC_{0\text{-last}}$ もシクロスポリン併用により増大した．

表 2.7.6.8-6 Naldemedine 0.4 mg単独空腹投与時又はnaldemedine 0.4 mgとシクロスポリン600 mgとの併用空腹投与時の nor-naldemedine の薬物動態パラメータ及び統計解析結果

Parameter	Treatment	N	Geometric Mean (CV%) [a]	S-297995 + Cyclosporine/S-297995 Least Squares Geometric Mean Ratio (90% CI) [b]
C_{max}	S-297955 + cyclosporine	13	0.584 (33.7)	2.5576 (2.0468, 3.1959)
(ng/mL)	S-297955	13	0.228 (32.2)	
$AUC_{0\text{-last}}$	S-297955 + cyclosporine	13	16.54 (28.4)	3.8398 (3.0007, 4.9135)
(ng•hr/mL)	S-297955	13	4.285 (43.9)	
$AUC_{0\text{-inf}}$	S-297955 + cyclosporine	11	17.75 (24.8)	2.4820 (1.9649, 3.1351)
(ng•hr/mL)	S-297955	5	7.274 (19.6)	
$t_{1/2, z}$	S-297955 + cyclosporine	11	16.4 (13.6)	1.0446 (0.9127, 1.1957)
(hr)	S-297955	5	16.0 (15.9)	
$MRT_{0\text{-inf}}$	S-297955 + cyclosporine	11	26.9 (14.5)	NA
(hr)	S-297955	5	24.6 (16.2)	
T_{max}	S-297955 + cyclosporine	13	8.02 (4.00, 10.00)	NA
(hr)	S-297955	13	4.00 (3.00, 6.00)	
MR_{Cmax}	S-297955 + cyclosporine	13	0.092 (32.3)	NA
	S-297955	13	0.052 (23.7)	
$MR_{AUC0\text{-last}}$	S-297955 + cyclosporine	13	0.264 (27.3)	NA
	S-297955	13	0.123 (48.9)	
$MR_{AUC0\text{-inf}}$	S-297955 + cyclosporine	11	0.281 (26.3)	NA
	S-297955	5	0.201 (21.5)	

Abbreviations: NA = Not applicable

a. T_{max} is presented as median (range).

b. The analysis was based on the analysis of variance model. Results were exponentiated to present GM ratios.

[出典：添付資料 5.3.3.4-01，Table 11-3]

表 2.7.6.8-7 Naldemedine 0.4 mg空腹時単独投与又はnaldemedine 0.4 mgとシクロスポリン600 mgとの空腹時併用投与後の naldemedine 3-G の薬物動態パラメータ及び統計解析結果

Parameter	Treatment	N	Geometric Mean (CV%) [a]	S-297995 + cyclosporine/S-297995 Least Squares Geometric Mean Ratio (90% CI) [b]
C_{max}	S-297955 + cyclosporine	13	0.204 (42.9)	1.8318 (1.3818, 2.4284)
(ng/mL)	S-297955	13	0.113 (46.6)	
$AUC_{0\text{-last}}$	S-297955 + cyclosporine	13	2.259 (65.1)	3.6132 (2.3724, 5.5029)
(ng•hr/mL)	S-297955	13	0.6394 (73.4)	
$AUC_{0\text{-inf}}$	S-297955 + cyclosporine	1	4.7001[c] (ND)	NA
(ng•hr/mL)	S-297955	0	ND	
$t_{1/2, z}$	S-297955 + cyclosporine	1	6.86[c] (ND)	NA
(hr)	S-297955	0	ND	
$MRT_{0\text{-inf}}$	S-297955 + cyclosporine	1	13.2[c] (ND)	NA
(hr)	S-297955	0	ND	
T_{max}	S-297955 + cyclosporine	13	5.00 (3.00, 10.00)	NA
(hr)	S-297955	13	2.50 (1.50, 4.00)	
MR_{Cmax}	S-297955 + cyclosporine	13	0.022 (33.3)	NA
	S-297955	13	0.018 (42.7)	
$MR_{AUC0\text{-last}}$	S-297955 + cyclosporine	13	0.025 (65.9)	NA
	S-297955	13	0.013 (77.8)	
$MR_{AUC0\text{-inf}}$	S-297955 + cyclosporine	1	0.050[c] (ND)	NA
	S-297955	0	ND	

NA: Not applicable; ND: not determined

a. T_{max} is presented as median (range).

b. The analysis was based on the analysis of variance model. Results were exponentiated to present GM ratios.

c. Individual value is due to N = 1.

[出典：添付資料 5.3.3.4-01，Table 11-4]

(3) シクロスポリンの薬物動態

Naldemedine 0.4 mg とシクロスポリン 600 mg との併用空腹投与時のシクロスポリンの血中薬物動態パラメータを表 2.7.6.8-8 に示す.

表 2.7.6.8-8 Naldemedine 0.4 mg とシクロスポリン 600 mg との併用空腹投与時のシクロスポリンの薬物動態パラメータ

Parameter	Treatment	N	Geometric Mean (CV%) [a]
C_{max} (ng/mL)	S-297955 + cyclosporine	13	1550 (21.4)
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng•hr/mL)	S-297955 + cyclosporine	13	10480 (19.4)
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng•hr/mL)	S-297955 + cyclosporine	0	NA
$t_{1/2, z}$ (hr)	S-297955 + cyclosporine	0	NA
CL/F (L/hr)	S-297955 + cyclosporine	0	NA
$MRT_{0\text{-inf}}$ (hr)	S-297955 + cyclosporine	0	NA
T_{max} (hr)	S-297955 + cyclosporine	13	2.00 (1.00, 5.00)

NA: Not applicable

a. T_{max} is presented as median (range).

[出典：添付資料 5.3.3.4-01，Table 11-5]

2.7.6.8.2.3 安全性

(1) 有害事象

投与群ごとの有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.7.6.8-9 及び表 2.7.6.8-10 に示す.

合計 7 例の被験者 (7/14 例，50.0%) に 20 件の有害事象が認められた．ほとんどの有害事象は naldemedine 0.4 mg とシクロスポリン 600 mg との併用投与時に認められ (7/13 例，53.8%)，naldemedine 0.4 mg 単独投与時では 1 例であった (1/13 例，7.7%)．下痢 (中等度，2 例) 及び頭痛 (中等度，1 例) 以外の有害事象は軽度で，発現した有害事象はすべて処置なしで回復した.

Naldemedine 0.4 mg 単独投与時と比べ，シクロスポリン 600 mg との併用投与時では有害事象が増加したものの，安全性及び忍容性は良好であることが確認された.

表 2.7.6.8-9 投与群ごとの有害事象

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	有害事象例数 (件数) %		
	Naldemedine 0.4 mg + Cyclosporine 600 mg 溶液 (N = 13)	Naldemedine 0.4 mg 単独 (N = 13)	全体 (N = 14)
全体	7 (19) 53.8%	1 (1) 7.7%	7 (20) 50.0%
胃腸障害	6 (13) 46.2%	0 (0) 0%	6 (13) 42.9%
腹痛	3 (3) 23.1%	0 (0) 0%	3 (3) 21.4%
下痢	6 (6) 46.2%	0 (0) 0%	6 (6) 42.9%
排便回数増加	1 (1) 7.7%	0 (0) 0%	1 (1) 7.1%
悪心	3 (3) 23.1%	0 (0) 0%	3 (3) 21.4%
一般・全身障害及び投与部位の状態	4 (5) 30.8%	0 (0) 0%	4 (5) 28.6%
悪寒	1 (1) 7.7%	0 (0) 0%	1 (1) 7.1%
潮紅	3 (3) 23.1%	0 (0) 0%	3 (3) 21.4%
空腹	1 (1) 7.7%	0 (0) 0%	1 (1) 7.1%
神経系障害	1 (1) 7.7%	1 (1) 7.7%	2 (2) 14.3%
浮動性めまい	1 (1) 7.7%	0 (0) 0%	1 (1) 7.1%
頭痛	0 (0) 0%	1 (1) 7.7%	1 (1) 7.1%

SOC 別の発現率では，治療毎に被験者が同一 SOC 内で 1 件以上の有害事象が認められた場合，1 件として計数し発現率を算出した．PT 別の発現率では，治療毎に被験者が同一 PT 内で 1 件以上の有害事象が認められた場合，1 件として計数し発現率を算出した．

[出典：添付資料 5.3.3.4-01，Table 12-2]

表 2.7.6.8-10 投与群ごとの副作用

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	副作用例数 (%) / 件数		
	Naldemedine 0.4 mg + Cyclosporine 600 mg 溶液 (N = 13)	Naldemedine 0.4 mg 単独 (N = 13)	全体 (N = 14)
全体	7 (18) 53.8%	1 (1) 7.7%	7 (19) 50.0%
胃腸障害	6 (13) 46.2%	0 (0) 0%	6 (13) 42.9%
腹痛	3 (3) 23.1%	0 (0) 0%	3 (3) 21.4%
下痢	6 (6) 46.2%	0 (0) 0%	6 (6) 42.9%
排便回数増加	1 (1) 7.7%	0 (0) 0%	1 (1) 7.1%
悪心	3 (3) 23.1%	0 (0) 0%	3 (3) 21.4%
一般・全身障害及び投与部位の状態	4 (4) 30.8%	0 (0) 0%	4 (4) 28.6%
悪寒	1 (1) 7.7%	0 (0) 0%	1 (1) 7.1%
潮紅	3 (3) 23.1%	0 (0) 0%	3 (3) 21.4%
神経系障害	1 (1) 7.7%	1 (1) 7.7%	2 (2) 14.3%
浮動性めまい	1 (1) 7.7%	0 (0) 0%	1 (1) 7.1%
頭痛	0 (0) 0%	1 (1) 7.7%	1 (1) 7.1%

SOC 別の発現率では，治療毎に被験者が同一 SOC 内で 1 件以上の副作用が認められた場合，1 件として計数し発現率を算出した．PT 別の発現率では，治療毎に被験者が同一 PT 内で 1 件以上の副作用が認められた場合，1 件として計数し発現率を算出した．

[出典：添付資料 5.3.3.4-01，Table 12-3]

(2) 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及び重篤な有害事象は発現しなかった．

(3) 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象は発現しなかった．

(4) 臨床検査

臨床検査値に重要な変動はみられなかった.

(5) バイタルサイン及び心電図

バイタルサイン及び心電図検査で異常所見は認められなかった.

2.7.6.8.3 結論

Naldemedine 単独空腹投与時と比較し，シクロスポリンとの併用空腹投与時に，naldemedine の C_{max} は 45%，$AUC_{0\text{-}last}$ は 79%，$AUC_{0\text{-}inf}$ は 78%増大した．Naldemedine の代謝物である nor-naldemedine と naldemedine 3-G の C_{max} と $AUC_{0\text{-}last}$ もシクロスポリン併用により増大した.

Naldemedine 0.4 mg 単独投与時と比べ，シクロスポリン 600 mg との併用投与時では有害事象が増加したものの，安全性及び忍容性は良好であることが確認された.

2.7.6.9 CYP3A 誘導薬リファンピシンとの DDI 試験 (V921D)

[添付資料 5.3.3.4-02]

2.7.6.9.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.9-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.9-2 に示す.

表 2.7.6.9-1 試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	[redacted]03V921D
目的	1 群 2 期上乗せ法による，米国人健康成人男女を対象とした CYP3A 誘導薬 (リファンピシン) の naldemedine の薬物動態に及ぼす影響の検討.
治験デザイン	単一施設，オープン，1 群 2 期上乗せ法
対象疾患及び主要な組み入れ基準	1. 対象 米国人健康成人男女 2. 選択基準 1) 年齢：18 歳以上 55 歳以下，BMI「体重 (kg) /[身長 (m)]^2」が 18 以上 30 以下の者. 2) スクリーニング検査において健康であると判断された者. 3) スクリーニング実施前に自由意思による治験参加の同意を本人から文書で取得できる者. 4) 男性の場合，スクリーニング時から最終投与 30 日後までの間，適切な避妊法 (殺精子剤とコンドームの併用など) で避妊することに合意して実施することができる者. 5) 女性は，妊娠しておらず，授乳中でない者．スクリーニング時から最終投与 30 日後までの間，以下の避妊法で避妊することに合意して実施することができる者 [閉経後である (12 ヵ月以上月経がない，もしくは卵胞刺激ホルモン上昇) 又は外科的手術 (子宮摘出，両側卵管結紮術) により不妊である者を除く] : バリア法 (コンドーム又は子宮頸管キャップと殺精子剤との併用) 又は有効性の高い避妊方法 (非ホルモン性の子宮内避妊用具，禁欲，又は男性パートナーの精管切除術). 6) 女性は，スクリーニング時と入院日に血清及び尿妊娠検査が陰性である者. 7) 収縮期血圧が 140 mmHg 未満及び拡張期血圧が 90 mmHg 未満の者. 8) 薬物動態解析のための供血に合意できる者. 3. 除外基準 1) 治験薬の最終投与 30 日後までの間二重バリア法による避妊に合意できない者. 2) 臨床上重要な胃腸，循環器，肝臓，呼吸器，血液，神経，内分泌の疾患又はその既往を有する者. 3) 胃又は腸の手術歴があり，治験責任医師が治験薬の吸収に影響があると判断した者. 4) 食物又は薬剤に起因すると考えられる過敏症又は重篤な副作用の既往を有する者，その他治験責任医師が治験に不適と考えたアレルギー症状を有する者. 5) 心電図検査の異常所見又は既往がある者. 6) スクリーニング実施前 6 ヵ月以内にアルコール依存又は薬物依存の既往を有する者. 7) 薬物乱用スクリーニング陽性の者. 8) スクリーニング時に HIV 抗体，HBs 抗原，又は HCV 抗体のいずれかの反応が陽性の者. 9) スクリーニング時及び Day −1 の臨床検査の結果が，治験責任医師により異常ありと判断された者. 10) スクリーニング実施前 3 ヵ月以内に他の治験薬の投与を受けた者. 11) スクリーニング実施前 8 週間以内に 400 mL，又は 4 週間以内に 200 mL を超える供血を行った者. 12) スクリーニング実施前 2 ヵ月以内に血液製剤を投与された者. 13) 採血が困難である者. 14) ヘパリン過敏症又はヘパリン起因性血小板減少症の既往がある者.

	15) 過去に S-297995 を投与されたことがある者. 16) Day −1 前 6 ヵ月以内に，喫煙又はニコチン含有製剤を摂取した者．スクリーニング時と Day −1 のコチニン検査が陽性の者. 17) Day −1 前 28 日以内に CYP3A を誘導する薬剤 (St John's wort 含む) を摂取した者. 18) Day −1 前 14 日以内に，処方薬又は市販薬 (ビタミン，ミネラル剤，漢方含む．アセトアミノフェンは除く) を使用した者. 19) Day −1 前 7 日以内に，グレープフルーツ含有製剤/薬剤を摂取した者. 20) Day −1 前 72 時間以内に，カフェイン又はアルコール含有製剤/薬剤を摂取した者. 21) Day −1 前 72 時間以内に，アセトアミノフェンを摂取した者.
目標症例数	目標被験者数：14 例 登録被験者数：14 例 投与被験者数：14 例 薬物動態評価対象例数：14 例 安全性評価対象例数：14 例
使用薬剤	Naldemedine の 0.2 mg 錠，リファンピンカプセル 300 mg
投与方法	Day 1 に naldemedine 0.2 mg を単独単回投与, Day 4～17 にリファンピシン 600 mg を単独反復投与，Day 18 に naldemedine 0.2 mg 及びリファンピシン 600 mg を併用投与，Day 19 及び 20 にリファンピシン 600 mg を単独反復投与した．投与はいずれも空腹時投与とした.
投与期間	Naldemedine：単回投与を 2 回 リファンピシン：17 日間反復投与
評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 薬物動態の評価 Naldemedine の未変化体及び代謝物 (nor-naldemedine) の薬物動態パラメータ [C_{max}，T_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，λ_z，$t_{1/2,z}$，CL/F (未変化体のみ)，V_z/F (未変化体のみ)，$MR_{M/U,Cmax}$ (代謝物のみ)，$MR_{M/U,AUC}$ (代謝物のみ)] を各投与群間で比較した．測定時間は，投与直前及び投与 0.25，0.5，0.75，1，1.5，2，2.5，3，4，5，6，8，10，12，24，36，48，60，72 時間後．リファンピシンの曝露確認のために実施した薬物濃度測定時間は, Day 18 の投与 2 時間後. 2. 安全性の評価 診察，臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査)，バイタルサイン，心電図検査，有害事象及び副作用．治験薬との因果関係が明らかに関連あり，おそらく関連あり，又は関連あるかもしれないと治験責任医師に判断された事象を副作用と定義した.
統計解析方法	1. 薬物動態の解析 血漿中薬物濃度から算出した naldemedine 及び代謝物の C_{max}，AUC，λ_z，$t_{1/2,z}$，CL/F について分散分析を行い，CYP3A 誘導薬の naldemedine の薬物動態に与える影響を評価した. 2. 安全性の解析 有害事象を MedDRA (バージョン 16.1) に読み替え，器官別大分類 (system organ class) 及び基本語 (preferred term) 別に集計した.
実施地域及び施設数	米国，1 医療機関
治験期間	20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月

表 2.7.6.9-2 観察・検査項目及び実施時期

Evaluation	Screening	Confinement											End-of-Study Visit or Early Termination
			Period 1				Period 2						
			Days				Days						
	Day −28 to Day −1	Admission to CRU Day −1[a]	1	2	3	4[c]	4[c] to 16	17	18	19	20	21	Day 35 ± 2
Informed Consent	X												
Demographics	X												
Medical History[e]	X	X											
Physical Examination[f] Complete (C)/Brief (B)	C	C	B	B	B	B	C	C	B	B	B	C	C
Vital Signs[g]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12-Lead ECG[h]	X	X	X			X		X	X			X	X
Hematology and Chemistry	X	X						X				X	X
Urinalysis	X	X						X				X	X
Serum FSH	X												
Serum β-hCG Pregnancy Test,	X	X						X					X
Urine Drug Screen, Alcohol, and Cotinine	X	X											
Immunology (HBsAg, HCV and HIV Ab)	X												
PK and Biomarker Blood Samples[i]			X	X	X	X			X	X	X	X	X[j]
Administration of Naldemedine [S-297995]			X[b]						X[d]				
Administration of Rifampin							X	X	X[c]	X	X		
AE Assessment	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Concomitant Therapy	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Discharge from the CRU												X	

a Confinement to study clinic occurred on Day -1.

b Naldemedine was administered on the morning of Day 1 and Day 18 in the fasted state.

c Period 1 ended just prior to rifampin dosing. Period 2 started at the time of rifampin dosing.

d On Day 18 rifampin was co-administered with naldemedine in the fasted state.

e Included a review of prior/concomitant therapies.

f Physical examination (PE):

PE, complete: general appearance, ears, eyes, nose, throat, neck, heart, lungs, abdomen, extremities, dermatologic, and neurologic. A complete PE was performed at Screening, Day -1, Day 4 (2 hours post-rifampin dose), Day 17, 21, and Day 35 (± 2 days).

PE, brief: cardiovascular, respiratory, gastrointestinal, dermatologic, and neurologic. Body weight was obtained at Screening, Day -1, Day 17, Day 21 (Discharge), and End-of-Study Visit. Height and calculation of BMI were obtained at Screening only. On Day 1 a brief PE was performed 2 hours prior to naldemedine administration and 12 hours after dose, Day 2, Day 3, and Day 4 (72 hours postdose). On Day 18, a brief PE was performed 2 hours prior to naldemedine/rifampin administration, 2 hours postdose, and 12 hours after dose, Day 19 and Day 20.

g Vital signs:
Screening and Day -1 (confinement): blood pressure, pulse rate, respiratory rate, and body temperature.
Period 1:
Day 1 (predose and at 4 hours postdose): blood pressure, pulse rate, and respiratory rate (body temperature prior to dosing only).
Days 2 and 3: blood pressure and pulse rate.
Day 4 (72 hours postdose): blood pressure and pulse rate.
Period 2:
Day 4 (2 hours post-rifampin dose): blood pressure and pulse rate.
Day 17: blood pressure, pulse rate, respiratory rate, and body temperature.
Day 18 (predose, and at 4 hours postdose): blood pressure and pulse rate (body temperature prior to dosing only).
Days 19, 20, and Day 21: blood pressure and pulse rate.
End-of-Study Visit (Day 35): blood pressure, pulse rate, respiratory rate, and body temperature.

h ECG: Performed at Screening and Day -1, Day 1 (4 hours postdose), Day 4 (72 hours postdose), Day 17, Day 18 (4 hours post-naldemedine/rifampin), Day 21 (72 hours postdose), and Day 35 (± 2 days). See Section 7.1 of the protocol (Appendix 16.1.1) for additional details on ECG parameters and procedures to be followed.

i Blood samples for naldemedine and nor-naldemedine PK and biomarker analysis:
Period 1:
Day 1: 0 hours (prior to dose), 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 8, 10, and 12 hours postdose.
Day 2 (24 and 36 hours), Day 3 (48 and 60 hours), and Day 4 (72 hours) postdose in the fasted state.
Period 2:
Day 18: 0 hours (prior to dose), 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 8, 10, and 12 hours postdose.
Day 19 (24 and 36 hours), Day 20 (48 and 60 hours) and Day 21 (72 hours) postdose in the fasted state.
Blood samples for rifampin analysis:
Period 2: Day 18: 2 hours postdose.

j End-of-Study Visit: blood sample for biomarker assessments only.

[出典：添付資料 5.3.3.4-02，Table 9-2]

2.7.6.9.2 試験成績

2.7.6.9.2.1 被験者の内訳及び特性

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.9-3 に示す．治験に組み入れられた被験者数は 14 例であり，全例が治験を完了した．薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団には 14 例全例が含まれた．

表 2.7.6.9-3 被験者の内訳

	Treatment			
Disposition	Naldemedine Alone	Rifampin Alone	Naldemedine: Rifampin	Overall
Number of Subjects Dosed	14	14	14	14
Safety Population	14	14	14	14
PK Concentration Population	14	14	14	14
PK Parameter Population	14	14	14	14
Number of Subjects Who Completed the Study	14	14	14	14
Number of Subjects Who Did Not Complete the Study	0	0	0	0

Note: Subject treatment assignment of Naldemedine Alone (Day 1 to prior to dosing on Day 4), Rifampin Alone (from dosing on Day 4 to prior to dosing on Day 18), and Naldemedine:Rifampin (from dosing on Day 18 to Day 21) is based on the time of first dose on Day 1, Day 4, and Day 18.

[出典：添付資料 5.3.3.4-02，Table 10-1]

(2) 被験者特性

被験者背景を表 2.7.6.9-4 に示す. 安全性解析対象集団 14 例の被験者背景は, 男性 85.7% (12/14 例)，年齢 [平均値 (範囲)] 40.6 歳 (24～52 歳)，体重 [平均値 (範囲)] 79.77 kg (62.1～93.0 kg), BMI [平均値 (範囲)] 26.747 (22.75～29.45) であった.

表 2.7.6.9-4 被験者背景 (安全性解析対象集団)

Trait	Subjects (N = 14)
Gender	
Female	2 (14.3%)
Male	12 (85.7%)
Ethnicity	
Hispanic or Latino	7 (50.0%)
Not Hispanic or Latino	7 (50.0%)
Race	
Black/African American	8 (57.1%)
Multiple*	1 (7.1%)
White	5 (35.7%)
Age** (years)	40.6 (24, 52)
Weight** (kg)	79.77 (62.1, 93.0)
Height** (cm)	172.7 (163, 189)
BMI** (kg/m²)	26.747 (22.75, 29.45)

* Subject 1007 reported multiple races of White, Black or African American, and American Indian/Alaska Native.

** Reported as mean (minimum, maximum).

BMI = body mass index

[出典：添付資料 5.3.3.4-02，Table 11-1]

2.7.6.9.2.2 薬物動態

(1) Naldemedine の薬物動態

Day 1 の naldemedine 0.2 mg 単独単回投与時又は Day 18 の naldemedine 0.2 mg とリファンピシン 600 mg との併用投与時の，naldemedine の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.9-5 に，薬物動態パラメータの統計解析結果を表 2.7.6.9-6 に, 平均血漿中濃度時間推移を図 2.7.6.9-1 に示す.

Naldemedine の C_{max}，$AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-inf}}$，及び $t_{1/2,z}$ は，naldemedine 単独投与時と比較し，naldemedine とリファンピシンとの併用投与で約 38%，83%，83%，及び 73%低下した.

表 2.7.6.9-5 Day 1 の naldemedine 0.2 mg 単独単回投与時又は Day 18 の naldemedine 0.2 mg とリファンピシン 600 mg との併用投与時の naldemedine の血漿中薬物動態パラメータ

	Geometric Mean (CV% geometric mean)	
Pharmacokinetic Parameters	Naldemedine Alone (Day 1) (n = 14)	Naldemedine:Rifampin (Day 18) (n = 14)
C_{max} (ng/mL)	2.72 (25.7)	1.68 (21.1)
T_{max} (hr)[a]	1.00 (0.50, 2.50)	0.51 (0.50, 1.00)
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	21.49 (19.1)	3.549 (16.6)
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	21.77 (19.2)	3.701 (16.0)
λ_z (1/hr)	0.0591 (18.5)	0.2152 (15.5)
$t_{1/2,z}$ (hr)	11.7 (18.5)	3.22 (15.5)
MRT (hr)	12.35 (18.7)	3.61 (14.6)
CL/F (L/hr)	9.19 (19.2)	54.0 (16.0)
V_z/F (L)	155 (18.1)	251 (20.1)

a T_{max} is presented as median (minimum, maximum)

[出典：添付資料 5.3.3.4-02，Table 11-2]

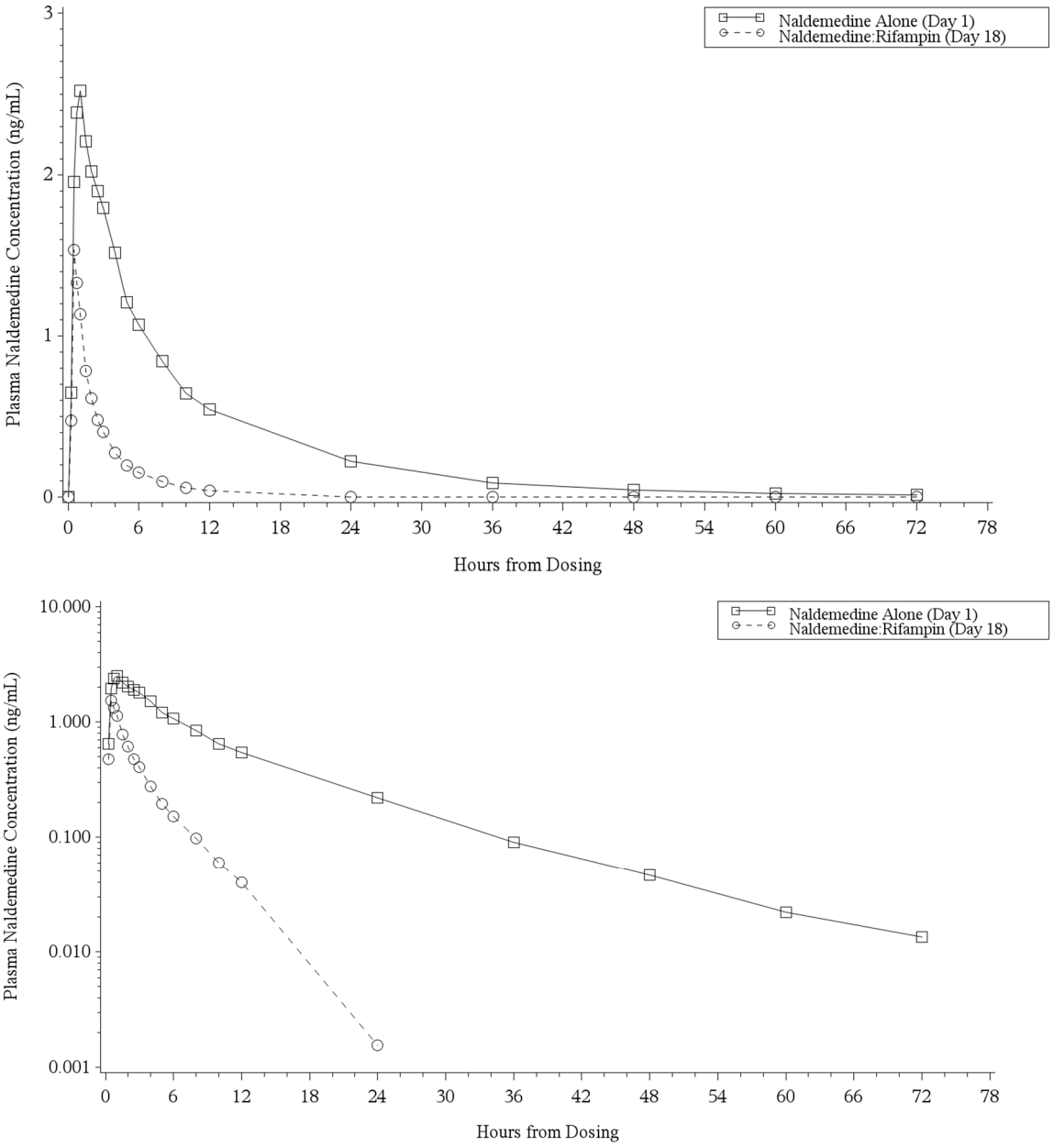
表 2.7.6.9-6 Day 1 の naldemedine 0.2 mg 単独単回投与時又は Day 18 の naldemedine 0.2 mg とリファンピシン 600 mg との併用投与時の naldemedine の薬物動態パラメータの統計解析結果

Pharmacokinetic Parameter	Geometric LS Means			
	Naldemedine:Rifampin (Test) (n = 14)	Naldemedine Alone (Reference) (n = 14)	Mean Ratio	90% Confidence Interval
C_{max}	1.68	2.72	0.6180	0.5466 – 0.6987
$AUC_{0\text{-last}}$	3.549	21.49	0.1651	0.1469 – 0.1856
$AUC_{0\text{-inf}}$	3.701	21.77	0.1700	0.1512 – 0.1911
λ_z	0.2152	0.0591	3.6424	3.3489 – 3.9616
$t_{1/2,z}$	3.22	11.7	0.2745	0.2524 – 0.2986
CL/F	54.0	9.19	5.8833	5.2328 – 6.6146

Parameters were ln-transformed prior to analysis.
Geometric least-squares (LS) means are calculated by exponentiating the LS means from the ANOVA.
Mean Ratio = (Test/Reference)

[出典：添付資料 5.3.3.4-02，Table 11-3]

図 2.7.6.9-1　Day 1 の naldemedine 0.2 mg 単独単回投与時又は Day 18 の naldemedine 0.2 mg とリファンピシン 600 mg との併用投与時の naldemedine の血漿中濃度時間推移 (平均値±標準偏差)



Upper linear scale; lower semi-log scale

[出典：添付資料 5.3.3.4-02，Figure 11-1]

(2)　Naldemedine 代謝物の薬物動態

Day 1 の naldemedine 0.2 mg 単独単回投与時又は Day 18 の naldemedine 0.2 mg とリファンピシン 600 mg との併用投与時の，nor-naldemedine の血漿中薬物動態パラメータ及び統計解析結果をそれぞれ表 2.7.6.9-7 及び表 2.7.6.9-8 に示す．

Nor-naldemedine の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-last}}$ は naldemedine 単独投与時と比較し，naldemedine とリファンピシンとの併用投与でそれぞれ約 3.2 及び 2.5 倍となった．Nor-naldemedine の $t_{1/2,z}$ は，

naldemedine 単独投与時と比較し，リファンピシンとの併用投与により約 52%低下した.

表 2.7.6.9-7 Day 1 の naldemedine 0.2 mg 単独単回投与時又は Day 18 の naldemedine 0.2 mg とリファンピシン 600 mg との併用投与時の nor-naldemedine の薬物動態パラメータ

	Geometric Mean (CV% geometric mean)	
Pharmacokinetic Parameter	Naldemedine Alone (Day 1) (n = 14)[a]	Naldemedine:Rifampin (Day 18) (n = 14)
C_{max} (ng/mL)	0.113 (33.9)	0.358 (13.5)
T_{max} (hr)[b]	4.00 (2.50, 5.00)	1.50 (1.01, 2.00)
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	1.656 (58.4)	4.063 (17.8)
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	NC[c]	4.696 (17.5)
λ_z (1/hr)	0.0370 (21.4)	0.0781 (23.1)
$t_{1/2,z}$ (hr)	18.7 (21.4)	8.88 (23.1)
$MR_{M/U,Cmax}$	0.046 (28.8)	0.235 (25.0)
$MR_{M/U,AUC}$	0.085 (66.6)	1.265 (26.5)

a n=13 for λ_z and $t_{1/2,z}$

b T_{max} is presented as median (minimum, maximum)

c $AUC_{0\text{-inf}}$ was not summarized, because all individual AUC_{extr} values were >20%.

$MR_{M/U,Cmax}$ = (nor-naldemedine C_{max})/(naldemedine C_{max}) × (naldemedine MW)/(nor-naldemedine MW)

$MR_{M/U,AUC}$ = (nor-naldemedine $AUC_{0\text{-last}}$)/(naldemedine $AUC_{0\text{-last}}$) × (naldemedine MW)/(nor-naldemedine MW)

where the molecular weight (MW) of naldemedine is 570.64 g/mol and the MW of nor-naldemedine is 516.55 g/mol.

[出典：添付資料 5.3.3.4-02，Table 11-4]

表 2.7.6.9-8 Day 1 の naldemedine 0.2 mg 単独単回投与時又は Day 18 の naldemedine 0.2 mg とリファンピシン 600 mg との併用投与時の nor-naldemedine の薬物動態パラメータの統計解析結果

	Geometric LS Means			
Pharmacokinetic Parameter	Naldemedine:Rifampin (Test) (n = 14)	Naldemedine Alone (Reference) (n = 14)[a]	Mean Ratio	90% Confidence Interval
C_{max}	0.358	0.113	3.1745	2.7094 – 3.7195
$AUC_{0\text{-last}}$	4.063	1.656	2.4530	1.9112 – 3.1483
λ_z	0.0781	0.0371	2.1017	1.8732 – 2.3581
$t_{1/2,z}$	8.88	18.7	0.4758	0.4241 – 0.5339

Parameters were ln-transformed prior to analysis.

Geometric least-squares (LS) means are calculated by exponentiating the LS means from the ANOVA.

Mean Ratio = (Test/Reference)

[a] Subject 1013 data are missing for λ_z and $t_{1/2,z}$ on Day 1.

[出典：添付資料 5.3.3.4-02，Table 11-5]

2.7.6.9.2.3 安全性

(1) 有害事象

投与群ごとの有害事象を表 2.7.6.9-9 に示す.

Naldemedine 単独単回投与で有害事象は認められず，リファンピシン単独反復投与で 14 例中 14 例 (100.0%) に有害事象が報告され，naldemedine とリファンピシン併用投与で 14 例中 1 例

(7.1%) に有害事象が報告された．着色尿はリファンピシンの副作用として知られている事象であり，リファンピシンと明らかに関連ありと判断された．Naldemedine とリファンピシン併用投与後に認められた有害事象は naldemedine とリファンピシン併用投与と関連なしと判断された．中等度のウイルス感染 1 件を除き，有害事象はすべて軽度であった．すべての有害事象は治験完了までに回復した．

表 2.7.6.9-9　投与群ごとの有害事象

有害事象 [a]	Naldemedine 単独 n (% of N)	Rifampin 単独 n (% of N)	Naldemedine: Rifampin n (% of N)	21 日後 (Follow-up) n (% of N)	Overall n (% of N)
投与例数 (N)	14 (100.0%)	14 (100.0%)	14 (100.0%)	14 (100.0%)	14 (100.0%)
全体	0 (0.0%)	14 (100.0%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)	14 (100.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
疲労	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	3 (21.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (21.4%)
ウイルス感染	0 (0.0%)	3 (21.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (21.4%)
腎および尿路障害	0 (0.0%)	14 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	14 (100.0%)
着色尿	0 (0.0%)	14 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	14 (100.0%)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
そう痒症	0 (0.0%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
丘疹性皮疹 [b]	0 (0.0%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)

a　MedDRA Version 16.1.
有害事象発現日並びに 1，4，8 日目では投与時間との関連から，有害事象は naldemedine 単独 (1 日目～4 日目の投与前)，リファンピシン単独 (4～18 日目までの投与前)，及び naldemedine:リファンピシン (18～21 日目) に分類した．Naldemedine:リファンピシン投与時の被験者数は 21 日後 (Follow-up) の母数として%算出に用いた．

b　丘疹性皮疹は 7 日目のリファンピシン単独投与後 1.25 時間で左腕に発現した．直径 0.2 cm の 2 つの隆起した丘疹が認められた．被験者にはアレルギーや発疹の既往はなかった．被験者は丘疹性皮疹発現時に軽度のそう痒症を報告し，およそ発現後 3 時間で消失した．丘疹は日ごとに改善し，発現後約 4 日で完全に消失した．治験担当医師は丘疹性皮疹は治験薬との関連性はないと判断した．

[出典：添付資料 5.3.3.4-02，Table 12-3]

(2)　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及び重篤な有害事象は発現しなかった．

(3)　中止に至った有害事象

中止に至った有害事象は発現しなかった．

(4)　臨床検査

臨床検査値に重要な変動はみられなかった．

(5)　バイタルサイン及び心電図

バイタルサイン及び心電図検査で異常所見は認められなかった．

2.7.6.9.3 結論

Naldemedine の C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，及び $t_{1/2,z}$ は，naldemedine 単独単回投与時と比較し，naldemedine とリファンピシンとの併用投与で約 38%，83%，83%，及び 73%低下した．Nor-naldemedine の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ は naldemedine 単独単回投与時と比較し，naldemedine とリファンピシンとの併用投与でそれぞれ約 3.2 及び 2.5 倍となった．

Naldemedine 0.2 mg 単独単回投与と同様に，naldemedine 0.2 mg とリファンピシン 600 mg との併用投与の安全性及び忍容性は良好であることが確認された．

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 (V921E)

[添付資料 5.3.3.4-03]

2.7.6.10.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.10-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.10-2 に示す.

表 2.7.6.10-1 試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	■02V921E
目的	1 群 2 期上乗せ法による，日本人健康成人を対象とした強い CYP3A 阻害薬 (イトラコナゾール) 又は中等度の CYP3A 阻害薬 (フルコナゾール) の naldemedine の薬物動態に及ぼす影響の検討.
治験デザイン	単一施設，オープン，1 群 2 期上乗せ法
対象疾患及び主要な組み入れ基準	1. 対象 日本人健康成人男女 2. 選択基準 1) 本治験について理解し，本治験の規定事項等を遵守する能力があり，スクリーニング前に文書同意が得られる者. 2) 同意取得時に 20 歳以上 55 歳以下の健康男性又は女性で, Body mass index (BMI) が 18.0 以上 25.0 未満 (kg/m^2) の者. 3) 病歴，診察，バイタルサイン，心電図，及び臨床検査結果から治験責任 (分担) 医師が健康と判断した者. 4) 男性被験者では，無精子症であるか，そうでない男性の場合，入院日 (Day −1) から最終投与 30 日後までの間，適切な避妊法で避妊することに合意して実施できる者. 5) 女性被験者では，妊娠又は授乳中でない者で，入院日 (Day −1) から最終投与 30 日後までの間，有効性の高い避妊法 [バリア法 (コンドーム，ペッサリー)，ホルモン避妊薬 (混合型経口避妊薬) 又は子宮内避妊器具] により避妊することに合意して実施できる者 [閉経後 (12 ヵ月以上月経がないこと，及び卵胞刺激ホルモン検査で閉経が確認されている) である者又は外科的手術 (子宮摘出, 両側卵巣摘出など) により不妊であることが文書で確認できる者を除く]. 6) スクリーニング時の血清妊娠検査 (β-hCG) で陰性であることが確認された者 (女性のみ). 7) 血漿中薬物濃度測定のための血液採取に協力できる者. 3. 除外基準 1) 治験責任 (分担) 医師により治験に不適当と判断される重要な，代謝，肝臓，腎臓，血液，肺，心臓，胃腸，泌尿器，内分泌，神経，精神の疾患の既往を有する者. 2) 治験責任 (分担) 医師により，治験薬の吸収に影響があると判断される消化管の手術歴がある者. 3) 食物又は薬剤に起因するアナフィラキシー又は重大な副作用の既往を有する者．又は治験責任 (分担) 医師により，本治験に不適当と判断される重要なアレルギーの既往を有する者. 4) 臥位での安静時の収縮期血圧が 140 mmHg 以上又は 90 mmHg 未満の者, 拡張期血圧が 90 mmHg 以上又は 40 mmHg 未満の者，及び，脈拍数が 90 回/分以上又は 40 回/分未満の者. 5) 心電図検査で異常所見があり，治験責任 (分担) 医師が，本治験の被験者として不適当と判断した者. 6) スクリーニング前 6 ヵ月以内にアルコール依存又は薬物依存の既往を有する者. 7) 尿中薬物乱用スクリーニング検査が陽性の者．スクリーニング対象は，コチニン，フェンシクリジン，ベンゾジアゼピン，アンフェタミン，コカイン系麻薬，大麻，モルヒネ系の麻薬，バルビツール酸剤，三環系抗うつ剤である.

	8) HBs 抗原，HCV 抗体，HIV 抗原・抗体のいずれかの検査結果が陽性の者. 9) スクリーニング及び Day −1 の臨床検査値が，治験責任 (分担) 医師により臨床的に重要と判断される異常がある者. 10) スクリーニング前 3 ヵ月以内に他の治験薬が投与された者. 11) スクリーニング前 8 週間以内に 400 mL，又は 4 週間以内に 200 mL 以上の供血を行った者，もしくはスクリーニングから入院までに供血を行った者. 12) スクリーニング前 2 ヵ月以内に輸血された者. 13) 静脈採血が困難な者. 14) ヘパリン過敏症，又はヘパリン起因性血小板減少症を有する者. 15) 以前に naldemedine (S-297995) を投与されたことがある者. 16) 入院前 6 ヵ月以内に喫煙した者，ニコチン含有物質 (たばこ，葉巻，噛みたばこ，ニコチンパッチ，ニコチンガム等) を使用した者，又はスクリーニング時及び Day −1 のコチニン検査が陽性であった者. 17) 入院前 28 日以内に P-gp 又は CYP3A の誘導剤 (セントジョーンズワートを含む) を使用した者. 18) 入院前 14 日以内にビタミン剤, 漢方薬及びサプリメント等を含む処方薬又は市販薬を使用した者 (アセトアミノフェンを除く). 19) 入院前 7 日以内にグレープフルーツを含む製品や薬剤を摂取した者. 20) 入院前 72 時間以内にアルコール，カフェインを含む製品や薬剤を摂取した者. 21) 入院前 72 時間以内にアセトアミノフェンを使用した者. 22) その他，治験責任 (分担) 医師により，本治験に不適当と判断された者.
目標症例数	目標被験者数：28 例 (イトラコナゾールコホート 14 例，フルコナゾールコホート 14 例) 登録被験者数：28 例 (各コホート 14 例) 投与被験者数：28 例 (各コホート 14 例) 薬物動態評価対象例数：28 例 (各コホート 14 例) 安全性評価対象例数：28 例 (各コホート 14 例)
使用薬剤	Naldemedine の 0.2 mg 錠，イトリゾール®1%内用液 20 mL，日局フルコナゾール 100 mg カプセル
投与方法	コホート 1 (イトラコナゾールの影響検討) 第 1 期 (Days 1～4)：Day 1 に naldemedine 0.2 mg を空腹時に単独単回投与した. 第 2 期 (Days 5～12)：Day 5 にイトラコナゾール 200 mg を 1 日 2 回，Days 6～8 にイトラコナゾール 200 mg を 1 日 1 回，空腹時に経口反復投与した．Day 9 に naldemedine 0.2 mg とイトラコナゾール 200 mg を空腹時に併用単回投与した．Days 10，11 にイトラコナゾール 200 mg を 1 日 1 回，空腹時に経口反復投与した. コホート 2 (フルコナゾールの影響検討) 第 1 期 (Days 1～4)：Day 1 に naldemedine 0.2 mg を空腹時に単独単回投与した. 第 2 期 (Days 5～12)：Day 5 にフルコナゾール 400 mg を 1 日 1 回，Days 6～8 にフルコナゾール 200 mg 1 日 1 回，空腹時に経口反復投与した．Day 9 に naldemedine 0.2 mg とフルコナゾール 200 mg を空腹時に併用単回投与した．Days 10，11 にフルコナゾール 200 mg を 1 日 1 回，空腹時に経口反復投与した.
投与期間	Naldemedine：単回投与を 2 回 イトラコナゾール：1 日 2 回投与を 1 日，6 日間反復投与 フルコナゾール：7 日間反復投与
評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 薬物動態の評価 Naldemedine の未変化体及び代謝物 (nor-naldemedine 及び naldemedine 3-G) の薬物動態パラメータ [C_{max}，T_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，λ_z，$t_{1/2,z}$，CL/F (未変化体のみ)，V_z/F (未変化体のみ)，$MR_{M/U,Cmax}$ (代謝物のみ)，$MR_{M/U,AUC}$ (代謝物のみ)] を各投与群間で比較した．測定時間は，投与直前及び投与 0.25，0.5，0.75，1，1.5，2，2.5，3，4，5，6，8，10，12，24，36，48，60，72 時間後. イトラコナゾール又はフルコナゾールの曝露確認のために実施した薬物濃度測定時間は，Day 9 の投与 2 時間後. 2. 安全性の評価 診察，臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査)，バイタルサイン，心電図検査，有害事象及び副作用．治験薬との因果関係が明らかに関連あり，おそらく関連あり，

	又は関連あるかもしれないと治験責任医師に判断された事象を副作用と定義した.
統計解析方法	1. 薬物動態の解析 Naldemedine 単独投与と naldemedine と CYP3A 阻害剤との併用投与時の薬物動態を比較するために，投与条件 (単独投与時又は併用投与時) を固定効果，被験者を変動効果として naldemedine の以下のパラメータについてコホートごとに分散分析を行った：$C_{max,}$ $AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-inf}}$，λ_z，$t_{1/2,z}$，及び CL/F の対数変換値. 2. 安全性の解析 有害事象を MedDRA (バージョン 16.0) に読み替え，器官別大分類 (system organ class) 及び基本語 (preferred term) 別に集計した.
実施地域及び施設数	日本，1 医療機関
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

表 2.7.6.10-2　観察・検査項目及び実施時期

項目	スクリーニング	入院期間											治験終了時又は中止時
		入院	第 1 期 [b]				第 2 期 [b]						
Day	−28～−2	−1[a]	1	2	3	4	5 - 7	8	9	10	11	12	26 ± 2
同意取得	X												
適格性の確認	X	X											
背景因子	X	X											
病歴 [c]	X	X											
診察 [d]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
バイタルサイン [e]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12 誘導心電図 [f]	X	X	X			X		X	X			X	X
臨床検査	X	X				X		X				X	X
妊娠検査 [g]	X	X										X	X
アルコール及び尿中薬物乱用スクリーニング	X	X											
免疫学的検査 (HBs 抗原, HCV 抗体, HIV 抗原・抗体)	X												
血漿中 naldemedine 及び代謝物濃度測定用採血 [h]			X	X	X	X			X	X	X	X	
バイオマーカー濃度測定用採血 [i]			X	X					X	X			X
相互作用薬濃度測定用採血 [j]									X				
Naldemedine 投与			X[k]						X[k]				
イトラコナゾール投与 (コホート 1) [l]							X	X	X[m]	X	X		
フルコナゾール投与 (コホート 2) [n]							X	X	X[o]	X	X		
有害事象調査	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
併用治療調査	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
退院												X	

a　Day −1 に実施医療機関に入院.

b　第 1 期はイトラコナゾール又はフルコナゾールの投与直前まで. 第 2 期はイトラコナゾール又はフルコナゾールの投与時から開始.

c　前治療の調査を含む.

d　診察 : スクリーニング時, 入院時 (Day −1), Day 1 (投与前 2 時間及び投与 12 時間後), Day 2, Day 3, Day 4 (投与 72 時間後). Day 5 (イトラコナゾール又はフルコナゾールの朝投与 2 時間後), Day 8, Day 9 (naldemedine とイトラコナゾール又はフルコナゾールの併用投与前 2 時間及び投与 4 時間後), Day 10, Day 11, Day 12 (退院時), 治験終了時 (又は中止時).
体重 (kg) 測定 : スクリーニング時, 入院時 (Day −1), Day 1, Day 8, Day 12 (退院時) 及び治験終了時 (又は中止時).
身長 (cm) 及び BMI の計算 : スクリーニング時のみ.

e　バイタルサイン
スクリーニング及び入院時 (Day −1) : 血圧, 脈拍数, 呼吸数及び体温.
第 1 期 :
Day 1 (投与前及び投与 4 時間後) ; 血圧, 脈拍数, 及び呼吸数 (体温は投与前のみ).
Day 2, Day 3 ; 血圧及び脈拍数.
Day 4 (投与 72 時間後) ; 血圧及び脈拍数.
第 2 期 :
Day 5 (イトラコナゾール又はフルコナゾールの朝投与 2 時間後) ; 血圧及び脈拍数.
Day 8 ; 血圧, 脈拍数, 呼吸数及び体温.
Day 9 (naldemedine とイトラコナゾール又はフルコナゾールの併用投与前 2 時間及び投与 4 時間後) ; 血圧,

脈拍数，及び呼吸数 (体温は投与前のみ).
Day 10，Day 11，Day 12 (naldemedine とイトラコナゾール又はフルコナゾールの併用投与 72 時間後) ; 血圧及び脈拍数.
治験終了時 (又は中止時)：血圧，脈拍数，呼吸数及び体温.

f 12 誘導心電図
スクリーニング及び入院時 (Day −1).
第 1 期：Day 1 (投与前及び投与 4 時間後) 及び Day 4 (投与 72 時間後).
第 2 期：Day 8 及び Day 9 (naldemedine とイトラコナゾール又はフルコナゾールの併用投与 4 時間後)，Day 12 (naldemedine とイトラコナゾール又はフルコナゾールの併用投与 72 時間後).
治験終了時 (又は中止時).

g 血清妊娠検査をスクリーニング時に実施する．尿妊娠検査は入院時 (Day −1)，Day 12 及び治験終了時 (又は中止時) に実施.

h 血漿中 naldemedine 及び代謝物 (nor-naldemedine 及び naldemedine 3-G) 濃度測定.
第 1 期：Day 1 ; naldemedine の投与前 (-0.25 時間)，0.25，0.5，0.75，1，1.5，2，2.5，3，4，5，6，8，10，12 時間後，Day 2 (24，36 時間後)，Day 3 (48，60 時間後)， Day 4 (72 時間後).
第 2 期：Day 9 ; naldemedine の投与前 (-0.25 時間)，0.25，0.5，0.75，1，1.5，2，2.5，3，4，5，6，8，10，12 時間後，Day 10 (24，36 時間後)，Day 11 (48，60 時間後)，Day 12(72 時間後).

i バイオマーカー濃度測定：血漿中コレステロール及びその代謝物 (4β-hydroxycholesterol) 濃度測定.
第 1 期：Day 1 ; naldemedine 投与の 2，5 時間後，Day 2 (24 時間後).
第 2 期：Day 9 ; naldemedine 投与の 2，5 時間後，Day 10 (24 時間後).
治験終了時 (又は中止時).

j 血漿中イトラコナゾールとその代謝物 (ヒドロキシイトラコナゾール) 濃度測定：Day 9 のイトラコナゾール投与の 2 時間後.
血漿中フルコナゾール濃度測定：Day 9 のフルコナゾール投与の 2 時間後.

k Naldemedine 0.2 mg を Day 1 及び Day 9 に空腹時にそれぞれ単回投与する.

l Day 5 にイトラコナゾール 200 mg を 1 日 2 回，Days 6～11 にイトラコナゾール 200 mg 1 日 1 回，空腹時に経口反復投与する.

m Day 9 に naldemedine 0.2 mg とイトラコナゾール 200 mg を空腹時に併用単回投与する.

n Day 5 にフルコナゾール 400 mg を 1 日 1 回，Days 6～11 にフルコナゾール 200 mg 1 日 1 回，空腹時に経口反復投与する.

o Day 9 に naldemedine 0.2 mg とフルコナゾール 200 mg を空腹時に併用単回投与する.

[出典：添付資料 5.3.3.4-03，Table 9.5-1]

2.7.6.10.2 試験成績

2.7.6.10.2.1 被験者の内訳及び特性

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.10-3 に示す．治験に組み入れられた被験者数は 28 例 (各コホート 14 例) であり，全例が治験を完了した．薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団には 14 例全例が含まれた．

表 2.7.6.10-3 被験者の内訳

Disposition	Cohort 1 (Itraconazole)	Cohort 2 (Fluconazole)	Overall
Number of Subjects Enrolled	14	14	28
Safety Population	14	14	28
PK Concentration Population	14	14	28
PK Parameter Population	14	14	28
Number of Subjects Who Completed the Study	14	14	28
Number of Subjects Who Did Not Complete the Study	0	0	0

[出典：添付資料 5.3.3.4-03, Table 10.1-1]

(2) 被験者特性

被験者背景を表 2.7.6.10-4 に示す．安全性解析対象集団 28 例の被験者背景は，コホート 1 では男性 71.4% (10/14 例), 年齢 [平均値 (範囲)] 27.7 歳 (22～34 歳), 体重 [平均値 (範囲)] 61.49 kg (47.8～74.6 kg), BMI [平均値 (範囲)] 22.07 (18.6～24.4), コホート 2 では男性 71.4% (10/14 例), 年齢 [平均値 (範囲)] 27.5 歳 (21～33 歳), 体重 [平均値 (範囲)] 59.77 kg (47.9～68.2 kg), BMI [平均値 (範囲)] 20.70 (18.8～23.6) であった．

表 2.7.6.10-4 被験者背景 (安全性解析対象集団)

Demographic	Statistic	Cohort 1 (Itraconazole) N=14	Cohort 2 (Fluconazole) N=14
Sex	Male	10 (71.4%)	10 (71.4%)
	Female	4 (28.6%)	4 (28.6%)
Age (years)	Mean	27.7	27.5
	SD	4.2	4.4
	Min	22	21
	Median	26.5	26.5
	Max	34	33
Weight (kg)	Mean	61.49	59.77
	SD	9.43	6.57
	Min	47.8	47.9
	Median	59.50	59.90
	Max	74.6	68.2
BMI (kg/m^2)	Mean	22.07	20.70
	SD	1.83	1.42
	Min	18.6	18.8
	Median	21.90	20.50
	Max	24.4	23.6
Race	Asian	14 (100.0%)	14 (100.0%)
Past Medical History	Yes	3 (21.4%)	2 (14.3%)
	No	11 (78.6%)	12 (85.7%)

Demographic	Statistic	Cohort 1 (Itraconazole) N=14	Cohort 2 (Fluconazole) N=14
Present Disease	Yes	---	---
	No	14 (100.0%)	14 (100.0%)
Habit of Drinking	Yes	7 (50.0%)	7 (50.0%)
	No	7 (50.0%)	7 (50.0%)
Habit of Smoking	Yes	---	---
	No	14 (100.0%)	14 (100.0%)
History of Blood Donation	Yes	---	---
	No	14 (100.0%)	14 (100.0%)

[出典：添付資料 5.3.3.4-03，Table 11.2-1]

2.7.6.10.2.2 薬物動態

(1) コホート 1 (イトラコナゾールの影響検討)

Naldemedine 0.2 mg 単独投与時又は naldemedine 0.2 mg とイトラコナゾールとの併用投与時の，naldemedine，nor-naldemedine，及び naldemedine 3-G の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.10-5 に，naldemedine の薬物動態パラメータの統計解析結果を表 2.7.6.10-6 に，naldemedine の平均血漿中濃度時間推移を図 2.7.6.10-1 に示す.

Naldemedine の C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$，及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は naldemedine 単独投与時と比較し，naldemedine とイトラコナゾールとの併用投与でそれぞれ 1.12 倍，2.65 倍，2.91 倍に増大した.

Nor-naldemedine の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ は naldemedine 単独投与時と比較し，naldemedine とイトラコナゾールとの併用投与で低下し，naldemedine 3-G の $AUC_{0\text{-}last}$ は増大した.

表 2.7.6.10-5 Naldemedine 0.2 mg 単独投与時又は naldemedine 0.2 mg とイトラコナゾールとの併用投与時の naldemedine，nor-naldemedine，及び naldemedine 3-G の血漿中薬物動態パラメータ

Parameter (Geometric Mean [CV% Geometric Mean])	Plasma Naldemedine		Plasma Nor-Naldemedine		Plasma Naldemedine 3-G	
	Naldemedine Alone	Naldemedine plus Itraconazole	Naldemedine Alone	Naldemedine plus Itraconazole	Naldemedine Alone	Naldemedine plus Itraconazole
N	14	14	14	14	14	14
C_{max} (ng/mL)	3.56 (38.2)	4.00 (20.2)	0.193 (32.5)	0.0663 (23.5)[c]	0.0698 (31.0)[e]	0.0644 (22.5)[g]
T_{max}[a] (hr)	0.75 (0.50, 1.50)	1.00 (0.50, 4.00)	4.50 (3.00, 10.00)	10.00 (8.00, 24.00)[c]	2.25 (1.50, 4.00)[e]	4.00 (2.00, 8.00)[g]
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	26.73 (38.2)	70.88 (34.4)	3.830 (37.4)	1.096 (267.8)[c]	0.2175 (145.8)[e]	0.4661 (47.4)[g]
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	26.98 (37.7)	78.64 (35.3)	6.420 (15.1)[b]	NC (NC)[d]	NC (NC)[d]	NC (NC)[f]
λ_z (1/hr)	0.0665 (24.8)	0.0313 (17.8)	0.0392 (20.4)	0.0160 (15.4)[b]	0.1302 (21.2)[f]	0.0333 (87.5)[f]
$t_{1/2,z}$ (hr)	10.4 (24.8)	22.2 (17.8)	17.7 (20.4)	43.4 (15.3)[b]	5.32 (21.2)[f]	20.8 (87.2)[f]
CL/F (L/hr)	7.41 (37.7)	2.54 (35.3)	NA	NA	NA	NA
V_z/F (L)	111 (35.3)	81.4 (39.2)	NA	NA	NA	NA
$MR_{M/U,\ Cmax}$	NA	NA	0.0597 (25.8)	0.0192 (31.1)[c]	0.0146 (27.0)[e]	0.0123 (24.5)[g]
$MR_{M/U,\ AUC}$	NA	NA	0.158 (36.2)	0.0179 (317.1)[c]	0.00630 (86.3)[e]	0.00507 (59.9)[g]

a Median (Min, Max), b N = 4, c N = 10, d N = 0, e N = 12, f N = 5, g N = 13
NA = Not Applicable, NC = Not Calculated

[出典：添付資料 5.3.3.4-03，Table 11.4-1]

表 2.7.6.10-6 Naldemedine 0.2 mg 単独投与時又は naldemedine 0.2 mg とイトラコナゾールとの併用投与時の naldemedine の薬物動態パラメータの統計解析結果

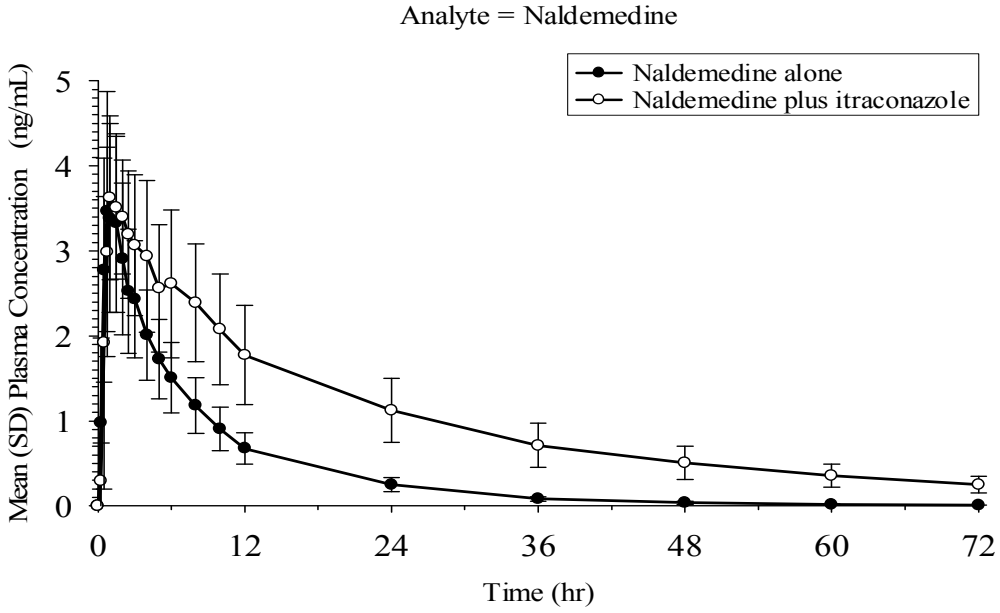
Plasma Naldemedine	
Parameter	Naldemedine plus Itraconazole / Naldemedine Alone Geometric Least Squares Mean Ratio[a] (90% CI: Lower, Upper)
C_{max} (ng/mL)	1.1237 (0.9706, 1.3010)
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	2.6517 (2.3968, 2.9338)
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	2.9149 (2.6420, 3.2160)
λ_z (1/hr)	0.4698 (0.4291, 0.5143)
$t_{1/2,z}$ (hr)	2.1286 (1.9444, 2.3302)
CL/F (L/hr)	0.3431 (0.3109, 0.3785)

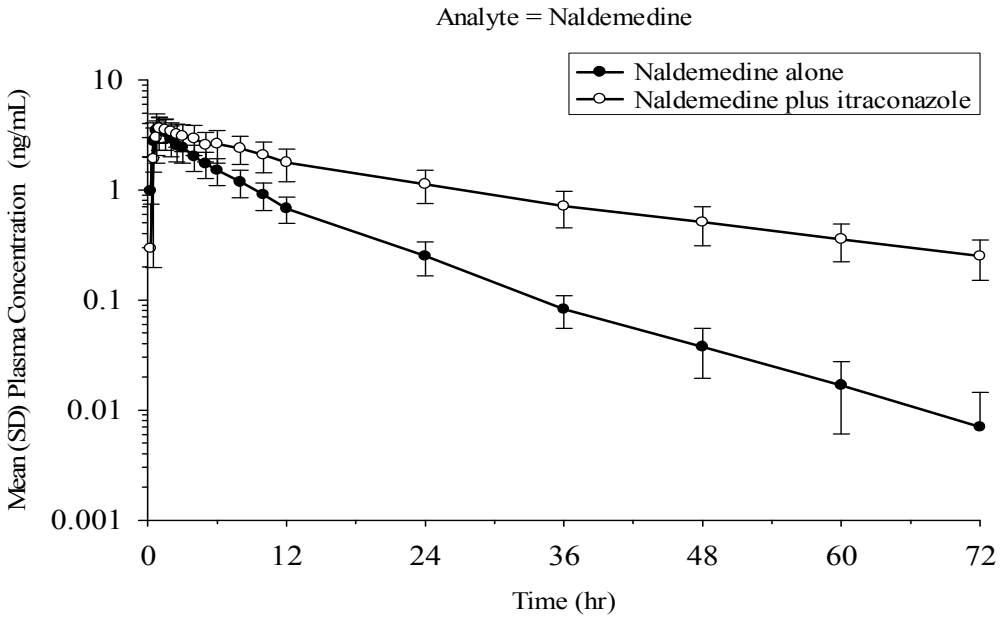
N = 14
CI, confidence interval.
[a] The analyses were based on the analysis of variance model.

[出典：添付資料 5.3.3.4-03，Table 11.4-2]

図 2.7.6.10-1 Naldemedine 0.2 mg 単独投与時又は naldemedine 0.2 mg とイトラコナゾールとの併用投与時の naldemedine の血漿中濃度時間推移 (平均値±標準偏差)

(Upper; linear scale, Lower; semi-log scale)





[出典：添付資料 5.3.3.4-03，Figure 11.4-1]

(2)　コホート 2 (フルコナゾールの影響検討)

Naldemedine 0.2 mg 単独投与時又は naldemedine 0.2 mg とフルコナゾールとの併用投与時の，naldemedine，nor-naldemedine，及び naldemedine 3-G の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.10-7 に，naldemedine の薬物動態パラメータの統計解析結果を表 2.7.6.10-8 に，naldemedine の平均血漿中濃度時間推移を図 2.7.6.10-2 に示す.

Naldemedine の C_{max}，$AUC_{0\text{-last}}$，及び $AUC_{0\text{-inf}}$ は naldemedine 単独投与時と比較し，naldemedine とフルコナゾールとの併用投与でそれぞれ 1.38 倍，1.88 倍，1.90 倍に増大した.

Nor-naldemedine の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-last}}$ は naldemedine 単独投与時と比較し，naldemedine とフルコナゾールとの併用投与で低下し，naldemedine 3-G の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-last}}$ は増大した.

表 2.7.6.10-7　Naldemedine 0.2 mg 単独投与時又は naldemedine 0.2 mg とフルコナゾールとの併用投与時の naldemedine，nor-naldemedine，及び naldemedine 3-G の血漿中薬物動態パラメータ

Parameter (Geometric Mean [CV% Geometric Mean])	Plasma Naldemedine		Plasma Nor-Naldemedine		Plasma Naldemedine 3-G	
	Naldemedine Alone	Naldemedine plus Fluconazole	Naldemedine Alone	Naldemedine plus Fluconazole	Naldemedine Alone	Naldemedine plus Fluconazole
N	14	14	14	14	14	14
C_{max} (ng/mL)	3.48 (23.7)	4.81 (16.1)	0.183 (41.2)	0.0982 (37.9)	0.0681 (34.6)[c]	0.0811 (28.6)
T_{max}[a] (hr)	1.00 (0.50, 3.00)	1.00 (0.50, 2.50)	4.50 (3.00, 6.00)	6.00 (3.00, 10.00)	2.50 (1.50, 4.00)[c]	2.50 (1.50, 4.00)
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	26.93 (16.5)	50.58 (13.3)	3.773 (66.8)	1.945 (112.8)	0.2570 (92.2)[c]	0.5020 (58.1)
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	27.18 (16.5)	51.60 (13.5)	7.353 (20.6)[b]	NC (NC)[d]	NC (NC)[d]	NC (NC)[d]
λ_z (1/hr)	0.0683 (24.2)	0.0497 (13.1)	0.0386 (15.3)[c]	0.0204 (77.0)[e]	0.1053 (63.6)[f]	0.0721 (73.7)[g]
$t_{1/2,z}$ (hr)	10.1 (24.2)	14.0 (13.1)	18.0 (15.3)[c]	33.9 (76.7)[e]	6.58 (63.6)[f]	9.61 (73.8)[g]
CL/F (L/hr)	7.36 (16.5)	3.88 (13.5)	NA	NA	NA	NA
V_z/F (L)	108 (22.4)	78.0 (17.8)	NA	NA	NA	NA
$MR_{M/U,\ Cmax}$	NA	NA	0.0582 (44.1)	0.0226 (41.9)	0.0147 (32.3)[c]	0.0129 (33.8)

Parameter (Geometric Mean [CV% Geometric Mean])	Plasma Naldemedine		Plasma Nor-Naldemedine		Plasma Naldemedine 3-G	
	Naldemedine Alone	Naldemedine plus Fluconazole	Naldemedine Alone	Naldemedine plus Fluconazole	Naldemedine Alone	Naldemedine plus Fluconazole
$MR_{M/U, AUC}$	NA	NA	0.155 (67.9)	0.0425 (118.8)	0.00723 (76.4)[c]	0.00758 (52.8)

a Median (Min, Max), b N = 5, c N = 13, d N = 0, e N = 11, f N = 9, g N = 10
NA = Not Applicable, NC = Not Calculated

[出典：添付資料 5.3.3.4-03，Table 11.4-3]

表 2.7.6.10-8 Naldemedine 0.2 mg 単独投与時又は naldemedine 0.2 mg とフルコナゾールとの併用投与時の naldemedine の薬物動態パラメータの統計解析結果

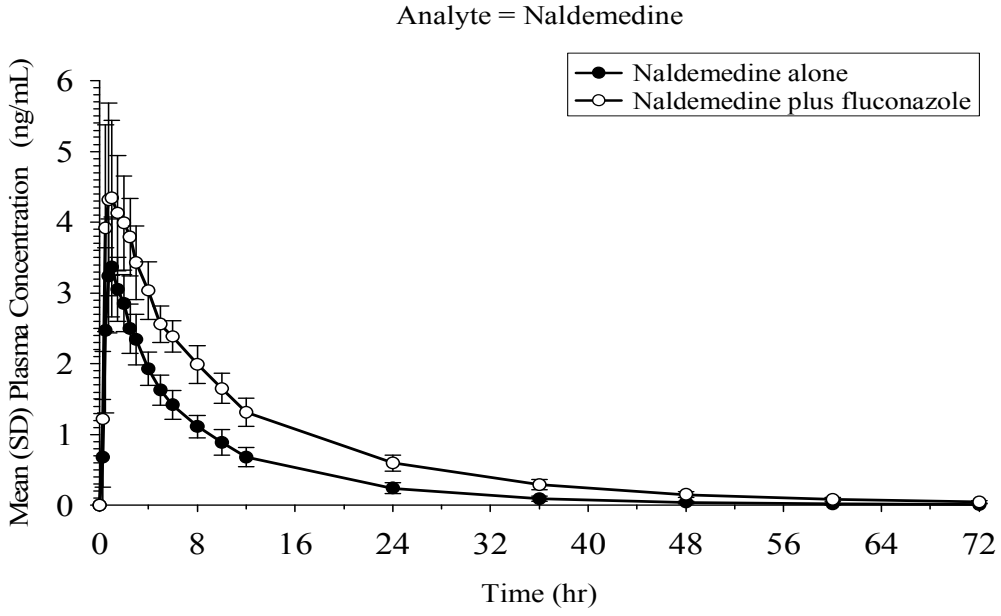
Plasma Naldemedine	
Parameter	Naldemedine plus Fluconazole / Naldemedine Alone Geometric Least Squares Mean Ratio[a] (90% CI: Lower, Upper)
C_{max} (ng/mL)	1.3831 (1.2316, 1.5532)
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	1.8782 (1.7827, 1.9789)
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	1.8987 (1.8049, 1.9973)
λ_z (1/hr)	0.7267 (0.6670, 0.7917)
$t_{1/2,z}$ (hr)	1.3761 (1.2630, 1.4992)
CL/F (L/hr)	0.5267 (0.5007, 0.5541)

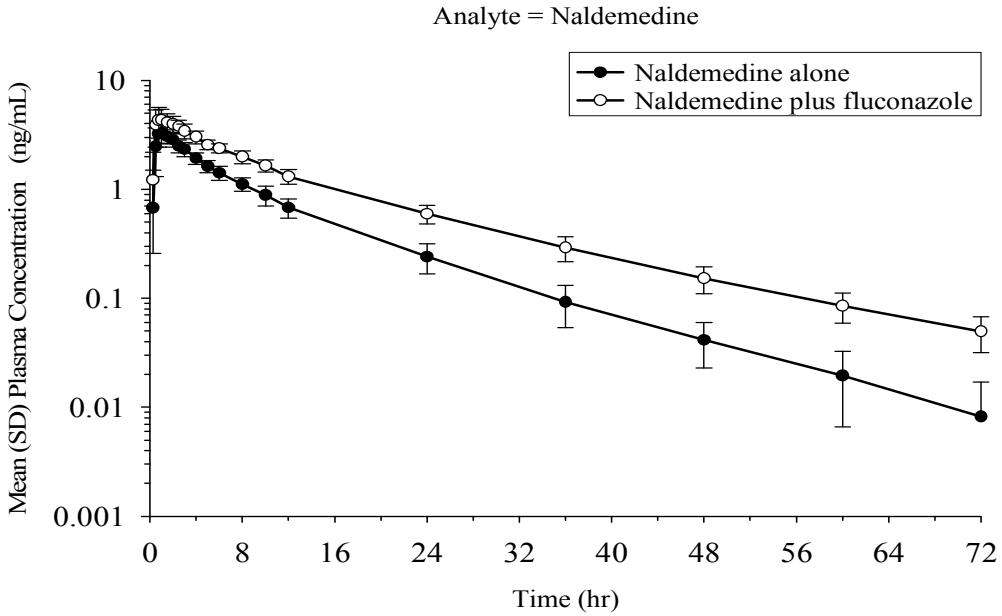
N = 14
CI, confidence interval.
[a] The analyses were based on the analysis of variance model.

[出典：添付資料 5.3.3.4-03，Table 11.4-4]

図 2.7.6.10-2 Naldemedine 0.2 mg 単独投与時又は naldemedine 0.2 mg とフルコナゾールとの併用投与時の naldemedine の血漿中濃度時間推移 (平均値 ± 標準偏差)

(Upper; linear scale, Lower; semi-log scale)





[出典：添付資料 5.3.3.4-03，Figure 11.4-4]

2.7.6.10.2.3 安全性

(1) 有害事象

コホート 1 (イトラコナゾールの影響検討) 及びコホート 2 (フルコナゾールの影響検討) の有害事象をそれぞれ表 2.7.6.10-9 及び表 2.7.6.10-10 に示す.

コホート 1 では 14 例中 5 例 (35.7%) に有害事象が報告された．Naldemedine 及びイトラコナゾール併用投与後にみられた下痢の 1 例のみ naldemedine との因果関係がありと治験責任医師により判断された．4 例にみられた尿中血陽性のうち 3 例は月経によるものと判断された.

コホート 2 では 14 例中 2 例 (14.3%) に有害事象が報告された．いずれの事象も 1 例ずつの発現であり，naldemedine との因果関係は否定された.

コホート 1 及び 2 でみられた有害事象は，いずれも軽度であり処置を要することなく回復した.

表 2.7.6.10-9 コホート 1 (イトラコナゾールの影響検討) の有害事象

System Organ Class - Preferred Term	Naldemedine Alone[a] N=14	Itraconazole Alone[a] N=14	Naldemedine: Itraconazole[a] N=14	After Day 12 (Follow-Up Period)[a] N=14	Overall N=14
Subjects with any AEs	1 (1) 7.1	2 (2) 14.3	1 (1) 7.1	5 (6) 35.7	5 (10) 35.7
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (1) 7.1	0	0	1 (1) 7.1	2 (2) 14.3
- 上気道の炎症	1 (1) 7.1	0	0	1 (1) 7.1	2 (2) 14.3
胃腸障害	0	0	1 (1) 7.1	0	1 (1) 7.1
- 下痢	0	0	1 (1) 7.1	0	1 (1) 7.1
臨床検査	0	2 (2) 14.3	0	4 (5) 28.6	4 (7) 28.6
- 尿中血陽性	0	2 (2) 14.3	0	3 (3) 21.4	4 (5) 28.6
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	1 (1) 7.1	1 (1) 7.1

System Organ Class - Preferred Term	Naldemedine Alone[a] N=14	Itraconazole Alone[a] N=14	Naldemedine: Itraconazole[a] N=14	After Day 12 (Follow-Up Period)[a] N=14	Overall N=14
- 尿中ケトン体陽性	0	0	0	1 (1) 7.1	1 (1) 7.1

This table includes the number of subjects (the number of events) and percentage of subjects with AEs.
The denominator for calculation of the incidence for each treatment period except follow-up period is the number of subjects who received the corresponding study drug, and the denominator of the incidence for follow-up period is the number of subjects in the Safety Population.

[a] Subject with adverse events occurring during treatment period of Naldemedine Alone (Day 1 to prior to dosing on Day 5), Itraconazole Alone (from dosing on Day 5 to prior to dosing on Day 9), Naldemedine: Itraconazole (from dosing on Day 9 to Day 12) and After Day 12 (follow-up period) is based on the timing of AE onset relative to dosing on Day 1, Day 5, Day 9 and Day 12 (discharge).

[出典：添付資料 5.3.3.4-03，Table 12.2-3]

表 2.7.6.10-10　コホート 2 (フルコナゾールの影響検討) の有害事象

System Organ Class - Preferred Term	Naldemedine Alone[a] N=14	Fluconazole Alone[a] N=14	Naldemedine: Fluconazole[a] N=14	After Day 12 (Follow-Up Period)[a] N=14	Overall N=14
Subjects with any AEs	1 (3) 7.1	0	0	1 (1) 7.1	2 (4) 14.3
胃腸障害	1 (2) 7.1	0	0	0	1 (2) 7.1
- 下腹部痛	1 (1) 7.1	0	0	0	1 (1) 7.1
- 下痢	1 (1) 7.1	0	0	0	1 (1) 7.1
臨床検査	1 (1) 7.1	0	0	1 (1) 7.1	2 (2) 14.3
- C-反応性蛋白増加	0	0	0	1 (1) 7.1	1 (1) 7.1
- 尿中血陽性	1 (1) 7.1	0	0	0	1 (1) 7.1

This table includes the number of subjects (the number of events) and percentage of subjects with AEs.
The denominator for calculation of the incidence for each treatment period except follow-up period is the number of subjects who received the corresponding study drug, and the denominator of the incidence for follow-up period is the number of subjects in the Safety Population.

a Subject with adverse events occurring during treatment period of Naldemedine Alone (Day 1 to prior to dosing on Day 5), Fluconazole Alone (from dosing on Day 5 to prior to dosing on Day 9), Naldemedine: Fluconazole (from dosing on Day 9 to Day 12) and After Day 12 (follow-up period) is based on the timing of AE onset relative to dosing on Day 1, Day 5, Day 9 and Day 12 (discharge).

[出典：添付資料 5.3.3.4-03，Table 12.2-4]

(2) 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及び重篤な有害事象は発現しなかった.

(3) 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象は発現しなかった.

(4) 臨床検査

臨床検査値に重要な変動はみられなかった.

(5) バイタルサイン及び心電図

バイタルサイン及び心電図検査で異常所見は認められなかった.

2.7.6.10.3 結論

Naldemedine の C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$，及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は naldemedine 単独投与時と比較し，naldemedine とイトラコナゾールとの併用投与でそれぞれ 1.12 倍，2.65 倍，2.91 倍に増大した.

Naldemedine の C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$，及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は naldemedine 単独投与時と比較し，naldemedine とフルコナゾールとの併用投与でそれぞれ 1.38 倍，1.88 倍，1.90 倍に増大した.

Naldemedine 0.2 mg 単回投与と同様に，naldemedine 0.2 mg とイトラコナゾールとの併用投与並びに naldemedine 0.2 mg とフルコナゾールとの併用投与の安全性及び忍容性は概ね良好であることが確認された.

2.7.6.11 海外 Thorough QT/QTc 試験 (V9219)

[添付資料 5.3.4.1-01]

2.7.6.11.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.11-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.11-2 に示す.

表 2.7.6.11-1 試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	■04V9219
目的	Naldemedine 0.2 mg，1 mg 単回経口投与時の QTcF 間隔に対する影響の検討.
治験デザイン	二重盲検 (naldemedine に関して)，プラセボ及び実薬対照 4 期クロスオーバー
対象疾患及び主要な組み入れ基準	1. 対象 米国人健康成人男女 (男女比がともに 40%以上) 2. 選択基準 1) 年齢：18 歳以上 50 歳以下の者. 2) BMI「体重 (kg) /[身長 (m)]^2」が 18.5 以上 32 以下の者. 3) 体重 50 kg 以上の者. 4) 自由意思による治験参加の同意を本人から文書で取得できる者.
目標症例数	目標被験者数：56 例 登録被験者数：56 例 投与被験者数：56 例 薬物動態評価対象例数：56 例 安全性評価対象例数：56 例
使用薬剤	Naldemedine：0.2 mg 錠，プラセボ，モキシフロキサシン 400 mg 錠
投与方法	Naldemedine 0.2 mg，1 mg，プラセボ，モキシフロキサシン (陽性対照) を各投与期に単回投与した．治投与間隔 (ウオッシュアウト期間) は 14 日間とした.
投与期間	Naldemedine 単回投与を 2 回，プラセボ及びモキシフロキサシンを各単回投与
評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 薬物動態の評価 Naldemedine 及び代謝物 (nor-naldemedine 及び naldemedine 3-*O*-β-D-glucuronide) の薬物動態パラメータ (C_{max}，T_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，λ_z，$t_{1/2}$) を算出した．測定時間は，投与直前及び投与 0.25，0.5，1，1.5，2，3，4，6，12，24 時間後. 2. 薬力学の評価 (QT/QTc 評価) 12 誘導連続計測心電図 (Mortara Surveyor system) を用いてデジタル計測し，以下の心電図パラメータを評価した：RR, HR, QT, QRS, PR, T 波及び U 波 (認められた場合). 3. 安全性の評価 診察，臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査)，バイタルサイン，心電図検査，有害事象及び副作用．治験薬との因果関係が明らかに関連あり，おそらく関連あり，又は関連あるかもしれないと治験責任医師に判断された事象を副作用と定義した.
統計解析方法	1. 薬物動態の解析 薬物動態パラメータの要約統計量をノンコンパートメントモデルにより算出した. 2. 薬力学の評価 ベースライン調整，プラセボ補正の QTcF の変化量 (ΔΔQTc) が主要評価項目であり，ベースライン調整，プラセボ補正の HR，PR，QRS，QT，及び QTcB 変化量，QTcF，PR，QRS，及び HR のカテゴリカル解析，T 波波形変化，U 波出現頻度を副次評価項目とした．QT 及び RR 間隔は HR を用いて補正した．QTcF は $QT/RR^{1/3}$ として算出した. 中心傾向解析：主要解析は，naldemedine 各投与時の QTcF のベースラインからの変化量を従属変数，時点 (カテゴリー)，投与群 (naldemedine 0.2 mg，1 mg，モキシフロキサシン，プラセボ)，時点×投与群を因子，ベースラインを共変量とする共分散分析で実施した.

	クロスオーバー法であるため，時期及び順序をモデルに含めた．被験者は変量効果として切片に含めた．治療-プラセボ間の対比として両側 90%信頼区間を求めた．信頼区間上限が 10 ms を全ての時点で下回った場合，ベースライン調整，プラセボ補正 QTcF が各投与量で 10 ms を超えないと考えられる．心電図パラメータ (HR，PR，QRS，及び QT) に対して，時点を合致させたプラセボ調整によるベースラインからの変化量について，表に要約し，グラフに示した．分析感度を示す解析としてモキシフロキサシンの投与後の変化量解析を実施した．主要効果と同じモデルにて，投与 2，3，4 時間時点でのモキシフロキサシンのプラセボ補正 ΔΔQTc が 5 ms 以下であるという帰無仮説のもと，片側 5%の有意水準にて検定を行った．3 値の P 値に対して，多重性調整は Hochberg 法にて実施した．これらの解析で少なくとも 1 時点でも 5 ms を上回っていることで分析感度が示されるとした． カテゴリカル解析：QTc がベースラインから 30 あるいは 60 ms を超えている被験者数及び時点数，QTc が> 450，＞480，及び> 500 ms となっている被験者数及び時点数を投与群ごとに要約した．T 波波形についてもベースラインからの変化について検討した．PR，QRS，及び HR についても同様の解析を行った． 血漿中濃度-QTc 解析：ΔΔQTcF と naldemedine 及び nor-naldemedine の血漿中濃度との関連性について混合効果回帰モデルを用いて検討した． 3. 安全性の解析 有害事象を MedDRA (バージョン 16.0) に読み替え，器官別大分類 (system organ class) 及び基本語 (preferred term) 別に集計した．
実施地域及び施設数	米国，1 医療機関
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

表 2.7.6.11-2 観察・検査項目及び実施時期

Evaluation	Screening Days -21 to -1	Each Treatment Period											End of Study Visit Day 45	Follow-up Day 59 ± 2 Days
		Days 1[a], 15, 29, 43	Continuous ECG -1 to 24 hr relative to dose Days 2, 16, 30, 44									Days 3, 17, 31		
			Pre-dose	0.25 hr	0.5 hr	1 hr	1.5 hr	2 hr	3 hr	4 hr	6 hr	12 hr	24 hr		
Informed Consent	X													
I/E Criteria	X	X												
Demographics	X													
Medical History	X	X												
Physical Examination[b,c]	X[b]	X[c]											X[b]	X[b]	X[c]
Vital Signs[d]	X	X	X					X		X	X	X	X	X	X
12-lead ECGs for safety analysis [e]	X		X			X				X			X	X	X
Urine Drug Screen[f]	X	X													
Pregnancy Test[g]	X	X													
Laboratory Tests[h,i,j,k]	X	X											X	X	X
Randomization			X												
Drug Administration			X												
Continuous/ Extracted ECG recording[l]			←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→		
PK Blood Samples[m,n]			X	X	X	X[mn]	X	X[mn]	X	X	X	X	X		
AE Assessment	←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→	
Conmed Assessment	←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→	
In-house		←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→		
Termination/ Early termination[o]														X[o]	X[o]

a. Admission to study clinic to occur on Day 1. Study treatment was administered in the morning of Day 2
b. Complete examination, including assessments of the skin, head, eyes, ears, nose, throat, neck, thyroid, lungs, heart, abdomen, lymph nodes, extremities, and body weight. Height and weight were measured at screening only. For BMI calculations
c. Symptom specific physical exam (cardiovascular, respiratory, gastrointestinal, and dermatological) including body weight
d. During Screening and Day 1 of each Treatment period (Days 1, 15, 29, and 43) and at End of Study (Day 45) and Follow up (Day 59), blood pressure, heart rate, respiratory rate, and body temperature were determined. For Days 2 and 3 of each Treatment period, blood pressure and heart rate were assessed, the timing of which was the same for each Treatment period
e. 12 Lead ECG for safety derived from continuous ECG apparatus predose, and 1, 4, and 24 hours post dose. All other safety ECG were acquired independently (Screening visit, End of Study and Follow up visits) and recorded after at least 10 minutes of rest in a supine position
f. Include alcohol, amphetamines, barbiturates, cocaine metabolites, opiates, benzodiazepines, cannabinoids, and cotinine. Results were to be known before dosing
g. All females, serum at screening and urine on Day1, 15, 29, and 43. Results were to be known before dosing
h. Blood Chemistry
i. Hematology

Evaluation	Screening Days -21 to -1	Each Treatment Period											End of Study Visit Day 45	Follow-up Day 59 ± 2 Days
		Days 1[a], 15, 29, 43	Continuous ECG -1 to 24 hr relative to dose Days 2, 16, 30, 44									Days 3, 17, 31		
			Pre-dose	0.25 hr	0.5 hr	1 hr	1.5 hr	2 hr	3 hr	4 hr	6 hr	12 hr	24 hr		

j. Urinalysis
k. Immunological testing at screening only: HBsAg, anti-HCV antibodies, active hepatitis A, and HIV antibody
l. Continuous ECG started 1 hour before dosing. Extracted, replicate measurements at each time point starting with three time points predose (1 hour, 30 minutes and immediately predose) and at 0.25, 0.5, 1.0, 1.5, 2, 3, 4, 6, 12, post dose on Day 2 and the 24 hour post dose recording on Day 3. Day 3, 17, 31, and 45 safety ECG weree derived at 24 hours post dose from continuous ECG apparatus Adverse Events recording. Note: Day 45 represents 24 hours after the last dose and the end of the study.
m. PK samples for S-297995 and metabolites drawn pre-dose and at 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 12 hours and the 24 hour after dosing for all treatment periods.
n. Blood samples for moxifloxacin at 1 and 2 hours after moxifloxacin dosing in EDTA tubes
o. Early termination, Subjects, who terminated from the study early during a CRU stay, completed the safety assessments assigned to that study day/period. Subjects terminating between CRU stays completed safety assessments at the end of previous stay. They returned for a follow up visit 14 days after the termination date.

[出典：添付資料 5.3.4.1-01，Table9-3]

2.7.6.11.2 試験成績

2.7.6.11.2.1 被験者の内訳及び特性

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.11-3 に示す.

米国人健康成人男女 56 例の被験者が割り付けられ，44 例 (78.6%) が治療を完了，残り 12 例 (21.4%) が早期に治験を中止した．安全性解析対象は 56 例全例であり，53 例 (94.6%) が薬物動態解析対象に，55 例 (98.2%) が QT/QTc 解析対象に，53 例 (94.6%) が薬物動態/QTc 解析対象に含まれた.

表 2.7.6.11-3 被験者の内訳

Number (%) of:	Sequence 1 (N = 14)	Sequence 2 (N = 14)	Sequence 3 (N = 14)	Sequence 4 (N = 14)	Total (N = 56)
Subjects Randomized	14 (100.0)	14 (100.0)	14 (100.0)	14 (100.0)	56 (100.0)
Subjects Completed the Study	8 (57.1)	13 (92.9)	11 (78.6)	12 (85.7)	44 (78.6)
Subjects Prematurely Discontinued	6 (42.9)	1 (7.1)	3 (21.4)	2 (14.3)	12 (21.4)
Reason for Premature Discontinuation:					
Lost to follow-up [a]	0	0	0	1 (7.1)	1 (1.8)
Protocol violation [b]	2 (14.3)	0	1 (7.1)	0	3 (5.4)
Withdrawal by subject [c]	2 (14.3)	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (7.1)	5 (8.9)
Other [d]	2 (14.3)	0	1 (7.1)	0	3 (5.4)
Subjects in Safety Population	14 (100.0)	14 (100.0)	14 (100.0)	14 (100.0)	56 (100.0)
Subjects in PK Population	14 (100.0)	14 (100.0)	11 (78.6)	14 (100.0)	53 (94.6)
Subjects excluded from PK Population for one or more periods [e]	3 (21.4)	0	3 (21.4)	0	6 (10.7)
Subjects in QT/QTc Population	14 (100.0)	14 (100.0)	13 (92.9)	14 (100.0)	55 (98.2)
Subjects excluded from QT/QTc Population for one or more periods [e]	3 (21.4)	0	2 (14.3)	0	5 (8.9)
Subjects in PK/QTc Population	14 (100.0)	14 (100.0)	11 (78.6)	14 (100.0)	53 (94.6)
Subjects excluded from PK/QTc Population for one or more periods [e]	3 (21.4)	0	3 (21.4)	0	6 (10.7)

Treatment Sequence: 1 = ABCD; 2 = DABC; 3 = CDAB; 4 = BCDA
Treatment: A = 0.2 mg S-297995; B = 1 mg S-297995; C = 400 mg moxifloxacin; D = Placebo
a Subject 001-109.
b Subject 001-108 met exclusion No. 15, ie, had a positive UDS; Subject 001-131 was treated with a prohibited concomitant medication for a TEAE; Subject 001-133 had a positive UDS on Day 15 admission to clinic.
c Subjects 001-106, 001-111, 001-122, 001-140, and 001-146.
d Subject 001-102 met exclusion criterion No. 7; Subject 001-125 failed to show for Period 3; Subject 001-132 did not return for Period 4.
e Does not include subjects who withdrew consent or who had data from only one of the two S-297995 treatments.

[出典：添付資料 5.3.4.1-01，Table 10-1]

(2) 被験者特性

被験者背景を表 2.7.6.11-4 に示す.

性別は男女各 28 例 (各 50.0%) であり, 白人が 38 例 (67.9%) と最も多く, 年齢 [平均 (範囲)] は 32.7 歳 (18～50 歳) であった.

表 2.7.6.11-4 被験者背景 (全被験者)

Parameter	Sequence 1 (N = 14)	Sequence 2 (N = 14)	Sequence 3 (N = 14)	Sequence 4 (N = 14)	Total (N = 56)
Sex, n (%)					
Male	5 (35.7)	10 (71.4)	7 (50.0)	6 (42.9)	28 (50.0)
Female	9 (64.3)	4 (28.6)	7 (50.0)	8 (57.1)	28 (50.0)
Race, n (%)					
American Indian or Alaskan Native	1 (7.1)	0	0	0	1 (1.8)
Black or African American	3 (21.4)	2 (14.3)	7 (50.0)	5 (35.7)	17 (30.4)
White	10 (71.4)	12 (85.7)	7 (50.0)	9 (64.3)	38 (67.9)
Age (yr)					
Mean (SD)	31.6 ± 11.73	32.4 ± 9.59	32.6 ± 7.73	34.2 ± 9.46	32.7 ± 9.51
Median (Min, Max)	29.0 (18, 49)	29.5 (20, 50)	31.0 (20, 47)	35.5 (21, 49)	30.5 (18, 50)
Height (cm)[a]					
Mean (SD)	165.18 ± 8.981	169.49 ± 10.214	167.29 ± 11.495	168.89 ± 11.280	167.71 ±10.386
Median (Min, Max)	163.80 (149.4, 181.9)	170.10 (154.0, 188.7)	167.50 (153.0, 191.5)	169.80 (152.8, 186.2)	167.30 (149.4, 191.5)
Weight (kg)[a]					
Mean (SD)	72.30 ± 11.022	78.52 ± 13.220	73.56 ± 13.192	77.59 ± 12.516	75.49 ± 12.457
Median (Min, Max)	71.55 (53.0, 95.3)	76.35 (58.4, 109.4)	69.75 (53.7, 94.0)	76.35 (62.8, 105.2)	74.30 (53.0, 109.4)
Body Mass Index (kg/m^2)[a]					
Mean (SD)	26.41 ± 2.641	27.36 ± 3.986	26.19 ± 3.121	27.09 ± 2.228	26.76 ± 3.019
Median (Min, Max)	25.95 (23.1, 31.3)	29.35 (20.1, 31.3)	26.90 (20.7, 30.9)	27.65 (23.9, 31.4)	27.10 (20.1, 31.4)

Treatment Sequence: 1 = ABCD; 2 = DABC; 3 = CDAB; 4 = BCDA
Treatment: A = 0.2 mg S-297995; B = 1 mg S-297995; C = 400 mg moxifloxacin; D = Placebo
a Height and weight were measured at screening only. The BMI was calculated at screening.

[出典：添付資料 5.3.4.1-01, Table 11-1]

2.7.6.11.2.2 薬物動態

(1) Naldemedine の薬物動態

Naldemedine 0.2 mg, 1 mg 単回投与後, naldemedine の C_{max} 及び AUC は用量に比例して増大した (表 2.7.6.11-5). Naldemedine の T_{max} は約 1 時間で, $t_{1/2,z}$ は約 7.5～7.8 時間であった.

表 2.7.6.11-5 Naldemedine の血漿中薬物動態パラメータ (薬物動態解析対象集団)

Parameter	Statistics	Naldemedine Dose 0.2 mg	Naldemedine Dose 1 mg
C_{max}	n	51	48
(ng/mL)	Geometric Mean	2.36	11.9
	CV% Geometric Mean	30.7	30.9
	95% CI	2.17, 2.56	10.9, 13.0
T_{max}	n	51	48
(hr)	Median	1.08	1.08
	Min, Max	0.33, 4.13	0.33, 4.08
$AUC_{0\text{-last}}$	n	51	48
(ng·hr/mL)	Geometric Mean	17.81	91.29
	CV% Geometric Mean	20.3	20.4
	95% CI	16.83, 18.85	86.09, 96.82
$AUC_{0\text{-inf}}$	n	47[a, b]	43[a,b]
(ng·hr/mL)	Geometric Mean	20.11	103.1
	CV% Geometric Mean	21.1	21.1
	95% CI	18.92, 21.38	96.65, 109.9
$t_{1/2}$	n	48[a]	43[a]
(hr)	Geometric Mean	7.81	7.52
	CV% Geometric Mean	13.3	10.8
	95% CI	7.52, 8.12	7.28, 7.78

Abbreviations: CI = confidence interval; CV% = coefficient of variation; n = non-missing observations.
a $t_{1/2}$ and $AUC_{0\text{-inf}}$ were excluded if elimination phase could not be determined or was poorly estimated.
b $AUC_{0\text{-inf}}$ was excluded if extrapolated portion was greater than 20%.

[出典：添付資料 5.3.4.1-01，Table 11-3]

(2) Naldemedine 代謝物の薬物動態

Naldemedine 0.2 mg，1 mg 単回投与後の代謝物の T_{max} は，nor-naldemedine で約 4 時間 (表 2.7.6.11-6)，naldemedine 3-*O*-β-D-glucuronide で約 2.6～3 時間であった (表 2.7.6.11-7)．両代謝物共に，C_{max} 及び AUC は naldemedine の投与量の増加に伴い増大した．

表 2.7.6.11-6 Nor-naldemedine の血漿中薬物動態パラメータ (薬物動態解析対象集団)

Parameter	Statistics	Naldemedine Dose 0.2 mg	Naldemedine Dose 1 mg
C_{max}	n	51	48
(ng/mL)	Geometric Mean	0.114	0.589
	CV% Geometric Mean	41.2	37.9
	95% CI	0.102, 0.127	0.529, 0.655
T_{max}	n	51	48
(hr)	Median	4.08	4.08
	Min, max	3.08, 12.08	3.08, 6.88
$AUC_{0\text{-last}}$	n	51	48
(ng·hr/mL)	Geometric Mean	1.757	9.895
	CV% Geometric Mean	51.1	35.0
	95% CI	1.534, 2.012	8.964, 10.92

CI = confidence interval; CV% = coefficient of variation; n = non-missing observations.
For all subjects, $t_{1/2}$ and $AUC_{0\text{-inf}}$ were excluded due to non-determinable or poorly estimated elimination phase.

[出典：添付資料 5.3.4.1-01，Table 11-4]

表 2.7.6.11-7 Naldemedine 3-*O*-β-D-glucuronide の血漿中薬物動態パラメータ (薬物動態解析対象集団)

		Naldemedine Dose	
Parameter	Statistics	0.2 mg	1 mg
C_{max}	n	51; 46[a]	48
(ng/mL)	Geometric Mean	0.0800	0.306
	CV% Geometric Mean	30.0	47.3
	95% CI	0.0733, 0.0873	0.268, 0.348
T_{max}	n	46[a]	48
(hr)	Median	2.60	3.08
	Min, max	1.08, 4.13	1.08, 4.08
$AUC_{0\text{-last}}$	n	51; 46[a]	48
(ng·hr/mL)	Geometric Mean	0.4015	2.957
	CV% Geometric Mean	74.7	66.1
	95% CI	0.3295, 0.4893	2.483, 3.522
$AUC_{0\text{-inf}}$	n	ND[b]	25[b,c]
(ng·hr/mL)	Geometric Mean		4.772
	CV% Geometric Mean		25.0
	95% CI		4.311, 5.282
$t_{1/2}$	n	ND[b]	25[b]
(hr)	Geometric Mean		7.98
	CV% Geometric Mean		7.9
	95% CI		7.72, 8.24

BQL = below the quantifiable limit; CI = confidence interval; CV% = coefficient of variation; n = non-missing observations: ND = not determined

a For 5 subjects, S-297995 3-*O*-β-D-glucuronide was BQL in all PK samples. T_{max} was not reported and C_{max} and AUC were treated as missing for calculation of geometric mean and CV% geometric mean.

b $t_{1/2}$ and $AUC_{0\text{-inf}}$ were excluded if elimination phase could not be determined or was poorly estimated.

c $AUC_{0\text{-inf}}$ was excluded if extrapolated portion is greater than 20%.

[出典：添付資料 5.3.4.1-01，Table 11-5]

2.7.6.11.2.3 薬力学 (QT/QTc 解析)

Naldemedine 0.2 mg，1 mg 投与後に観察された ΔQTcF は，プラセボとほとんど差が認められなかった．プラセボで補正した ΔQTcF (ΔΔQTcF) の最大値は，naldemedine 0.2 mg 投与 4 時間後に 1.3 ms (両側 90%信頼区間の上限 : 3.2 ms)，naldemedine 1 mg 投与 2 時間後に 0.6 ms (両側 90%信頼区間の上限 : 2.5 ms) であった (表 2.7.6.11-8)．一方，モキシフロキサシン 400 mg 投与後，明らかな QTcF 延長を認め，投与 4 時間後に ΔΔQTcF の平均値は最大 12.6 ms となり，ΔΔQTcF の平均値の両側 90%信頼区間の下限が 5 ms を超えたことより，分析感度は確認された (表 2.7.6.11-9). ICH E14 ガイダンスの規定に基づき, thorough QT/QTc 試験の結果は陰性と判断した．

また，naldemedine は 0.2 mg 及び 1 mg 投与後すべての観測時点で，プラセボで補正したベースラインからの変化量は，PR 間隔 (ΔΔPR) で± 2 ms 以内，QRS 幅 (ΔΔQRS) で± 1 ms 以内であった (図 2.7.6.11-1)．この結果からも，naldemedine の 0.2 mg 及び 1 mg は心伝導へ影響を及ぼさないことが確認された．

カテゴリカル解析でも，QTcF が 480 ms を超えたあるいは 30 ms 以上変化した被験者は認められなかった．また，HR が 25%以上減少して 50 bpm 未満となった被験者や，25%以上増加して 100 bpm を上回った被験者はいなかった．PR 間隔が 25%以上増加して 200 ms を上回った被

験者や QRS 間隔が 25%以上増加して 100 ms を上回った被験者も認められなかった．T 波が naldemedine 投与で散発的にみられたが (二相性，平底，ノッチ各 1 例)，異常 U 波はいずれの投与群でも認められなかった．

更に, naldemedine 及びその代謝物 nor-naldemedine の血漿中濃度と ΔΔQTcF の関係について回帰分析で確認したところ，統計的に有意な関係はみられなかった．予測される ΔΔQTcF の両側 90%信頼区間の上限は，高い血漿中濃度でも明らかに 10 ms 未満であった．

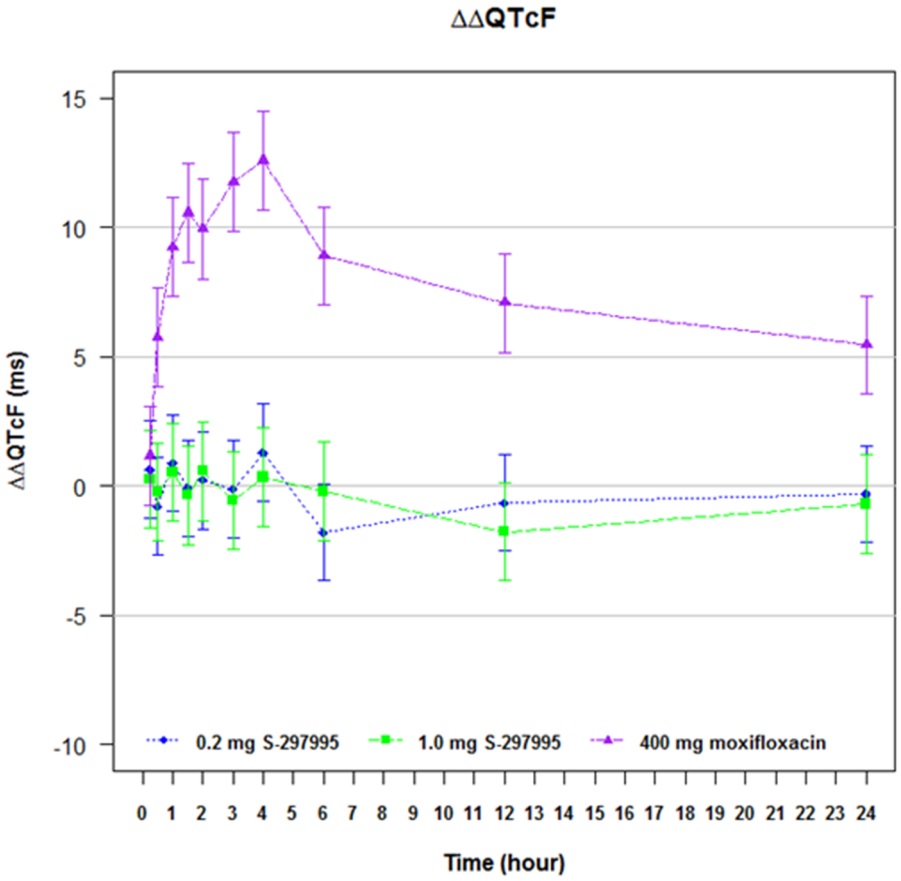
表 2.7.6.11-8 ベースラインからの QTcF 変化量の統計的比較 (QT/QTc 解析対象集団)

		Change-from-Baseline (ΔQTcF) 90% CI				Placebo-Corrected Change-from-Baseline (ΔΔQTcF) 90% CI			
Treatment	Time (hour)	LSMean	SE	Lower	Upper	LSMean	SE	Lower	Upper
0.2 mg S-297995	0.25	-0.6	0.84	-2.0	0.8	0.6	1.14	-1.2	2.5
	0.5	-3.1	0.84	-4.5	-1.8	-0.8	1.14	-2.7	1.1
	1	-0.1	0.84	-1.5	1.3	0.9	1.14	-1.0	2.7
	1.5	-0.5	0.84	-1.9	0.9	-0.1	1.14	-2.0	1.8
	2	-0.5	0.84	-1.9	0.9	0.2	1.14	-1.7	2.1
	3	-0.9	0.84	-2.3	0.5	-0.1	1.14	-2.0	1.7
	4	0.7	0.84	-0.7	2.1	1.3	1.14	-0.6	3.2
	6	-10.7	0.84	-12.1	-9.3	-1.8	1.14	-3.7	0.1
	12	-7.0	0.84	-8.4	-5.6	-0.7	1.14	-2.5	1.2
	24	-3.3	0.84	-4.7	-1.9	-0.3	1.14	-2.2	1.6
1 mg S-297995	0.25	-1.0	0.87	-2.4	0.5	0.2	1.15	-1.6	2.1
	0.5	-2.6	0.87	-4.0	-1.2	-0.2	1.15	-2.1	1.7
	1	-0.4	0.87	-1.9	1.0	0.5	1.15	-1.4	2.4
	1.5	-0.8	0.88	-2.2	0.6	-0.4	1.16	-2.3	1.5
	2	-0.2	0.88	-1.6	1.3	0.6	1.17	-1.4	2.5
	3	-1.3	0.87	-2.8	0.1	-0.6	1.15	-2.5	1.3
	4	-0.3	0.87	-1.7	1.2	0.3	1.15	-1.6	2.2
	6	-9.1	0.87	-10.5	-7.7	-0.2	1.15	-2.1	1.7
	12	-8.1	0.87	-9.5	-6.7	-1.8	1.15	-3.7	0.1
	24	-3.7	0.87	-5.1	-2.2	-0.7	1.15	-2.6	1.2
Placebo	0.25	-1.2	0.90	-2.7	0.2	—	—	—	—
	0.5	-2.4	0.90	-3.8	-0.9	—	—	—	—
	1	-1.0	0.90	-2.4	0.5	—	—	—	—
	1.5	-0.4	0.90	-1.9	1.0	—	—	—	—
	2	-0.7	0.90	-2.2	0.8	—	—	—	—
	3	-0.8	0.90	-2.2	0.7	—	—	—	—
	4	-0.6	0.90	-2.1	0.9	—	—	—	—
	6	-8.9	0.90	-10.4	-7.4	—	—	—	—
	12	-6.3	0.90	-7.8	-4.8	—	—	—	—
	24	-3.0	0.90	-4.4	-1.5	—	—	—	—

The linear mixed-effects model includes change-from-baseline QTcF as dependent variable, period, sequence, time (categorical), treatment (0.2 and 1 mg of S-297995, moxifloxacin, and placebo), and time-by-treatment interaction as factors, baseline as covariate, and subject as a random effect for the intercept. P-values are: 0.3100 for sequence, 0.1125 for period, and <0.0001 for baseline, time, treatment, and time-by-treatment interaction.

[出典：添付資料 5.3.4.1-01，Table 11-7]

図 2.7.6.11-1　各治療群での QTcF のプラセボで補正したベースラインからの変化量 (ΔΔQTcF)
(調整平均 ±90%信頼区間)



[出典：添付資料 5.3.4.1-01，Figure 11-8]

表 2.7.6.11-9　分析感度確認のためのモキシフロキサシン (陽性対照) のベースラインからの QTcF 変化量のプラセボとの統計的比較 (QT/QTc 解析対象集団)

		Change-from-Baseline (ΔQTcF)				Placebo-Corrected Change-from-Baseline (ΔΔQTcF)							
				90% CI				90% 2-sided CI		95% 2-sided CI		96.7% 2-sided CI	
Treatment	Time (hour)	LS Mean	SE	Lower	Upper	LS Mean	SE	Lower	Upper	Lower	Upper	Lower	Upper
400 mg moxi-floxacin	0.25	-0.1	0.88	-1.5	1.4	1.2	1.16	-0.7	3.1	−	−	−	−
	0.5	3.4	0.88	1.9	4.8	5.7	1.16	3.8	7.6	−	−	−	−
	1	8.3	0.88	6.8	9.7	9.2	1.16	7.3	11.1	−	−	−	−
	1.5	10.1	0.88	8.7	11.6	10.6	1.16	8.6	12.5	−	−	−	−
	2	9.2	0.88	7.8	10.7	9.9	1.16	8.0	11.8	7.6	12.2	7.4	12.4
	3	11.0	0.88	9.5	12.4	11.7	1.16	9.8	13.6	9.5	14.0	9.3	14.2
	4	12.0	0.88	10.5	13.4	12.6	1.16	10.7	14.5	10.3	14.8	10.1	15.0
	6	0.0	0.88	-1.4	1.5	8.9	1.16	7.0	10.8	−	−	−	−
	12	0.8	0.88	-0.7	2.2	7.1	1.16	5.2	9.0	−	−	−	−
	24	2.5	0.88	1.0	3.9	5.4	1.16	3.5	7.4	−	−	−	−

The linear mixed-effects model includes change-from-baseline QTcF as dependent variable, period, sequence, time (categorical), treatment (0.2 and 1 mg of S-297995, moxifloxacin, and placebo), and time-by-treatment interaction as factors, baseline as covariate, and subject as a random effect for the intercept.　[出典：添付資料 5.3.4.1-01，Table 11-8]

2.7.6.11.2.4 安全性

(1) 有害事象

投与群ごとの有害事象表 2.7.6.11-10 に，副作用を表 2.7.6.11-11 に示す.

全体で 56 例中 21 例 (37.5%) の被験者に 44 件の有害事象が認められた [naldemedine 0.2 mg 群：52 例中 9 例 (17.3%) に 11 件，naldemedine 1 mg 群：49 例中 8 例 (16.3%) に 15 件，モキシフロキサシン 400 mg 群：49 例中 5 例 (10.2%) に 9 件，プラセボ群：46 例中 7 例 (15.2%) に 9 件]. 有害事象はいずれも軽度又は中等度で，治験終了時までに回復した．副作用は全体で 56 例中 12 例 (21.4%) の被験者に認められた [naldemedine 0.2 mg 群:52 例中 3 例 (5.8%) に 4 件，naldemedine 1 mg 群：49 例中 5 例 (10.2%) に 9 件，モキシフロキサシン 400 mg 群：49 例中 3 例 (6.1%) に 6 件，プラセボ群：46 例中 5 例 (10.9%) に 5 件].

表 2.7.6.11-10 第 1 相 Thorough QT/QTc 試験での有害事象

	有害事象例数 (%)				
器官別大分類 (SOC) [a] 基本語 (PT) [b]	Naldemedine 0.2 mg (N = 52)	Naldemedine 1 mg (N = 49)	Moxifloxacin 400 mg (N = 49)	Placebo (N = 46)	Overall (N = 56)
全体 [c]	9 (17.3) 11	8 (16.3) 15	5 (10.2) 9	7 (15.2) 9	21 (37.5) 44
胃腸障害	3 (5.8)	5 (10.2)	2 (4.1)	5 (10.9)	12 (21.4)
腹痛	2 (3.8)	4 (8.2)	0 (0.0)	1 (2.2)	5 (8.9)
上腹部痛	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
下痢	2 (3.8)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (4.3)	3 (5.4)
悪心	0 (0.0)	2 (4.1)	1 (2.0)	1 (2.2)	4 (7.1)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.1)	1 (2.2)	3 (5.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.2)	3 (5.4)
適用部位刺激感	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
血管穿刺部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.2)	2 (3.6)
免疫系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
薬物過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (3.6)
毛包炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
上気道感染	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
ウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
傷害，中毒および処置合併症	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
肉離れ	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
臨床検査	3 (5.8)	2 (4.1)	0 (0.0)	1 (2.2)	6 (10.7)
血中尿酸増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.8)
C–反応性蛋白増加	2 (3.8)	2 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (7.1)
心電図 QT 延長	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.8)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.8)
神経系障害	2 (3.8)	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.2)	5 (8.9)
頭痛	2 (3.8)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	4 (7.1)
嗜眠	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)

	有害事象例数 (%)				
器官別大分類 (SOC) [a] 基本語 (PT) [b]	Naldemedine 0.2 mg (N = 52)	Naldemedine 1 mg (N = 49)	Moxifloxacin 400 mg (N = 49)	Placebo (N = 46)	Overall (N = 56)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	2 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)
そう痒症	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
全身性そう痒症	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)

a SOC 別の発現率では，治療毎に被験者が同一 SOC 内で 1 件以上の有害事象が認められた場合，1 件として計数し発現率を算出した．PT 別の発現率では，治療毎に被験者が同一 PT 内で 1 件以上の有害事象が認められた場合，1 件として計数し発現率を算出した．

b MedDRA Version 16.0.

c 例数 (%) 件数

[出典：添付資料 5.3.4.1-01，Table 12-3]

表 2.7.6.11-11 第 1 相 Thorough QT/QTc 試験での副作用

	副作用例数 (%)				
器官別大分類 (SOC) [a] 基本語 (PT) [b]	Naldemedine 0.2 mg (N = 52)	Naldemedine 1 mg (N = 49)	Moxifloxacin 400 mg (N = 49)	Placebo (N = 46)	Overall (N = 56)
全体 [c]	3 (5.8) 4	5 (10.2) 9	3 (6.1) 6	5 (10.9) 5	12 (21.4) 24
胃腸障害	3 (5.8)	4 (8.2)	2 (4.1)	4 (8.7)	10 (17.9)
腹痛	2 (3.8)	4 (8.2)	0 (0.0)	1 (2.2)	5 (8.9)
下痢	2 (3.8)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (4.3)	3 (5.4)
悪心	0 (0.0)	2 (4.1)	1 (2.0)	1 (2.2)	4 (7.1)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.1)	0 (0.0)	2 (3.6)
免疫系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
薬物過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.8)
血中尿酸増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.8)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
神経系障害	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (3.6)
頭痛	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
嗜眠	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
全身性そう痒症	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)

a SOC 別の発現率では，治療毎に被験者が同一 SOC 内で 1 件以上の副作用が認められた場合，1 件として計数し発現率を算出した．PT 別の発現率では，治療毎に被験者が同一 PT 内で 1 件以上の副作用が認められた場合，1 件として計数し発現率を算出した．

b MedDRA Version 16.0.

c 例数 (%) 件数

[出典：添付資料 5.3.4.1-01，Table 14.3.1.9]

(2) 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及び重篤な有害事象は発現しなかった．

(3) 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象は発現しなかった．

(4) 臨床検査

臨床検査値異常に関連する有害事象は C-反応性蛋白増加 (0.2 mg 群及び 1 mg 群) 及び血中尿

酸増加 (プラセボ群) がみられた．臨床検査値に重要な変動はみられなかった．

(5) バイタルサイン及び心電図

バイタルサインや身体所見に関連する有害事象はみられなかった．臨床的に意味のある心電図検査異常はほとんどみられなかった．QTcF 延長に関連する有害事象が 1 件 (0.2 mg 群) 認められたが，軽度 (QTcF 497 ms) で治験薬との関連性はないと判断され，処置なしで回復した．

2.7.6.11.3 結論

Naldemedine 0.2 mg 及び 1 mg 単回投与時に，QTcF 間隔，HR，心伝導 (PR，QRS 間隔) に臨床的に意味のある変化は認められなかった. プラセボで補正した ΔQTcF (ΔΔQTcF) の最大値は，naldemedine 0.2 mg 投与 4 時間後に 1.3 ms (両側 90%信頼区間の上限：3.2 ms)，naldemedine 1 mg 投与 2 時間後に 0.6 ms (両側 90%信頼区間の上限：2.5 ms) であった．一方，モキシフロキサシン投与 4 時間後に ΔΔQTcF の平均値は最大 12.6 ms となり, ΔΔQTcF の平均値の両側 90%信頼区間の下限が 5 ms を超えたことより，分析感度は確認された．ICH E14 ガイダンスの規定に基づき，thorough QT/QTc 試験の結果は陰性と判断した．また，本治験において，安全性に大きな問題は認められなかった．

2.7.6.12 国内 後期第 2 相がん患者対象用量設定試験 (V9222)

[添付資料 5.3.5.1-01]

2.7.6.12.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.12-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.12-2 に示す.

表 2.7.6.12-1 試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	■08V9222
目的	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験による，オピオイド誘発性便秘 (OIC) を有するがん患者を対象として，naldemedine を 14 日間反復経口投与した際の有効性，安全性及び薬物動態の検討.
治験デザイン	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較
対象疾患及び主要な組み入れ基準	1. 対象 オピオイド投与に伴う便秘を有するがん患者 2. 選択基準 仮登録時： 1) 年齢：18 歳以上 (同意取得時) 2) 性別，入院・外来：不問 3) オピオイド系鎮痛薬 (定時投与) を 2 週間以上使用し，仮登録後 4 週間以上はオピオイド系鎮痛薬 (定時投与) の投与量が大きく変動しないことが期待できる患者 4) 定時投与緩下薬を使用しているにもかかわらず，問診にて下記いずれか 1 つ以上の症状が確認できる患者 - 排便時のいきみ - 残便感 - 硬便又は兎糞状便 5) 経口薬剤，食事及び飲料の摂取が可能な患者 6) 歩行及び日常活動が介助なしで可能な患者 [Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) の Performance Status (PS) が 2 以下] 7) 本治験期間中はがんの病態が安定していることが期待できる患者 8) 本治験について説明を受けた上で，被験者となることについて文書により同意した患者 (患者が 20 歳未満の場合，代諾者からも文書同意が得られること) 本登録時： 9) 本登録前 14 日間のオピオイド系鎮痛薬 (定時投与) の投与量が安定している (本登録日から 14 日前の投与量を基準として，変動幅が 0%～+50%以内) 患者 10) 本登録前 14 日間におけるレスキュー緩下薬投与後 24 時間以内の排便を除く排便 (Spontaneous Bowel Movement，SBM) 回数が 5 回以下で，かつすべての排便 [Bowel Movement (BM)] の 25%以上において下記いずれか 1 つ以上の症状が確認できる患者 ・ 排便時のいきみ [いきみ症状スコアが 2 (中等度) 以上] ・ 残便感 ・ 硬便又は兎糞状便 (ブリストル便形状スケールが 1 又は 2) 11) 経口薬剤，食事及び飲料の摂取が可能な患者 12) 歩行及び日常活動が介助なしで可能な患者 (ECOG の PS が 2 以下) 3. 除外基準 仮登録時： 1) 過去に投与経験のない新たながん化学療法を仮登録前 14 日間以内に実施又は観察期及び治療期に予定している患者 2) 過去に投与経験があるがん化学療法で，その治療エピソードから消化管機能へ明らかに影響があると判断されるがん化学療法を，仮登録前 14 日間以内に実施又は観察期及び治療期に予定している患者

	3) 消化管機能へ明らかに影響があると判断される放射線療法を，仮登録前 28 日以内に実施又は観察期及び治療期に予定している患者 4) 手術又は処置を仮登録前 28 日以内に実施又は観察期及び治療期に予定している患者で，当該手術又は処置により観察期及び治療期に消化管機能へ明らかに影響がある，あるいは治験を完遂できないと考えられる患者 5) 便秘の主な原因として，オピオイド系鎮痛薬以外が考えられる患者 (例：機械的腸閉塞) 6) 便秘に伴う重篤な合併症を引き起こすリスクを有する患者，コントロールできない高度な便秘を有する患者，あるいは仮登録前 7 日以内に 1 回も排便がなかった患者 7) 臨床的に重大な胃腸障害 [例：麻痺性イレウス，消化管機能に影響を及ぼす腹膜播種や腹膜がん，消化管の重大な構造異常 (例：癒痕，閉塞等)] が認められる患者 8) ナルトレキソン，メチルナルトレキソン，ナロキソンに対して過敏症がある又は疑われる患者 9) オピオイド受容体アンタゴニスト，パーシャルアゴニストを現在投与中又は観察期及び治療期に予定している患者．結腸・直腸がんに対してベバシズマブ (遺伝子組換え) を使用している患者 10) 便の腸管内輸送に明らかに影響があると判断される消化管障害や骨盤障害 (子宮脱，直腸脱，排便に影響を及ぼす子宮筋腫等) を有する患者 11) 炎症性腸疾患を有する患者 12) 仮登録前 1 年以内に腸閉塞の既往のある患者 13) 観察期及び治療期に摘便処置が予想される患者 14) 人工肛門を有する患者 15) 臨床的に活動性の憩室疾患を有する患者 16) 未治療の甲状腺機能亢進症を有する患者 17) 医学的に重大な心血管，呼吸器，肝又は腎機能障害が既往歴や臨床検査，心電図，身体所見から認められ，治験参加が不適当と判断された患者 18) 妊娠，授乳中の女性 19) 仮登録前 30 日以内に他の治験薬 (製造販売承認取得を目的とした臨床試験薬や丸山ワクチンを含む) を投与した患者 20) 過去に naldemedine を投与されたことがある患者 21) その他，併用療法や医学所見に基づき，治験責任 (分担) 医師により治験参加が不適当と判断された患者 <u>本登録時：</u> 22) 過去に投与経験のない新たながん化学療法を観察期に実施又は治療期に予定している患者 23) 過去に投与経験があるがん化学療法で，その治療エピソードから消化管機能へ明らかに影響があると判断されるがん化学療法を観察期に実施又は治療期に予定している患者 24) 消化管機能へ明らかに影響があると判断される手術，処置あるいは放射線療法を観察期に実施又は治療期に予定している患者 25) 便秘の主な原因として，オピオイド系鎮痛薬以外が考えられる患者 (例：機械的腸閉塞) 26) 便秘に伴う重篤な合併症を引き起こすリスクを有する患者，コントロールできない高度な便秘を有する患者，あるいは本登録前 7 日以内に 1 回も排便がなかった患者 27) 腹部 X 線検査により，臨床的に重大な胃腸障害 [例：麻痺性イレウス，消化管機能に影響を及ぼす腹膜播種や腹膜がん，消化管の重大な構造異常 (例：癒痕，閉塞等)] が認められる患者 28) オピオイド受容体アンタゴニスト，パーシャルアゴニストを観察期に投与又は治療期に予定している患者．結腸・直腸がんに対してベバシズマブ (遺伝子組換え) を観察期に投与又は治療期に予定している患者 29) 便の腸管内輸送に明らかに影響があると判断される消化管障害や骨盤障害 (子宮脱，直腸脱，排便に影響を及ぼす子宮筋腫等) を有する患者 30) 炎症性腸疾患を有する患者 31) 観察期に腸閉塞を認めた患者 32) 摘便処置を観察期に要した又は治療期に予想される患者 33) 臨床的に活動性の憩室疾患を有する患者 34) 未治療の甲状腺機能亢進症を有する患者 35) 医学的に重大な心血管，呼吸器，肝又は腎機能障害が既往歴や臨床検査，心電図，身体所見から認められ，治験参加が不適当と判断された患者

	36) 妊娠，授乳中の女性 37) 本登録前 7 日以内の臨床検査で，Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Ver. 4.0 の Grade 2 以上の肝・腎機能障害 (AST，ALT，血清クレアチニン) が認められる患者 ・ AST，ALT：基準値上限の 3 倍を超える ・ 血清クレアチニン：基準値上限の 1.5 倍を超える 38) その他，併用療法や医学所見に基づき，治験責任 (分担) 医師により治験参加が不適当と判断された患者
目標症例数	目標症例数：212 例 (naldemedine 0.1 mg 群：53 例，0.2 mg 群：53 例，0.4 mg 群：53 例，プラセボ群：53 例)，最大 230 例とする．なお，韓国の症例数は全体の 2 割 (40 例) 程度とする． 設定根拠：本剤と同様の作用機序を有するアルビモパンの海外臨床試験の成績を参考に，SBM 回数のベースラインからの変化量の標準偏差を 3.8 と想定し，本治験で検出したい naldemedine 群とプラセボ群との群間差を 2.1 と仮定した．このとき，有意水準を両側 0.05 とし，2 標本 t 検定で少なくとも 80%の検出力を確保するためには，1 群あたり 53 例が必要であると考えられた．この試算結果に基づき，合計 212 例を目標解析対象例として設定することとした．なお，主解析における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るため，症例数の算出において有意水準の調整は行わなかった． また，FAS 除外例を考慮して，+10%程度まで症例登録を可能とした． なお，日本人での有効性及び安全性を検討できるよう，韓国の症例数は全体の 2 割 (40 例) 程度とした． 割付症例数：227 例 有効性評価例数 (FAS)：225 例 [naldemedine 投与群：169 例 (0.1 mg 群 55 例，0.2 mg 群 58 例，0.4 mg 群 56 例)，プラセボ投与群：56 例] 安全性評価例数：226 例 [naldemedine 投与群：170 例 (0.1 mg 群 56 例，0.2 mg 群 58 例，0.4 mg 群 56 例)，プラセボ投与群：56 例]
使用薬剤	Naldemedine 0.1 mg 錠及びプラセボ錠
投与方法	14 日～28 日間のスクリーニング期の後，適格と判断された患者を naldemedine 0.1 mg，0.2 mg，0.4 mg 群又はプラセボ群に割付け，1 日 1 回 14 日間投与した．後観察期は 28 日間とした．
投与期間	14 日間
緩下薬の制限	定時緩下薬：スクリーニング開始時に規定し，治験中は用法・用量を変更しないこととした． レスキュー緩下薬：スクリーニング開始時に規定した．レスキュー緩下薬は必要時のみ投与するが，治験薬初回投与を基点として前後 24 時間は併用禁止とした．
オピオイドの制限	定時オピオイド：治験中，定時投与のオピオイド系鎮痛薬 [モルヒネ，オキシコドン，フェンタニル，トラマドール及びコデイン (鎮咳目的のコデインは除く)] の減量，用法変更，薬剤変更あるいは剤形変更は不可とした．被験者より痛みが増強したとの訴えがあり，治験責任 (分担) 医師が必要と判断した場合は増量可とした． レスキューオピオイド：突発痛に対しては追加治療を許可した．
評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 有効性の評価 ・主要評価項目 治験薬投与後 2 週間 (治療期) 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 ・副次評価項目 1) 治療期の各週における 1 週間あたりの SBM 回数のベースラインからの変化量 2) 治療期 2 週間及び各週において，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 以上であった被験者の例数 (SBM レスポンダー例数) 及びその割合 (SBM レスポンダー率)，同様に残便感を伴わない SBM (Complete Spontaneous Bowel Movement，CSBM) レスポンダー率 2) 治療期 2 週間及び各週における 1 週間あたりの BM 及び CSBM 発現回数のベースラインからの変化量 3) 治療期 2 週間における 1 日あたりの SBM 発現回数のベースラインからの変化量

	4) 治療期 2 週間における 1 週間あたりの SBM 及び CSBM 発現日数のベースラインからの変化量 5) 初回投与後最初の SBM，CSBM までの時間 6) 初回投与後の各時点 (4，8，12 時間) での SBM 及び CSBM 発現率 7) 治療期 2 週間及び各週における 1 週間あたりのブリストル便形状スケール (Bristol stool scale，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 8) 治療期 2 週間及び各週における 1 週間あたりのいきみを伴わない (排便時いきみスコアが 0 又は 1) SBM 回数のベースラインからの変化量 9) 治療期 2 週間における 1 週間あたりのレスキュー緩下薬使用回数のベースラインからの変化量 10) 治療期の各週における腹部膨満感スコアの平均値のベースラインからの変化量，同様に腹部不快感スコア変化量 11) 各観測時点における便秘治療に対する便秘全般改善度 2. 安全性の評価 1) 有害事象，副作用 (治験薬との因果関係が明らかに関連あり，おそらく関連あり，又は関連あるかもしれないと治験責任医師に判断された事象を副作用と定義した). 下痢の有害事象については，患者の訴えの有無に関わらず，患者日誌で BSS が 7 (下痢又は水様便) であった場合は有害事象として扱った. 2) 自覚症状及び他覚所見 3) 退薬症候評価 (COWS) 4) 疼痛強度評価 (NRS) 5) 定時オピオイドの投与量 6) 臨床検査：血液学的検査，血液生化学的検査，内分泌学的検査，尿検査 7) バイタルサイン：血圧，脈拍数，呼吸数，体温 8) 心電図 3. 薬物動態の評価 Naldemedine 及びその代謝物 (nor-naldemedine, naldemedine-7-hydroxide 及び benzamidine) の血漿中濃度から，C_{max}，T_{max}，$AUC_{0-\tau}$，AUC_{0-inf}，$t_{1/2,z}$，CL/F (未変化体のみ)，$MR_{M/U,Cmax}$ (代謝物のみ)，$MR_{M/U,AUC}$ (代謝物のみ) を算出した.
統計解析方法	1. 有効性の解析 主要な有効性解析対象集団は FAS とし，治験薬を 1 回以上投与され，投与後の有効性評価項目が 1 つ以上観察されている者とした．また，主要評価項目の感度分析のために PPS を設けた. 主要評価項目とした治療期 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は，ベースライン値を共変量とする共分散分析モデルをあてはめて，naldemedine 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．プラセボ群に対する naldemedine の有効性を評価した後，各用量群間でそれぞれ比較した．治療期 2 週間での 1 週間あたりの BM/CSBM 回数のベースラインからの変化量，SBM/CSBM 発現日数のベースラインからの変化量についても，同様に共分散分析モデルをあてはめて群間比較した. 各週における 1 週間あたりの BM/SBM/CSBM 回数，SBM/CSBM 発現日数，腹部膨満感スコア/腹部不快感スコア及び各観察日における 1 日あたりの SBM/CSBM 発現回数のベースラインからの変化量は，Mixed-effects model repeated measures approach (MMRM 法) を用いて群間比較した. 初回投与後最初の SBM, CSBM までの時間の中央値及び 95%信頼区間はカプランマイヤー推定値に基づき算出し，一般化 Wilcoxon 検定により群間比較した. レスポンダー率及び初回投与後の各時点での SBM/CSBM 発現率はカイ二乗検定を用いて群間比較した. レスキュー緩下薬の使用頻度及び Subject global satisfaction は Wilcoxon rank sum 検定を用いて群間比較した. 2. 安全性の解析 有害事象を MedDRA (バージョン 15.1) に読み替え，器官別大分類 (system organ class) 及び基本語 (preferred term) 別に集計した．有害事象の発現率は Fisher's exact test で各用量群とプラセボ群とを比較した．NRS と COWS の変化量については，Welch の t 検定にて各用

	量群とプラセボ群とを比較した．オピオイド投与量の変化量について，Welch の t 検定にて各用量群とプラセボ群とを比較した． 3. 薬物動態の解析 C_{max} 及び AUC の用量比例性を検討した．
実施地域及び施設数	日本，韓国，102 医療機関
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

表 2.7.6.12-2　観察・検査項目及び実施時期

	観察期	治療期				後観察期
	Visit 1	Visit 2		Visit 3	Visit 4 (又は中止)	Visit 5[a]
	Day -28 ～Day -14	Day 1		Day 8 (±1 日)	Day 15 (+2 日)	Day 43 又は治験中止 28 日後 (±7 日)
		投与前	投与後			
同意取得	●					
背景因子	●					
腹部 X 線		●[b]				
登録	● 仮登録	● 本登録				
割付		●				
妊娠検査 (尿)	●				●	
バイタルサイン		●		●	●	○
疼痛強度評価 (NRS)	←	—	—	—	→	
退薬症候評価 (COWS)		●[e]	●[c]	●	●	
排便時評価，腹部症状評価 (患者日誌)	←	—	—	—	→	
便秘全般改善度				●	●	
心電図		●[e]		●	●	○
血漿中薬物濃度[d]			▲			
臨床検査		●[e]		●	●	○
内分泌学的検査		●[e]		●	●	
有害事象	←	—	—	—	—	→

●：実施，○：有害事象が回復又は軽快していない場合のみ実施

▲：薬物動態検討のための採血に同意が得られた被験者 (50 例以上を目標) のみ採血を実施

a 有害事象が認められない場合は，電話による確認も可

b 同意取得後 (ただし投与 28 日前)～本登録前までに実施

c Day 1 の投与 1 時間後に実施

d 一部の実施可能な患者に限り，Day 1 の投与 1，2，4，8，12 及び 24 (Day 2 の投与前) 時間後に実施

e 投与 7 日前～本登録前までに実施 (臨床検査は集中測定で実施するが，本登録時の除外基準を確認するために院内の検査結果を用いることは可とする．ただし，症例報告書のデータとしない)

[出典：添付資料 5.3.5.1-01，Table 9-6]

2.7.6.12.2 試験成績

2.7.6.12.2.1 被験者の内訳及び特性

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.12-3 及び表 2.7.6.12-4 に示す.

計 227 例が無作為化され，207 例 (91.2%) が治験を完了し，20 例 (8.8%) が中止に至った. 主要な有効性解析対象集団とした FAS は，割付け例から，未投与例 1 例 (プラセボ群) と有効性評価項目未観測例 1 例 (0.1 mg 群) を除いた，プラセボ群 56 例，0.1 mg 群 55 例，0.2 mg 群 58 例，0.4 mg 群 56 例であった. 安全性解析対象集団は，割付け例から未投与例 1 例 (プラセボ群) を除いたプラセボ群 56 例，0.1 mg 群 56 例，0.2 mg 群 58 例，0.4 mg 群 56 例であった.

表 2.7.6.12-3 被験者の内訳

	Placebo N=57 n (%)	S-297995 0.1 mg N=56 n (%)	S-297995 0.2 mg N=58 n (%)	S-297995 0.4 mg N=56 n (%)
Patients completed	53 (93.0)	52 (92.9)	54 (93.1)	48 (85.7)
Patients discontinued	4 (7.0)	4 (7.1)	4 (6.9)	8 (14.3)
Reason for withdrawal				
- Ineligibility	1 (1.8)	---	---	---
- Lost to follow-up	---	---	---	---
- Withdrawal by subject	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.7)	3 (5.4)
- Adverse event	1 (1.8)	3 (5.4)	1 (1.7)	4 (7.1)
- Poor response or aggravation	---	---	---	---
- Other	1 (1.8)	---	2 (3.4)	1 (1.8)

[出典：添付資料 5.3.5.1-01，Table 10-1]

表 2.7.6.12-4 解析対象集団

	Placebo N=57 n (%)	S-297995 0.1 mg N=56 n (%)	S-297995 0.2 mg N=58 n (%)	S-297995 0.4 mg N=56 n (%)	P-value [a]
Patients included in safety population	56 (98.2)	56 (100.0)	58 (100.0)	56 (100.0)	0.7445
Patients excluded from safety population	1 (1.8)	---	---	---	
Reason for exclusion					
- Patient who received no study drug	1 (1.8)	---	---	---	
Patients included in FAS	56 (98.2)	55 (98.2)	58 (100.0)	56 (100.0)	0.6179
Patients excluded from FAS	1 (1.8)	1 (1.8)	---	---	
Reason for exclusion					
- No efficacy data after randomization	---	1 (1.8)	---	---	
- Patient who received no study drug	1 (1.8)	---	---	---	
Patients included in PPS	47 (82.5)	49 (87.5)	52 (89.7)	47 (83.9)	0.6792
Patients excluded from PPS	10 (17.5)	7 (12.5)	6 (10.3)	9 (16.1)	
Reason for exclusion					
- No efficacy data after randomization	---	1 (1.8)	---	---	
- Ineligible patients	---	1 (1.8)	---	---	
- Patient who received no study drug	1 (1.8)	---	---	---	
- Patient with treatment violation [b]	9 (15.8)	4 (7.1)	6 (10.3)	9 (16.1)	
- Patients with inappropriate follow-up	---	1 (1.8)	---	---	

a Fisher's exact test.
b Patients with deviation of the concomitant medicine, treatment compliance < 80%, or treatment period ended prior to Day 15 (Day 15 to 17).

[出典：添付資料 5.3.5.1-01，Table 11-1]

(2) 被験者特性

FAS の被験者背景を表 2.7.6.12-5 に，前治療薬として使用されていた定時オピオイド及び定時緩下薬を表 2.7.6.12-6 に示す．FAS の 225 例のうち，134 例 (59.6%) が男性，213 例 (94.7%) が日本人であった．各群の平均年齢は 63.4～65.8 歳，平均体重は 53.15～56.44 kg，BMI は 20.65～21.80，SBM 回数は 0.95～1.06 回/週，定時オピオイドの使用量 (モルヒネ換算値) は 54.89～85.46 mg/日であった．がんの原発巣は肺がん，乳がんの順に多く，がん転移は 0.1 mg 群では約 80%，それ以外の投与群では約 90%にみられた．有意水準 0.15 の下で，レスキューオピオイドの使用量 (モルヒネ換算値)，がん転移，及び前治療薬の有無に有意差が認められた．これらの因子はいずれも盲検下レビューで SBM 変化量に影響しないことが確認された．

前治療薬として使用されていた定時オピオイドは，オキシコドンが約 60%～70%と最も多かった．定時緩下薬は前治療薬として全例に投与されていた．

表 2.7.6.12-5 被験者背景 (FAS)

		Placebo N= 56 n (%)	S-297995 0.1 mg N= 55 n (%)	S-297995 0.2 mg N= 58 n (%)	S-297995 0.4 mg N= 56 n (%)	P-value [a]
年齢（歳）	n	56	55	58	56	Pa=0.6587
	Mean	64.2	65.8	63.4	64.2	
	SD	9.6	11.5	10.4	10.7	
年齢層 n (%)	18=< to <40	1 (1.8)	---	3 (5.2)	---	
	40=< to <50	4 (7.1)	6 (10.9)	3 (5.2)	6 (10.7)	
	50=< to <65	21 (37.5)	18 (32.7)	23 (39.7)	22 (39.3)	
	65=< to <75	25 (44.6)	15 (27.3)	25 (43.1)	18 (32.1)	
	75=<	5 (8.9)	16 (29.1)	4 (6.9)	10 (17.9)	
身長 (cm)	n	56	55	58	56	Pa=0.7352
	Mean	161.76	160.17	160.55	160.40	
	SD	8.08	8.31	7.83	8.47	
体重 (kg)	n	56	55	58	56	Pa=0.1962
	Mean	56.44	53.15	56.08	53.92	
	SD	10.86	9.90	7.63	9.76	
BMI (kg/m^2)	n	56	55	58	56	Pa=0.2381
	Mean	21.53	20.65	21.80	20.93	
	SD	3.66	3.32	2.96	3.38	
1 週間あたりの SBM 回数のベースライン値 (回)	n	56	55	58	56	Pa=0.9095
	Mean	0.99	0.95	1.04	1.06	
	SD	0.79	0.82	0.92	0.91	
	<1	25 (44.6)	24 (43.6)	25 (43.1)	27 (48.2)	
	1=< to <2	21 (37.5)	20 (36.4)	15 (25.9)	11 (19.6)	
	2=< to <3	10 (17.9)	11 (20.0)	18 (31.0)	18 (32.1)	
1 日あたりの定時投与オピオイド使用量のベースライン値 (mg) [b]	n	56	55	58	56	Pa=0.2173
	Mean	85.46	76.06	82.25	54.89	
	SD	98.45	91.62	87.20	52.72	
	<50	27 (48.2)	30 (54.5)	30 (51.7)	37 (66.1)	
	50=< to <100	13 (23.2)	16 (29.1)	13 (22.4)	10 (17.9)	
	100=< to <200	10 (17.9)	5 (9.1)	7 (12.1)	8 (14.3)	
	200=< to <400	5 (8.9)	3 (5.5)	8 (13.8)	1 (1.8)	
	400=<	1 (1.8)	1 (1.8)	---	---	
1 日あたりのレスキューオピオイド使用量のベースライン値 (mg) [b]	n	56	55	58	56	Pa=0.0211
	Mean	3.47	7.20	18.78	5.08	
	SD	6.60	20.78	51.48	12.04	
PS	0	16 (28.6)	17 (30.9)	11 (19.0)	17 (30.4)	Pk=0.1619
	1	34 (60.7)	31 (56.4)	33 (56.9)	31 (55.4)	
	2	6 (10.7)	7 (12.7)	14 (24.1)	8 (14.3)	
性別	Male	34 (60.7)	33 (60.0)	34 (58.6)	33 (58.9)	Pe=0.9975
	Female	22 (39.3)	22 (40.0)	24 (41.4)	23 (41.1)	
民族	Not Hispanic or Latino	56 (100.0)	55 (100.0)	58 (100.0)	56 (100.0)	Pe=1.0000
人種	Asian	56 (100.0)	55 (100.0)	58 (100.0)	56 (100.0)	Pe=1.0000
入院/外来	Inpatient	14 (25.0)	10 (18.2)	16 (27.6)	10 (17.9)	Pe=0.5110
	Outpatient	42 (75.0)	45 (81.8)	42 (72.4)	46 (82.1)	

		Placebo N= 56 n (%)	S-297995 0.1 mg N= 55 n (%)	S-297995 0.2 mg N= 58 n (%)	S-297995 0.4 mg N= 56 n (%)	P-value [a]
がんの原発巣	Lung	30 (53.6)	25 (45.5)	21 (36.2)	22 (39.3)	Pe=0.4853
	Breast	13 (23.2)	9 (16.4)	13 (22.4)	11 (19.6)	
	Large intestine	---	2 (3.6)	3 (5.2)	3 (5.4)	
	Other	13 (23.2)	19 (34.5)	21 (36.2)	20 (35.7)	
転移	Yes	52 (92.9)	43 (78.2)	53 (91.4)	50 (89.3)	**Pe=0.0990**
	No	4 (7.1)	12 (21.8)	5 (8.6)	6 (10.7)	
前治療薬	Yes	13 (23.2)	12 (21.8)	26 (44.8)	17 (30.4)	**Pe=0.0340**
	No	43 (76.8)	43 (78.2)	32 (55.2)	39 (69.6)	
併用薬	Yes	53 (94.6)	55 (100.0)	54 (93.1)	55 (98.2)	Pe=0.1900
	No	3 (5.4)	---	4 (6.9)	1 (1.8)	
地域	Japan	54 (96.4)	52 (94.5)	54 (93.1)	53 (94.6)	Pe=0.9576
	Korea	2 (3.6)	3 (5.5)	4 (6.9)	3 (5.4)	

a Pa, 一元配置分散分析 (ANOVA); Pk, Kruskal-Wallis 検定; Pe, Fisher's exact test.
b オピオイドの投与量は，モルヒネ換算値を用いた.
SBM = spontaneous bowel movement; SD = standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01，Table 11-2]

表 2.7.6.12-6 前治療薬として使用されていた定時オピオイド及び定時緩下薬 (FAS)

Drug - Route	Placebo N=56 n (%)	S-297995 0.1 mg N=55 n (%)	S-297995 0.2 mg N=58 n (%)	S-297995 0.4 mg N=56 n (%)
Opioid analgesics	56 (100.0)	55 (100.0)	58 (100.0)	56 (100.0)
OXYCODONE	34 (60.7)	35 (63.6)	41 (70.7)	39 (69.6)
- ORAL	34 (60.7)	35 (63.6)	41 (70.7)	39 (69.6)
FENTANYL	14 (25.0)	15 (27.3)	7 (12.1)	11 (19.6)
- TRANSDERMAL	14 (25.0)	15 (27.3)	7 (12.1)	11 (19.6)
MORPHINE	9 (16.1)	4 (7.3)	8 (13.8)	7 (12.5)
- ORAL	9 (16.1)	4 (7.3)	8 (13.8)	7 (12.5)
CODEINE	---	1 (1.8)	3 (5.2)	1 (1.8)
- ORAL	---	1 (1.8)	3 (5.2)	1 (1.8)
DIHYDROCODEINE	---	1 (1.8)	---	---
- ORAL	---	1 (1.8)	---	---
MYPRODOL	---	---	---	1 (1.8)
- ORAL	---	---	---	1 (1.8)
ULTRACET	1 (1.8)	---	---	---
- ORAL	1 (1.8)	---	---	---
Regular laxative agents	56 (100.0)	55 (100.0)	58 (100.0)	56 (100.0)
MAGNESIUM OXIDE	50 (89.3)	48 (87.3)	53 (91.4)	51 (91.1)
SENNOSIDE A+B	5 (8.9)	6 (10.9)	4 (6.9)	6 (10.7)
PANTETHINE	7 (12.5)	5 (9.1)	5 (8.6)	3 (5.4)
DAIKENTYUTO	---	1 (1.8)	---	2 (3.6)
LACTULOSE	1 (1.8)	---	---	2 (3.6)
SODIUM PICOSULFATE	1 (1.8)	---	1 (1.7)	1 (1.8)
ALOSENN /00476901/	1 (1.8)	---	1 (1.7)	1 (1.8)
MAGNESIUM	---	1 (1.8)	1 (1.7)	---
BISACODYL	---	---	---	1 (1.8)

Drug - Route	Placebo N=56 n (%)	S-297995 0.1 mg N=55 n (%)	S-297995 0.2 mg N=58 n (%)	S-297995 0.4 mg N=56 n (%)
PERI-COLACE	---	---	1 (1.7)	---
MAGNESIUM HYDROXIDE	---	1 (1.8)	---	---
SENNA ALEXANDRINA	1 (1.8)	---	---	1 (1.8)
BIOFERMIN	---	1 (1.8)	---	---
GLYCERIN /01736901/	---	---	---	1 (1.8)
LAC-B GRANULAR POWDER N	---	---	1 (1.7)	---
LAXATIVES	---	1 (1.8)	---	---
UNSPECIFIED HERBAL	---	---	---	1 (1.8)
DULCODOS	1 (1.8)	---	---	---

[出典：添付資料 5.3.5.1-01，Table 11-5，Table 14.1-10.1.3.1，Table 14.1-10.1.1.1]

2.7.6.12.2.2 有効性

(1) 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

FAS において治療期 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を群間で比較した結果を表 2.7.6.12-7 に示す．治療期 2 週間での SBM 回数のベースラインからの変化量は，プラセボ群と比較して，いずれの群でも有意差が認められた (0.1 mg 群 : P=0.0465，0.2 mg 群 : P=0.0007，0.4 mg 群 : 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 群との間にそれぞれ有意差が認められた (P<0.0001，P=0.0083)．

感度分析のために設けた解析対象集団である PPS での解析結果 (表 2.7.6.12-8) では，0.1 mg 群とプラセボ群との間に有意差は認められなかった．

表 2.7.6.12-7 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 (FAS)

Time Point Statistic	Placebo N=56	S-297995 0.1 mg N=55	S-297995 0.2 mg N=58	S-297995 0.4 mg N=56
2 weeks of treatment period				
n [a]	56	55	58	56
Baseline mean (SD) [b]	0.99 (0.79)	0.95 (0.82)	1.04 (0.92)	1.06 (0.91)
Endpoint mean (SD) [c]	2.49 (2.95)	4.39 (3.56)	5.79 (3.74)	8.35 (8.35)
Mean change (SD)	1.50 (2.91)	3.44 (3.54)	4.75 (3.73)	7.28 (8.25)
LS mean change (SE) [d]	1.50 (0.68)	3.43 (0.69)	4.75 (0.67)	7.29 (0.68)
Treatment comparison vs. placebo				
Difference in LS mean change (SE) [d]	—	1.93 (0.96)	3.25 (0.95)	5.79 (0.96)
95% CI for difference [d]	—	0.03, 3.83	1.38, 5.13	3.90, 7.68
p-value [d]	—	**0.0465**	**0.0007**	**< 0.0001**
Treatment comparison vs. S-297995 0.1 mg				
Difference in LS mean change (SE) [d]	—	—	1.32 (0.96)	3.86 (0.97)
95% CI for difference [d]	—	—	−0.56, 3.21	1.96, 5.76
p-value [d]	—	—	0.1681	**< 0.0001**
Treatment comparison vs. S-297995 0.2 mg				
Difference in LS mean change (SE) [d]	—	—	—	2.54 (0.95)
95% CI for difference [d]	—	—	—	0.66, 4.41
p-value [d]	—	—	—	**0.0083**

a n is the number of subjects with values at both baseline and the specified endpoint.
b Baseline is the period from the time on Day -14 to the time of study drug administration on Day 1.
c Two weeks of the treatment period is defined as the time from administration of the study drug on Day 1 to the corresponding time on Day 15 or to the time of study discontinuation.
d Statistics are from an ANCOVA model with treatment group as a fixed effect and baseline value as a covariate.
ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LS = least squares; SD = standard deviation; SE = standard error.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01，Table 11-10]

表 2.7.6.12-8 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 (PPS)

Time Point Statistic	Placebo N=47	S-297995 0.1 mg N=49	S-297995 0.2 mg N=52	S-297995 0.4 mg N=47
2 weeks of treatment period				
n [a]	47	49	52	47
Baseline mean (SD) [b]	0.95 (0.77)	0.95 (0.82)	1.11 (0.94)	1.11 (0.90)
Endpoint mean (SD) [c]	2.80 (3.10)	4.15 (3.32)	5.96 (3.57)	6.80 (4.64)
Mean change (SD)	1.85 (3.01)	3.20 (3.29)	4.86 (3.55)	5.69 (4.32)
LS mean change (SE) [d]	1.86 (0.52)	3.21 (0.51)	4.85 (0.50)	5.68 (0.52)
Treatment comparison vs. placebo				
Difference in LS mean change (SE) [d]	—	1.35 (0.73)	2.99 (0.72)	3.82 (0.74)
95% CI for difference [d]	—	-0.09, 2.79	1.56, 4.41	2.36, 5.28
p-value [d]	—	0.0657	**< 0.0001**	**< 0.0001**
Treatment comparison vs. S-297995 0.1 mg				
Difference in LS mean change (SE) [d]	—	—	1.63 (0.71)	2.47 (0.73)
95% CI for difference [d]	—	—	0.23, 3.04	1.03, 3.91
p-value [d]	—	—	**0.0232**	**0.0009**
Treatment comparison vs. S-297995 0.2 mg				
Difference in LS mean change (SE) [d]	—	—	—	0.84 (0.72)
95% CI for difference [d]	—	—	—	-0.59, 2.26
p-value [d]	—	—	—	0.2475

a n is the number of subjects with values at both baseline and the specified endpoint.
b Baseline is the period from the time on Day -14 to the time of study drug administration on Day 1.
c Two weeks of the treatment period is defined as the time from administration of the study drug on Day 1 to the corresponding time on Day 15 or to the time of study discontinuation.
d Statistics are from an ANCOVA model with treatment group as a fixed effect and baseline value as a covariate.
ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LS = least squares; SD = standard deviation; SE = standard error.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01，Table 11-11]

(2) 各観察週の SBM 回数のベースラインからの変化量

各観察週の SBM 回数のベースラインからの変化量を群間で比較した結果を表 2.7.6.12-9 に示す．Week 1 及び Week 2 ともに，プラセボ群と比較して 0.2 mg 群及び 0.4 mg 群でそれぞれ有意差が認められ，0.1 mg 群では Week 2 のみ有意差が認められた．

表 2.7.6.12-9 各観察週の SBM 回数のベースラインからの変化量 (FAS)

Time Point Statistic	Placebo N=56	S-297995 0.1 mg N=55	S-297995 0.2 mg N=58	S-297995 0.4 mg N=56
Baseline				
Baseline mean (SD) [a]	0.99 (0.79)	0.95 (0.82)	1.04 (0.92)	1.06 (0.91)
Week 1				
n [b]	56	55	58	56
Week 1 mean (SD)	3.03 (3.93)	4.80 (3.81)	6.49 (4.12)	9.33 (8.82)
Mean change (SD)	2.03 (3.88)	3.85 (3.75)	5.45 (4.16)	8.27 (8.72)
LS mean change (SE) [c]	2.03 (0.74)	3.85 (0.75)	5.45 (0.73)	8.27 (0.74)
Treatment comparison vs. placebo				
Difference in LS mean change (SE) [c]	—	1.81 (1.05)	3.42 (1.04)	6.24 (1.05)
95% CI for difference [c]	—	−0.26, 3.89	1.37, 5.46	4.18, 8.30
p-value [c]	—	0.0859	**0.0012**	**< 0.0001**
Treatment comparison vs. S-297995 0.1 mg				
Difference in LS mean change (SE) [c]	—	—	1.60 (1.04)	4.43 (1.05)
95% CI for difference [c]	—	—	−0.45, 3.66	2.35, 6.50
p-value [c]	—	—	0.1259	**< 0.0001**
Treatment comparison vs. S-297995 0.2 mg				
Difference in LS mean change (SE) [c]	—	—	—	2.82 (1.04)
95% CI for difference [c]	—	—	—	0.78, 4.87
p-value [c]	—	—	—	**0.0070**
Week 2				
n [b]	55	53	54	51
Week 2 mean (SD)	1.95 (2.66)	3.81 (3.91)	5.02 (3.67)	5.93 (4.58)
Mean change (SD)	0.94 (2.63)	2.86 (3.92)	3.91 (3.60)	4.85 (4.27)
LS mean change (SE) [c]	0.93 (0.55)	2.93 (0.56)	3.93 (0.55)	5.52 (0.56)
Treatment comparison vs. placebo				
Difference in LS mean change (SE) [c]	—	2.00 (0.78)	3.00 (0.77)	4.59 (0.78)
95% CI for difference [c]	—	0.46, 3.54	1.47, 4.53	3.04, 6.13
p-value [c]	—	**0.0111**	**0.0001**	**< 0.0001**
Treatment comparison vs. S-297995 0.1 mg				
Difference in LS mean change (SE) [c]	—	—	1.00 (0.78)	2.58 (0.79)
95% CI for difference [c]	—	—	-0.54, 2.54	1.03, 4.14
p-value [c]	—	—	0.2020	**0.0013**
Treatment comparison vs. S-297995 0.2 mg				
Difference in LS mean change (SE) [c]	—	—	—	1.59 (0.78)
95% CI for difference [c]	—	—	—	0.05, 3.12
p-value [c]	—	—	—	**0.0436**

a Baseline is the period from the time on Day -14 to the time of study drug administration on Day 1.
b n is the number of subjects with values at both baseline and the specified endpoint.
c Statistics are from a mixed-model repeated-measurement analysis with treatment group, time, and treatment-by-time interaction as fixed effects and baseline value as a covariate.

CI = confidence interval; LS = least squares; SD = standard deviation; SE = standard error.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01，Table 11-16]

(3) 治療期 2 週間及び各観察週の 1 週間あたりの CSBM 回数のベースラインからの変化量

治療期 2 週間及び各観察週の 1 週間あたりの CSBM 回数のベースラインからの変化量を群間で比較した結果をそれぞれ表 2.7.6.12-10 及び表 2.7.6.12-11 に示す．いずれの時点でも，プラセボ群と比較してすべての用量群で有意差が認められた．

表 2.7.6.12-10 治療期 2 週間の 1 週間あたりの CSBM 回数のベースラインからの変化量 (FAS)

Time Point Statistic	Placebo N=56	S-297995 0.1 mg N=55	S-297995 0.2 mg N=58	S-297995 0.4 mg N=56
2 weeks of treatment period				
n [a]	56	55	58	56
Baseline mean (SD) [b]	0.42 (0.62)	0.37 (0.51)	0.45 (0.64)	0.46 (0.67)
Endpoint mean (SD) [c]	1.02 (1.56)	2.33 (2.93)	3.54 (3.52)	4.43 (3.68)
Mean change (SD)	0.60 (1.67)	1.95 (2.85)	3.09 (3.43)	3.97 (3.43)
LS mean change (SE) [d]	0.60 (0.39)	1.97 (0.40)	3.09 (0.39)	3.96 (0.39)
Treatment comparison vs. placebo				
Difference in LS mean change (SE) [d]	—	1.37 (0.56)	2.49 (0.55)	3.36 (0.56)
95% CI for difference [d]	—	0.27, 2.47	1.40, 3.57	2.26, 4.45
p-value [d]	—	**0.0146**	**< 0.0001**	**< 0.0001**
Treatment comparison vs. S-297995 0.1 mg				
Difference in LS mean change (SE) [d]	—	—	1.11 (0.55)	1.98 (0.56)
95% CI for difference [d]	—	—	0.02, 2.21	0.88, 3.09
p-value [d]	—	—	**0.0454**	**0.0005**
Treatment comparison vs. S-297995 0.2 mg				
Difference in LS mean change (SE) [d]	—	—	—	0.87 (0.55)
95% CI for difference [d]	—	—	—	−0.22, 1.95
p-value [d]	—	—	—	0.1160

a n is the number of subjects with values at both baseline and the specified endpoint.
b Baseline is the period from the time on Day -14 to the time of study drug administration on Day 1.
c Two weeks of the treatment period is defined as the time from administration of the study drug on Day 1 to the corresponding time on Day 15 or to the time of study discontinuation.
d Statistics are from an ANCOVA model with treatment group as a fixed effect and baseline value as a covariate.
ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LS = least squares; SD = standard deviation; SE = standard error.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01，Table 11-19]

表 2.7.6.12-11 各観察週の 1 週間あたりの CSBM 回数のベースラインからの変化量 (FAS)

Time Point Statistic	Placebo N=56	S-297995 0.1 mg N=55	S-297995 0.2 mg N=58	S-297995 0.4 mg N=56
Baseline				
Baseline mean (SD) [a]	0.42 (0.62)	0.37 (0.51)	0.45 (0.64)	0.46 (0.67)
Week 1				
n [b]	56	55	58	56
Week 1 mean (SD)	1.09 (1.88)	2.36 (3.08)	3.89 (3.99)	4.93 (4.27)
Mean change (SD)	0.67 (2.05)	1.99 (3.00)	3.44 (3.88)	4.47 (4.05)
LS mean change (SE) [c]	0.67 (0.45)	2.01 (0.45)	3.43 (0.44)	4.46 (0.45)
Treatment comparison vs. placebo				
Difference in LS mean change (SE) [c]	—	1.34 (0.64)	2.76 (0.63)	3.78 (0.63)
95% CI for difference [c]	—	0.09, 2.59	1.52, 4.00	2.54, 5.03
p-value [c]	—	**0.0363**	**< 0.0001**	**< 0.0001**
Treatment comparison vs. S-297995 0.1 mg				
Difference in LS mean change (SE) [c]	—	—	1.42 (0.63)	2.44 (0.64)
95% CI for difference [c]	—	—	0.18, 2.66	1.19, 3.70
p-value [c]	—	—	**0.0252**	**0.0002**
Treatment comparison vs. S-297995 0.2 mg				
Difference in LS mean change (SE) [c]	—	—	—	1.02 (0.63)
95% CI for difference [c]	—	—	—	−0.21, 2.26
p-value [c]	—	—	—	0.1042
Week 2				
n [b]	55	53	54	51
Week 2 mean (SD)	0.95 (1.80)	2.21 (3.10)	3.11 (3.37)	3.52 (3.63)
Mean change (SD)	0.52 (1.82)	1.84 (3.03)	2.63 (3.28)	3.04 (3.37)
LS mean change (SE) [c]	0.51 (0.40)	1.91 (0.40)	2.66 (0.39)	3.22 (0.40)
Treatment comparison vs. placebo				
Difference in LS mean change (SE) [c]	—	1.39 (0.56)	2.15 (0.56)	2.70 (0.56)
95% CI for difference [c]	—	0.28, 2.50	1.05, 3.25	1.59, 3.82
p-value [c]	—	**0.0141**	**0.0002**	**< 0.0001**
Treatment comparison vs. S-297995 0.1 mg				
Difference in LS mean change (SE) [c]	—	—	0.75 (0.56)	1.31 (0.57)
95% CI for difference [c]	—	—	-0.36, 1.86	0.19, 2.43
p-value [c]	—	—	0.1827	**0.0223**
Treatment comparison vs. S-297995 0.2 mg				
Difference in LS mean change (SE) [c]	—	—	—	0.56 (0.56)
95% CI for difference [c]	—	—	—	-0.55, 1.67
p-value [c]	—	—	—	0.3228

a Baseline is the period from the time on Day -14 to the time of study drug administration on Day 1.
b n is the number of subjects with values at both baseline and the specified endpoint.
c Statistics are from a mixed-model repeated-measurement analysis with treatment group, time, and treatment-by-time interaction as fixed effects and baseline value as a covariate.

CI = confidence interval; LS = least squares; SD = standard deviation; SE = standard error.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01，Table 11-20]

(4) 治療期 2 週間及び各観察週の SBM レスポンダー率及び CSBM レスポンダー率

治療期 2 週間及び各観察週の SBM レスポンダー率をそれぞれ表 2.7.6.12-12 及び表 2.7.6.12-13 に，治療期 2 週間及び各観察週の CSBM レスポンダー率をそれぞれ表 2.7.6.12-14 及び表 2.7.6.12-15 に示す．治療期 2 週間及び各観察週のいずれの時点でも，SBM 及び CSBM レスポンダー率は，プラセボ群と比較してすべての用量群で有意に高かった．

表 2.7.6.12-12 治療期 2 週間の SBM レスポンダー率 (FAS)

Time Point Statistic	Placebo N=56	S-297995 0.1 mg N=55	S-297995 0.2 mg N=58	S-297995 0.4 mg N=56
2-week treatment period				
Proportion % (number of responders/number in FAS)	37.5% (21/56)	56.4% (31/55)	77.6% (45/58)	82.1% (46/56)
Treatment comparison vs. placebo				
Difference in proportion % (SE)	—	18.86% (9.30%)	40.09% (8.48%)	44.64% (8.25%)
95% CI for difference	—	0.63%, 37.10%	23.47%, 56.70%	28.48%, 60.81%
p-value [a]	—	**0.0464**	**< 0.0001**	**< 0.0001**
Treatment comparison vs. S-297995 0.1 mg				
Difference in proportion % (SE)	—	—	21.22% (8.64%)	25.78% (8.42%)
95% CI for difference	—	—	4.28%, 38.16%	9.27%, 42.28%
p-value [a]	—	—	**0.0163**	**0.0032**
Treatment comparison vs. S-297995 0.2 mg				
Difference in proportion % (SE)	—	—	—	4.56% (7.50%)
95% CI for difference	—	—	—	-10.13%, 19.25%
p-value [a]	—	—	—	0.5445

a p-values are from chi-square test.
CI = confidence interval, Proportion = Proportion of SBM responders..

[出典：添付資料 5.3.5.1-01，Table 11-13]

表 2.7.6.12-13 各観察週の SBM レスポンダー率 (FAS)

Time Point Statistic	Placebo N=56	S-297995 0.1 mg N=55	S-297995 0.2 mg N=58	S-297995 0.4 mg N=56
Week 1				
Proportion % (number of responders/ number in FAS)	41.1% (23/56)	63.6% (35/55)	81.0% (47/58)	87.5% (49/56)
Treatment comparison vs. placebo				
Difference in proportion % (SE)	—	22.56% (9.24%)	39.96% (8.35%)	46.43% (7.92%)
95% CI for difference	—	4.46%, 40.67%	23.60%, 56.33%	30.90%, 61.95%
p-value [a]	—	**0.0173**	**< 0.0001**	**< 0.0001**
Treatment comparison vs. S-297995 0.1 mg				
Difference in proportion % (SE)	—	—	17.40% (8.28%)	23.86% (7.85%)
95% CI for difference	—	—	1.17%, 33.63%	8.48%, 39.25%
p-value [a]	—	—	**0.0383**	**0.0034**
Treatment comparison vs. S-297995 0.2 mg				
Difference in proportion % (SE)	—	—	—	6.47% (6.78%)
95% CI for difference	—	—	—	-6.83%, 19.76%
p-value [a]	—	—	—	0.3439
Week 2				
Proportion % (number of responders/ number in FAS)	32.1% (18/56)	52.7% (29/55)	67.2% (39/58)	73.2% (41/56)
Treatment comparison vs. placebo				
Difference in proportion % (SE)	—	20.58% (9.18%)	35.10% (8.77%)	41.07% (8.60%)
95% CI for difference	—	2.59%, 38.58%	17.91%, 52.29%	24.21%, 57.93%
p-value [a]	—	**0.0282**	**0.0002**	**< 0.0001**
Treatment comparison vs. S-297995 0.1 mg				
Difference in proportion % (SE)	—	—	14.51% (9.13%)	20.49% (8.96%)
95% CI for difference	—	—	-3.37%, 32.40%	2.92%, 38.05%
p-value [a]	—	—	0.1152	**0.0254**
Treatment comparison vs. S-297995 0.2 mg				
Difference in proportion % (SE)	—	—	—	5.97% (8.54%)
95% CI for difference	—	—	—	-10.77%, 22.72%
p-value [a]	—	—	—	0.4859

a p-values are from chi-square test.

CI = confidence interval, Proportion = Proportion of SBM responders..

[出典：添付資料 5.3.5.1-01，Table 11-14]

表 2.7.6.12-14　治療期 2 週間の CSBM レスポンダー率 (FAS)

Time Point Statistic	Placebo N=56	S-297995 0.1 mg N=55	S-297995 0.2 mg N=58	S-297995 0.4 mg N=56
2-week treatment period				
Proportion % (number of responders/number in FAS)	14.3% (8/56)	30.9% (17/55)	46.6% (27/58)	58.9% (33/56)
Treatment comparison vs. placebo				
Difference in proportion % (SE)	—	16.62% (7.79%)	32.27% (8.05%)	44.64% (8.07%)
95% CI for difference	—	1.35%, 31.89%	16.49%, 48.04%	28.83%, 60.45%
p-value [a]	—	**0.0361**	**0.0002**	**< 0.0001**
Treatment comparison vs. S-297995 0.1 mg				
Difference in proportion % (SE)	—	—	15.64% (9.04%)	28.02% (9.06%)
95% CI for difference	—	—	−2.08%, 33.36%	10.27%, 45.77%
p-value [a]	—	—	0.0883	**0.0030**
Treatment comparison vs. S-297995 0.2 mg				
Difference in proportion % (SE)	—	—	—	12.38% (9.28%)
95% CI for difference	—	—	—	−5.81%, 30.57%
p-value [a]	—	—	—	0.1858

a　p-values are from chi-square test.
CI = confidence interval.　Proportion = Proportion of CSBM responders.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01，Table 11-15]

表 2.7.6.12-15 各観察週の CSBM レスポンダー率 (FAS)

Time Point			Placebo N=56	S-297995 0.1 mg N=55	S-297995 0.2 mg N=58	S-297995 0.4 mg N=56
Week 1	Proportion		14.3% (8/56)	30.9% (17/55)	53.4% (31/58)	60.7% (34/56)
	Comparison with placebo	Difference of Proportion (SE)		16.62% (7.79%)	39.16% (8.05%)	46.43% (8.03%)
		95% CI for Difference		1.35%, 31.89%	23.39%, 54.94%	30.69%, 62.16%
		P-value[a]		**0.0361**	**<.0001**	**<.0001**
	Pairwise treatment comparisons	vs. S-297995 0.1 mg				
		- Difference of Proportion (SE)			22.54% (9.04%)	29.81% (9.02%)
		- 95% CI for Difference			4.82%, 40.26%	12.12%, 47.49%
		- P-value[a]			**0.0154**	**0.0016**
		vs. S-297995 0.2 mg				
		- Difference of Proportion (SE)				7.27% (9.25%)
		- 95% CI for Difference				-10.86%, 25.39%
		- P-value[a]				0.4334
Week 2	Proportion		12.5% (7/56)	29.1% (16/55)	43.1% (25/58)	53.6% (30/56)
	Comparison with placebo	Difference of Proportion (SE)		16.59% (7.55%)	30.60% (7.86%)	41.07% (8.00%)
		95% CI for Difference		1.79%, 31.39%	15.19%, 46.01%	25.40%, 56.74%
		P-value[a]		**0.0311**	**0.0003**	**<.0001**
	Pairwise treatment comparisons	vs. S-297995 0.1 mg				
		- Difference of Proportion (SE)			14.01% (8.93%)	24.48% (9.05%)
		- 95% CI for Difference			-3.49%, 31.52%	6.74%, 42.22%
		- P-value[a]			0.1215	**0.0089**
		vs. S-297995 0.2 mg				
		- Difference of Proportion (SE)				10.47% (9.31%)
		- 95% CI for Difference				-7.78%, 28.72%
		- P-value[a]				0.2635

a P-values are from the chi-square test.
CI = confidence interval, Proportion = Proportion of CSBM responders.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01, Table 14.2-2.4]

(5) 治療期 2 週間及び各観察週の 1 週間あたりの BM 回数のベースラインからの変化量

治療期 2 週間及び各観察週の 1 週間あたりの BM 回数のベースラインからの変化量を群間で比較した結果をそれぞれ表 2.7.6.12-16 及び表 2.7.6.12-17 に示す．プラセボ群と比較して，0.2 mg 群及び 0.4 mg 群は治療期 2 週間及び各観察週のいずれの時点でもそれぞれ有意差が認められたが，0.1 mg 群では認められなかった．

表 2.7.6.12-16 治療期 2 週間の 1 週間あたりの BM 回数のベースラインからの変化量 (FAS)

Time Point Statistic	Placebo N=56	S-297995 0.1 mg N=55	S-297995 0.2 mg N=58	S-297995 0.4 mg N=56
2 weeks of treatment period				
n [a]	56	55	58	56
Baseline mean (SD) [b]	5.58 (3.64)	5.77 (2.50)	4.84 (1.86)	5.48 (2.66)
Endpoint mean (SD) [c]	5.79 (3.80)	7.11 (2.82)	7.44 (3.13)	10.18 (7.75)
Mean change (SD)	0.21 (2.13)	1.34 (2.76)	2.59 (2.74)	4.70 (7.78)
LS mean change (SE) [d]	0.26 (0.59)	1.45 (0.60)	2.42 (0.58)	4.72 (0.59)
Treatment comparison vs. placebo				
Difference in LS mean change (SE) [d]	—	1.19 (0.84)	2.16 (0.83)	4.46 (0.83)
95% CI for difference [d]	—	−0.46, 2.84	0.53, 3.80	2.82, 6.10
p-value [d]	—	0.1566	**0.0097**	**< 0.0001**

a n is the number of subjects with values at both baseline and the specified endpoint.
b Baseline is the period from the time on Day -14 to the time of study drug administration on Day 1.
c Two weeks of the treatment period is defined as the time from administration of the study drug on Day 1 to the corresponding time on Day 15 or to the time of study discontinuation.
d Statistics are from an ANCOVA model with treatment group as a fixed effect and baseline value as a covariate.
ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LS = least squares; SD = standard deviation; SE = standard error.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01，Table 11-17]

表 2.7.6.12-17 各観察週の 1 週間あたりの BM 回数のベースラインからの変化量 (FAS)

Time Point Statistic	Placebo N=56	S-297995 0.1 mg N=55	S-297995 0.2 mg N=58	S-297995 0.4 mg N=56
Baseline				
Baseline mean (SD) [a]	5.58 (3.64)	5.77 (2.50)	4.84 (1.86)	5.48 (2.66)
Week 1				
n [b]	56	55	58	56
Week 1 mean (SD)	5.74 (4.07)	7.21 (3.21)	8.00 (3.70)	11.16 (8.10)
Mean change (SD)	0.16 (2.70)	1.44 (3.34)	3.15 (3.31)	5.67 (7.94)
LS mean change (SE) [c]	0.21 (0.63)	1.54 (0.64)	2.98 (0.63)	5.69 (0.63)
Treatment comparison vs. placebo				
Difference in LS mean change (SE) [c]	—	1.34 (0.90)	2.77 (0.89)	5.49 (0.90)
95% CI for difference [c]	—	−0.44, 3.11	1.01, 4.53	3.72, 7.25
p-value [c]	—	0.1401	**0.0021**	**< 0.0001**
Week 2				
n [b]	55	53	54	51
Week 2 mean (SD)	5.78 (4.34)	6.91 (3.46)	6.85 (2.94)	7.97 (3.79)
Mean change (SD)	0.15 (2.84)	1.23 (3.25)	1.95 (2.65)	2.48 (4.02)
LS mean change (SE) [c]	0.20 (0.46)	1.32 (0.47)	1.79 (0.46)	2.94 (0.47)
Treatment comparison vs. placebo				
Difference in LS mean change (SE) [c]	—	1.13 (0.65)	1.59 (0.65)	2.74 (0.66)
95% CI for difference [c]	—	-0.17, 2.42	0.30, 2.88	1.44, 4.04
p-value [c]	—	0.0870	**0.0158**	**< 0.0001**

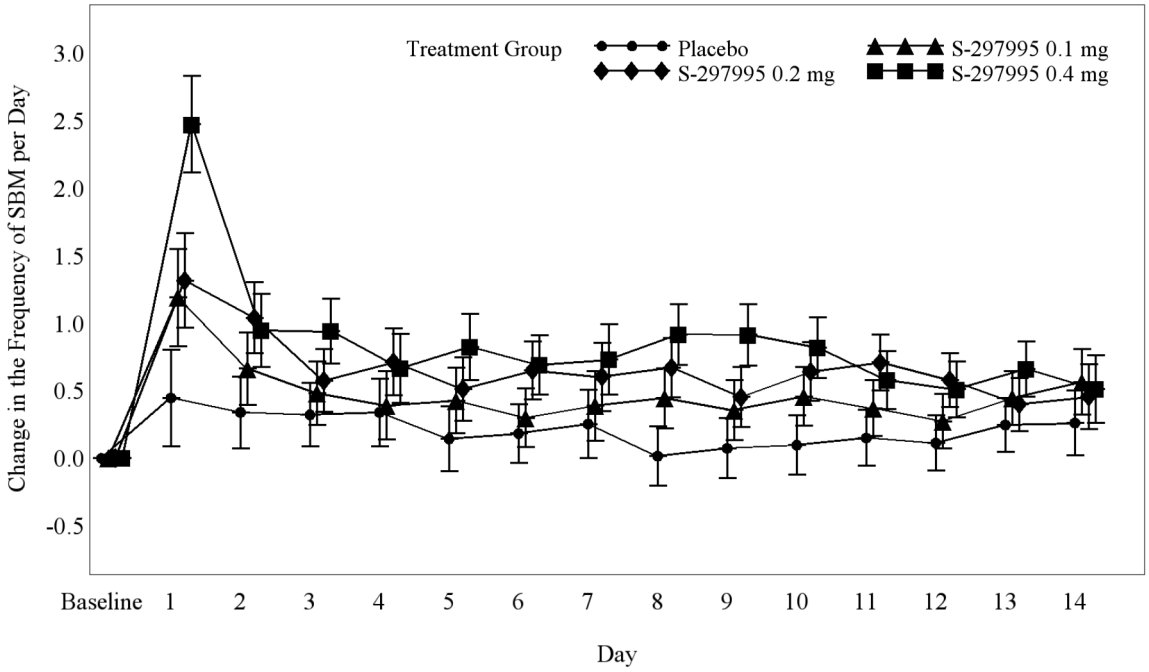
a Baseline is the period from the time on Day -14 to the time of study drug administration on Day 1.
b n is the number of subjects with values at both baseline and the specified endpoint.
c Statistics are from a mixed-model repeated-measurement analysis with treatment group, time, and treatment-by-time interaction as fixed effects and baseline value as a covariate.
CI = confidence interval; LS = least squares; SD = standard deviation; SE = standard error.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01，Table 11-18]

(6) 治療期 2 週間の 1 日あたりの SBM 発現回数のベースラインからの変化量

治療期 2 週間の 1 日あたりの SBM 発現回数のベースラインからの変化量を図 2.7.6.12-1 に，SBM 発現回数及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.12-18 に示す. プラセボ群と比較して，いずれの用量群でも治療期間を通して高く推移した.

図 2.7.6.12-1 治療期 2 週間の 1 日あたりの SBM 発現回数のベースラインからの変化量 (調整平均 ± 95%信頼区間) (FAS)



解析方法：1 日あたりの SBM 回数変化量を応答変数とし，投与群，観察日，投与群と観察日の交互作用を固定効果，1 日あたりの SBM 回数のベースライン値を共変量とした MMRM.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01，Figure 11-4]

表 2.7.6.12-18 治療期 2 週間の 1 日あたりの SBM 発現回数及びベースラインからの変化量 (FAS)

		Placebo N=56		S-297995 0.1 mg N=55		S-297995 0.2 mg N=58		S-297995 0.4 mg N=56	
Time Point	Statistic		Change from BL		Change from BL		Change from BL		Change from BL
Baseline	n	56	56	55	55	58	58	56	56
	Mean	0.14	—	0.14	—	0.15	—	0.15	—
	SD	0.11	—	0.12	—	0.13	—	0.13	—
Day 1	n	56	56	55	55	58	58	56	56
	Mean	0.59	0.45	1.33	1.19	1.47	1.32	2.63	2.47
	SD	0.89	0.88	1.20	1.22	1.14	1.16	1.94	1.94
Day 2	n	56	56	55	55	58	58	54	54
	Mean	0.48	0.34	0.80	0.66	1.19	1.04	1.07	0.92
	SD	0.76	0.78	1.01	1.00	1.02	1.03	1.23	1.20
Day 3	n	56	56	55	55	58	58	54	54
	Mean	0.46	0.32	0.62	0.48	0.72	0.58	1.07	0.92
	SD	0.91	0.90	0.83	0.84	0.79	0.81	1.03	1.01
Day 4	n	56	56	55	55	58	58	54	54
	Mean	0.48	0.34	0.53	0.39	0.86	0.71	0.80	0.64
	SD	1.06	1.05	0.74	0.70	0.96	0.96	1.07	1.04

Time Point	Statistic	Placebo N=56	Change from BL	S-297995 0.1 mg N=55	Change from BL	S-297995 0.2 mg N=58	Change from BL	S-297995 0.4 mg N=56	Change from BL
Day 5	n	56	56	55	55	57	57	53	53
	Mean	0.29	0.14	0.56	0.43	0.65	0.50	0.96	0.81
	SD	0.65	0.64	0.81	0.80	0.97	0.97	1.19	1.15
Day 6	n	55	55	55	55	57	57	53	53
	Mean	0.33	0.18	0.44	0.30	0.79	0.64	0.83	0.67
	SD	0.58	0.58	0.66	0.62	0.96	0.96	1.01	1.00
Day 7	n	55	55	54	54	56	56	53	53
	Mean	0.40	0.26	0.52	0.38	0.75	0.60	0.87	0.71
	SD	1.08	1.08	0.77	0.79	0.84	0.82	1.13	1.1
Day 8	n	55	55	53	53	54	54	51	51
	Mean	0.16	0.02	0.57	0.43	0.83	0.67	1.06	0.9
	SD	0.46	0.48	0.67	0.64	0.88	0.90	1.17	1.13
Day 9	n	53	53	53	53	54	54	51	51
	Mean	0.23	0.08	0.47	0.34	0.61	0.45	1.04	0.88
	SD	0.47	0.46	0.72	0.76	0.81	0.81	1.20	1.15
Day 10	n	53	53	53	53	54	54	51	51
	Mean	0.25	0.10	0.58	0.45	0.80	0.64	0.96	0.81
	SD	0.52	0.50	0.75	0.72	0.88	0.87	1.08	1.06
Day 11	n	53	53	53	53	54	54	50	50
	Mean	0.30	0.16	0.51	0.37	0.87	0.71	0.72	0.57
	SD	0.61	0.59	0.82	0.84	0.87	0.85	0.78	0.76
Day 12	n	53	53	53	53	54	54	50	50
	Mean	0.26	0.12	0.40	0.26	0.74	0.58	0.64	0.49
	SD	0.62	0.62	0.66	0.67	0.91	0.92	0.78	0.75
Day 13	n	53	53	53	53	54	54	50	50
	Mean	0.40	0.25	0.58	0.45	0.56	0.40	0.80	0.65
	SD	0.63	0.62	0.84	0.84	0.57	0.54	0.90	0.88
Day 14	n	53	53	52	52	54	54	49	49
	Mean	0.42	0.27	0.71	0.58	0.61	0.45	0.65	0.50
	SD	0.77	0.77	1.16	1.15	0.74	0.72	0.90	0.90

BL=Baseline, SD=Standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01，Table 14.2-3.1.8]

(7) 治療期 2 週間及び各観察週の 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

治療期 2 週間及び各観察週の 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を群間で比較した結果をそれぞれ表 2.7.6.12-19 及び表 2.7.6.12-20 に示す．0.2 mg 群及び 0.4 mg 群で，0.4 mg 群の Week 2 を除きいずれの時点でもプラセボ群と比較して有意差が認められたが，0.1 mg 群では認められなかった．

表 2.7.6.12-19 治療期 2 週間の 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 (FAS)

Time Point Statistic	Placebo N=56	S-297995 0.1 mg N=55	S-297995 0.2 mg N=58	S-297995 0.4 mg N=56
2 weeks of treatment period				
n [a]	56	55	58	56
Baseline mean (SD) [b]	0.34 (0.54)	0.37 (0.55)	0.38 (0.54)	0.51 (0.65)
Endpoint mean (SD) [c]	1.14 (2.05)	1.85 (2.36)	2.38 (2.50)	2.45 (3.30)
Mean change (SD)	0.80 (1.99)	1.47 (2.35)	2.00 (2.42)	1.94 (3.08)
LS mean change (SE) [d]	0.82 (0.33)	1.48 (0.34)	2.01 (0.33)	1.91 (0.33)
Treatment comparison vs. placebo				
Difference in LS mean change (SE) [d]	—	0.66 (0.47)	1.19 (0.47)	1.09 (0.47)
95% CI for difference [d]	—	−0.27, 1.59	0.27, 2.11	0.15, 2.02
p-value [d]	—	0.1650	**0.0116**	**0.0226**

a n is the number of subjects with values at both baseline and the specified endpoint.
b Baseline is the period from the time on Day -14 to the time of study drug administration on Day 1.
c Two weeks of the treatment period is defined as the time from administration of the study drug on Day 1 to the corresponding time on Day 15 or to the time of study discontinuation.
d Statistics are from an ANCOVA model with treatment group as a fixed effect and baseline value as a covariate.
ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LS = least squares; SD = standard deviation; SE = standard error.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01，Table 11-23]

表 2.7.6.12-20 各観察週の 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 (FAS)

Time Point		Placebo N=56	S-297995 0.1 mg N=55	S-297995 0.2 mg N=58	S-297995 0.4 mg N=56
Baseline	Mean	0.34	0.37	0.38	0.51
	SD	0.54	0.55	0.54	0.65
	Min	0.0	0.0	0.0	0.0
	Median	0.00	0.00	0.00	0.50
	Max	2.5	2.5	2.0	2.5
Week 1	LS Mean (SE)	0.91 (0.36)	1.62 (0.36)	2.13 (0.35)	2.09 (0.36)
	vs. Placebo				
	- Difference of LS Mean (SE)		0.71 (0.51)	1.21 (0.50)	1.17 (0.51)
	- 95% CI for Difference		-0.29, 1.70	0.23, 2.20	0.18, 2.17
	- P-value [a]		0.1647	**0.0162**	**0.0213**
Week 2	LS Mean (SE)	0.74 (0.37)	1.35 (0.38)	1.92 (0.37)	1.72 (0.38)
	vs. Placebo				
	- Difference of LS Mean (SE)		0.62 (0.53)	1.18 (0.53)	0.98 (0.53)
	- 95% CI for Difference		-0.43, 1.66	0.14, 2.22	-0.07, 2.04
	- P-value [a]		0.2458	**0.0258**	0.0673

a The MMRM model has the terms for treatment group, time, treatment-by-time as fixed effects and baseline value as covariate.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01，Table 14.2-3.1.6，Table 14.2-3.2.6]

(8) 治療期 2 週間及び各観察週の 1 週間あたり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

治療期 2 週間及び各観察週の 1 週間あたり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を群間で比較した結果をそれぞれ表 2.7.6.12-21 及び表 2.7.6.12-22 に示す. いずれの時点でも，プラセボ群と比較して 0.2 mg 群及び 0.4 mg 群で有意差が認められたが，0.1 mg 群では Week 2 を除き認められなかった.

表 2.7.6.12-21 治療期 2 週間の 1 週間あたり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 (FAS)

Time Point Statistic	Placebo N=56	S-297995 0.1 mg N=55	S-297995 0.2 mg N=58	S-297995 0.4 mg N=56
2 weeks of treatment period				
n [a]	56	55	58	56
Baseline mean (SD) [b]	0.44 (0.57)	0.37 (0.52)	0.48 (0.69)	0.50 (0.80)
Endpoint mean (SD) [c]	1.05 (1.47)	2.35 (3.19)	3.84 (3.50)	5.67 (8.29)
Mean change (SD)	0.61 (1.33)	1.98 (3.05)	3.36 (3.39)	5.17 (8.08)
LS mean change (SE) [d]	0.62 (0.62)	2.06 (0.63)	3.32 (0.61)	5.11 (0.62)
Treatment comparison vs. placebo				
Difference in LS mean change (SE) [d]	—	1.44 (0.88)	2.70 (0.87)	4.49 (0.88)
95% CI for difference [d]	—	−0.30, 3.17	0.99, 4.41	2.76, 6.21
p-value [d]	—	0.1044	**0.0021**	**< 0.0001**

a n is the number of subjects with values at both baseline and the specified endpoint.
b Baseline is the period from the time on Day -14 to the time of study drug administration on Day 1.
c Two weeks of the treatment period is defined as the time from administration of the study drug on Day 1 to the corresponding time on Day 15 or to the time of study discontinuation.
d Statistics are from an ANCOVA model with treatment group as a fixed effect and baseline value as a covariate.
ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LS = least squares; SD = standard deviation; SE = standard error.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01, Table 11-24]

表 2.7.6.12-22 各観察週の 1 週間あたり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 (FAS)

Time Point		Placebo N=56	S-297995 0.1 mg N=55	S-297995 0.2 mg N=58	S-297995 0.4 mg N=56
Baseline	Mean	0.44	0.37	0.48	0.50
	SD	0.57	0.52	0.69	0.80
	Min	0.0	0.0	0.0	0.0
	Median	0.50	0.00	0.00	0.00
	Max	2.5	2.0	2.5	2.5
Week 1	LS Mean (SE)	0.85 (0.67)	2.17 (0.68)	3.76 (0.66)	5.84 (0.67)
	vs. Placebo				
	- Difference of LS Mean (SE)		1.32 (0.95)	2.92 (0.94)	4.99 (0.95)
	- 95% CI for Difference		-0.55, 3.19	1.07, 4.76	3.12, 6.85
	- P-value[a]		0.1657	**0.0021**	**<.0001**
Week 2	LS Mean (SE)	0.38 (0.49)	1.86 (0.50)	2.86 (0.49)	3.92 (0.50)
	vs. Placebo				
	- Difference of LS Mean (SE)		1.48 (0.70)	2.49 (0.70)	3.54 (0.71)
	- 95% CI for Difference		0.09, 2.87	1.11, 3.86	2.15, 4.93
	- P-value[a]		**0.0370**	**0.0005**	**<.0001**

a The MMRM model has the terms for treatment group, time, treatment-by-time as fixed effects and baseline value as covariate.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01，Table 14.2-3.1.7，Table 14.2-3.2.7]

(9) 治療期 2 週間及び各観察週の 1 週間あたりの SBM 発現日数のベースラインからの変化量

治療期 2 週間及び各観察週の 1 週間あたりの SBM 発現日数のベースラインからの変化量を群間で比較した結果をそれぞれ表 2.7.6.12-23 及び表 2.7.6.12-24 に示す．いずれの時点でも，プラセボ群と比較してすべての用量群で有意差が認められた．

表 2.7.6.12-23 治療期 2 週間の 1 週間あたりの SBM 発現日数のベースラインからの変化量 (FAS)

		Placebo N=56	S-297995 0.1 mg N=55	S-297995 0.2 mg N=58	S-297995 0.4 mg N=56
Baseline	n	56	55	58	56
	Mean	0.88	0.87	0.92	1.00
	SD	0.67	0.77	0.84	0.84
	Min	0.0	0.0	0.0	0.0
	Median	1.00	1.00	1.00	1.00
	Max	2.0	2.5	2.5	2.5
2-Week Treatment Period	Mean	1.77	2.97	3.92	4.13
	SD	1.73	2.17	2.16	2.00
	Min	0.0	0.0	0.0	0.0
	Median	1.20	3.00	4.50	4.50
	Max	6.5	7.0	7.0	7.0
- Change from baseline	Mean	0.89	2.10	3.00	3.13
	SD	1.72	2.20	2.12	1.88
	Min	-2.0	-1.0	-1.0	-1.5
	Median	0.50	2.00	3.00	3.13
	Max	6.5	6.5	7.0	6.5
Parameter estimates	LS Mean (SE)	0.87 (0.26)	2.08 (0.27)	3.00 (0.26)	3.16 (0.26)
Comparison with placebo	Difference of LS Mean (SE)		1.21 (0.37)	2.13 (0.37)	2.29 (0.37)
	95% CI for Difference		0.47, 1.95	1.40, 2.86	1.55, 3.02
	P-value[a]		**0.0014**	**<.0001**	**<.0001**

a The ANCOVA model has the terms for treatment group, baseline value as fixed effects.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01，Table 14.2-1.4]

表 2.7.6.12-24 各観察週の 1 週間あたりの SBM 発現日数のベースラインからの変化量 (FAS)

Time Point		Placebo N=56	S-297995 0.1 mg N=55	S-297995 0.2 mg N=58	S-297995 0.4 mg N=56
Week 1	LS Mean (SE)	1.10 (0.28)	2.28 (0.28)	3.24 (0.27)	3.41 (0.28)
	vs. Placebo				
	- Difference of LS Mean (SE)		1.17 (0.39)	2.13 (0.39)	2.30 (0.39)
	- 95% CI for Difference		0.39, 1.95	1.37, 2.90	1.53, 3.08
	- P-value[a]		**0.0033**	**<.0001**	**<.0001**
Week 2	LS Mean (SE)	0.60 (0.30)	1.86 (0.31)	2.73 (0.30)	2.82 (0.31)
	vs. Placebo				
	- Difference of LS Mean (SE)		1.26 (0.43)	2.13 (0.43)	2.22 (0.43)
	- 95% CI for Difference		0.42, 2.11	1.29, 2.97	1.37, 3.08
	- P-value[a]		**0.0037**	**<.0001**	**<.0001**

a The MMRM model has the terms for treatment group, time, treatment-by-time as fixed effects and baseline value as covariate.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01，Table 14.2-3.2.4]

(10) 治療期 2 週間及び各観察週の 1 週間あたりの CSBM 発現日数のベースラインからの変化量

治療期 2 週間及び各観察週の 1 週間あたりの CSBM 発現日数のベースラインからの変化量を群間で比較した結果をそれぞれ表 2.7.6.12-25 及び表 2.7.6.12-26 に示す．いずれの時点でも，プラセボ群と比較してすべての用量群で有意差が認められた．

表 2.7.6.12-25 治療期 2 週間の 1 週間あたりの CSBM 発現日数のベースラインからの変化量 (FAS)

		Placebo N=56	S-297995 0.1 mg N=55	S-297995 0.2 mg N=58	S-297995 0.4 mg N=56
Baseline	n	56	55	58	56
	Mean	0.40	0.35	0.42	0.44
	SD	0.58	0.47	0.58	0.60
	Min	0.0	0.0	0.0	0.0
	Median	0.00	0.00	0.00	0.00
	Max	2.0	1.5	2.0	2.0
2-Week Treatment Period	n	56	55	58	56
	Mean	0.83	1.74	2.52	2.94
	SD	1.13	1.98	2.25	2.17
	Min	0.0	0.0	0.0	0.0
	Median	0.50	0.50	1.50	3.00
	Max	5.5	6.5	7.0	7.0
- Change from baseline	n	56	55	58	56
	Mean	0.43	1.39	2.10	2.51
	SD	1.23	1.95	2.12	1.95
	Min	-2.0	-1.0	-1.0	-1.0
	Median	0.00	0.50	1.25	2.50
	Max	5.5	6.5	6.5	6.5
Parameter estimates	LS Mean (SE)	0.43 (0.25)	1.39 (0.25)	2.10 (0.24)	2.50 (0.25)
Comparison with placebo	Difference of LS Mean (SE)		0.97 (0.35)	1.67 (0.35)	2.08 (0.35)
	95% CI for Difference		0.27, 1.66	0.99, 2.35	1.39, 2.77
	P-value[a]		**0.0064**	**<.0001**	**<.0001**

a The ANCOVA model has the terms for treatment group, baseline value as fixed effects.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01，Table 14.2-1.5]

表 2.7.6.12-26　各観察週の 1 週間あたりの CSBM 回数のベースラインからの変化量 (FAS)

Time Point		Placebo N=56	S-297995 0.1 mg N=55	S-297995 0.2 mg N=58	S-297995 0.4 mg N=56
Week 1	LS Mean (SE)	0.46 (0.26)	1.41 (0.27)	2.17 (0.26)	2.77 (0.26)
	vs. Placebo				
	- Difference of LS Mean (SE)		0.96 (0.37)	1.71 (0.37)	2.31 (0.37)
	- 95% CI for Difference		0.22, 1.69	0.99, 2.44	1.58, 3.04
	- P-value[a]		**0.0110**	**<.0001**	**<.0001**
Week 2	LS Mean (SE)	0.39 (0.27)	1.36 (0.28)	2.01 (0.27)	2.13 (0.28)
	vs. Placebo				
	- Difference of LS Mean (SE)		0.98 (0.39)	1.62 (0.38)	1.74 (0.39)
	- 95% CI for Difference		0.22, 1.74	0.86, 2.38	0.98, 2.51
	- P-value[a]		**0.0121**	**<.0001**	**<.0001**

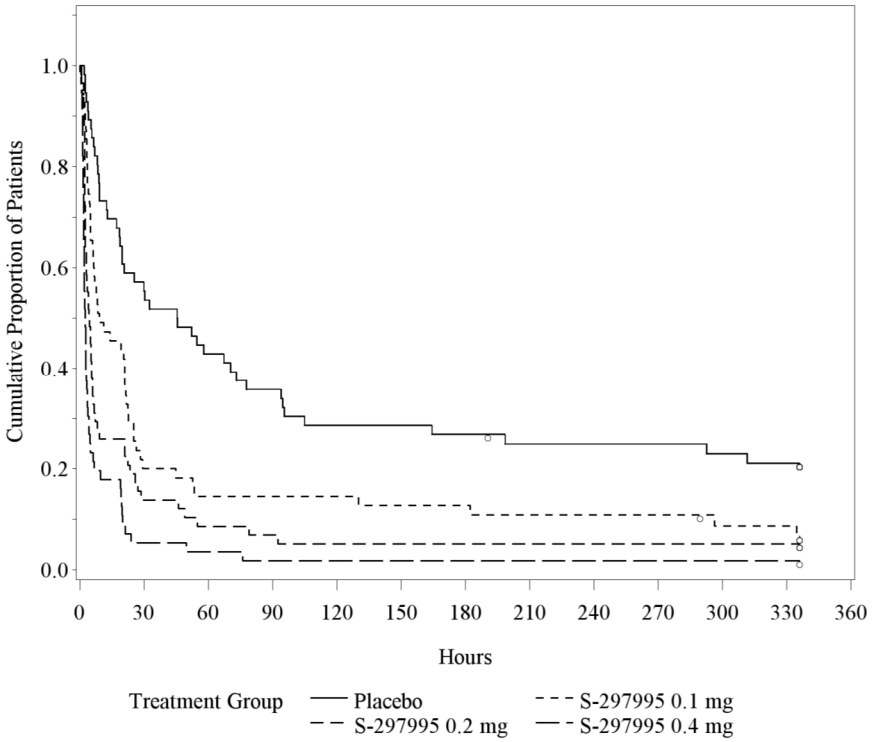
a　The MMRM model has the terms for treatment group, time, treatment-by-time as fixed effects and baseline value as covariate.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01，Table 14.2-3.2.5]

(11) 初回投与後最初の SBM 及び CSBM までの時間

初回投与後最初の SBM 及び CSBM 発現までの時間について，投与群ごとの Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ図 2.7.6.12-2 及び図 2.7.6.12-3 に，群間で比較した結果を表 2.7.6.12-27 に示す．SBM までの時間及び CSBM までの時間のいずれも，プラセボ群と比較して，すべての用量群で有意に短かった．

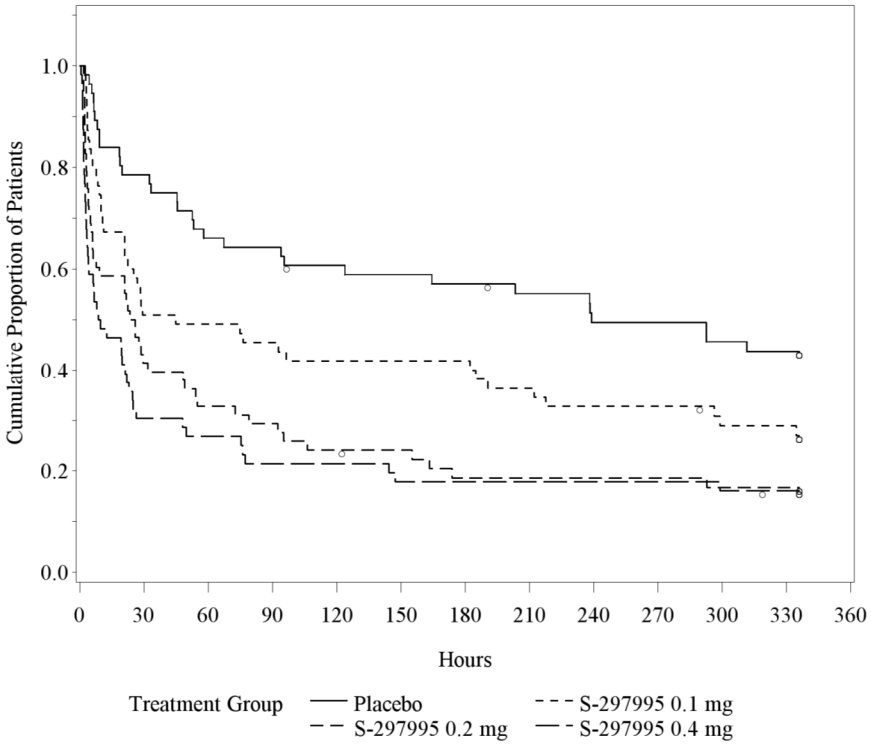
図 2.7.6.12-2　初回投与後最初の SBM までの Kaplan-Meier 曲線 (FAS)



The circle in the figure represents censored time.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01，Figure 11-6]

図 2.7.6.12-3 初回投与後最初の CSBM までの Kaplan-Meier 曲線 (FAS)



The circle in the figure represents censored time.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01，Figure 11-7]

表 2.7.6.12-27 初回投与後最初の SBM/CSBM までの時間 (FAS)

	Placebo N=56	S-297995 0.1 mg N=55	S-297995 0.2 mg N=58	S-297995 0.4 mg N=56
First SBM				
Patients with Event, n (%)	44 (78.6)	51 (92.7)	55 (94.8)	55 (98.2)
Patients Censored, n (%)	12 (21.4)	4 (7.3)	3 (5.2)	1 (1.8)
Median [a] (hours)	45.43	9.00	4.33	2.46
95% CI for Median (hours)	19.58, 73.00	6.00, 21.00	2.97, 6.00	1.92, 3.00
P-value [b]				
- vs. Placebo	—	**0.0005**	**< 0.0001**	**< 0.0001**
First CSBM				
Patients with Event, n (%)	31 (55.4)	40 (72.7)	48 (82.8)	47 (83.9)
Patients Censored, n (%)	25 (44.6)	15 (27.3)	10 (17.2)	9 (16.1)
Median [a] (hours)	239.00	44.75	24.55	9.01
95% CI for Median (hours)	93.83, –	20.90, 190.67	6.25, 49.00	3.67, 21.83
P-value [b]				
- vs. Placebo	—	**0.0160**	**< 0.0001**	**< 0.0001**

a Median and 95% CI for Median are based on Kaplan-Meier estimates of time to first event.
b P-values are from the generalized Wilcoxon test.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01，Table 11-21]

(12) 初回投与後の各時点 (4，8，12 時間) での SBM 及び CSBM 発現率

初回投与後の各時点 (4，8，12 時間) での SBM 及び CSBM 発現率をそれぞれ表 2.7.6.12-28 及び表 2.7.6.12-29 に示す．0.1 mg 群の初回投与後 8 時間での CSBM 発現率を除き，プラセボ群と比較して，いずれの時点でもすべての用量群で有意差が認められた．

表 2.7.6.12-28 初回投与後の各時点 (4，8，12 時間) での SBM 発現率 (FAS)

	Placebo N=56	S-297995 0.1 mg N=55	S-297995 0.2 mg N=58	S-297995 0.4 mg N=56
Up to 4 hours				
Proportion [a]	10.7% (6/56)	25.5% (14/55)	48.3% (28/58)	69.6% (39/56)
Comparison vs. placebo				
Difference of Proportion (SE)	—	14.74% (7.18%)	37.56% (7.75%)	58.93% (7.41%)
95% CI for Difference	—	0.66%, 28.82%	22.36%, 52.76%	44.41%, 73.44%
P-value [b]	—	**0.0434**	**< 0.0001**	**< 0.0001**
Up to 8 hours				
Proportion [a]	17.9% (10/56)	45.5% (25/55)	70.7% (41/58)	80.4% (45/56)
Comparison vs. placebo				
Difference of Proportion (SE)	—	27.60% (8.44%)	52.83% (7.87%)	62.50% (7.37%)
95% CI for Difference	—	11.05%, 44.14%	37.41%, 68.25%	48.05%, 76.95%
P-value [b]	—	**0.0018**	**< 0.0001**	**< 0.0001**
Up to 12 hours				
Proportion [a]	26.8% (15/56)	52.7% (29/55)	74.1% (43/58)	82.1% (46/56)
Comparison vs. placebo				
Difference of Proportion (SE)	—	25.94% (8.96%)	47.35% (8.25%)	55.36% (7.82%)
95% CI for Difference	—	8.37%, 43.51%	31.18%, 63.52%	40.02%, 70.69%
P-value [b]	—	**0.0052**	**< 0.0001**	**< 0.0001**

a Proportion = Proportion of Patients with SBM.
b P-values are from the chi-square test.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01，Table 11-22]

表 2.7.6.12-29 初回投与後の各時点 (4，8，12 時間) での CSBM 発現率 (FAS)

	Placebo N=56	S-297995 0.1 mg N=55	S-297995 0.2 mg N=58	S-297995 0.4 mg N=56
Up to 4 hours				
Proportion	1.8% (1/56)	14.5% (8/55)	27.6% (16/58)	39.3% (22/56)
Comparison with placebo				
Difference of Proportion (SE)		12.76% (5.07%)	25.80% (6.13%)	37.50% (6.76%)
95% CI for Difference		2.82%, 22.70%	13.79%, 37.81%	24.25%, 50.75%
P-value[a]		**0.0138**	**0.0001**	**<.0001**
Up to 8 hours				
Proportion	10.7% (6/56)	21.8% (12/55)	39.7% (23/58)	48.2% (27/56)
Comparison with placebo				
Difference of Proportion (SE)		11.10% (6.94%)	28.94% (7.64%)	37.50% (7.85%)
95% CI for Difference		-2.49%, 24.70%	13.97%, 43.91%	22.11%, 52.89%
P-value[a]		0.1125	**0.0004**	**<.0001**
Up to 12 hours				
Proportion	16.1% (9/56)	32.7% (18/55)	41.4% (24/58)	51.8% (29/56)
Comparison with placebo				
Difference of Proportion (SE)		16.66% (8.01%)	25.31% (8.12%)	35.71% (8.29%)
95% CI for Difference		0.96%, 32.35%	9.40%, 41.22%	19.47%, 51.96%
P-value[a]		**0.0409**	**0.0029**	**<.0001**

a P-values are from the chi-square test.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01，Table 14.2-2.8]

(13) 治療期 2 週間でのレスキュー緩下薬の 1 週間あたりの使用頻度

治療期 2 週間でのレスキュー緩下薬の使用頻度を表 2.7.6.12-30 に示す．プラセボ群と比較して 0.2 mg 群及び 0.4 mg 群で有意差が認められたが，0.1 mg 群では認められなかった．

表 2.7.6.12-30 治療期 2 週間でのレスキュー緩下薬の 1 週間あたりの使用頻度 (FAS)

		Placebo N=56	S-297995 0.1 mg N=55	S-297995 0.2 mg N=58	S-297995 0.4 mg N=56
2-Week Treatment Period	n	56	55	58	56
	Mean	4.79	3.75	2.26	2.09
	SD	5.04	4.41	3.87	3.30
	Min	0.0	0.0	0.0	0.0
	Median	3.25	3.00	0.00	0.75
	Max	25.0	17.0	17.5	17.0
- Change from Baseline	n	56	55	58	56
	Mean	−1.97	−3.17	−4.01	−4.02
	SD	4.03	4.20	4.38	3.07
	Min	−14.5	−20.5	−22.0	−12.0
	Median	−1.25	−2.50	−3.00	−4.00
	Max	6.0	7.5	3.0	0.5
- P-value [a]	vs. Placebo	—	0.0945	**0.0028**	**0.0006**

a P-values are from Wilcoxon rank sum test.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01，Table 11-25]

(14) 各観察週の腹部膨満感スコア及び腹部不快感スコアのベースラインからの変化量

各観察週の腹部膨満感スコア及び腹部不快感スコアのベースラインからの変化量を群間で比較した結果をそれぞれ表 2.7.6.12-31 及び表 2.7.6.12-32 に示す．腹部膨満感及び腹部不快感のいずれのスコアの変化量も，プラセボ群と比較して，いずれの時点でもすべての用量群で有意差が認められた．

表 2.7.6.12-31 各観察週の腹部膨満感スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

Time Point Statistic	Placebo N = 56	S-297995 0.1 mg N = 55	S-297995 0.2 mg N = 58	S-297995 0.4 mg N = 56
Visit 2 (Baseline)				
n [a]	56	55	58	56
Mean (SD)	1.37 (0.80)	1.42 (0.66)	1.28 (0.70)	1.34 (0.66)
Visit 3 (Week 1)				
n [a]	56	55	58	55
Mean (SD)	1.40 (0.89)	1.18 (0.59)	1.06 (0.77)	1.08 (0.64)
LS Mean (SE)	0.03 (0.07)	−0.22 (0.07)	−0.24 (0.07)	−0.26 (0.07)
vs. Placebo				
Difference of LS Mean (SE)	—	−0.25 (0.10)	−0.27 (0.10)	−0.30 (0.10)
95% CI for Difference	—	−0.45, −0.06	−0.47, −0.08	−0.49, −0.10
p-value [b]	—	**0.0107**	**0.0051**	**0.0029**
Visit 4 (Week 2)				
n [a]	54	53	54	51
Mean (SD)	1.37 (0.93)	1.18 (0.68)	0.89 (0.73)	1.11 (0.72)
LS Mean (SE)	−0.01 (0.07)	−0.23 (0.07)	−0.39 (0.07)	−0.26 (0.07)
vs. Placebo				
Difference of LS Mean (SE)	—	−0.21 (0.10)	−0.38 (0.10)	−0.24 (0.10)
95% CI for Difference	—	−0.42, −0.01	−0.58, −0.18	−0.45, −0.04
p-value [b]	—	**0.0406**	**0.0003**	**0.0212**

a n is the number of patients with values at both baseline and the specified time point.
b The MMRM model has the terms for treatment group, time, treatment-by-time as fixed effects and baseline value as covariate.
[出典：添付資料 5.3.5.1-01，Table 11-26]

表 2.7.6.12-32 各観察週の腹部不快感スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

Time Point Statistic	Placebo N = 56	S-297995 0.1 mg N = 55	S-297995 0.2 mg N = 58	S-297995 0.4 mg N = 56
Visit 2 (Baseline)				
n [a]	56	55	58	56
Mean (SD)	1.37 (0.82)	1.45 (0.66)	1.30 (0.76)	1.38 (0.70)
Visit 3 (Week 1)				
n [a]	56	55	58	55
Mean (SD)	1.41 (0.87)	1.21 (0.61)	1.10 (0.79)	1.19 (0.71)
LS Mean (SE)	0.05 (0.07)	−0.22 (0.07)	−0.22 (0.07)	−0.19 (0.07)
vs. Placebo				
Difference of LS Mean (SE)	—	−0.26 (0.10)	−0.27 (0.10)	−0.23 (0.10)
95% CI for Difference	—	−0.45, −0.07	−0.45, −0.08	−0.42, −0.04
p-value [b]	—	**0.0079**	**0.0061**	**0.0186**
Visit 4 (Week 2)				
n [a]	54	53	54	51
Mean (SD)	1.38 (0.94)	1.21 (0.64)	0.93 (0.73)	1.15 (0.71)
LS Mean (SE)	0.01 (0.07)	−0.22 (0.07)	−0.37 (0.07)	−0.20 (0.07)
vs. Placebo				
Difference of LS Mean (SE)	—	−0.23 (0.10)	−0.38 (0.10)	−0.22 (0.10)
95% CI for Difference	—	−0.43, −0.03	−0.58, −0.18	−0.42, −0.02
p-value [b]	—	**0.0219**	**0.0002**	**0.0330**

a n is the number of patients with values at both baseline and the specified time point.
b The MMRM model has the terms for treatment group, time, treatment-by-time as fixed effects and baseline value as covariate.
[出典：添付資料 5.3.5.1-01，Table 11-27]

(15) 便秘全般改善度

各評価時点の便秘全般改善度を群間で比較した結果を表 2.7.6.12-33 に示す．プラセボ群と比較して，いずれの用量群でも有意な改善が認められた．

表 2.7.6.12-33 各評価時点の便秘全般改善度 (FAS)

Time Point	Category	Placebo N=56 n (%)	S-297995 0.1 mg N=55 n (%)	S-297995 0.2 mg N=58 n (%)	S-297995 0.4 mg N=56 n (%)
Visit 3 (Week 1)	Markedly worsened	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderately worsened	3 (5.7)	2 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Slightly worsened	2 (3.8)	1 (1.9)	2 (3.7)	0 (0.0)
	Unchanged	26 (49.1)	14 (26.4)	10 (18.5)	9 (17.6)
	Slightly improved	16 (30.2)	17 (32.1)	14 (25.9)	16 (31.4)
	Moderately improved	3 (5.7)	14 (26.4)	15 (27.8)	20 (39.2)
	Markedly improved	3 (5.7)	5 (9.4)	13 (24.1)	6 (11.8)
	Total	53 (100.0)	53 (100.0)	54 (100.0)	51 (100.0)
- P-value [a]	vs. Placebo	—	**0.0027**	**< 0.0001**	**< 0.0001**
Visit 4 (Week 2)	Markedly worsened	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderately worsened	1 (1.9)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
	Slightly worsened	2 (3.8)	2 (3.9)	0 (0.0)	1 (2.1)
	Unchanged	26 (50.0)	12 (23.5)	5 (9.4)	7 (14.6)
	Slightly improved	17 (32.7)	14 (27.5)	13 (24.5)	11 (22.9)
	Moderately improved	2 (3.8)	14 (27.5)	14 (26.4)	19 (39.6)
	Markedly improved	3 (5.8)	8 (15.7)	21 (39.6)	9 (18.8)
	Total	52 (100.0)	51 (100.0)	53 (100.0)	48 (100.0)
- P-value [a]	vs. Placebo	—	**0.0006**	**< 0.0001**	**< 0.0001**

a P-values are from Wilcoxon rank sum test.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01，Table 11-28]

2.7.6.12.2.3 薬物動態

Naldemedine 0.1～0.4 mg 初回投与後の naldemedine 及び代謝物の薬物動態パラメータを表 2.7.6.12-34 に，naldemedine の平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.12-4 に示す．また，naldemedine の C_{max} 及び AUC の用量比例性を検討した結果を表 2.7.6.12-35 に示す．

Naldemedine の C_{max} と AUC は単回投与及び反復投与のいずれにおいても，0.1～0.4 mg の範囲で用量比例的に増大した．また，未変化体に対する nor-naldemedine の C_{max} の比は 10%未満であった．Nor-naldemedine の消失相での血漿中濃度データが十分に得られなかったため，nor-naldemedine の $AUC_{0\text{-inf}}$ が適切に算出できず，未変化体に対する nor-naldemedine の $t_{1/2,z}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ の比は算出できなかった．なお，benzamidine の血漿中濃度は全投与量群で，すべて定量下限 (0.3 ng/mL) 未満であった．

表 2.7.6.12-34　OIC を有するがん患者での naldemedine 初回投与後の薬物動態パラメータ

Analyte	S-297995 Dose (mg/day)	N	C_{max} (ng/mL)	T_{max}[a] (hr)	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2,z}$ (hr)	MR_{Cmax}	MR_{AUC}
S-297995	0.1	10	1.32 (34.0)	1.93 (1.00, 7.92)	12.04[b] (21.1)	12.29[c] (28.8)	8.96[d] (37.0)	---	---
	0.2	16	2.02 (31.4)	2.00 (0.96, 11.50)	21.59[e] (29.1)	23.79[d] (19.7)	9.53[f] (19.7)	---	---
	0.4	12	4.80 (36.9)	1.92 (0.92, 7.64)	45.09[g] (27.8)	42.20[c] (26.4)	10.1[h] (19.9)	---	---
Nor-S-297995	0.1	10	0.101 (24.3)	8.12 (2.08, 23.92)	1.879[b] (22.0)	NC (NC)	NC (NC)	0.084 (38.0)	NC (NC)
	0.2	16	0.139 (24.9)	7.99 (4.00, 23.12)	2.614[e] (24.0)	NC (NC)	NC (NC)	0.076 (43.9)	NC (NC)
	0.4	12	0.224 (51.4)	8.03 (4.00, 23.66)	4.138[g] (52.9)	NC (NC)	NC (NC)	0.051 (81.9)	NC (NC)
S-297995-(7S)-hidroxide	0.4	12	0.174 (61.0)	1.92[h] (0.92, 7.84)	1.443[b] (82.6)	NC (NC)	9.86[i] (54.0)	0.033[h] (48.0)	NC (NC)
S-297995-(7R)-hydroxide	0.4	12	0.245 (114.4)	1.96[g] (0.92, 7.66)	1.456[h] (277.5)	4.599[j] (NC)	9.47[i] (36.2)	0.047[g] (104.8)	0.085[j] (NC)

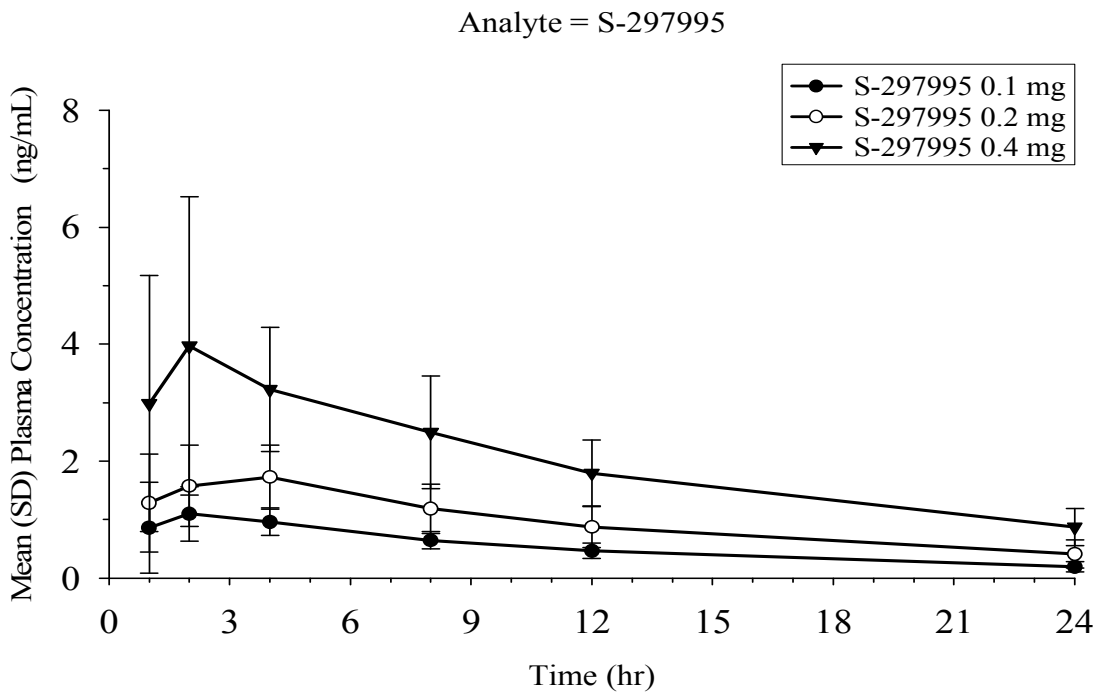
Geometric Mean (CV% Geometric Mean)

a: Median (Minimum, Maximum), b: N=9, c: N=4, d: N=8, e: N=15, f: N=13, g: N=11, h: N=10, i: N=6, j: N=2

NC: Not calculated, ---: Not estimated

[出典：添付資料 5.3.5.1-01，Table 11-30]

図 2.7.6.12-4 OIC を有するがん患者での naldemedine 初回投与後の血漿中濃度推移 (平均 ± SD)



[出典：添付資料 5.3.5.1-01，Figure 11-8]

表 2.7.6.12-35 OIC を有するがん患者での naldemedine の C_{max} 及び AUC の用量比例性の検討

Dose Range (mg)	N	Equations of the PK Parameters [a]	95% CI for Slope	
			Lower	Upper
0.1 - 0.4	38	$\ln(C_{max}) = 2.35 + 0.943 \times \ln(\text{Dose})$	0.728	1.16
	35	$\ln(AUC_{0\text{-last}}) = 4.66 + 0.957 \times \ln(\text{Dose})$	0.784	1.13
	16	$\ln(AUC_{0\text{-inf}}) = 4.58 + 0.890 \times \ln(\text{Dose})$	0.643	1.14

[a] Linear regression analysis

[出典：添付資料 5.3.5.1-01，Table 11-31]

2.7.6.12.2.4 安全性

(1) 有害事象

有害事象，副作用及び重篤な有害事象の概要を表 2.7.6.12-36 に，治験薬投与中に発現した有害事象を表 2.7.6.12-37，副作用を表 2.7.6.12-38 に示す.

本治験では，がん患者が対象であることから，治療期終了後の追跡期間では抗がん剤をはじめとする併用治療に制限を設けなかったため，治療期 (治験薬投薬中) と追跡期間 (治験薬投与終了後) の有害事象は分けて集計した.

治験薬投与中, 有害事象は naldemedine 投与群全体 170 例中 120 例 (70.6%) に 256 件発現し, 0.1 mg 群 56 例中 37 例 (66.1%) に 69 件, 0.2 mg 群 58 例中 39 例 (67.2%) に 84 件, 0.4 mg 群 56 例中 44 例 (78.6%) に 103 件であった. プラセボ群では, 56 例中 29 例 (51.8%) に 63 件の有害事象が発現した. Naldemedine 群全体及び 0.4 mg 群での有害事象発現頻度はプラセボ群に比べて有意に高かった (P = 0.0143, 0.0052). Naldemedine 投与群全体では, 治験薬投与中の有害事象で最も多く報告された有害事象は下痢 [67 例 (39.4%)] であり, 続いて白血球数減少 [9 例 (5.3%)] であった. 治験薬投与終了後に発現した有害事象の発現率は各群ともに 50%程度であり, 治療群間で大きな違いはなかった. Naldemedine 投与群全体では, 治験薬投与期間終了後に発現した有害事象で最も多く報告された有害事象の器官大分類 (SOC) は, 胃腸障害と臨床検査 [各 27 例 (15.9%)] であった. 治験薬投与後のすべての有害事象を表 2.7.6.12-42 に示す.

治験薬投与中, 副作用は naldemedine 投与群全体 170 例中 77 例 (45.3%) に 122 件発現し, 0.1 mg 群で 19 例 (33.9%) に 31 件, 0.2 mg 群で 27 例 (46.6%) に 36 件, 0.4 mg 群で 31 例 (55.4%) に 55 件であった. プラセボ群では, 56 例中 19 例 (33.9%) に 27 件の副作用が発現した. 0.4 mg 群での副作用発現頻度はプラセボ群に比べて有意に高かった (P = 0.0361). Naldemedine 投与群全体では, 治験薬投与中の有害事象で最も多く報告された副作用は下痢 [62 例 (36.5%)] であり, 投与量別では, 0.1 mg 群 13 例 (23.2%), 0.2 mg 群 21 例 (36.2%), 0.4 mg 群で 28 例 (50.0%) であった. プラセボ群でも最も多く報告された副作用は下痢 [13 例 (23.2%)] であった. 治験薬投与後のすべての副作用を表 2.7.6.12-43 に示す.

表 2.7.6.12-36 有害事象，副作用及び重篤な有害事象の概要

	Placebo N=56	S-297995 0.1 mg N=56	S-297995 0.2 mg N=58	S-297995 0.4 mg N=56	S-297995 Total N=170
During the Double-Blind Treatment Period					
AEs					
n (%) / Events	29 (51.8) / 63	37 (66.1) / 69	39 (67.2) / 84	44 (78.6) / 103	120 (70.6) / 256
p-value (vs. placebo) [a]	−	0.1785	0.1265	**0.0052**	**0.0143**
ADRs [b]					
n (%) / Events	19 (33.9) / 27	19 (33.9) / 31	27 (46.6) / 36	31 (55.4) / 55	77 (45.3) / 122
p-value (vs. placebo) [a]	−	1.0000	0.1863	**0.0361**	0.1614
Serious AEs					
n (%) / Events	0 (0) / 0	1 (1.8) / 1	0 (0) / 0	4 (7.1) / 4	5 (2.9) / 5
p-value (vs. placebo) [a]	−	1.0000	1.0000	0.1183	0.3361
Significant AEs					
n (%) / Events	6 (10.7) / 9	6 (10.7) / 7	5 (8.6) / 6	6 (10.7) / 7	17 (10.0) / 20
p-value (vs. placebo) [a]	−	1.0000	0.7597	1.0000	1.0000
AEs leading to withdrawal					
n (%) / Events	1 (1.8) / 1	3 (5.4) / 4	1 (1.7) / 1	4 (7.1) / 5	8 (4.7) / 10
p-value (vs. placebo) [a]		0.6182	1.0000	0.3636	0.4576
After Completion of the Study Drug Administration					
AEs					
n (%) / Events	33 (58.9) / 74	27 (48.2) / 40	30 (51.7) / 82	24 (42.9) / 51	81 (47.6) / 173
p-value (vs. placebo) [a]	−	0.3435	0.4577	0.1302	0.1664
ADRs [b]					
n (%) / Events	7 (12.5) / 9	7 (12.5) / 7	6 (10.3) / 11	3 (5.4) / 5	16 (9.4) / 23
p-value (vs. placebo) [a]	−	1.0000	0.7747	0.3207	0.6101
Serious AEs					
n (%) / Events	6 (10.7) / 7	4 (7.1) / 4	4 (6.9) / 5	4 (7.1) / 4	12 (7.1) / 13
p-value (vs. placebo) [a]	−	0.7422	0.5244	0.7422	0.3979
Significant AEs					
n (%) / Events	4 (7.1) / 4	0 (0) / 0	4 (6.9) / 4	4 (7.1) / 5	8 (4.7) / 9
p-value (vs. placebo) [a]	−	0.1183	1.0000	1.0000	0.4976
AEs leading to withdrawal					
n (%) / Events	0 (0) / 0	0 (0) / 0	0 (0) / 0	0 (0) / 0	0 (0) / 0
p-value (vs. placebo) [a]	−	−	−	−	−

a. p-values are from Fisher's exact test.
b. ADRs were defined as AEs that were considered by the Investigator to be definitely, probably, or possibly related to study drug.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01，Table 12-2]

表 2.7.6.12-37 治験薬投与中の有害事象

System Organ Class - Preferred Term	Placebo N=56	S-297995 0.1 mg N=56	S-297995 0.2 mg N=58	S-297995 0.4 mg N=56	S-297995 Total N=170
Patients with any AEs	29 (63) 51.8	37 (69) 66.1	39 (84) 67.2	44 (103) 78.6	120 (256) 70.6
感染症および寄生虫症	2 (2) 3.6	0	3 (3) 5.2	5 (6) 8.9	8 (9) 4.7
- 鼻咽頭炎	1 (1) 1.8	0	2 (2) 3.4	2 (2) 3.6	4 (4) 2.4
- 上気道感染	0	0	1 (1) 1.7	1 (1) 1.8	2 (2) 1.2
- 気管支炎	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- 歯肉炎	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- 肺炎	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- 膀胱炎	1 (1) 1.8	0	0	0	0
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む)	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- 胆管癌	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
血液およびリンパ系障害	3 (3) 5.4	3 (3) 5.4	2 (3) 3.4	3 (3) 5.4	8 (9) 4.7
- 貧血	1 (1) 1.8	1 (1) 1.8	1 (1) 1.7	1 (1) 1.8	3 (3) 1.8
- 骨髄機能不全	2 (2) 3.6	0	1 (1) 1.7	2 (2) 3.6	3 (3) 1.8
- 赤血球減少症	0	1 (1) 1.8	0	0	1 (1) 0.6
- 好中球減少症	0	0	1 (1) 1.7	0	1 (1) 0.6
- 腎性貧血	0	1 (1) 1.8	0	0	1 (1) 0.6
内分泌障害	0	0	1 (1) 1.7	0	1 (1) 0.6
- 甲状腺機能低下症	0	0	1 (1) 1.7	0	1 (1) 0.6
代謝および栄養障害	1 (1) 1.8	2 (2) 3.6	5 (5) 8.6	3 (3) 5.4	10 (10) 5.9
- 食欲減退	1 (1) 1.8	1 (1) 1.8	3 (3) 5.2	2 (2) 3.6	6 (6) 3.5
- 高コレステロール血症	0	1 (1) 1.8	0	0	1 (1) 0.6
- 高カリウム血症	0	0	1 (1) 1.7	0	1 (1) 0.6
- 低カルシウム血症	0	0	1 (1) 1.7	0	1 (1) 0.6
- 低血糖症	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
精神障害	1 (2) 1.8	2 (2) 3.6	2 (2) 3.4	0	4 (4) 2.4
- 不安	0	1 (1) 1.8	1 (1) 1.7	0	2 (2) 1.2
- 譫妄	0	0	1 (1) 1.7	0	1 (1) 0.6
- 不眠症	0	1 (1) 1.8	0	0	1 (1) 0.6
- 落ち着きのなさ	1 (2) 1.8	0	0	0	0
神経系障害	3 (3) 5.4	0	1 (1) 1.7	3 (4) 5.4	4 (5) 2.4
- 浮動性めまい	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- 頭痛	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- 感覚鈍麻	1 (1) 1.8	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- 末梢性ニューロパチー	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- 振戦	0	0	1 (1) 1.7	0	1 (1) 0.6
- 味覚異常	1 (1) 1.8	0	0	0	0
- 傾眠	1 (1) 1.8	0	0	0	0
眼障害	0	0	0	2 (2) 3.6	2 (2) 1.2
- 白内障	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- 眼瞼浮腫	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
耳および迷路障害	0	0	1 (1) 1.7	0	1 (1) 0.6
- 回転性めまい	0	0	1 (1) 1.7	0	1 (1) 0.6
心臓障害	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- 心室性期外収縮	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
血管障害	0	2 (2) 3.6	3 (3) 5.2	2 (2) 3.6	7 (7) 4.1
- 高血圧	0	0	2 (2) 3.4	0	2 (2) 1.2
- 潮紅	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- 起立性低血圧	0	1 (1) 1.8	0	0	1 (1) 0.6
- 鎖骨下静脈血栓症	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6

System Organ Class - Preferred Term	Placebo N=56	S-297995 0.1 mg N=56	S-297995 0.2 mg N=58	S-297995 0.4 mg N=56	S-297995 Total N=170
- 出血性ショック	0	1 (1) 1.8	0	0	1 (1) 0.6
- 血管障害	0	0	1 (1) 1.7	0	1 (1) 0.6
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	2 (2) 3.6	1 (1) 1.7	2 (2) 3.6	5 (5) 2.9
- 呼吸困難	0	1 (1) 1.8	0	1 (1) 1.8	2 (2) 1.2
- 鼻出血	0	1 (1) 1.8	0	0	1 (1) 0.6
- 喀血	0	0	1 (1) 1.7	0	1 (1) 0.6
- 上気道の炎症	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
胃腸障害	17 (26) 30.4	19 (29) 33.9	27 (33) 46.6	30 (52) 53.6	76 (114) 44.7
- 下痢	14 (18) 25.0	15 (20) 26.8	23 (27) 39.7	29 (40) 51.8	67 (87) 39.4
- 腹痛	0	2 (3) 3.6	1 (1) 1.7	3 (3) 5.4	6 (7) 3.5
- 嘔吐	0	2 (2) 3.6	0	3 (3) 5.4	5 (5) 2.9
- 悪心	4 (5) 7.1	1 (1) 1.8	1 (1) 1.7	2 (2) 3.6	4 (4) 2.4
- 上腹部痛	1 (1) 1.8	0	3 (3) 5.2	0	3 (3) 1.8
- 歯痛	0	0	1 (1) 1.7	1 (1) 1.8	2 (2) 1.2
- 腹部不快感	0	1 (1) 1.8	0	0	1 (1) 0.6
- 腹部膨満	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- 腹水	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- 口内乾燥	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- 胃腸出血	0	1 (1) 1.8	0	0	1 (1) 0.6
- 痔核	0	1 (1) 1.8	0	0	1 (1) 0.6
- 口腔内出血	1 (1) 1.8	0	0	0	0
- 口内炎	1 (1) 1.8	0	0	0	0
肝胆道系障害	1 (1) 1.8	1 (1) 1.8	0	0	1 (1) 0.6
- 肝機能異常	1 (1) 1.8	1 (1) 1.8	0	0	1 (1) 0.6
皮膚および皮下組織障害	2 (2) 3.6	0	2 (2) 3.4	3 (5) 5.4	5 (7) 2.9
- 発疹	2 (2) 3.6	0	1 (1) 1.7	2 (2) 3.6	3 (3) 1.8
- そう痒症	0	0	1 (1) 1.7	1 (1) 1.8	2 (2) 1.2
- 紅斑	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- 手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (1) 1.7	0	1 (1) 0.6
- 背部痛	0	0	1 (1) 1.7	0	1 (1) 0.6
腎および尿路障害	1 (1) 1.8	0	1 (1) 1.7	0	1 (1) 0.6
- 蛋白尿	0	0	1 (1) 1.7	0	1 (1) 0.6
- 腎機能障害	1 (1) 1.8	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- 良性前立腺肥大症	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (3) 5.4	2 (2) 3.6	5 (5) 8.6	7 (8) 12.5	14 (15) 8.2
- 無力症	0	0	1 (1) 1.7	1 (1) 1.8	2 (2) 1.2
- 疲労	0	0	1 (1) 1.7	1 (1) 1.8	2 (2) 1.2
- 末梢性浮腫	0	0	1 (1) 1.7	1 (1) 1.8	2 (2) 1.2
- 発熱	0	1 (1) 1.8	0	1 (1) 1.8	2 (2) 1.2
- 悪寒	0	0	1 (1) 1.7	0	1 (1) 0.6
- 異常感	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- 熱感	0	1 (1) 1.8	0	0	1 (1) 0.6
- 注射部位びらん	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- 倦怠感	1 (1) 1.8	0	1 (1) 1.7	0	1 (1) 0.6
- 浮腫	1 (1) 1.8	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- 口渇	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- 歩行障害	1 (1) 1.8	0	0	0	0
臨床検査	10 (18) 17.9	18 (26) 32.1	13 (22) 22.4	10 (12) 17.9	41 (60) 24.1
- 白血球数減少	3 (3) 5.4	2 (2) 3.6	3 (3) 5.2	4 (4) 7.1	9 (9) 5.3
- 総蛋白減少	1 (1) 1.8	3 (3) 5.4	3 (3) 5.2	1 (1) 1.8	7 (7) 4.1

System Organ Class - Preferred Term	Placebo N=56	S-297995 0.1 mg N=56	S-297995 0.2 mg N=58	S-297995 0.4 mg N=56	S-297995 Total N=170
- 尿中蛋白陽性	0	4 (4) 7.1	1 (1) 1.7	0	5 (5) 2.9
- 尿中ブドウ糖陽性	1 (1) 1.8	2 (2) 3.6	1 (1) 1.7	1 (1) 1.8	4 (4) 2.4
- 赤血球数減少	0	2 (2) 3.6	2 (2) 3.4	0	4 (4) 2.4
- 血中尿素増加	1 (1) 1.8	2 (2) 3.6	1 (1) 1.7	0	3 (3) 1.8
- 血小板数減少	0	2 (2) 3.6	0	1 (1) 1.8	3 (3) 1.8
- 血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1) 1.8	0	3 (3) 5.2	0	3 (3) 1.8
- 血中アルブミン減少	1 (1) 1.8	1 (1) 1.8	1 (1) 1.7	0	2 (2) 1.2
- 血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1) 1.8	0	2 (2) 3.4	0	2 (2) 1.2
- 血中カリウム増加	0	1 (1) 1.8	0	1 (1) 1.8	2 (2) 1.2
- 血圧上昇	0	2 (2) 3.6	0	0	2 (2) 1.2
- 血中トリグリセリド増加	1 (1) 1.8	1 (1) 1.8	0	1 (1) 1.8	2 (2) 1.2
- ヘマトクリット減少	1 (1) 1.8	1 (1) 1.8	1 (1) 1.7	0	2 (2) 1.2
- 尿中窒素増加	0	0	1 (1) 1.7	1 (1) 1.8	2 (2) 1.2
- 血液学的検査異常	0	2 (2) 3.6	0	0	2 (2) 1.2
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1) 1.7	0	1 (1) 0.6
- C－反応性蛋白増加	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- ヘモグロビン減少	1 (1) 1.8	0	1 (1) 1.7	0	1 (1) 0.6
- 肝機能検査異常	0	1 (1) 1.8	0	0	1 (1) 0.6
- 白血球数増加	2 (2) 3.6	0	1 (1) 1.7	0	1 (1) 0.6
- 尿中ウロビリノーゲン増加	1 (1) 1.8	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- 血中クレアチニン増加	1 (1) 1.8	0	0	0	0
- 心電図 QT 延長	1 (1) 1.8	0	0	0	0
- 好中球数減少	1 (1) 1.8	0	0	0	0
傷害，中毒および処置合併症	1 (1) 1.8	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- 挫傷	1 (1) 1.8	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6

This table includes the number of Patients (the number of events) and percentage of Patients with AEs.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01，Table 14.3-1.2.1.1.1.1]

表 2.7.6.12-38 治験薬投与中の副作用

器官大分類 (SOC) 基本語 (PT)	プラセボ N=56	Naldemedine 0.1 mg N=56	Naldemedine 0.2 mg N=58	Naldemedine 0.4 mg N=56	Naldemedine Total N=170
副作用発現例数 (%) 及び件数	19 (33.9) / 27	19 (33.9) / 31	27 (46.6) / 36	31 (55.4) / 55	77 (45.3) / 122
感染症および寄生虫症	1 (1.8) / 1	—	—	—	—
膀胱炎	1 (1.8) / 1	—	—	—	—
代謝および栄養障害	—	1 (1.8) / 1	—	1 (1.8) / 1	2 (1.2) / 2
高コレステロール血症	—	1 (1.8) / 1	—	—	1 (0.6) / 1
食欲減退	—	—	—	1 (1.8) / 1	1 (0.6) / 1
神経系障害	—	—	—	1 (1.8) / 2	1 (0.6) / 2
浮動性めまい	—	—	—	1 (1.8) / 1	1 (0.6) / 1
感覚鈍麻	—	—	—	1 (1.8) / 1	1 (0.6) / 1
心臓障害	—	—	—	1 (1.8) / 1	1 (0.6) / 1
心室性期外収縮	—	—	—	1 (1.8) / 1	1 (0.6) / 1
血管障害	—	1 (1.8) / 1	—	1 (1.8) / 1	2 (1.2) / 2
潮紅	—	—	—	1 (1.8) / 1	1 (0.6) / 1
出血性ショック	—	1 (1.8) / 1	—	—	1 (0.6) / 1
胃腸障害	14 (25.0) / 19	14 (25.0) / 22	23 (39.7) / 28	28 (50.0) / 47	65 (38.2) / 97
下痢	13 (23.2) / 17	13 (23.2) / 16	21 (36.2) / 24	28 (50.0) / 39	62 (36.5) / 79
腹痛	—	2 (3.6) / 3	1 (1.7) / 1	3 (5.4) / 3	6 (3.5) / 7
上腹部痛	—	—	3 (5.2) / 3	—	3 (1.8) / 3
悪心	1 (1.8) / 1	1 (1.8) / 1	—	2 (3.6) / 2	3 (1.8) / 3
嘔吐	—	—	—	2 (3.6) / 2	2 (1.2) / 2
腹部不快感	—	1 (1.8) / 1	—	—	1 (0.6) / 1
腹部膨満	—	—	—	1 (1.8) / 1	1 (0.6) / 1
胃腸出血	—	1 (1.8) / 1	—	—	1 (0.6) / 1
口内炎	1 (1.8) / 1	—	—	—	—
肝胆道系障害	1 (1.8) / 1	1 (1.8) / 1	—	—	1 (0.6) / 1
肝機能異常	1 (1.8) / 1	1 (1.8) / 1	—	—	1 (0.6) / 1
皮膚および皮下組織障害	2 (3.6) / 2	—	1 (1.7) / 1	1 (1.8) / 1	2 (1.2) / 2
そう痒症	—	—	1 (1.7) / 1	—	1 (0.6) / 1
発疹	2 (3.6) / 2	—	—	1 (1.8) / 1	1 (0.6) / 1
腎および尿路障害	1 (1.8) / 1	—	1 (1.7) / 1	—	1 (0.6) / 1
蛋白尿	—	—	1 (1.7) / 1	—	1 (0.6) / 1
腎機能障害	1 (1.8) / 1	—	—	—	—
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.8) / 1	—	1 (1.7) / 1	1 (1.8) / 1	2 (1.2) / 2
悪寒	—	—	1 (1.7) / 1	—	1 (0.6) / 1
異常感	—	—	—	1 (1.8) / 1	1 (0.6) / 1
浮腫	1 (1.8) / 1	—	—	—	—
臨床検査	2 (3.6) / 2	4 (7.1) / 6	3 (5.2) / 5	1 (1.8) / 1	8 (4.7) / 12
総蛋白減少	—	2 (3.6) / 2	—	—	2 (1.2) / 2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	—	—	1 (1.7) / 1	—	1 (0.6) / 1
血中アルブミン減少	—	1 (1.8) / 1	—	—	1 (0.6) / 1
血中尿素増加	—	1 (1.8) / 1	—	—	1 (0.6) / 1
ヘマトクリット減少	—	—	1 (1.7) / 1	—	1 (0.6) / 1
肝機能検査異常	—	1 (1.8) / 1	—	—	1 (0.6) / 1
赤血球数減少	—	—	1 (1.7) / 1	—	1 (0.6) / 1
白血球数減少	—	—	1 (1.7) / 1	—	1 (0.6) / 1
尿中蛋白陽性	—	1 (1.8) / 1	—	—	1 (0.6) / 1
血中アルカリホスファターゼ増加	—	—	1 (1.7) / 1	—	1 (0.6) / 1
尿中ウロビリノーゲン増加	1 (1.8) / 1	—	—	1 (1.8) / 1	1 (0.6) / 1
心電図 QT 延長	1 (1.8) / 1	—	—	—	—

This table includes the number of Patients (the number of events) and percentage of Patients with ADRs.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01，Table 12-4]

(2)　死亡及びその他の重篤な有害事象

治験薬投与後のすべての死亡及び重篤有害事象の一覧を表 2.7.6.12-39 に，死亡例の詳細は表 2.7.6.12-44 に，重篤有害事象の詳細は表 2.7.6.12-45 に示す．治験薬投与後に死亡例が 7 例発現した．投与量別では，0.1 mg 群で 2 例 (転移性小細胞肺癌 : 1 例，肺の悪性新生物 : 1 例)，0.4 mg 群で 2 例 (胆管癌 : 1 例，肺の悪性新生物 : 1 例)，プラセボ群 3 例 (乳癌 : 2 例，肺の悪性新生物 : 1 例) であった．死亡例 7 例のうち，1 例 (胆管癌，0.4 mg 群) は治験薬投与中に，他の 6 例は治験薬投与期間終了後に死亡した．死亡例はすべて治験薬との因果関係はないと判断された．

死亡以外の重篤有害事象が 16 例に 18 件認められた．治験薬投与中に 4 例に 4 件発現し，投与群別では，0.1 mg 群で 1 例に 1 件 (胃腸出血)，0.4 mg 群で 3 例に 3 件 (肺炎，貧血，無力症) であった．0.4 mg 群で発現した肺炎は，死亡例 (肺の悪性新生物) での発現であった．治験薬投与期間終了後に認められた死亡以外の重篤有害事象は 12 例に 14 件であり，投与群別では，0.1 mg 群では 2 例に 2 件 (発熱性好中球減少症，譫妄)，0.2 mg 群では 4 例に 5 件 (譫妄，肺炎及び発熱，特発性血小板減少性紫斑病，間質性肺疾患)，0.4 mg 群では 3 例に 3 件 (大静脈血栓症，イレウス，胆汁うっ滞性黄疸)，プラセボ群では 3 例に 4 件 (中毒性皮疹，発熱性好中球減少症，イレウス，肺炎) であった．

0.1 mg 群で発現した胃腸出血 1 例を除き，これらの重篤有害事象は治験責任医師，治験依頼者共に治験薬との因果関係はないと判断した．胃腸出血 (報告事象名 : 消化管出血) について，治験責任医師は膵臓がんの進行が予想よりも早かったことが消化管出血の原因として強く疑われるが，naldemedine は低下していた腸の蠕動運動を正常化させる作用を有していること，治験薬を本事象発生の 5 日前から新規に投与していることから，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．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，消化管出血を起こす可能性は十分考えられたことから，本剤との因果関係はないと判断した．

表 2.7.6.12-39　治験薬投与後のすべての死亡及び重篤有害事象の一覧

Group [a]	Region / Study Center / Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (days)	System Organ Class	Preferred Term (Reported Term)	Timing of Onset [b] / Duration [c]	Severity / Seriousness / Causality	Action Taken [d] / Other Action Taken [e] / Outcome
S-297995 0.1 mg	Japan 8CP 8CP003	Male 79 14	良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	転移性小細胞肺癌 (lung cancer aggravated)	29 1 +	Severe Serious Not related	Not applicable No Fatal
S-297995 0.1 mg	Japan 8CR 8CR002	Female 77 14	精神障害	譫妄 (delirium)	17 20	Severe Serious Not related	Not applicable Yes Recovering/resolving
S-297995 0.1 mg	Japan 8CS 8CS002	Female 76 5	胃腸障害	胃腸出血 (gastrointestinal hemorrhage)	6 10	Severe Serious Possibly related	Drug withdrawn Yes Recovering/resolving

Group [a]	Region / Study Center / Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (days)	System Organ Class	Preferred Term (Reported Term)	Timing of Onset [b] / Duration [c]	Severity / Seriousness / Causality	Action Taken [d] / Other Action Taken [e] / Outcome
S-297995 0.1 mg	Japan 8DM 8DM005	Male 66 14	良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	肺の悪性新生物 (lung cancer aggravated)	29 1 +	Severe Serious Not related	Not applicable No Fatal
S-297995 0.1 mg	Japan 8EG 8EG003	Male 66 3	血液およびリンパ系障害	発熱性好中球減少症 (Febrile neutropenia)	6 7	Severe Serious Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved
S-297995 0.2 mg	Japan 8CJ 8CJ002	Male 66 14	精神障害	譫妄 (Delirium)	17 6	Severe Serious Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved
S-297995 0.2 mg	Japan 8DD 8DD005	Female 35 14	感染症および寄生虫症	肺炎 (secondary obstructive pneumonia)	15 10	Moderate Serious Not related	Not applicable Yes Recovering/resolving
			一般・全身障害および投与部位の状態	発熱 (pyrexia)	31 11	Moderate Serious Not related	Not applicable Yes Recovering/resolving
S-297995 0.2 mg	Japan 8FA 8FA001	Male 62 14	血液およびリンパ系障害	特発性血小板減少性紫斑病 (Idiopathic thrombocytopenic purpura)	16 43	Severe Serious Not related	Not applicable Yes Recovering/resolving
S-297995 0.2 mg	Japan 8FH 8FH002	Female 56 14	呼吸器，胸郭および縦隔障害	間質性肺疾患 (interstitial pneumonia)	29 29	Moderate Serious Not related	Not applicable Yes Recovering/resolving
S-297995 0.4 mg	Japan 8CF 8CF005	Female 52 4	血管障害	大静脈血栓症 (Exacerbation of thrombosis of the inferior vena cava)	17 13	Severe Serious Not related	Not applicable Yes Recovering/resolving
S-297995 0.4 mg	Japan 8CV 8CV001	Female 63 14	胃腸障害	イレウス (small intestine ileus)	34 11	Severe Serious Not related	Not applicable Yes Recovering/resolving
S-297995 0.4 mg	Japan 8DC 8DC002	Male 46 13	良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	胆管癌 (progression of cholangiocarcinoma)	14 1 +	Severe Serious Not related	Drug withdrawn Yes Fatal
S-297995 0.4 mg	Japan 8DG 8DG001	Male 61 10	感染症および寄生虫症	肺炎 (pneumonia)	6 16 +	Severe Serious Not related	Dose not changed Yes Not recovered/not resolved
			良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	肺の悪性新生物 (Lung cancer progression)	21 1 +	Severe Serious Not related	Not applicable No Fatal

Group [a]	Region / Study Center / Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (days)	System Organ Class	Preferred Term (Reported Term)	Timing of Onset [b] / Duration [c]	Severity / Seriousness / Causality	Action Taken [d] / Other Action Taken [e] / Outcome
S-297995 0.4 mg	Japan 8ED 8ED001	Female 52 14	血液およびリンパ系障害	貧血 (Anemia aggravated)	8 36 +	Severe Serious Not related	Dose not changed Yes Not recovered/not resolved
S-297995 0.4 mg	Japan 8FH 8FH008	Male 66 14	肝胆道系障害	胆汁うっ滞性黄疸 (obstructive jaundice)	29 15	Severe Serious Not related	Not applicable Yes Recovering/resolving
S-297995 0.4 mg	Korea 8KS 8KS005	Male 69 14	一般・全身障害および投与部位の状態	無力症 (general weakness)	8 15	Moderate Serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
Placebo	Japan 8CP 8CP004	Female 70 5	良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	肺の悪性新生物 (lung cancer aggravated)	10 1 +	Severe Serious Not related	Not applicable No Fatal
Placebo	Japan 8DC 8DC003	Female 55 14	皮膚および皮下組織障害	中毒性皮疹 (Toxicoderma)	29 21	Moderate Serious Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved
Placebo	Japan 8DD 8DD011	Female 50 14	良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	乳癌 (aggravation of primary disease)	25 1 +	Severe Serious Not related	Not applicable Yes Fatal
Placebo	Japan 8DY 8DY002	Female 61 14	良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	乳癌 (worsening of primary disease)	32 1 +	Severe Serious Not related	Not applicable Yes Fatal
Placebo	Japan 8EE 8EE002	Male 73 14	血液およびリンパ系障害	発熱性好中球減少症 (Febrile Neutropenia)	21 22	Moderate Serious Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved
Placebo	Japan 8HJ 8HJ003	Male 81 14	胃腸障害	イレウス (ileus)	21 13	Severe Serious Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved
			感染症および寄生虫症	肺炎 (pneumonia)	22 3	Moderate Serious Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved

a Group = Randomized Treatment.
b Timing of Onset = (Date of onset) - (Date of initial dose of randomized drug) +1.
c Duration = (Date of outcome) - (Date of onset) +1. Plus sign shows that the adverse event did not recover and was not recovering until the day of outcome assessment.
d Action Taken = Action taken with study drug.
e Other Action Taken = Action taken with other than study drug.
MedDRA Version 15.1.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01，Table 12-10，Table 12-11]

(3) 重要な有害事象

高度な有害事象，治験薬の投与中止の原因と考えられた有害事象を，重要な有害事象とした(ただし，重篤な有害事象は除く)．治験薬投与後のすべての重要な有害事象を表 2.7.6.12-40 に

示す．重要な有害事象は，naldemedine 投与群全体で 23 例に発現し，0.1 mg 群で 6 例，0.2 mg 群で 8 例，0.4 mg 群で 9 例であった．治験薬投与中に発現した有害事象は，ほとんどが軽度又は中等度であった．最も多く認められた高度な有害事象は白血球数減少であり，naldemedine 投与群全体で 5 例であった．

表 2.7.6.12-40　治験薬投与後のすべての重要な有害事象一覧

Group [a]	Region / Study Center / Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (days)	System Organ Class	Preferred Term (Reported Term)	Timing of Onset [b] / Duration [c]	Severity / Seriousness / Causality	Action Taken [d] / Other Action Taken [e] / Outcome
S-297995 0.1 mg	Japan 8DC 8DC006	Female 59 14	臨床検査	白血球数減少 (WBC decreased)	9 8	Severe Not serious Not related	Dose not changed No Recovered/resolved
S-297995 0.1 mg	Japan 8EB 8EB001	Female 45 14	臨床検査	赤血球数減少 (RBC decreased)	8 37 +	Severe Not serious Not related	Dose not changed No Not recovered/not resolved
S-297995 0.1 mg	Japan 8EF 8EF002	Male 65 14	臨床検査	白血球数減少 (WBC decreased)	8 8	Severe Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
S-297995 0.1 mg	Japan 8EG 8EG003	Male 66 3	胃腸障害	腹痛 (Abdominal pain)	1 4	Mild Not serious Definitely related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
			胃腸障害	下痢 (Diarrhea)	1 4	Moderate Not serious Definitely related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
S-297995 0.1 mg	Japan 8EJ 8EJ002	Male 62 11	胃腸障害	下痢 (diarrhea)	9 5	Moderate Not serious Possibly related	Drug withdrawn Yes Recovering/resolving
S-297995 0.1 mg	Japan 8EK 8EK006	Male 63 14	臨床検査	血中尿素増加 (elevation of BUN)	8 8	Severe Not serious Definitely related	Dose not changed No Recovered/resolved
S-297995 0.2 mg	Japan 8DB 8DB002	Male 64 14	血管障害	高血圧 (hypertension aggravated)	15 36 +	Severe Not serious Not related	Not applicable No Not recovered/not resolved
S-297995 0.2 mg	Japan 8DL 8DL003	Male 77 14	血液およびリンパ系障害	貧血 (Anemia aggravated)	5 11	Severe Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
S-297995 0.2 mg	Japan 8EJ 8EJ001	Male 62 4	胃腸障害	下痢 (diarrhea)	1 6	Moderate Not serious Definitely related	Drug withdrawn Yes Recovered/resolved
S-297995 0.2 mg	Japan 8EK 8EK022	Female 70 14	神経系障害	失神 (Transient syncope)	21 1	Severe Not serious Not related	Not applicable No Recovered/resolved

Group [a]	Region / Study Center/ Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (days)	System Organ Class	Preferred Term (Reported Term)	Timing of Onset [b] / Duration [c]	Severity / Seriousness/ Causality	Action Taken [d] / Other Action Taken [e] / Outcome
S-297995 0.2 mg	Japan 8ET 8ET003	Male 66 14	臨床検査	尿中ブドウ糖陽性 (urine sugar positive)	15 26	Severe Not serious Not related	Not applicable No Recovering/resolving
S-297995 0.2 mg	Japan 8FF 8FF003	Female 65 14	血液およびリンパ系障害	骨髄機能不全 (bone marrow suppression aggravated)	7 34	Severe Not serious Not related	Dose not changed No Recovered/resolved
S-297995 0.2 mg	Japan 8FH 8FH002	Female 56 14	臨床検査	尿中ブドウ糖陽性 (urinary gulcose positive)	8 50	Severe Not serious Not related	Dose not changed No Recovering/resolving
S-297995 0.2 mg	Japan 8HF 8HF003	Male 71 14	臨床検査	総蛋白減少 (Total Protein decreased)	8 25 +	Severe Not serious Not related	Dose not changed No Not recovered/not resolved
			臨床検査	血中アルカリホスファターゼ増加 (Alkaline phosphatase increased)	8 25 +	Severe Not serious Not related	Dose not changed No Not recovered/not resolved
			臨床検査	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 (γ-glutamyl transpeptidase increased)	15 18 +	Severe Not serious Not related	Not applicable No Not recovered/not resolved
S-297995 0.4 mg	Japan 8BA 8BA003	Female 78 14	血液およびリンパ系障害	骨髄機能不全 (myelosuppression)	15 22	Severe Not serious Not related	Not applicable No Recovering/resolving
S-297995 0.4 mg	Japan 8CF 8CF005	Female 52 4	胃腸障害	嘔吐 (Vomiting)	1 5	Severe Not serious Possibly related	Dose not changed No Recovered/resolved
S-297995 0.4 mg	Japan 8CS 8CS001	Female 62 1	胃腸障害	腹痛 (abdominal pain)	1 3	Mild Not serious Possibly related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
			胃腸障害	下痢 (Diarrhea)	1 2	Severe Not serious Possibly related	Drug withdrawn Yes Recovered/resolved
			代謝および栄養障害	食欲減退 (anorexia)	16 16	Severe Not serious Not related	Not applicable Yes Recovering/resolving
S-297995 0.4 mg	Japan 8CV 8CV001	Female 63 14	臨床検査	白血球数減少 (WBC decreased)	16 30	Severe Not serious Not related	Not applicable No Recovered/resolved
S-297995 0.4 mg	Japan 8DC 8DC009	Male 71 14	臨床検査	白血球数減少 (WBC decreased)	8 8	Severe Not serious Not related	Dose not changed No Recovered/resolved

Group [a]	Region / Study Center/ Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (days)	System Organ Class	Preferred Term (Reported Term)	Timing of Onset [b] / Duration [c]	Severity / Seriousness/ Causality	Action Taken [d] / Other Action Taken [e] / Outcome
S-297995 0.4 mg	Japan 8DG 8DG001	Male 61 10	胃腸障害	下痢 (diarrhea)	9 3	Mild Not serious Probably related	Drug withdrawn Yes Recovered/resolved
S-297995 0.4 mg	Japan 8ED 8ED001	Female 52 14	臨床検査	白血球数減少 (WBC count decreased)	8 8	Severe Not serious Not related	Dose not changed No Recovered/resolved
S-297995 0.4 mg	Japan 8EK 8EK023	Male 56 14	胃腸障害	下痢 (Diarrhea)	22 3	Severe Not serious Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved
			血液およびリンパ系障害	好中球減少症 (Neutropenia)	23 15	Severe Not serious Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved
S-297995 0.4 mg	Japan 8HB 8HB002	Female 45 1	胃腸障害	下痢 (diarrhea)	1 1	Moderate Not serious Probably related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
Placebo	Japan 8BJ 8BJ002	Male 69 14	臨床検査	血中尿素増加 (Blood urea nitrogen increased)	9 29	Severe Not serious Not related	Dose not changed No Recovering/resolving
			臨床検査	総蛋白減少 (Total protein decreased)	9 29 +	Severe Not serious Not related	Dose not changed No Not recovered/not resolved
Placebo	Japan 8CN 8CN003	Male 67 14	臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (ALT increased)	15 21	Severe Not serious Not related	Not applicable No Recovered/resolved
Placebo	Japan 8DD 8DD003	Female 47 14	臨床検査	血中トリグリセリド増加 (increase of TG)	8 32	Severe Not serious Not related	Dose not changed No Recovered/resolved
Placebo	Japan 8DM 8DM004	Male 66 14	臨床検査	白血球数減少 (WBC decreased)	15 22	Severe Not serious Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved
Placebo	Japan 8DR 8DR003	Female 48 8	血液およびリンパ系障害	貧血 (Anemia aggravated)	8 30	Severe Not serious Possibly related	Not applicable Yes Recovered/resolved
Placebo	Japan 8EG 8EG002	Male 63 14	臨床検査	血中アルカリホスファターゼ増加 (ALP increased)	8 31 +	Severe Not serious Not related	Dose not changed No Not recovered/not resolved
Placebo	Japan 8EK 8EK001	Male 69 14	代謝および栄養障害	食欲減退 (anorexia)	14 23 +	Severe Not serious Not related	Not applicable Yes Not recovered/not resolved
Placebo	Japan 8EK 8EK025	Male 77 14	代謝および栄養障害	食欲減退 (anorexia)	3 18	Severe Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovering/resolving
Placebo	Japan 8ET 8ET004	Male 78 9	一般・全身障害および投与部位の状態	歩行障害 (aggravation of wamble)	8 16	Moderate Not serious Not related	Drug withdrawn No Recovered/resolved

Group [a]	Region / Study Center/ Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (days)	System Organ Class	Preferred Term (Reported Term)	Timing of Onset [b] / Duration [c]	Severity / Seriousness/ Causality	Action Taken [d] / Other Action Taken [e] / Outcome
			臨床検査	ヘモグロビン減少 (Hb decreased)	9 22	Severe Not serious Not related	Dose not changed No Recovered/resolved
			臨床検査	白血球数減少 (WBC decreased)	9 22	Severe Not serious Not related	Dose not changed No Recovered/resolved
Placebo	Japan 8FJ 8FJ001	Female 74 14	臨床検査	好中球数減少 (neutrophil count decreased)	8 27	Severe Not serious Not related	Dose not changed No Recovered/resolved

[a] Group = Randomized Treatment.
[b] Timing of Onset = (Date of onset) - (Date of initial dose of randomized drug) +1.
[c] Duration = (Date of outcome) - (Date of onset) +1.　Plus sign shows that the adverse event did not recover and was not recovering until the day of outcome assessment.
[d] Action Taken = Action taken with study drug.
[e] Other Action Taken = Action taken with other than study drug.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01，Listing 16.3-1.4.2]

(4)　COWS スコア

本剤投与開始後に COWS 合計スコアが 5 以上となった被験者のスコアの推移を表 2.7.6.12-41 に示す.

各測定時点での COWS 合計スコアの平均値は，治験薬投与前後での変動が小さく，各群とも臨床的に意義のある差は認められなかった.

治療期中に COWS 合計スコアが軽度上昇 (5～12) となった患者は 13 例 (naldemedine 投与群全体で 11 例，プラセボ群で 2 例) 認められた．一方，6 例の患者 (naldemedine 投与群全体で 4 例，プラセボ群で 2 例) ではベースラインの COWS 合計スコアが 5 以上であり，投与後 5 未満となった．COWS 合計スコアが中等度 (13 以上) となった患者はいなかった.

表 2.7.6.12-41　本剤投与開始後に COWS 合計スコアが 5 以上を示した被験者のスコアの推移

Group	Region	Patient ID	Time Point	Each Item of COWS											Total COWS Score	
				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Value	Change from Baseline
S-297995 0.1 mg	Japan	8CR002	Baseline	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	---
			Visit 2 (post dose)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1
			Visit 3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1
			Visit 4	1	0	5	1	0	0	0	0	0	0	0	7	6
S-297995 0.2 mg	Japan	8CU001	Baseline	1	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	4	---
			Visit 2 (post dose)	1	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0
			Visit 3	1	0	1	0	1	2	1	0	0	1	0	7	3
			Visit 4	0	0	1	0	1	2	0	0	0	0	0	4	0
S-297995 0.2 mg	Japan	8DN003	Baseline	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	---
			Visit 2 (post dose)	2	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	4	2
			Visit 3	2	0	0	0	1	0	0	2	0	0	0	5	3
			Visit 4	2	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	4	2
S-297995	Japan	8FG004	Baseline	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	---

0.2 mg			Visit 2 (post dose)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			Early Termination	4	4	0	0	0	0	0	1	0	0	0	9	9
S-297995	Japan	8AB002	Baseline	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	---
0.4 mg			Visit 2 (post dose)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
			Visit 3	0	2	0	0	0	0	0	1	0	0	0	3	3
			Visit 4	1	2	1	0	0	0	0	0	0	1	0	5	5
S-297995	Japan	8DE002	Baseline	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	---
0.4 mg			Visit 2 (post dose)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			Visit 3	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	5
			Visit 4	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	5
S-297995	Japan	8DN005	Baseline	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	---
0.4 mg			Visit 2 (post dose)	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	0
			Visit 3	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	3
			Visit 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-2
S-297995	Japan	8DW004	Baseline	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	---
0.4 mg			Visit 2 (post dose)	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	3	1
			Visit 3	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	3
			Early Termination	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	3	1
S-297995	Japan	8DX006	Baseline	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	---
0.4 mg			Visit 2 (post dose)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
			Visit 3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
			Visit 4	1	1	0	0	1	0	2	0	0	0	0	5	4
S-297995	Japan	8ED001	Baseline	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	---
0.4 mg			Visit 2 (post dose)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-2
			Visit 3	1	0	0	0	1	2	2	0	0	0	0	6	4
			Visit 4	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	3	1
S-297995	Japan	8HC002	Baseline	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	---
0.4 mg			Visit 2 (post dose)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1
			Visit 3	0	0	0	1	2	2	0	0	0	1	0	6	5
			Visit 4	0	0	0	0	1	1	2	0	0	0	0	4	3
Placebo	Japan	8AA002	Baseline	1	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	3	---
			Visit 2 (post dose)	1	0	0	0	0	1	0	2	0	0	0	4	1
			Visit 3	1	1	0	0	0	1	1	2	0	0	0	6	3
			Visit 4	2	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	4	1
Placebo	Japan	8DR003	Baseline	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	---
			Visit 2 (post dose)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	-1
			Early Termination	1	1	0	0	2	0	2	0	0	0	0	6	4

Time Point: Baseline = before administration on Day 1, Visit 2 (post dose) = 1 hour after administration on Day 1.
1, Resting Pulse Rate (0 = pulse rate 80 or below, 1 = pulse rate 81-100, 2 = pulse rate 101-120, 4 = pulse rate greater than 120); 2, Sweating (0 = no report of chills or flushing, 1 = subjective report of chills or flushing, 2 = flushed or observable moistness on face, 3 = beads of sweat on brow or face, 4 = sweat streaming off face); 3, Restlessness (0 = able to sit still, 1 = reports difficulty sitting still, but is able to do so, 3 = frequent shifting or extraneous movements of legs/arms, 5 = Unable to sit still for more than a few seconds); 4, Pupil Size (0 = pupils pinned or normal size for room light, 1 = pupils possibly larger than normal for room light, 2 = pupils moderately dilated, 5 = pupils so dilated that only the rim of the iris is visible); 5, Bone or Joint aches (0 = not present, 1 = mild diffuse discomfort, 2 = patient reports severe diffuse aching of joints/ muscles, 4 = patient is rubbing joints or muscles and is unable to sit still because of discomfort); 6, Runny Nose or Tearing (0 = not present, 1 = nasal stuffiness or unusually moist eyes, 2 = nose running or tearing, 4 = nose constantly running or tears streaming down cheeks); 7, GI Upset (0 = no GI symptoms, 1 = stomach cramps, 2 = nausea or loose stool, 3 = vomiting or diarrhea, 5 = Multiple episodes of diarrhea or vomiting); 8, Tremor (0 = No tremor, 1 = tremor can be felt, but not observed, 2 = slight tremor observable, 4 = gross tremor or muscle twitching);
9, Yawning (0 = no yawning, 1 = yawning once or twice during assessment, 2 = yawning three or more times during assessment, 4 = yawning several times/minute); 10, Anxiety or Irritability (0 = none, 1 = patient reports increasing irritability or anxiousness, 2 = patient obviously irritable anxious, 4 = patient so irritable or anxious that participation in the assessment is difficult); 11, Gooseflesh Skin (0 = skin is smooth, 3 = piloerrection of skin can be felt or hairs standing up on arms, 5 = prominent piloerrection).

[出典：添付資料 5.3.5.1-01，Table 12-19]

(5) NRS スコア

各測定時点での NRS スコアの平均値は，各群とも治療期を通じて変化が小さかった.

(6) 定時オピオイドの投与量

各観測時点での定時投与オピオイド (モルヒネ換算値) の投与量の平均値は, 治験薬投与前後での変動が小さく，各群とも臨床的に意義のある差は認められなかった.

(7) 臨床検査

臨床検査及び内分泌学パラメータの変化に，投与群間で臨床的に明らかな違いは認められなかった．血中プロラクチン上昇に関連する有害事象は報告されなかったが，ベースラインが基準値範囲内で治験終了時に基準値上限を上回っていた症例が 20 例認められた (3 例が 0.1 mg 群, 3 例が 0.2 mg 群，8 例が 0.4 mg 群，6 例がプラセボ群であった)．治験終了時に基準値上限の 2 倍以上に上昇した症例が naldemedine 投与群全体で女性 1 例に認められた (128 ng/mL．女性の基準値上限は 30.5 ng/mL)．一方，ベースラインで基準値上限を上回っていたが，治験終了時に基準値内に低下した症例が 15 例認められた (7 例が 0.1 mg 群，3 例が 0.2 mg 群，3 例が 0.4 mg 群，2 例がプラセボ群であった)．肝機能検査値について，ALT が基準値上限の 3 倍超かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超に該当する症例はみられなかった.

(8) バイタルサイン及び心電図

バイタルサインの推移は投与群間でほぼ同様であった．心電図異常に関する有害事象として，0.4 mg 群の 1 例 (被験者 ID：8EK010) に心室性期外収縮が，プラセボ群の 1 例 (被験者 ID：8HJ003) に心電図 QT 延長が認められた．心室性期外収縮は軽度であり，治験薬との因果関係はおそらく関連ありと治験責任 (分担) 医師により判断された．また，治験責任 (分担) 医師により，本事象は不可逆的であり，回復の見込みがなく，追跡は不要と判断されたため，未回復のまま追跡を終了した．心電図 QT 延長は軽度で回復し，治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと治験責任 (分担) 医師により判断された.

2.7.6.12.3 結論

OIC を有する日本人及び韓国人のがん患者を対象として，naldemedine を 1 日 1 回 14 日間投与したときの有効性及び安全性を評価した.

主要評価項目とした SBM のベースラインからの変化量，主な副次評価項目である SBM レスポンダー率ともに，プラセボ群と比較して，naldemedine のいずれの投与群 (0.1 mg, 0.2 mg, 0.4 mg) でも有意な改善が認められた．また，その他の副次評価項目でも 0.2 mg 及び 0.4 mg 群でプラセボ群に対して有意な効果が認められたが，0.1 mg 群では一部の評価項目でプラセボ群に対して有意差は認められなかった.

有害事象の発現率は，naldemedine の 0.4 mg 群で高い傾向が認められた．主な治験薬投与中の有害事象は胃腸障害であったが，いずれの事象もほとんどが軽度かつ一過性であった．0.2 mg 群では，胃腸障害が 46.6% (27/58 例) で発現し，プラセボ群の 30.4% (17/56 例) と比較して若干

高い傾向が認められたが，中等度と判断された下痢及び上腹部痛の各 1 例を除き，すべて軽度であった．また，0.4 mg 群の胃腸障害の有害事象の発現率は 53.6% (30/56 例) と，高い傾向がみられた．COWS スコア，NRS スコア及びオピオイドの投与量のいずれの評価指標も，naldemedine の 3 用量群とプラセボ群との間に臨床的に意義のある差はみられなかった．

Naldemedine 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．

以上の結果から，naldemedine の 0.2 mg が以降の検証試験で用いる適切な用量であると考えられた．

2.7.6.12.4 付録

表 2.7.6.12-42 治験薬投与開始後の有害事象

System Organ Class - Preferred Term	Placebo N=56	S-297995 0.1 mg N=56	S-297995 0.2 mg N=58	S-297995 0.4 mg N=56	S-297995 Total N=170
Patients with any AEs	42 (137) 75.0	46 (109) 82.1	49 (166) 84.5	47 (154) 83.9	142 (429) 83.5
感染症および寄生虫症	6 (6) 10.7	2 (2) 3.6	6 (6) 10.3	6 (7) 10.7	14 (15) 8.2
- 鼻咽頭炎	2 (2) 3.6	0	3 (3) 5.2	2 (2) 3.6	5 (5) 2.9
- 肺炎	1 (1) 1.8	0	1 (1) 1.7	1 (1) 1.8	2 (2) 1.2
- 上気道感染	0	0	1 (1) 1.7	1 (1) 1.8	2 (2) 1.2
- 尿路感染	0	1 (1) 1.8	1 (1) 1.7	0	2 (2) 1.2
- 気管支炎	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- 蜂巣炎	0	1 (1) 1.8	0	0	1 (1) 0.6
- 歯肉炎	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- 膿炎	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- 膀胱炎	1 (1) 1.8	0	0	0	0
- 帯状疱疹	1 (1) 1.8	0	0	0	0
- 口腔カンジダ症	1 (1) 1.8	0	0	0	0
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (3) 5.4	2 (2) 3.6	0	2 (2) 3.6	4 (4) 2.4
- 肺の悪性新生物	1 (1) 1.8	1 (1) 1.8	0	1 (1) 1.8	2 (2) 1.2
- 胆管癌	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- 遠隔転移を伴う小細胞肺癌	0	1 (1) 1.8	0	0	1 (1) 0.6
- 乳癌	2 (2) 3.6	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	6 (6) 10.7	6 (6) 10.7	4 (5) 6.9	7 (7) 12.5	17 (18) 10.0
- 貧血	3 (3) 5.4	2 (2) 3.6	1 (1) 1.7	2 (2) 3.6	5 (5) 2.9
- 骨髄機能不全	2 (2) 3.6	0	2 (2) 3.4	3 (3) 5.4	5 (5) 2.9
- 好中球減少症	0	0	1 (1) 1.7	1 (1) 1.8	2 (2) 1.2
- 赤血球減少症	0	1 (1) 1.8	0	0	1 (1) 0.6
- 発熱性好中球減少症	1 (1) 1.8	1 (1) 1.8	0	0	1 (1) 0.6
- 特発性血小板減少性紫斑病	0	0	1 (1) 1.7	0	1 (1) 0.6
- 鉄欠乏性貧血	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- 白血球減少症	0	1 (1) 1.8	0	0	1 (1) 0.6
- 腎性貧血	0	1 (1) 1.8	0	0	1 (1) 0.6
内分泌障害	0	0	1 (2) 1.7	0	1 (2) 0.6
- 甲状腺機能亢進症	0	0	1 (1) 1.7	0	1 (1) 0.6
- 甲状腺機能低下症	0	0	1 (1) 1.7	0	1 (1) 0.6
代謝および栄養障害	3 (3) 5.4	5 (5) 8.9	8 (10) 13.8	8 (8) 14.3	21 (23) 12.4
- 食欲減退	2 (2) 3.6	3 (3) 5.4	6 (7) 10.3	6 (6) 10.7	15 (16) 8.8
- 低血糖症	0	0	0	2 (2) 3.6	2 (2) 1.2
- 高コレステロール血症	0	1 (1) 1.8	0	0	1 (1) 0.6
- 高カリウム血症	0	0	1 (1) 1.7	0	1 (1) 0.6
- 高トリグリセリド血症	0	0	1 (1) 1.7	0	1 (1) 0.6
- 低カルシウム血症	0	0	1 (1) 1.7	0	1 (1) 0.6
- 栄養障害	0	1 (1) 1.8	0	0	1 (1) 0.6
- 低蛋白血症	1 (1) 1.8	0	0	0	0
精神障害	1 (4) 1.8	4 (4) 7.1	3 (3) 5.2	1 (1) 1.8	8 (8) 4.7
- 不安	0	2 (2) 3.6	1 (1) 1.7	1 (1) 1.8	4 (4) 2.4
- 譫妄	0	1 (1) 1.8	2 (2) 3.4	0	3 (3) 1.8
- 不眠症	0	1 (1) 1.8	0	0	1 (1) 0.6
- 落ち着きのなさ	1 (4) 1.8	0	0	0	0
神経系障害	7 (10) 12.5	2 (2) 3.6	8 (8) 13.8	6 (7) 10.7	16 (17) 9.4
- 傾眠	2 (2) 3.6	1 (1) 1.8	3 (3) 5.2	0	4 (4) 2.4
- 頭痛	0	1 (1) 1.8	1 (1) 1.7	1 (1) 1.8	3 (3) 1.8

System Organ Class - Preferred Term	Placebo N=56	S-297995 0.1 mg N=56	S-297995 0.2 mg N=58	S-297995 0.4 mg N=56	S-297995 Total N=170
- 浮動性めまい	3 (3) 5.4	0	0	2 (2) 3.6	2 (2) 1.2
- 感覚鈍麻	1 (1) 1.8	0	0	2 (2) 3.6	2 (2) 1.2
- 意識レベルの低下	1 (1) 1.8	0	1 (1) 1.7	0	1 (1) 0.6
- 体位性めまい	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- 末梢性ニューロパチー	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- 錯感覚	0	0	1 (1) 1.7	0	1 (1) 0.6
- 失神	0	0	1 (1) 1.7	0	1 (1) 0.6
- 振戦	0	0	1 (1) 1.7	0	1 (1) 0.6
- 味覚消失	1 (1) 1.8	0	0	0	0
- 味覚異常	1 (1) 1.8	0	0	0	0
- 感覚障害	1 (1) 1.8	0	0	0	0
眼障害	1 (1) 1.8	0	0	3 (3) 5.4	3 (3) 1.8
- 白内障	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- 眼乾燥	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- 眼瞼浮腫	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- 流涙増加	1 (1) 1.8	0	0	0	0
耳および迷路障害	1 (1) 1.8	0	1 (1) 1.7	0	1 (1) 0.6
- 回転性めまい	1 (1) 1.8	0	1 (1) 1.7	0	1 (1) 0.6
心臓障害	1 (1) 1.8	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- 心室性期外収縮	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- チアノーゼ	1 (1) 1.8	0	0	0	0
血管障害	1 (1) 1.8	3 (3) 5.4	4 (5) 6.9	3 (4) 5.4	10 (12) 5.9
- 高血圧	0	1 (1) 1.8	3 (4) 5.2	0	4 (5) 2.4
- 血管痛	0	0	1 (1) 1.7	1 (1) 1.8	2 (2) 1.2
- 潮紅	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- 起立性低血圧	0	1 (1) 1.8	0	0	1 (1) 0.6
- 大静脈血栓症	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- 鎖骨下静脈血栓症	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- 出血性ショック	0	1 (1) 1.8	0	0	1 (1) 0.6
- 低血圧	1 (1) 1.8	0	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (1) 1.8	2 (3) 3.6	3 (4) 5.2	5 (6) 8.9	10 (13) 5.9
- 呼吸困難	0	1 (1) 1.8	1 (1) 1.7	2 (3) 3.6	4 (5) 2.4
- 鼻出血	0	1 (2) 1.8	0	2 (2) 3.6	3 (4) 1.8
- 喀血	0	0	1 (1) 1.7	0	1 (1) 0.6
- 間質性肺疾患	0	0	1 (1) 1.7	0	1 (1) 0.6
- 胸水	0	0	1 (1) 1.7	0	1 (1) 0.6
- 上気道の炎症	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- 鼻漏	1 (1) 1.8	0	0	0	0
胃腸障害	23 (35) 41.1	24 (42) 42.9	31 (45) 53.4	33 (63) 58.9	88 (150) 51.8
- 下痢	17 (23) 30.4	16 (22) 28.6	26 (30) 44.8	32 (46) 57.1	74 (98) 43.5
- 悪心	5 (7) 8.9	5 (5) 8.9	4 (4) 6.9	3 (3) 5.4	12 (12) 7.1
- 嘔吐	0	5 (5) 8.9	2 (3) 3.4	3 (4) 5.4	10 (12) 5.9
- 腹痛	0	2 (3) 3.6	3 (3) 5.2	3 (3) 5.4	8 (9) 4.7
- 上腹部痛	1 (1) 1.8	0	3 (3) 5.2	0	3 (3) 1.8
- 痔核	0	2 (2) 3.6	0	0	2 (2) 1.2
- 口内炎	1 (1) 1.8	1 (1) 1.8	0	1 (1) 1.8	2 (2) 1.2
- 歯痛	0	0	1 (1) 1.7	1 (1) 1.8	2 (2) 1.2
- 腹部不快感	1 (1) 1.8	1 (1) 1.8	0	0	1 (1) 0.6
- 腹部膨満	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- 腹水	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- 口内乾燥	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- 嚥下障害	0	1 (1) 1.8	0	0	1 (1) 0.6
- 腸炎	0	0	1 (1) 1.7	0	1 (1) 0.6
- 胃炎	0	1 (1) 1.8	0	0	1 (1) 0.6

System Organ Class - Preferred Term	Placebo N=56	S-297995 0.1 mg N=56	S-297995 0.2 mg N=58	S-297995 0.4 mg N=56	S-297995 Total N=170
- 胃腸出血	0	1 (1) 1.8	0	0	1 (1) 0.6
- イレウス	1 (1) 1.8	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- 肛門周囲痛	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- 口腔内出血	1 (1) 1.8	0	0	0	0
肝胆道系障害	1 (1) 1.8	1 (1) 1.8	0	1 (1) 1.8	2 (2) 1.2
- 肝機能異常	1 (1) 1.8	1 (1) 1.8	0	0	1 (1) 0.6
- 胆汁うっ滞性黄疸	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
皮膚および皮下組織障害	8 (9) 14.3	2 (2) 3.6	6 (9) 10.3	6 (9) 10.7	14 (20) 8.2
- 発疹	2 (2) 3.6	1 (1) 1.8	2 (4) 3.4	2 (2) 3.6	5 (7) 2.9
- 紅斑	0	0	1 (2) 1.7	1 (1) 1.8	2 (3) 1.2
- そう痒症	1 (1) 1.8	0	1 (1) 1.7	1 (1) 1.8	2 (2) 1.2
- 脱毛症	0	0	1 (1) 1.7	0	1 (1) 0.6
- 皮膚乾燥	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- 多汗症	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- 嵌入爪	0	1 (1) 1.8	0	0	1 (1) 0.6
- 爪の障害	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- 手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- そう痒性皮疹	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- 蕁麻疹	0	0	1 (1) 1.7	0	1 (1) 0.6
- 薬疹	1 (1) 1.8	0	0	0	0
- 皮膚障害	1 (1) 1.8	0	0	0	0
- 顔面腫脹	1 (1) 1.8	0	0	0	0
- 爪破損	1 (1) 1.8	0	0	0	0
- 爪甲脱落症	1 (1) 1.8	0	0	0	0
- 中毒性皮疹	1 (1) 1.8	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (1) 1.7	1 (1) 1.8	2 (2) 1.2
- 背部痛	0	0	1 (1) 1.7	0	1 (1) 0.6
- 筋骨格痛	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
腎および尿路障害	3 (3) 5.4	0	1 (1) 1.7	0	1 (1) 0.6
- 蛋白尿	1 (1) 1.8	0	1 (1) 1.7	0	1 (1) 0.6
- 排尿困難	1 (1) 1.8	0	0	0	0
- 腎機能障害	1 (1) 1.8	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- 良性前立腺肥大症	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (5) 7.1	3 (4) 5.4	10 (12) 17.2	11 (14) 19.6	24 (30) 14.1
- 疲労	1 (1) 1.8	0	2 (2) 3.4	2 (2) 3.6	4 (4) 2.4
- 倦怠感	1 (2) 1.8	1 (1) 1.8	3 (3) 5.2	0	4 (4) 2.4
- 末梢性浮腫	0	1 (1) 1.8	1 (1) 1.7	2 (2) 3.6	4 (4) 2.4
- 発熱	0	1 (1) 1.8	2 (2) 3.4	1 (1) 1.8	4 (4) 2.4
- 無力症	0	0	1 (1) 1.7	2 (4) 3.6	3 (5) 1.8
- カテーテル留置部位関連反応	0	0	1 (1) 1.7	0	1 (1) 0.6
- 悪寒	0	0	1 (1) 1.7	0	1 (1) 0.6
- 異常感	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- 熱感	0	1 (1) 1.8	0	0	1 (1) 0.6
- 注射部位びらん	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- 易刺激性	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- 浮腫	1 (1) 1.8	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- 口渇	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- 注入部位出血	0	0	1 (1) 1.7	0	1 (1) 0.6
- 歩行障害	1 (1) 1.8	0	0	0	0
臨床検査	23 (43) 41.1	23 (33) 41.1	23 (53) 39.7	13 (17) 23.2	59 (103) 34.7
- 白血球数減少	8 (8) 14.3	2 (2) 3.6	6 (6) 10.3	5 (5) 8.9	13 (13) 7.6

System Organ Class - Preferred Term	Placebo N=56	S-297995 0.1 mg N=56	S-297995 0.2 mg N=58	S-297995 0.4 mg N=56	S-297995 Total N=170
- 尿中蛋白陽性	1 (1) 1.8	8 (8) 14.3	4 (4) 6.9	0	12 (12) 7.1
- 総蛋白減少	2 (2) 3.6	3 (3) 5.4	6 (6) 10.3	2 (2) 3.6	11 (11) 6.5
- 血中尿素増加	1 (1) 1.8	2 (2) 3.6	5 (5) 8.6	0	7 (7) 4.1
- 尿中ブドウ糖陽性	1 (1) 1.8	2 (2) 3.6	2 (2) 3.4	1 (1) 1.8	5 (5) 2.9
- 赤血球数減少	0	3 (3) 5.4	2 (2) 3.4	0	5 (5) 2.9
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1) 1.8	0	4 (4) 6.9	0	4 (4) 2.4
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1) 1.8	0	4 (4) 6.9	0	4 (4) 2.4
- 血圧上昇	0	3 (3) 5.4	0	1 (1) 1.8	4 (4) 2.4
- 血小板数減少	1 (1) 1.8	2 (2) 3.6	1 (1) 1.7	1 (1) 1.8	4 (4) 2.4
- 血中アルカリホスファターゼ増加	4 (4) 7.1	0	4 (4) 6.9	0	4 (4) 2.4
- 血中アルブミン減少	2 (2) 3.6	1 (1) 1.8	2 (2) 3.4	0	3 (3) 1.8
- γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (4) 7.1	0	3 (3) 5.2	0	3 (3) 1.8
- ヘモグロビン減少	3 (3) 5.4	1 (1) 1.8	2 (2) 3.4	0	3 (3) 1.8
- 血中クレアチニン増加	1 (1) 1.8	0	1 (1) 1.7	1 (1) 1.8	2 (2) 1.2
- 血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1) 1.8	0	2 (2) 3.4	0	2 (2) 1.2
- 血中カリウム増加	0	1 (1) 1.8	0	1 (1) 1.8	2 (2) 1.2
- 血中トリグリセリド増加	2 (2) 3.6	1 (1) 1.8	0	1 (1) 1.8	2 (2) 1.2
- ヘマトクリット減少	3 (3) 5.4	1 (1) 1.8	1 (1) 1.7	0	2 (2) 1.2
- 尿中窒素増加	0	0	1 (1) 1.7	1 (1) 1.8	2 (2) 1.2
- 血液学的検査異常	0	2 (2) 3.6	0	0	2 (2) 1.2
- 尿中ウロビリノーゲン増加	1 (1) 1.8	0	1 (1) 1.7	1 (1) 1.8	2 (2) 1.2
- 血中ナトリウム減少	0	0	1 (1) 1.7	0	1 (1) 0.6
- C－反応性蛋白増加	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- 肝機能検査異常	0	1 (1) 1.8	0	0	1 (1) 0.6
- 体重減少	1 (1) 1.8	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- 白血球数増加	2 (2) 3.6	0	1 (1) 1.7	0	1 (1) 0.6
- 収縮期血圧上昇	1 (1) 1.8	0	0	0	0
- 心電図 QT 延長	1 (1) 1.8	0	0	0	0
- 好中球数減少	1 (1) 1.8	0	0	0	0
傷害，中毒および処置合併症	4 (4) 7.1	0	1 (1) 1.7	2 (2) 3.6	3 (3) 1.8
- 引っかき傷	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- 挫傷	2 (2) 3.6	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- 放射線皮膚損傷	0	0	1 (1) 1.7	0	1 (1) 0.6
- 裂傷	1 (1) 1.8	0	0	0	0
- 擦過傷	1 (1) 1.8	0	0	0	0

This table includes the number of Patients (the number of events) and percentage of Patients with AEs.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01，Table 14.3-1.2.1.1.1.3]

表 2.7.6.12-43 治験薬投与開始後の副作用

System Organ Class - Preferred Term	Placebo N=56	S-297995 0.1 mg N=56	S-297995 0.2 mg N=58	S-297995 0.4 mg N=56	S-297995 Total N=170
Patients with any ADRs	22 (36) 39.3	23 (38) 41.1	27 (47) 46.6	32 (60) 57.1	82 (145) 48.2
感染症および寄生虫症	1 (1) 1.8	0	0	0	0
- 膀胱炎	1 (1) 1.8	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (1) 1.8	1 (1) 1.8	0	0	1 (1) 0.6
- 白血球減少症	0	1 (1) 1.8	0	0	1 (1) 0.6
- 貧血	1 (1) 1.8	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	3 (3) 5.4	2 (2) 3.4	1 (1) 1.8	6 (6) 3.5
- 食欲減退	0	1 (1) 1.8	1 (1) 1.7	1 (1) 1.8	3 (3) 1.8
- 高コレステロール血症	0	1 (1) 1.8	0	0	1 (1) 0.6
- 高トリグリセリド血症	0	0	1 (1) 1.7	0	1 (1) 0.6
- 栄養障害	0	1 (1) 1.8	0	0	1 (1) 0.6
精神障害	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- 不安	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
神経系障害	0	0	0	1 (2) 1.8	1 (2) 0.6
- 浮動性めまい	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- 感覚鈍麻	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
眼障害	1 (1) 1.8	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- 眼乾燥	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- 流涙増加	1 (1) 1.8	0	0	0	0
心臓障害	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- 心室性期外収縮	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
血管障害	0	1 (1) 1.8	0	1 (1) 1.8	2 (2) 1.2
- 潮紅	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- 出血性ショック	0	1 (1) 1.8	0	0	1 (1) 0.6
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (1) 1.8	0	0	0	0
- 鼻漏	1 (1) 1.8	0	0	0	0
胃腸障害	15 (20) 26.8	15 (24) 26.8	24 (30) 41.4	28 (47) 50.0	67 (101) 39.4
- 下痢	13 (17) 23.2	14 (17) 25.0	21 (24) 36.2	28 (39) 50.0	63 (80) 37.1
- 腹痛	0	2 (3) 3.6	1 (1) 1.7	3 (3) 5.4	6 (7) 3.5
- 悪心	2 (2) 3.6	1 (1) 1.8	1 (1) 1.7	2 (2) 3.6	4 (4) 2.4
- 上腹部痛	0	0	3 (3) 5.2	0	3 (3) 1.8
- 嘔吐	0	0	1 (1) 1.7	2 (2) 3.6	3 (3) 1.8
- 腹部不快感	0	1 (1) 1.8	0	0	1 (1) 0.6
- 腹部膨満	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- 胃腸出血	0	1 (1) 1.8	0	0	1 (1) 0.6
- 痔核	0	1 (1) 1.8	0	0	1 (1) 0.6
- 口内炎	1 (1) 1.8	0	0	0	0
肝胆道系障害	1 (1) 1.8	1 (1) 1.8	0	0	1 (1) 0.6
- 肝機能異常	1 (1) 1.8	1 (1) 1.8	0	0	1 (1) 0.6
皮膚および皮下組織障害	2 (2) 3.6	0	1 (1) 1.7	3 (3) 5.4	4 (4) 2.4
- 皮膚乾燥	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- 多汗症	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- そう痒症	0	0	1 (1) 1.7	0	1 (1) 0.6
- 発疹	2 (2) 3.6	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
腎および尿路障害	2 (2) 3.6	0	1 (1) 1.7	0	1 (1) 0.6
- 蛋白尿	1 (1) 1.8	0	1 (1) 1.7	0	1 (1) 0.6
- 腎機能障害	1 (1) 1.8	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1) 1.8	0	1 (1) 1.7	2 (2) 3.6	3 (3) 1.8
- 悪寒	0	0	1 (1) 1.7	0	1 (1) 0.6
- 異常感	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6

System Organ Class - Preferred Term	Placebo N=56	S-297995 0.1 mg N=56	S-297995 0.2 mg N=58	S-297995 0.4 mg N=56	S-297995 Total N=170
- 易刺激性	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- 浮腫	1 (1) 1.8	0	0	0	0
臨床検査	5 (6) 8.9	6 (8) 10.7	7 (12) 12.1	1 (1) 1.8	14 (21) 8.2
- 尿中蛋白陽性	1 (1) 1.8	3 (3) 5.4	1 (1) 1.7	0	4 (4) 2.4
- 血中尿素増加	0	1 (1) 1.8	2 (2) 3.4	0	3 (3) 1.8
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (2) 3.4	0	2 (2) 1.2
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (2) 3.4	0	2 (2) 1.2
- 総蛋白減少	0	2 (2) 3.6	0	0	2 (2) 1.2
- 尿中ウロビリノーゲン増加	1 (1) 1.8	0	1 (1) 1.7	1 (1) 1.8	2 (2) 1.2
- 血中アルブミン減少	0	1 (1) 1.8	0	0	1 (1) 0.6
- ヘマトクリット減少	0	0	1 (1) 1.7	0	1 (1) 0.6
- 肝機能検査異常	0	1 (1) 1.8	0	0	1 (1) 0.6
- 赤血球数減少	0	0	1 (1) 1.7	0	1 (1) 0.6
- 白血球数減少	0	0	1 (1) 1.7	0	1 (1) 0.6
- 血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (1) 1.7	0	1 (1) 0.6
- 血中トリグリセリド増加	1 (1) 1.8	0	0	0	0
- 心電図 QT 延長	1 (1) 1.8	0	0	0	0
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (2) 3.6	0	0	0	0

This table includes the number of Patients (the number of events) and percentage of Patients with ADRs.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01，Table 14.3-1.2.1.2.1.3]

表 2.7.6.12-44 死亡例の詳細

投与期間中発現：

Naldemedine 群

被験者 ID：8DC002 (胆管癌)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) /Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness/ Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
S-297995 0.4 mg	8DC002	Male 46 13	**胆管癌 (progression of cholangiocarcinoma)**	14 1 +	Severe Serious Not related	Drug withdrawn Yes Fatal
			下痢 (Diarrhea)	1 5	Mild Not serious Possibly related	Dose not changed No Recovered/resolved
			骨髄機能不全 (myelosuppression aggravated)	7 8 +	Moderate Not serious Not related	Dose not changed No Not recovered/not resolved
			総蛋白減少 (Total protein decrease)	7 8 +	Moderate Not serious Not related	Dose not changed No Not recovered/not resolved
			下痢 (Diarrhea)	13 2 +	Mild Not serious Possibly related	Dose not changed No Not recovered/not resolved
			挫傷 (Dorsal bruise)	13 2 +	Mild Not serious Not related	Dose not changed No Not recovered/not resolved

[病歴]
便秘，胆管癌，リンパ節転移，肝転移，膵転移，骨転移，肺転移，胸膜転移，褥瘡性潰瘍

[併用薬・併用療法]*
オキシコドン塩酸塩水和物，プレガバリン，エチゾラム，オランザピン，ロキソプロフェンナトリウム水和物，プロクロルペラジンマレイン酸塩，ランソプラゾール，経腸成分栄養剤 (1-1)，デキサメタゾン，白色ワセリン，酸化マグネシウム，パップ剤 (4-12)，プロクロルペラジンメシル酸塩，オメプラゾールナトリウム

[経過]
*投与開始日（1日目） オピオイドによる便秘が発症.
「S-297995 のオピオイド投与に伴う便秘を有するがん患者を対象とした後期第 2 相臨床試験」治験薬S-297995 0.4 mg/日投与開始 (*13日目 まで).

*14日目 (発現日)
10:00 すぎ
自宅で意識障害発現のため，救急搬送．(バイタル BP 115/77，HR 112)
血糖値が 4 と低値のためブドウ糖 50% 20 mL を静注．その後呼びかけに反応が見られるまでに回復．救急外来の担当医師より臨床症状，血液検査の結果，低血糖と炎症反応の高値 (WBC 14780，CRP 11.3) が認められたため，原疾患の増悪および敗血症の疑いと診断．抗生剤治療，および低血糖管理の目的で入院となった.
セフィローム 1 g 静注.
救急の担当医より，家族へ状況説明し，急変時は延命処置を取らない旨 IC した.
疼痛ケアのためにモルヒネ塩酸塩 90 mg およびロピオン 50 mg 静注.
17:40
せん妄様症状ありブドウ糖 50% 40 mL を追加静注.

18:08 橈骨動脈触知不可，頚動脈触知不可．徐々に心拍数低下． 18:36 救急の担当医より死亡確認． 死因：胆管癌の進行 本剤と死亡との因果関係：なし 剖検：なし 20:30 担当医による家族への説明を行い，死亡退院となった．
[担当医師コメント] ＜重篤＞ 救急搬送された際に担当した医師により血液検査や症状等から原疾患の進行および敗血症を疑い対処された． 敗血症の疑いについては，炎症所見としては弱く，搬送時撮影された胸部レントゲン像でも明らかな肺炎像はみられず，命に関わるような感染はないと考え，主治医の判断として敗血症は確定診断できないため報告対象としないこととした． 本事象の原因として脳転移，髄膜播種が関与していることも考えられるが，家族より剖検は望まれなかったためこちらも確定的な判断できなかった． これまでの症状，検査結果より原疾患の進行による死亡であると判断し，治験薬との因果関係は否定できると判断する．
[治験依頼者の見解] 担当医の判断同様，原疾患 (胆管癌) の進行に関し本剤の関与は否定できると考えられる．

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
* 重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法．

投与中止/終了後発現：

Naldemedine 群

被験者 ID：8CP003 (転移性小細胞肺癌)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness/ Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
S-297995 0.1 mg	8CP003	Male 79 14	**転移性小細胞肺癌 (lung cancer aggravated)**	29 1 +	Severe Serious Not related	Not applicable No Fatal
[病歴] 転移性小細胞肺癌，便秘，高血圧，胃潰瘍，びまん性汎細気管支炎，口腔カンジダ症						
[併用薬・併用療法]* プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム，モルヒネ塩酸塩水和物，ラニチジン塩酸塩，ミダゾラム						
[経過] *260日前 小細胞肺癌が発症. *23日前 「S-297995 のオピオイド投与に伴う便秘を有するがん患者を対象とした後期第 2 相臨床試験」の同意取得. *投与開始日（1日目） Visit 1. 「S-297995 のオピオイド投与に伴う便秘を有するがん患者を対象とした後期第2 相臨床試験の治験薬S-297995 0.1mg/日投与開始 (*14日目まで）. *15日目 Visit 4 終了後，疼痛管理・緩和治療で入院. *16日目 オキシコンチン15 mg→20 mg/日に増量. ガスター注射液 (20 mg/A) 処方. *19日目 オキシコンチン 30 mg/日に増量. *20日目 水溶性プレドニン (20 mg/A), ラニチジン注射液 (50 mg/A), 塩酸モルヒネ持続皮下注 0.05 mL/hr 投与開始. ロヒプノール点滴 (屯用：寝たらとめる 2 回/日まで). 傾眠傾向のため内服全面中止. *21日目 塩酸モルヒネ持続皮下注投与速度0.1 mL/hr に変更. ロキソニンテープ処方，両踵部，右膝窩部，背部に貼布. *25日目 夜間入眠に問題はないが，呼吸状態の悪化，呼吸苦からロヒプノール点滴からドルミカム点滴静注 (8-10 mL/hr) に変更. *26日目 発熱によりロピオン投与. 疼痛なく鎮静. 23:50 再度発熱38.8℃. クーラー入れ，クーリング開始で37.8℃. ロピオン使用せず経過観察. *27日目 夜間にロピオン静注 (50 mg/5 mL/A) 使うも，朝38.5℃と発熱続きクーリング更新. 塩酸モルヒネ皮下持続注 点滴速度0.28 mL/hr に変更. *29日目 (発現日) 夜間から早朝にかけ呼吸数低下. 朝呼吸停止し，死亡. 死因：原疾患の悪化 本剤と死亡との因果関係：なし 剖検：なし					
[担当医師コメント] ＜重篤＞ 原疾患の悪化による影響であり，治験薬との因果関係は否定できる.						
[治験依頼者の見解] 原疾患の悪化によるものであり，本剤との関連性を否定できる.						

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1

[b] 転帰確認日−発現日+1

[c] 治験薬の処置

[d] 治験薬以外の処置

* 重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

被験者 ID：8DM005 (肺の悪性新生物)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness / Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
S-297995 0.1 mg	8DM005	Male 66 14	**肺の悪性新生物 (lung cancer aggravated)**	29 1 +	Severe Serious Not related	Not applicable No Fatal

[病歴]
便秘，肺の悪性新生物，高血圧，高脂血症，心筋梗塞，癌疼痛

[併用薬・併用療法]*
濃グリセリン・果糖，開始液 (1)，スルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウム，ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム，オキシコドン塩酸塩水和物，生理食塩液

[経過]
*1895日前　肺がんが発症.
*14日前　「S-297995 のオピオイド投与に伴う便秘を有するがん患者を対象とした後期第 2 相臨床試験」の同意取得.
*投与開始日（1日目）　「S-297995 のオピオイド投与に伴う便秘を有するがん患者を対象とした後期第2 相臨床試験」の治験薬S-297995 0.1 mg/日投与開始 (*14日目まで).
*14日目　治験薬 S-297995 投与終了.
*15日目　肺がん脳転移悪化のため入院治療開始.
*25日目　患者希望により緩和医療センター転棟.
*28日目　貧血の進行，黒色便も多量．消化管穿孔による腹膜炎疑い.
*29日目　(発現日)
苦痛コントロール不良．意識レベル低下，呼吸レベル低下，血圧低下．(「肺がんの悪化」が発現．)
16:55
永眠.
死因：肺がん
治験薬と死亡との因果関係：なし
剖検：なし

[担当医師コメント]
＜重篤＞
本治験薬の作用機序から当該事象の要因とは考え難いこと，また，治験薬投与終了後より 2 週間以上経過していることからも治験薬との因果関係は否定できる.

[治験依頼者の見解]
治験薬投与前から脳転移が見られている患者であり癌の自然経過と考えられ本剤との因果関係はないと考える.

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
* 重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

被験者 ID：8DG001 (肺の悪性新生物)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness / Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
S-297995 0.4 mg	8DG001	Male 61 10	**肺炎 (pneumonia)**	6 16 +	Severe Serious Not related	Dose not changed Yes Not recovered/not resolved
			肺の悪性新生物 (Lung cancer progression)	21 1 +	Severe Serious Not related	Not applicable No Fatal
			上気道の炎症 (upper respiratory inflammation)	3 4	Mild Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
			下痢 (diarrhea)	9 3	Mild Not serious Probably related	Drug withdrawn Yes Recovered/resolved
			筋骨格痛 (Left shoulder pain)	16 1	Mild Not serious Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved

[病歴]
便秘，肺の悪性新生物

[併用薬・併用療法]*
酸化マグネシウム，経腸成分栄養剤 (2-1)，プレドニゾロン，トラネキサム酸，ジクロフェナクナトリウム，ランソプラゾール，プレガバリン，オランザピン，フロセミド，レバミピド，スピロノラクトン，センノシド，モルヒネ塩酸塩水和物，クロチアゼパム，麦門冬湯，デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム，グラニセトロン塩酸塩，ゲムシタビン塩酸塩，生理食塩液，タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム

[経過]
*462日前　肺癌が発症.
*456日前　A 院より紹介，肺がん，stage IIIB
*438日前　CDDP + DOC
*281日前　PD
*274日前　PEM
*241日前　タルセバ
*224日前　S1
*140日前　薬剤性角膜上皮障害
*111日前　転移のため放射線照射 (*91日前まで)
*78日前　ジェムザール
*28日前　「S-297995 のオピオイド投与に伴う便秘を有するがん患者を対象とした後期第2 相臨床試験」治験同意取得，仮登録.
*7日前　ジェムザール投与.
*投与開始日（1日目）「S-297995 のオピオイド投与に伴う便秘を有するがん患者を対象とした後期第2 相臨床試験」本登録．治験薬S-297995 0.4 mg/日服用開始.
*3日目　気管支炎にて外来受診.
*6日目　(発現日)
呼吸苦のため救命救急受診，肺炎のため入院．(「肺炎」が発現．)
ゾシン，ソル・メルコート，ラシックス注射液点滴投与開始．酸素吸入開始.
*7日目　労作により呼吸困難あり．軟便傾向.
*9日目　泥状～水様便のため本日にてマグラックス服用中断.
*10日目　水様便継続のため本日にて治験薬服用中止.
*11日目　治験薬中止時検査実施．経過観察．(「肺炎」は未回復．)
*13日目　肺炎やや軽快．ソル・メルコート本日にて投与終了.
*18日目　食事，内服が困難なため，パシーフカプセルを塩酸モルヒネ持続皮下注射に変更.
*21日目　(発現日)

肺炎は未回復のまま，「原疾患 (肺癌) の悪化」のため死亡． 死因：肺癌 治験と死亡との因果関係：なし 剖検：なし
[担当医師コメント] [受領 4，5] 肺がんの悪化については，治験薬投与中止 10 日後であること，一旦体調も安定していたこと，もともと重症の肺癌を患っており，そのため発現した事象と考えられることから，因果関係はないと考える． 肺炎については，肺がん及び抗がん剤治療による影響で肺炎となったものであり，抗がん剤治療の副作用による薬剤性肺炎の可能性を考えるため治験薬との因果関係はなし． [受領 3] 肺がんの悪化と治験薬との因果関係は否定できる． 肺炎については，肺がん及び抗がん剤治療による影響で肺炎となったものであり，抗がん剤治療の副作用による薬剤性肺炎の可能性を考えるため治験薬との因果関係はなし． [受領 2] 肺がん及び抗がん剤治療による影響で肺炎となったものであり，抗がん剤治療の副作用による薬剤性肺炎の可能性を考えるため治験薬との因果関係はなし． [受領 1] 有害事象と治験薬との因果関係は不明．
[治験依頼者の見解] 肺炎は肺がんによるものであり関連性は否定できると考える． 原疾患 (肺がん) の悪化と偶発症の肺炎の悪化に伴い死亡されたと考える．本剤との関連性はないと考える．

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
* 重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

プラセボ群

被験者 ID：8CP004 (肺の悪性新生物)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness/ Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
Placebo	8CP004	Female 70 5	**肺の悪性新生物 (lung cancer aggravated)**	10 1 +	Severe Serious Not related	Not applicable No Fatal

[病歴]
便秘，肺扁平上皮癌，高コレステロール血症，脳梗塞

[併用薬・併用療法]*
オキシコドン塩酸塩水和物，ミダゾラム

[経過]
*2532日前　肺扁平上皮癌が発症.
*日付記載なし　オピオイド投与に伴う便秘が発症.
*15日前　「S-297995 のオピオイド投与に伴う便秘を有するがん患者を対象とした後期第 2 相臨床試験」同意取得.
*投与開始日（1日目）　Visit 2 治験薬処方.
「S-297995 のオピオイド投与に伴う便秘を有するがん患者を対象とした後期第 2 相臨床試験」治験薬S-297995 プラセボ (0 mg) 投与開始 (*5日目 まで).
*5日目　呼吸困難により内服も困難のため，皮下注射での疼痛コントロールへ．オピオイド剤型 (オキンコンチン20 mg/日からオキファスト24 mg/日へ) 変更により治験薬投与中止．リンデロン注2 mg/日 (*治験薬投与7日前～) 投与中，ロピオン注150 mg/日投与開始.
*8日目　ドルミカム注20 mg/日投与開始.
*10日目　(発現日)
06:10
規則的な呼吸ではあるが下顎呼吸．四肢末梢冷感著明.
07:30
呼呼停止.
08:05
「肺癌の悪化」が発現し，死亡.
死因：肺癌の悪化
治験薬と死亡との因果関係：なし
剖検：なし

[担当医師コメント]
原疾患の悪化による影響であり，治験薬との因果関係は否定できる．また，本治験薬の作用機序及び治験薬投与終了後から十分な時間が経過していることからも因果関係は否定できる.

[治験依頼者の見解]
原疾患の悪化によるとの担当医のコメントに同意する．本剤との関連性はないと考える.

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
* 重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

被験者 ID：8DD011 (乳癌)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness/ Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
Placebo	8DD011	Female 50 14	**乳癌** **(aggravation of primary disease)**	25 1 +	Severe Serious Not related	Not applicable Yes Fatal
			口腔内出血 (oral hemorrhage)	2 3	Mild Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved

[病歴]
乳癌，便秘，食欲減退，不眠症

[併用薬・併用療法]*
モルヒネ塩酸塩水和物，メトロニダゾール，スルファジアジン，リドカイン塩酸塩，アズレンスルホン酸 Na 水和物・炭酸水素ナトリウム

[経過]

*50日前　左乳癌が発症.

*日付記載なし　オピオイド投与に伴う便秘が発症.

*21日前　「S-297995 のオピオイド投与に伴う便秘を有するがん患者を対象とした後期第2 相臨床試験」同意取得．仮登録にて観察期開始.

*9日前　治験薬投与予定1 週間前，治験のための予定来院．採血，尿，心電図検査実施．治験上での実施検査結果に有意所見なしと判断．PTX + Bev #1 実施後，予定通り評価 CT 実施．結果，乳房原発巣縮小傾向．他方，腋窩リンパ節，肝 S1 増大傾向．増大と縮小が混在した CT 結果，今後の治療に期待することとなる.

*2日前　*治験薬投与5～3日前まで家人都合にて宮崎まで旅行．帰宅後から呼吸苦 (SpO_2：91-93%RA)，倦怠感増強し，車椅子にて来院される．院内採血結果より肝機能，白血球数データ上昇あるも化学療法を実施するメリットに期待し予定入院にてPTX + Bev #2-1 実施.
治験薬服薬開始についてはご本人と相談し，延期することとする.

*投与開始日（1日目）呼吸苦の症状あり (SpO_2：93-96%RA)，酸素 1 L 開始 (SpO_2：98% O_2 1 L).
治験薬S-297995 0 mg/日 (プラセボ群) 投与開始.

*6日目　PTX #2-2 実施．問題なく終了．呼吸苦症状の継続はあるが，酸素の使用については本人の判断に委ねることとする.

*7日目　体動時呼吸苦症状強く，オピオイド増量 (MS コンチン10 mgTID)．D8 対応，採血，尿，心電図検査実施．心電図結果にて洞性頻脈 (HR：108) の所見あり，胸水貯留による頻脈症状について経過観察としていく.

*13日目　PTX #2-3 実施．問題なく終了.

*14日目　休薬，飲み忘れなく，本日で治験薬14 日飲みきり終了.

*15日目　呼吸苦症状継続 (SpO_2：93-95% RA)．全身評価のためにCT 実施.
結果，左腋窩リンパやや増大，右腋窩リンパ節転移，肝転移増大．脾に多発転移が出現し，両側胸水貯留．現化学療法のPD を判断する.

*16日目　D15 対応，採血，尿，心電図検査実施.
心電図結果にて洞性頻脈 (HR：112) の所見あり，胸水貯留による頻脈症状について経過観察としていく.

*20日目　呼吸数の低下(浅表性)，頻脈がみられ，呼吸苦症状も強いために，マスクにて酸素 5 L 開始 (SpO_2:95-98% O_2 5 L). 癌性リンパ管症により胸水が増加しており, 呼吸苦症状によりレスキュー使用回数の増加 (2-3 回/日→5 回/日) しており, オピオイド増量とする (MS コンチン 20 mgBID, オプソ 10 mgPRN).

*23日目　呼吸困難感訴えにより (SpO_2：97% O_2 5 L)，酸素8 L へ増量．今後の化学療法実施困難を判断し，緩和ケア科へ転棟となる.
夕方，呼吸苦症状増強により，オピオイドローテーション プレペノン皮下注 (0.1 mL/hr，レスキュー0.2 mL/回) 開始．悪化のスピード早く，湿性咳嗽，喘鳴，冷汗著明.

*24日目　呼びかけに反応なく，努力様呼吸へ変化し，レベル低下がみられる.
プレペノン皮下注順次ペースアップ (0.15 mL/hr→0.2 mL/hr→0.25 mL/hr).

*25日目　(発現日)
呼吸数減少，下顎呼吸，時折の呼吸停止状態が繰り返し確認される．(「原疾患の悪化」が発現．)

永眠. 死因：原疾患の悪化 治験薬と死亡との因果関係：なし 剖検：なし
[担当医師コメント] ＜重篤＞ 原疾患の悪化により両側胸水貯留を呈し，呼吸苦症状を伴い呼吸不全にて心肺停止状態となった. 治験薬投与後 11 日を経過しており，治験薬投与開始前より原疾患悪化の傾向が確認されていたために治験薬との因果関係はないものと判断する.
[治験依頼者の見解] 呼吸不全は原疾患の悪化によるものと考えられる．本剤との関連性はないと考える.

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
* 重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

被験者 ID：8DY002 (乳癌)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness/ Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
Placebo	8DY002	Female 61 14	**乳癌** **(worsening of primary disease)**	32 1 +	Severe Serious Not related	Not applicable Yes Fatal
			浮腫 (exaggerated edema)	11 22 +	Moderate Not serious Possibly related	Dose not changed Yes Not recovered/not resolved
			悪心 (nausea)	15 18 +	Mild Not serious Possibly related	Not applicable No Not recovered/not resolved

[病歴]
便秘，乳癌，高脂血症，2 型糖尿病，骨転移，中枢神経系転移，鉄欠乏性貧血，高血圧，悪性胸水，浮腫，酸素補充，低酸素症，上大静脈症候群

[併用薬・併用療法]*
フェンタニルクエン酸塩，ファモチジン，クエン酸第一鉄ナトリウム，メトホルミン塩酸塩，メドロキシプロゲステロン酢酸エステル，十全大補湯，酸化マグネシウム，パンテチン，センノシド，フルベストラント，トラスツズマブ (遺伝子組換え)，ラパチニブトシル酸塩水和物，カペシタビン，デノスマブ (遺伝子組換え)，シクロホスファミド水和物，ロキソプロフェンナトリウム水和物，イコサペント酸エチル，アムロジピンベシル酸塩

[経過]

*1958日前　乳癌が発症.

*14日前　「S-297995 のオピオイド投与に伴う便秘を有するがん患者を対象とした後期第2 相臨床試験」同意取得．仮登録にて観察期開始.

*7日前　治験薬投与予定1 週間前，治験のため予定来院．採血，尿，心電図検査実施．実施検査結果に有意所見なしと判断.

*1日前　翌日，本登録予定にて治験薬投与開始予定のために前日入院.
バイタル測定：124/62 (86)，SpO_2 94-95%RA，呼吸苦訴えなし.

*投与開始日（1日目）適格性確認され，「S-297995 のオピオイド投与に伴う便秘を有するがん患者を対象とした後期第2 相臨床試験」本登録．治験薬S-297995 0 mg/日投与開始 (プラセボ群，*14日目 まで)．PK 実施となる.
普段自宅でも呼吸症状が楽であるとの理由により起座位にて過ごされることが多い．睡眠時も同様であるとのこと.

*2日目　4 時頃まで眠れず，体位交換等実施.
06:15
SpO_2 75%RA．呼吸苦等，本人の訴えはないものの酸素療法 1 L 開始とする.
08:00
SpO_2 87%RA．改善傾向にて，安眠される．呼吸苦等，症状訴えもないために予定通り退院となる.

*8日目　D8 対応，治験のための予定来院．採血，尿，心電図検査実施．実施検査結果に有意所見なしと判断．食欲低下傾向であり，低蛋白症による全身浮腫が確認される.
栄養補助食品の活用を積極的に行う指導とし，経過観察にて無事帰院される.

*11日目　浮腫増強 (下肢，左上肢) を不安視し家人より電話連絡あり．食事や水分の摂取はできているとのこと．低蛋白症状によるものと判断し，苦痛症状等なければ，様子を見ることも可能と伝える.

*14日目　休薬，飲み忘れなく，本日で治験薬14 日飲みきり終了.

*15日目　D15 対応，治験のための来院．採血，尿，心電図検査実施．実施検査結果に有意所見なしと判断．全身浮腫症状さらに悪化状態.
ハーセプチン実施中に，SpO_2 52-57%と確認され，口呼吸あり．状態を見ながらゆっくり投与し，投与後SpO_2 72%RA (呼吸苦なし) に回復，無事に終了し帰院される.

*29日目　化学療法 (ランマーク) 実施のための予定来院.

	腫瘍マーカー増加傾向，全身浮腫症状の進行より原疾患悪化の可能性を示唆．タイケルブ，ゼローダ，エンドキサン開始． 状態悪化時には入院等の対応も検討していく必要あり，無事に帰院される．
*32日目	(発現日) 11:00 頃 ここ数日気力がなく，食欲も更に進まず全身浮腫 (上肢，下肢，顔面) も悪化していると家人より電話連絡あり．入院の必要性検討として家人と相談，明日より入院予定とする． 20:00 頃 自宅にて休息中，呼吸の異変に家人が気付き，確認してみると心肺停止状態であった． 家人により心臓マッサージを実施しながら，救急車にて A 院へ緊急搬送する．同病院にて蘇生処置を実施するも，回復されず．そのまま永眠された．(「原疾患の悪化」が発現し，同日死亡．) 死因：原疾患の悪化 最も可能性のある死亡原因として上大静脈症候群が考えられる． 治験薬と死亡との因果関係：なし 剖検：なし
[担当医師コメント] [受領 2，3，4，5] ＜重篤＞ 原疾患の悪化により，上大静脈症候群による癌性胸膜炎や浮腫増強が増悪傾向であった． 低酸素血症による窒息や不整脈を伴う心疾患症状，または脳転移による脳圧亢進による脳ヘルニア等急性な変化により死亡に至ったと考えられる． 治験薬投与後 18 日を経過しており薬剤代謝の懸念が低いこと，全身症状の悪化傾向が確認されていたこと，以上のことより治験薬との因果関係はないものと判断した． 被験者死亡のため，詳細な情報としてはこれ以上求められないものと考えられる． [受領 1] ＜重篤＞ 詳細問合わせ中．当院での検査において SpO_2 の低下も認めていた．呼吸状態は悪化傾向にあった．治験薬投与終了後 2 週間以上経過しているため，治験薬との因果関係は否定できる．	
[治験依頼者の見解] 原疾患が転移したものであり本剤との関連性はないと考える．	

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
* 重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

表 2.7.6.12-45 重篤有害事象の詳細

投与期間中発現：

Naldemedine 群

被験者 ID：8CS002 (胃腸出血)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness/ Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
S-297995 0.1 mg	8CS002	Female 76 5	**胃腸出血 (gastrointestinal hemorrhage)**	6 10	Severe Serious Possibly related	Drug withdrawn Yes Recovering/resolving
			下痢 (Diarrhea)	6 2	Mild Not serious Possibly related	Dose not changed No Recovered/resolved
			出血性ショック (hemorrhagic shock)	6 12	Moderate Not serious Possibly related	Dose not changed No Recovering/resolving
			尿中蛋白陽性 (urine protein positive)	8 29	Moderate Not serious Not related	Not applicable No Recovered/resolved
			栄養障害 (undernutrition)	8 29	Moderate Not serious Possibly related	Not applicable Yes Recovered/resolved
			悪心 (nausea)	16 2	Moderate Not serious Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved
			下痢 (Diarrhea)	17 5	Moderate Not serious Not related	Not applicable Yes Recovering/resolving
[病歴] 便秘，膵癌，胃腸吻合，総胆管空腸吻合						
[併用薬・併用療法]* オキシコドン塩酸塩水和物，酸化マグネシウム，ピコスルファートナトリウム水和物						
[経過] *402日前 膵癌が発症. *69日前 内視鏡：逆流性食道炎，食道裂孔ヘルニア滑脱型，慢性胃炎，他臓器癌十二指腸直接浸潤. *14日前 「S-297995 のオピオイド投与に伴う便秘を有するがん患者を対象とした後期第2 相臨床試験」治験同意．前観察開始 (*投与開始日（1日目） まで). *約2日前 胃がムカムカしていた (*6日目聴取). *投与開始日（1日目） 「S-297995 のオピオイド投与に伴う便秘を有するがん患者を対象とした後期第2 相臨床試験」治験薬S-297995 投与開始 (*5日目 まで). *2日目 胃痛あり．(日誌に記載あり．TEL にて聴取，胃痛がおさまらないようなら TEL するように伝える．) *4日目 食事をふつうにとれて，体調がよいとのこと (TEL にて確認). *5日目 夕食は食欲なく，ご飯 2 口，豚肉 2 枚．その後 21 時過ぎに，春雨サラダ，きなこヨーグルトを摂取. *6日目 (発現日) 朝方(2 時頃)トイレに行った際，吐血 褐色～チョコレート色・茶碗 1-2 杯) し，少し意識が遠のいたとのこと．(「消化管出血」が発現．)						

	救急外来受診．意識 clear，BP 81/50 (従来 100 程度)，HR 90，SaO_2 100%，血圧低く，ショック状態．入院加療とする．
	HB 9.0，GOT 21，GPT 17，AMY 38，K 5.2．貧血あるも肝，膵酵素の上昇なし．
	内視鏡：食道：出血源なし．胃：前庭部小彎発赤，血管拡張症．小腸：異常所見なし，出血源なし．
	内服薬 (治験薬も含む) の投与を中止．ソリタT1 号輸液 500 mL (*～6日目)，テルモ生食500 mL (*～10日目)，KN1 号輸液 500 mL (*～9日目)，オメプラール注用20 (*～9日目)，モルヒネ塩酸塩注射液10 mg (*～16日目)，フェジン注40 mg (*～15日目) 投与．
*7日目	新レシカルボン坐剤投与．
*8日目	内視鏡：食道-食道裂孔ヘルニア滑脱型，マロリー・ワイス症候群．胃：慢性胃炎，前庭部小彎血管拡張症，胃術後，胃空腸吻合術後吻合部異常なし．十二指腸：他臓器癌十二指腸直接浸潤．小腸：異常所見なし．十二指腸球部には PK の浸潤のため，スコープ通過できず．易出血性であり，貧血の原因は同部の影響と考えられる．
*9日目	胃空腸吻合の部位の通過障害もなく出血もない (*8日目 内視鏡にて) ので食事開始．昼食に5 分粥食1/2 摂取．
	19：33
	下血．バイタルは変動なし．腹部症状なし．
	CF：上行結腸～横行結腸，直腸の粘膜浮腫あり，腹膜炎による浮腫を疑う．活動的な出血はなし．絶飲食．
*10日目	ヴィーンD 注500 mL 投与 (*～15日目)．
*11日目	CT：50日目のCT と比較し，膵癌 + リンパ節転移は僅かに増大．胃・十二指腸浸潤疑い．両側胸水，腹水：増加．ビーフリード輸液500 mL 投与 (*～15日目)．
*15日目	下血なし．昼より食事開始．5 分粥食1/2 以上摂取．(「消化管出血」が軽快．)
[担当医師コメント] [受領 2，3] 膵臓癌の進行が予想よりも早かったことが消化管出血の原因として強く疑われる．ただし，治験薬が，低下していた腸の蠕動運動を正常化させるメカニズムを有していること，治験薬を本事象発生の 5 日前から新規に投与していることから治験薬との因果関係は完全には否定できない． 上部・下部内視鏡で明らかな出血源は確認できていないが，吐血については十二指腸浸潤，下血については膵臓がんの腹膜播種の大腸浸潤の部位を出血源として疑う． [受領 1] 消化管出血時使用していた治験薬以外の薬剤は, 用量の減量はあるが, 1 カ月以上前より使用しているのに対し, 治験薬は本事象発生の 5 日前から新規に投与している．このため治験薬との因果関係は否定できない．	
[治験依頼者の見解] 膵臓癌による十二指腸への浸潤が認められており，これに伴う消化管出血と考えられ本剤との関連性はないと考える．	

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
* 重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

被験者 ID：8DG001 (肺炎)

表 2.7.6.12-44 の被験者 ID：8DG001 の叙述を参照.

被験者 ID：8ED001 (貧血)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness / Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
S-297995 0.4 mg	8ED001	Female 52 14	**貧血 (Anemia aggravated)**	8 36 +	Severe Serious Not related	Dose not changed Yes Not recovered/not resolved
			悪心 (Nausea)	4 6	Mild Not serious Probably related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
			嘔吐 (Vomiting)	4 3	Mild Not serious Probably related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
			下痢 (Diarrhea)	5 2	Mild Not serious Probably related	Dose not changed No Recovered/resolved
			白血球数減少 (WBC count decreased)	8 8	Severe Not serious Not related	Dose not changed No Recovered/resolved

[病歴]
便秘，乳癌，貧血

[併用薬・併用療法]*
エリブリンメシル酸塩，グラニセトロン塩酸塩，デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム，ランソプラゾール，ロキソプロフェンナトリウム水和物，クエン酸第一鉄ナトリウム，酸化マグネシウム，ピコスルファートナトリウム水和物，フェンタニルクエン酸塩，ドンペリドン，オキシコドン塩酸塩水和物，大建中湯，ベラプロストナトリウム，アスピリン，塩酸セルトラリン，ゾルピデム酒石酸塩，デュロキセチン塩酸塩，ブテナフィン塩酸塩，ゾレドロン酸水和物

[経過]
*20日前 「S-297995 のオピオイド投与に伴う便秘を有するがん患者を対象とした後期第2 相臨床試験」の同意取得.
*投与開始日（1日目） 「S-297995 のオピオイド投与に伴う便秘を有するがん患者を対象とした後期第2 相臨床試験」S-297995 の治験薬0.4 mg/日投与開始.
*14日目 S-297995 投与終了.
*22日目 院内採血でヘモグロビン値が6.5 g/dL まで低下しており，輸血が必要と判断する.
*24日目 (発現日)
輸血のために入院とする．(「貧血の悪化」が発現．)
*25日目 濃厚赤血球 4 単位の輸血を実施する.
*26日目 退院.
*43日目 後観察期 (Day 43) の来院．採血結果では回復は認めない (「貧血の悪化」は未回復).

[担当医師コメント]
＜重篤＞
原疾患が原因と判断している貧血を治験開始時より合併しており，*治験薬投与221日前以降，輸血療法を6 回施行している (今回の輸血の前は*治験薬投与18日前 に施行).
今回の貧血の悪化も原疾患が原因と考え，治験薬との因果関係はなしと判断している.
*43日目 の時点で赤血球数，ヘモグロビン値ともグレード3 で未回復のままであるが，原疾患に起因する事象である.

[治験依頼者の見解]
以前から輸血療法を行っており，原疾患による貧血と考えられる．本剤との関連性はないとする.

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1

＊新薬承認情報提供時に置き換え

[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
* 重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

被験者 ID：8KS005 (無力症)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness/ Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
S-297995 0.4 mg	8KS005 (韓国)	Male 69 14	**無力症 (general weakness)**	8 15	Moderate Serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
			良性前立腺肥大症 (benign prostate hypertrophy aggravated)	8 43 +	Moderate Not serious Not related	Dose not changed Yes Not recovered/not resolved
			無力症 (general weakness)	29 22 +	Mild Not serious Not related	Not applicable No Not recovered/not resolved

[病歴]
便秘，胃癌第 4 期，良性前立腺肥大症，過小食

[併用薬・併用療法]*
Metoclopramide hydrochloride，Magnesium oxide，Lactulose，Urea，Oxycodone hydrochloride，Ramosetron hydrochloride，Dexamethasone，Atropine，Irinotecan hydrochloride，Calcium folinate，Fluorouracil，Megestrol acetate，Calcium folinate，Tramadol hydrochloride

[経過]
*14日前　臨床検査値異常(臨床的意義は未確定)として，単球%：16.5% (N：2～9%)，単球数：0.82 x10^3 (N：0～0.8 x10^3)，乳酸脱水素酵素：495 IU/L (N：218～472 IU/L).
*投与開始日（1日目）　治験に登録.
*投与開始日（1日目）便秘のため治験薬の初回投与を開始.
*投与開始日（1日目）臨床検査値異常(臨床的意義は未確定)として，血小板数：128 x10^3/uL (N：130～450 x103/uL)，単球%：13.7 (N：2～9%)，好中球数：1.50 x10^3 (N：1.8～7.8 x10^3)，ブドウ糖 (血清)：114 mg/dL (N：74～106 mg/dL)，乳酸脱水素酵素：500 IU/L (N：218～472 IU/L)，総二酸化炭素濃度：35.3 mmol/L (N：20～31 mmol/L).
*8日目　臨床検査値異常 (臨床的意義は未確定)として，血小板数：127 x10^3/uL (N：130～450 x10^3/uL)，分葉核球%：46.8 (N：50～75%)，単球%：28.5 (N：2～9%)，単球数：0.92 x10^3 (N：0～0.8 x10^3)，好中球数：1.51 x10^3 (N：1.8～7.8 x10^3).
*15日目　治験薬の投与開始から15 日後，中等度の無力症が発現.
*15日目　被験者は入院となった.
*15日目　Visit 4 来院時，化学療法による無力症及び経口摂食不良を訴えた．排尿困難も発生したため，フォーリーカテーテルを使用．アミノ酸輸液を受けた.
被験者は身体的診察で身長 166 cm，体重 43 kg であった.
*15日目　尿検査：ブドウ糖++及び血液++.
*16日目　情報を入手．治験実施計画書1108V9222「S-297995 のオピオイド投与に伴う便秘 (OIC)を有するがん患者を対象とした後期第 2 相無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験」に登録された 69 歳の男性被験者に関する報告.
試験治療は盲検下で実施されている.
被験者の併用薬は，Ranibag (塩酸ラニチジン)，適応症：消化管症状発症予防，Macperan (塩酸メトクロプラミド)，適応症：消化管症状発症予防，酸化マグネシウム，適応症：便秘，Duphalac (ラクツロース)，適応症：便秘，Morphine HCl (塩酸モルヒネ)，適応症：がん疼痛コントロール，硫酸モルヒネ，適応症：がん疼痛コントロール，Ircodon (塩酸オキシコドン)，適応症：がん疼痛コントロール，生理食塩水 (塩化ナトリウム)，適応症：がん疼痛コントロール，ブドウ糖液 (グルコース)，適応症：摂食不良があった.
*16日目　膀胱スキャン：残尿量：580 cc.
*16日目　腹部および骨盤腔スパイラルCT：左大動脈周囲のリンパ節転移のわずかな増大，多数の肝嚢胞 (期間内に変化なし)が明らかになった.
他の結果は臨床的に意味のあるものではなかった.
この事象に対する治療として酸化マグネシウム，Smofkabiven，5%ブドウ糖液 (DW)，Thrupas，Hinechol，Multivitamin を投与 (詳細は未確定).

無力症の転帰は未回復 (回復日は不明). 本事象の重篤性の基準は，入院の必要性であり，医師は無力症について，治験薬及び治験実施との関連性はないとし，化学療法によるものであると評価した．本事象のために治験薬に対して取られた処置はなかった．
治験依頼者は，無力症について，治験薬との関連性はないが，化学療法によるものであると評価した．本事象は未知/予測されない事象であった．

*29日目 追加情報を入手：
発症日は*8日目 (前回報告では*15日目，回復日は*22日目に変更された．
被験者は経静脈栄養を受け，消化管保護剤としてpantoprazole 及びcimetropium bromide の投与を受けた．良性前立腺肥大症による排尿困難のためフォーリーカテーテルを挿入した．7 日後，全身状態は回復し，*22日目に被験者は退院した．
被験者の病歴は以下のとおりであった．良性前立腺肥大症 (*治験薬投与266日前から現在まで), 摂食不良 (*治験薬投与21日前から現在まで)，多発性リンパ節転移及び肝転移を伴う進行胃癌 (*治験薬投与1465日前から現在まで).

被験者の併用薬には，Ranibag (塩酸ラニチジン)，適応症：消化管症状発症予防，Macperan (塩酸メトクロプラミド)，適応症：消化管症状発症予防，酸化マグネシウム，適応症：便秘，Duphalac (ラクツロース)，適応症：便秘，Morphine HCl (塩酸モルヒネ)，適応症：がん疼痛コントロール，硫酸モルヒネ，適応症： がん疼痛コントロール， Ircodon (塩酸オキシコドン)，適応症：がん疼痛コントロール，生理食塩水 (塩化ナトリウム)，適応症：がん疼痛コントロール，ブドウ糖液 (グルコース)，適応症：摂食不良，Smofkabiven (アミノ酸 NOS，電解質 NOS，脂肪 NOS，グルコース)，適応症：摂食不良，Silodosin，適応症：良性前立腺肥大症，塩化ベタネコール，適応症：良性前立腺肥大症，Hepavia，適応症：摂食不良，Algiron (臭化シメトロピウム)，適応症：消化管症状発症予防，pantoprazole，適応症：消化管症状予防，metoclopramide，適応症：消化管症状発症予防があった．

*29日目 臨床検査値異常は臨床的に意義のあるものではなかった．
無力症の転帰は回復．本事象の重篤性の基準は，入院の必要性であり，医師は無力症について，被疑薬との関連性はないと評価した．
治験依頼者は，無力症について，治験薬との関連性はないが，化学療法によるものであると評価した．本事象は未記載／予測されない有害事象であった．

*32日目 追加情報を入手：
被験者は FOLFIRI 治療 [Irinotecan 189 mg 及び 5-FU 420 mg (ボーラス投与)，並びに Leucovorin 280 mg 及び 5-FU 630 mg]を 2 週間間隔で 3 サイクル受けた．
担当医師は，尿検査結果の尿糖++に関連する合併症はないと確定した (糖尿病ではない). 被験者には，他の下部尿路症状と同様，排尿痛や血尿等はなかった．
オピオイド投与に伴う便秘は*治験薬投与133日前に発症した．化学療法中であり，多量の液体投与時に排尿困難を認める以外，症状はなかった．

併用薬は以下のとおり更新された．
Ranibag (塩酸ラニチジン)，適応症：消化管症状発症予防，Macperan (塩酸ロペラミド)，適応症：消化管症状発症予防，酸化マグネシウム，適応症：便秘，Duphalac (ラクツロース)，適応症：便秘，Ircodon (塩酸オキシコドン)，適応症：疼痛コントロール，尿素，適応症：乾皮症予防，Oxycontin (塩酸オキシコドン)，適応症：疼痛コントロール，Nasea 0.3 mg/2 mL/Amp + 生理食塩水 50 mL/ビン (塩酸ラモセトロン)，適応症：化学療法前治療，Dexamethasone 5 mg/1 mL/アンプル + 生理食塩水 50 mL/ビン (dexamethasone)，適応症：化学療法前治療，Atropine 0.5 mg/1 mL/アンプル(atropine)，適応症：化学療法前治療，Campto 100 mg/5 mL/バイアル + 5%ブドウ糖液 200 mL/ビン (irinotecan hydrochloride)，適応症：化学療法，Folinate Calcium 100 mg/10 mL/バイアル +5%ブドウ糖液 200 mL/ビン (calcium folinate)，適応症：化学療法，5-Fu 1g/20 mL/バイアル (fluorouracil)，適応症：化学療法，Encover 200 mL/Bag，適応症：摂食不良，Meckool 10 mg/2 mL/アンプル + 生理食塩水 50 mL/ビン，適応症：消化管症状発症予防，Megace (酢酸メゲストロール)，適応症：食欲不振予防，Leucovorin 300 mg/30 mL/バイアル +5%ブドウ糖液 200 mL/ビン (folinic acid)，適応症：化学療法，5-Fu 1g/20 mL/バイアル +5%ブドウ糖液 500 mL/バッグ (fluorouracil)，適応症：化学療法，Zipan 100 mg/2 mL/アンプル + 生理食塩水 50 mL/ビン (塩酸プロメタジン)，適応症：疼痛コントロール，Nasea-OD 0.1 mg/錠 (塩酸ラモセトロン)，適応症：化学療法後治療，Dexamethasone 0.75 mg/錠 (dexamethasone)，適応症：化学療法後治療．

8日目 の臨床検査値異常(臨床的意義は未確定)として，白血球数：3.23 x10^9/L (N：4.8～10.8

$x10^9$/L)，赤血球数：3.61 $x10^{12}$/L (N：4.7～6.1 $x10^{12}$/L)，ヘモグロビン：10.8g/dL (N：13～18 g/dL)，ヘマトクリット (HCT)：31.7% (N：42～52%)，赤血球分布幅(RDW)：17.5% (N：11.5～14.5%)，血小板数：127 $x10^3$/uL (N：130～450 $x10^3$/uL)，Thrombocytocrit (PCT)：0.11% (N：0.235～0.991%)，血小板分布幅 (PDW)：8.4% (N：12～16.5%)，SEG%：46.8 (N：50～75%)，単球%：28.5 (N：2～9%)，リンパ球数：0.75 $x10^9$/L (N:1.0～4.8 $x10^9$/L)，単球数：0.92 $x10^3$ (N：0～0.8 $x10^3$)，好中球数：1.51 $x10^3$ (N：1.8～7.8 $x10^3$)，ナトリウム：132 mmol/L (N：135～150 mmol/L)，アルカリホスファターゼ (ALP)：134 IU/L (N：45～129 IU/L)，総タンパク質：6.5 mg/dL (N：6.7～8.3 mg/dL)，クレアチニン：0.58 mg/dL (N：0.7～1.7 mg/dL). 事象に対する治療は以下のとおり更新された. 摂食不良に対し，10% Dextrose Water 1Litre + MVH 5 mL/バイアル(multivitamin)を IV 投与 (*15日目)，摂食不良に対し，Smofkabiven Peri 1448 mL/バッグをIV 投与 (*16～17日目)， 摂食不良に対し，5%ブドウ糖液500 mL/バッグをIV 投与 (*16～18日目)，摂食不良に対し，生理食塩水500 mL/ビンをIV 投与 (*18～19日目)，摂食不良に対し，Hepavia 500 mL/ビンをIV 投与 (*19～20日目)，排尿困難に対し，Thrupas 4 mg/カプセル 2 カプセルを1日 2 回経口投与 (*15日目～)，排尿困難に対し，Hinechol 25 mg/錠 1 錠を 1 日 2 回経口投与 (*15日目～)，消化管症状に対し，Algiron 5 mg/1 mL/アンプル + 生理食塩水50 mL/ビン 1 アンプル/日をIV投与 (*19日目及び22日目)，消化管症状に対し，Algiron 5 mg/1 mL/アンプル + 生理食塩水50 mL/ビン 1 アンプルを1 日3 回IV 投与 (*20日目)，消化管症状に対し，Pantoline 40 mg/バイアル 1 バイアルを投与 (*19～22日目)，消化管症状に対し，Meckool 10 mg/2 mL/アンプルをIV 投与 (*19～22日目)，消化管症状に対し，Algiron 50 mg/錠 1 錠を1 日3回経口投与 (*22日目～). *22日目 無力症の転帰は回復であり，被験者は退院した．本事象の重篤性の基準は，入院の必要性であり，医師は無力症について，被疑薬との関連性はないと評価した. 治験依頼者は，無力症について，被疑薬との関連性はないと評価した. *50日目 追加情報を入手：担当医師は，Nasea-OD 0.1 mg/錠 (塩酸ラモセトロン)，適応症：化学療法後治療，Dexamethasone 0.75 mg/錠(dexamethasone)，適応症：化学療法後治療を併用薬から削除した.
[担当医師コメント] 無力症は治験薬，治験実施とは関連なく，化学療法によるものである.
[治験依頼者の見解] 無力症は治験薬とは関連性なく，化学療法によるものである．本事象は未記載／予測されない有害事象である.

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
* 重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

投与中止/終了後発現：

Naldemedine 群

被験者 ID：8EG003 (発熱性好中球減少症)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness / Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
S-297995 0.1 mg	8EG003	Male 66 3	**発熱性好中球減少症 (Febrile neutropenia)**	6 7	Severe Serious Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved
			腹痛 (Abdominal pain)	1 4	Mild Not serious Definitely related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
			下痢 (Diarrhea)	1 4	Moderate Not serious Definitely related	Drug withdrawn No Recovered/resolved

[病歴]
便秘，肺の悪性新生物，耳管狭窄，慢性閉塞性肺疾患，輸血

[併用薬・併用療法]*
酸化マグネシウム，センノシド，オキシコドン塩酸塩水和物，イリノテカン塩酸塩水和物，シスプラチン

[経過]
*119日前　肺がんが発症.
日付記載なし　オピオイド誘発性便秘が発症.
*14日前　「S-297995 のオピオイド投与に伴う便秘を有するがん患者を対象とした後期第 2 相臨床試験」に参加の同意を取得し，仮登録を実施し，観察期開始.
*7日前　化学療法 (シスプラチン + カンプト) 4 コース day 1 実施.
*投与開始日（1日目）「S-297995 のオピオイド投与に伴う便秘を有するがん患者を対象とした後期第2 相臨床試験」の本登録を実施し，治験薬 S-297995 服薬開始 (0.1 mg/日).
化学療法 (シスプラチン + カンプト) 4 コースday 8 実施.
*4日目　患者より下痢・腹痛がひどいため，治験薬中止したいとの電話あり．治験薬の服薬を一旦休薬し，経過観察とする.
*6日目　発熱.
*7日目　(発現日)
体温 38.3℃あったため，救急外来を受診．白血球数 820，好中球数 90 で「発熱性好中球減少症」と診断され，入院治療となる．抗生剤 (マキシピーム) を開始し，経過をみる.
*8日目　白血球数780，好中球数90，体温37.2℃
グラン投与開始．下痢・腹痛の副作用から，患者が治験薬の服薬再開 (継続) を拒否されたため，治験中止とする.
*11日目　体温36.5℃まで解熱.
*12日目　白血球数10720，好中球数7772，体温36.7℃に回復．(「発熱性好中球減少症」が回復．)
*16日目　退院.

[担当医師コメント]
＜重篤＞
化学療法 (シスプラチン+カンプト) 1 コース目で同様に「発熱性好中球減少症」が発現していること，治験薬投与は*3日目 で終了していることから，治験薬との因果関係はなく，化学療法によるものと判断する.

[治験依頼者の見解]
白血球が減少する時間的経過から，化学療法による可能性が十分考えられ，本剤との関連性はないと考える.

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
* 重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

被験者 ID：8CR002 (譫妄)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness / Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
S-297995 0.1 mg	8CR002	Female 77 14	**譫妄 (delirium)**	17 20	Severe Serious Not related	Not applicable Yes Recovering/resolving
			血圧上昇 (increased blood pressure)	8 10	Moderate Not serious Not related	Dose not changed No Recovered/resolved

[病歴]
便秘，大腸癌，白内障，抑うつ症状，感覚鈍麻，胃食道逆流性疾患

[併用薬・併用療法]*
オキシコドン塩酸塩水和物，酸化マグネシウム，コデインリン酸塩水和物 (1%以下)，オメプラゾール，アミノフィリン水和物，リスペリドン，エチゾラム，フルニトラゼパム，ロラゼパム

[経過]
日付記載なし　オピオイド投与に伴う便秘が発症.
*19日前　疼痛に対し，オキノーム散10 mg (屯用) を投与開始 (*33日前 まで).
*投与開始日 (1日目)「S-297995 のオピオイド投与に伴う便秘を有するがん患者を対象とした後期第 2 相臨床試験」
治験薬 S-297995 0.1 mg/日投与開始.
*14日目　朝で治験薬 S-297995 投与終了．通常診療で受診したが，ウトウトしている様子．娘さんもこのようなことが多くなったと話す.
*17日目　(発現日)
visit 4．朝から意識状態が悪いとの娘さんからの訴えあり．血圧 138/70，脈拍 84，SAT 78%．痛みに反応せず．(「せん妄」が発現．)
09:40
ルート確保し酸素投与.
11:20
入院し，1 時間くらいで開眼・意思疎通可能.
15:00
ビーフリード輸液500 mL (*18日目 の4 時まで3 回
投与)．オキシコンチンは服薬を中止する.
*18日目　01:35
不穏あり，セレネース注 5 mg 投与．朝食は 2/3 摂取．オキシコンチン再開.
11:30
かなり覚醒.
*20日目　オキシコンチン80 mg/日で痛みの訴えなし．失見当識，不穏行動などのため神経科再診，グラマリール錠 25 mg2 錠/日 (この後 150 mg/日まで漸増, 現在に至る) 及び夕方に頓用でリスパダール内用液 1 mL 追加.
*22日目　セロクエル錠25 mg/日 (その後漸増し200 mg/日，現在に至る)，ウインタミン細粒 (10%) 0.48 g/日 (～ 33日目) 及びピレチ細粒 (10%) 0.3 g/日 (～ 33日目) を投与.
*23日目　活動活発だが不穏というよりまとまらない行動. 軽度意識障害でのせん妄 (神経科医). ワイパックスを中止し，セロクエルで鎮静をはかる (神経科医).
*28日目　朝より興奮が続いているためセレネース注 5 mg + アキネトン注射液 5 mg 投与 (神経科医).
*29日目　いくらか疎通がしっかりして落ち着いた会話が可能になる (神経科医).
*36日目　精神的には落ち着いてきた．(「せん妄」が軽快．)

[担当医師コメント]
14日目朝にて治験薬の14 日間連続投与を終了しているため，本有害事象は治験薬最終投与後72 時間ほど経過しての発生である．14日目に通常診療で来院された際，娘さんからオキノーム (屯用) の使用が多くなったことを聴取している．被験者に被験薬 (実薬) が割り付けられたかどうかは現時点では分からないが，被験薬の健常人での空腹時10 mg 錠単回経口投与時のt1/2 が11.2 時間であることを考慮すると，オピオイドと治験薬との相互作用によりオピオイドの作用が減弱し，被験薬が体内から排泄された後にオピオイドの作用が強く現れた可能性も考えられる．しかし，COWS の推移から，オピオイドの影響は否定できると思われる．以上より，治験薬との因果関係を否定した.
本事象発生時，うつ症状を改善するために，リスパダール錠，サイレース錠，ワイパックス錠，デパス錠を服

用していた．このうちリスパダール錠，サイレース錠については*17日目 夕のみ中止し，現在も投与し続けているが，本事象「せん妄」は*36日目 に軽快したため，因果関係は「否定できる」と判断した．また，ワイパックス錠，デパス錠については，リスパダール錠，サイレース錠と同様に*17日目夕のみ服用を中止し，前者は*23日目，後者は*28日目 まで投与し続けたが，この期間中，本事象は不変，また増悪がみられたことから，「不明」と判断した．せん妄の出現は癌による体力低下と癌に対する不安，心配による (精神神経症状) と考える．したがって，治験薬との因果関係は否定.
[治験依頼者の見解] 患者の病状悪化及びオキノームの投与量が増えたことによると考えられる．本剤との関連性はないと考える.

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
* 重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

被験者 ID：8CJ002 (譫妄)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness / Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
S-297995 0.2 mg	8CJ002	Male 66 14	**譫妄 (Delirium)**	17 6	Severe Serious Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved
			総蛋白減少 (total protein decreased)	15 25 +	Mild Not serious Not related	Not applicable No Not recovered/not resolved
			注入部位出血 (haemorrhage of hand)	17 1	Mild Not serious Not related	Not applicable No Recovered/resolved
			カテーテル留置部位関連反応 (Catheter site discomfort)	18 2	Mild Not serious Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved
			紅斑 (redness of hip)	21 2	Mild Not serious Not related	Not applicable No Recovered/resolved
			紅斑 (redness of hip)	23 8	Mild Not serious Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved

[病歴]
便秘，腎癌，肺転移，腎摘除，肺部分切除

[併用薬・併用療法]*
モルヒネ塩酸塩水和物，ブロムヘキシン塩酸塩，デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム，ファモチジン

[経過]
*1630日前　右腎癌が発症.
日付記載なし　オピオイド投与に伴う便秘が発症
*14日前　「S-297995 のオピオイド投与に伴う便秘を有するがん患者を対象とした後期第2 相臨床試験」の同意取得，観察期開始.
*投与開始日（1日目）「S-297995 のオピオイド投与に伴う便秘を有するがん患者を対象とした後期第2 相臨床試験」の治験薬S-297995 0.2 mg/日投与開始 (*14日目 まで).
*10日目　呼吸苦あり在宅酸素療法開始.
*15日目　2 週間の治験薬の投与期間を終了し，Visit 4 (day 15)，車椅子にて来院.
肺転移による呼吸困難・左胸部痛あり，対症療法目的で入院となる.
胸部 XP・胸部 CT 施行：心嚢液貯留・右胸水貯留・肺予備能力低下と診断.
フェントステープ・内服オピオイドを終了し，塩酸モルヒネ持続皮下注射，ソリタ T3 号輸液を開始．内服薬全て中止．ベンチュリーマスク 8 L に増量.
*17日目　(発現日)
軽い譫妄はじまる．(「せん妄」が発現．)
リスペリドンOD 錠内服.
*18日目　譫妄で興奮状態あり．セレネース5 mg を2 回筋注．セロクエル錠の内服を開始.
*20日目　興奮あり．点滴投与困難なため，ロヒプノール錠の内服を開始.
*22日目　譫妄状態は比較的落ち着いたと判断する．(「せん妄」が回復．)

[担当医師コメント]
譫妄は原疾患の悪化又はオピオイド (肺転移による呼吸困難とモルヒネ) によるものであると判断しており，治験薬と有害事象との因果関係はないと考える.

[治験依頼者の見解]
本剤投与終了から 3 日経過しており，モルヒネによる影響及び患者側の低酸素状態などによる影響からせん妄が見られたと考える．本剤との関連性はないと考える.

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
* 重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

被験者 ID：8DD005 (肺炎，発熱)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness/ Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
S-297995 0.2 mg	8DD005	Female 35 14	**肺炎 (secondary obstructive pneumonia)**	15 10	Moderate Serious Not related	Not applicable Yes Recovering/resolving
			発熱 (pyrexia)	31 11	Moderate Serious Not related	Not applicable Yes Recovering/resolving
			歯痛 (tooth pain)	12 1	Mild Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
			下痢 (diarrhea)	15 2	Mild Not serious Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved

[病歴]
便秘，乳癌，高脂血症，過換気，血管炎，不安障害，喘息，胃潰瘍

[併用薬・併用療法]*
モルヒネ硫酸塩水和物，コデインリン酸塩水和物，アンブロキソール塩酸塩，レバミピド，チペピジンヒベンズ酸塩，酸化マグネシウム，ピコスルファートナトリウム水和物，ベタメタゾン吉草酸エステル，ゲンタマイシン硫酸塩，ロキソプロフェンナトリウム水和物，ファモチジン，セフォチアム塩酸塩，アズレンスルホン酸 Na 水和物・炭酸水素ナトリウム，メトクロプラミド，アルギン酸ナトリウム

[経過]

*2545日前	左乳癌が発症.
日付記載なし	オピオイド投与に伴う便秘が発症.
*216日前	CT：右肺S3 の小結節増大．肝転移出現．両側胸水，心のう水出現.
*99日前	CT：右肺S3 の小結節さらに増大．多発肝転移の増加増大傾向 (少なくとも12 個以上)．両側胸水，心のう水縮小.
*91日前	RI：多発骨転移
*15日前	「S-297995 のオピオイド投与に伴う便秘を有するがん患者を対象とした後期第2 相臨床試験」同意取得.
*14日前	仮登録にて観察期開始.
*6日前 実	治験薬投与予定1 週間前，治験のための予定来院．採血，尿，心電図検査実施．治験上での施検査結果に有意所見なしと判断. 院内測定にて腫瘍マーカーの増加傾向あり．病変評価のために次回入院時に CT 検査実施．また兼ねてより時折確認されている頭痛症状探索のため，脳MRI も実施予定とする.
*投与開始日（1日目）	適格性確認され，本登録．治験薬S-297995 0.2 mg/日投与開始 (*14日目 まで)．予定しているIVH ポート留置術実施のために入院となる.
*2日目	化学療法 (FEC80) 3 回実施後，評価のため予定通りCT (胸腹骨盤) 検査実施．結果，両側上葉に小結節顕在化，気管分岐部や右肺門リンパ節転移増大，多発肝転移の増加増大，多発骨転移確認．全体として進行しており，現化学療法の PD を判断. また右気管支中間管が閉塞しかけており，放置することにより無気肺となる可能性があるために，縦隔，肺門部への放射線治療を最優先に検討.
*3日目	予定通り IVH ポート留置術実施. 無事に終了となる.
*6日目	放射線科へコンサルタント. 縦隔，肺門のリンパ節腫大に対して，*8日目 より縦隔照射開始予定. 予定通り脳MRI 実施. 結果，多発脳転移を確認. 全脳照射やγ ナイフでの治療を検討するも，まずは縦隔肺門への照射を優先とする.
*7日目	D8 対応，採血，尿，心電図検査実施. 治験上での実施検査結果に有意所見なしと判断.
*8日目	予定通り，縦隔照射開始.

初回照射，問題なく終了．
*14日目　休薬，飲み忘れなく，本日で治験薬14 日飲みきり終了．
*15日目　(発現日)
37.9℃の発熱確認．(「二次性閉塞性肺炎」が発現．)
*16日目　38.0℃の発熱確認，状況把握のためにCT (胸腹) 検査実施．
結果，右肺門病変 (中間管，下幹) の増大により気管支閉塞状態．閉塞性肺炎と診断．
*17日目　37.8℃の発熱確認．
感染症状のコントロール優先と考え，抗生剤 (パンスポリン 1 g : 1 日 2 回)投与開始．
咳症状緩和のため，ネブライザー (メプチンエアー吸入) 開始．
D15 対応，採血，尿，心電図検査実施．
治験上での実施検査結果に有意所見なしと判断．
*18日目　37.4℃発熱確認．
ステロイド (デカドロン錠0.5 mg : 2 錠BID) 投与開始．
*19日目　36.8℃，発熱症状の確認されず．
抗生剤とステロイド投与継続．
*24日目抗生剤 (パンスポリン)，ステロイド (デカドロン) 継続投与にて症状軽快し，退院．
(「二次性閉塞性肺炎」が軽快．)
*29日目　肝機能障害の悪化に伴い，化学療法 (ハラヴェン) 開始．
*30日目　家人より連絡あり．倦怠感，胃痛訴え強く，診察希望される．主治医診察にて，倦怠感や食欲不振は肝機能障害のためと考えられる．安静にする以外，特別な処置ないために入院とはせず帰宅される．
*31日目　(7:50　発現日)
自宅にて 38.5℃発熱確認，前日夜も発熱傾向みられたと訴えあり．(「発熱」が発現．)
肺炎症状悪化の可能性を考え入院とし，CT 検査実施．結果，前回認められた右下葉末梢部分の炎症像は改善傾向であった．
しかし，発熱症状緩和のためパンスポリン開始とする．入院時点より頭痛を伴い，嘔気症状強く嘔吐も3 回程みられた．脳転移症状悪化の可能性も考え，経過観察することとする．
*32日目　37.2℃ 発熱確認．
*33日目　38.0℃の発熱確認．全身倦怠感強いと訴えあり．
*34日目　38.3℃発熱確認．肝機能隠響は改善傾向であり，現化学療法は継続可と判断する．
脳転移状態把握のため，MRI 検査実施．結果，全体的に増大傾向．
*35日目　脳転移巣への照射計画のために，放射線科にコンサルトする．
*36日目　化学療法 (ハラヴェン) 実施．
*41日目　「発熱」は軽快．

[担当医師コメント]
[受領 4，5]
＜重篤＞
二次性閉塞性肺炎について，原疾患悪化のために実施した放射線治療後，発熱が見られ，CT 結果より右気管支(中間管，下幹) 周囲のリンパ節が腫大していることが確認され，これにより右気管支閉塞を起こし，二次性閉塞性肺炎を引きおこしたと考えられる．治験薬投与後直ぐに確認された事象ではあるが，治験薬投与開始前より原疾患悪化の傾向が確認されており，また抗生剤やステロイド投与により発熱症状も改善し，放射線治療の副作用である可能性が高いと考えられることから，治験薬との因果関係はないものと判断する．
発熱について，当初は二次性閉塞性肺炎が化学療法の実施に伴い，結果として悪化し発現した発熱症状ではないかと考えられていた．しかし，入院同日の CT 検査や採血結果より肝機能障害も改善傾向であるために，肝転移による局所的な胆管炎など腫瘍熱による可能性が高いと考えられる．また，治験薬投与後の発現事象であるために治験薬との因果関係はないものと判断される．
[受領 3]
＜重篤＞
原疾患悪化のために実施した放射線治療後，発熱が見られ，CT 結果より右気管支 (中間管，下幹) 周囲のリンパ節が腫大していることが確認され，これにより右気管支閉塞を起こし，二次性閉塞性肺炎を引きおこしたと考えられる．治験薬投与後直ぐに確認された事象ではあるが，治験薬投与開始前より原疾患悪化の傾向が確認されており，また抗生剤やステロイド投与により発熱症状も改善し，放射線治療の副作用である可能性が高いと考えられることから，治験薬との因果関係はないものと判断する．
熱発は放射線治療による影響と考えられるため，治験薬との因果関係は関連なし．
[受領 2]
＜重篤＞
原疾患悪化のために実施した放射線治療後，発熱が見られ，CT 結果より右気管支 (中間管，下幹) 周囲のリン

パ節が腫大していることが確認され，これにより右気管支閉塞を起こし，二次性閉塞性肺炎を引きおこしたと考えられる．治験薬投与後直ぐに確認された事象ではあるが，治験薬投与開始前より原疾患悪化の傾向が確認されており，また抗生剤やステロイド投与により発熱症状も改善し，放射線治療の副作用である可能性が高いと考えられることから，治験薬との因果関係はないものと判断する． [受領 1] ＜重篤＞ 放射線治療に伴う二次性の閉塞性肺炎と考えるため，治験薬と有害事象との因果関係は否定できる．
[治験依頼者の見解] 二次性閉塞性肺炎 : 末期の患者でありリンパ節腫大による気管支閉塞状態があり，2 次的な閉塞性肺炎を起こしたと考えられる．本剤との関連性はないと考える． 発熱 : 投与終了から 17 日目の発熱であり，担当医のコメントにあるように腫瘍熱の可能性が考えられることから本剤との関連性はないと考える．

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
* 重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

被験者 ID：8FA001 (特発性血小板減少性紫斑病)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness/ Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
S-297995 0.2 mg	8FA001	Male 62 14	**特発性血小板減少性紫斑病 (Idiopathic thrombocytopenic purpura)**	16 43	Severe Serious Not related	Not applicable Yes Recovering/resolving
			蕁麻疹 (urticaria)	17 1	Mild Not serious Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved
			意識レベルの低下 (Depressed level of consciousness)	31 3	Moderate Not serious Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved

[病歴]
便秘，肺の悪性新生物，骨転移，放射線療法

[併用薬・併用療法]*
オキシコドン塩酸塩水和物，ラクトミン，ブロチゾラム，エソメプラゾールマグネシウム水和物，アセトアミノフェン，デキサメタゾン，酸化マグネシウム，プレガバリン

[経過]
*1027日前　肺癌，骨転移が発症.
日付記載なし　オピオイド投与に伴う便秘が発症.
*14日前　「S-297995 のオピオイド投与に伴う便秘を有するがん患者を対象とした後期第2 相臨床試験」治験に同意.
*投与開始日（1日目）　治験薬S-297995 0.2 mg/日投与開始.
*14日目　治験薬S-297995 投与終了.
*16日目　(発現日)
化学療法目的にて入院．規定Visit 4 実施．(「特発性血小板減少性紫斑病」が発現．)
*17日目　院内検査にて血小板 24000 /μL のため，濃厚血小板 10 単位施行.
*22日目　血小板 16000 /μ と改善が見られないため，骨髄穿刺実施.
*23日目　PalgG 高値 (11/12：150 ng/10^7cells)，骨髄穿刺の結果からもITP と診断され，γグロブリン+PSL 40 mg の治療開始．右前腕紫斑あり.
*31日目　血小板8000 /μL．レボレード12.5 mg 開始.
*37日目　規定Visit 5 実施．血小板9000 /μL と血小板改善見られず入院治療の必要性が認められるため，重篤な有害事象として報告する.
*38日目　全身性エリテマトーデス，播種性血管内凝固症候群，結核，サルコイドーシスとの鑑別診断の検査実施し，否定できると判断.
C3：116 mg/dL，C4：26 mg/dL，リウマチ因子：6 IU/mL，APTT：30.6 sec，PT：13.5 sec，PT：95%，INR：1.03，フィブリノーゲン：360 mg/dL，血清 FDP：6.2 μg/mL，D-ダイマー：2.3，リゾチーム：2.8 μg/mL，ACE：6.7 U/L，抗核抗体：40.
*58日目　トロンボポエチン9.16 FmoL/mL．血小板も改善傾向にあり転帰を軽快とする.
(「特発性血小板減少性紫斑病」が軽快．)

[担当医師コメント]
＜重篤＞
治験薬終了後，時間が経過しているにも関わらず血小板の回復が認められていないため，治験薬との因果関係は低いと考えられるが，全く否定できる訳でもないため「因果関係は否定できない」と判断した.
治験薬投与後 3 週間経過しても回復が認められないこと，ステロイドによる治療でも回復が認められないことから再考の結果，治験薬との因果関係は否定できると判断した.

[治験依頼者の見解]
この疾患は原因不明の場合が多く，本剤が自己抗体を誘導するとは考えにくい．本剤との関連はないと考える.

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1
[c] 治験薬の処置

＊新薬承認情報提供時に置き換え

[d] 治験薬以外の処置
* 重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

被験者 ID：8FH002 (間質性肺疾患)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness/ Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
S-297995 0.2 mg	8FH002	Female 56 14	**間質性肺疾患 (interstitial pneumonia)**	29 29	Moderate Serious Not related	Not applicable Yes Recovering/resolving
			尿中ブドウ糖陽性 (urinary gulcose positive)	8 50	Severe Not serious Not related	Dose not changed No Recovering/resolving
			総蛋白減少 (total protein decreased)	8 49 +	Moderate Not serious Not related	Dose not changed No Not recovered/not resolved
			骨髄機能不全 (bone marrow suppression)	15 37	Moderate Not serious Not related	Not applicable No Recovered/resolved
			傾眠 (somnolence)	43 15	Moderate Not serious Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved

[病歴]
便秘，膵癌，転移性肝癌，糖尿病

[併用薬・併用療法]*
オキシコドン塩酸塩水和物，ロキソプロフェンナトリウム水和物，酸化マグネシウム，ランソプラゾール，センノシド，グリメピリド，ゲムシタビン塩酸塩，テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム

[経過]

*14日前　「S-297995 のオピオイド投与に伴う便秘を有するがん患者を対象とした後期第 2 相臨床試験」のIC 取得，仮登録し観察期開始．TS-1/GEM 化学療法実施．

*7日前　TS-1/GEM 化学療法実施．

*投与開始日（1日目）「S-297995 のオピオイド投与に伴う便秘を有するがん患者を対象とした後期第 2 相臨床試験」本登録，治験薬S-297995 0.2 mg/日を投与開始．

*8日目　TS-1/GEM 化学療法実施．

*14日目　S-297995 の投与終了．

*15日目　治験終了時検査のため，来院 (治験薬最終投与日*14日目)，有害事象の発現なし．TS-1/GEM 化学療法実施．

*29日目 (発現日)
数日前から労作時の息切れと尿の出にくさあり．体温37.6℃，採血結果にて炎症所見上昇あり，入院．胸部CT：右肺や左下葉には気管支壁肥厚及び濃度上昇を認め，気管支肺炎疑う．予定されていたTS-1/GEM 化学療法中止．抗生剤 (セフォセフ静注用 (1 g/瓶) 同日のみ)，ステロイド製剤 (水溶性プレドニン注) の点滴 (*36日目 まで) 開始．(「間質性肺炎」が発現．)

*30日目　胸部XP：異常陰影はっきりしない．クラビット点滴静注開始 (*36日目 まで).

*33日目　胸部CT：左下肺わずかに改善しているか.

*34日目　ムコダイン錠，クラリス錠投与開始 (2 剤とも*57日目 まで).

*35日目　クラビット，ステロイド製剤 (30 mg/日) の点滴治療中．体温 36.6℃，SpO_2 97-98%，咳嗽持続している．

*37日目　症状改善傾向．ステロイド点滴中止し，経口ステロイド (プレドニゾロン錠) へ切替え (*53日目 まで)．ゾシン静注用投与開始 (*41日目まで).

*41日目　胸部レントゲン検査にて，肺炎改善傾向．CRP 4.0，WBC 12400，GEA 4402，抗生剤点滴中止．癌性疼痛増強傾向．

*45日目　ムコソルバン錠，クラビット錠投与開始 (2 剤とも*49日目 まで).

*47日目　胸部レントゲン検査にて，肺炎像なく改善のまま維持．CRP 5.9，WBC 12800，KL-6 2797．発熱なく，咳嗽等の呼吸器症状も軽減．

*51日目　ファンギゾンシロップ開始 (*57日目 まで).

*57日目　肺炎改善，呼吸状態も落ち着いたため，退院となる．癌性疼痛にて，フェントステープ 10 mg，レスキューとしてアンペック坐剤，オキノーム 30 mg 使用中．(「間質性肺炎」は軽快．)

[担当医師コメント] ＜重篤＞ 1.治験薬最終投与後 2 週間経過していること．2.原病の増悪 3.化学療法中 (TS-1，ジェムザール) 以上 3 点より治験薬と有害事象との因果関係は否定できると考える． 画像上では気管支肺炎の可能性が高いと考える．
[治験依頼者の見解] 現在の入手情報からは間質性肺炎を引き起こすことが知られている TS-1，ジェムザールの関与が最も疑われ，S-297995 との関連はないと考える．この症例により S-297995 の安全性プロファイルを変更する必要はない．今後も追加情報の入手に努め，同様の事象発現に注意する．

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
* 重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

被験者 ID：8CF005 (大静脈血栓症)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness / Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
S-297995 0.4 mg	8CF005	Female 52 4	**大静脈血栓症 (Exacerbation of thrombosis of the inferior vena cava)**	17 13	Severe Serious Not related	Not applicable Yes Recovering/resolving
			下痢 (Diarrhea)	1 5	Moderate Not serious Possibly related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
			嘔吐 (Vomiting)	1 5	Severe Not serious Possibly related	Dose not changed No Recovered/resolved

[病歴]
便秘，肝転移，膵癌，浮腫，糖尿病，大静脈血栓症，背部痛，食欲減退，悪心，低アルブミン血症，痔核

[併用薬・併用療法]*
オキシコドン塩酸塩水和物，エトドラク，ランソプラゾール，ベタメタゾン，フロセミド，スピロノラクトン，インスリン アスパルト (遺伝子組換え)，経腸成分栄養剤 (2-1)，ピコスルファートナトリウム水和物，グリセリン

[経過]
*957日前　膵体部癌が発症．肝転移あり．
日付記載なし　オピオイド誘発性便秘が発症．
*161日前　右側腹部痛で入院．CT にて IVC の血栓形成指摘．ヘパリン 2500 単位/日開始．
*154日前　エコーにて血栓縮小傾向．
*153日前　ワーファリン 2 mg 追加．
*152日前　ワーファリン 0.5 mg へ減量．
*149日前　ヘパリン中止．
*146日前　ワーファリン1.5 mg へ増量．
*126日前　PT INR 高値のため，ワーファリン中止．
*投与開始日（1日目）「S-297995 のオピオイド投与に伴う便秘を有するがん患者を対象とした後期第2 相臨床試験」治験薬S-297995 4 錠/日投与開始 (*4日目 まで).
*5日目　治験薬投与開始以降下痢が継続するため，*17 日以降の治験薬の投与を中断．
*8日目　被験者の申し出により，治験中止．
*17日目　(発現日)
11 時頃から左下肢痛出現し，下肢が動かず救急要請．当院に搬送．
造影 CT にて IVC から左下肢に血栓形成あり．緊急入院となる．(「下大静脈血栓症の悪化」が発現．)
ヘパリン 1 万単位とウロキナーゼ 24 万単位にて抗血栓療法開始．癌性疼痛に対して，オキシコンチンから塩酸モルヒネ 50 mg/日持続常静注にて開始．
*19日目　ウロキナーゼを12 万単位に減量．
*20日目　ウロキナーゼを6 万単位に減量．
*21日目　左下肢が動くようになり，浮腫改善傾向．
*22日目　下肢の痛み改善傾向，左下肢浮腫著明改善．
*23日目　ウロキナーゼ中止．
*24日目　ヘパリン1 万5 千単位に増量．左下腿浮腫に熱感あり．
*26日目　癌性疼痛に対して，塩酸モルヒネ50 mg/日からデュロテップMT パッチ8.4 mg/72 H に変更．
*29日目　下大静脈血栓症の症状軽快．(「下大静脈血栓症の悪化」が軽快．)

[担当医師コメント]
＜重篤＞
治験開始以前より下大静脈血栓症を発症しており，ワーファリンでの治療が難しく症状がないため経過観察中であった．*治験薬投与期間1～4日目と投薬期間が短く，投与終了後から時間が経過しての発現のため，有害事象と治験薬との因果関係は関連ないと考える．

[治験依頼者の見解]
本剤投与前より経過観察中の下大静脈血栓症を有しており，本剤投与 4 日間後すでに 2 週間経過していることから本剤との関連性はないと考える.

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
* 重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

被験者 ID：8CV001 (イレウス)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness / Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
S-297995 0.4 mg	8CV001	Female 63 14	**イレウス (small intestine ileus)**	34 11	Severe Serious Not related	Not applicable Yes Recovering/resolving
			下痢 (Diarrhea)	1 2	Mild Not serious Possibly related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
			下痢 (diarrhea)	10 2	Mild Not serious Possibly related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
			悪心 (aggravation of nausea)	10 3	Moderate Not serious Possibly related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
			発熱 (pyrexia)	10 1	Mild Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
			白血球数減少 (WBC decreased)	16 30	Severe Not serious Not related	Not applicable No Recovered/resolved

[病歴]
卵巣癌，便秘，アルコール不耐性，食物アレルギー，片頭痛，発疹，悪心，感覚鈍麻

[併用薬・併用療法]*
オキシコドン塩酸塩水和物，酸化マグネシウム，メコバラミン，芍薬甘草湯，ベタメタゾン吉草酸エステル，ゲンタマイシン硫酸塩

[経過]
*108日前　卵巣癌が発症.
*投与開始日（1日目）「S-297995 のオピオイド投与に伴う便秘を有するがん患者を対象とした後期第2 相臨床試験」の治験薬S-297995 0.4 mg/日投与開始 (*14日目 まで).
*34日目　夕食後より，嘔気・腹痛．食事・水分を摂取できず，尿も少ない.
*35日目　(発現日)
救急外来を受診し，入院.
X-P 施行：小腸イレウスと診断．(「小腸イレウス」が発現．)
欠食とする．嘔気のため，オキシコンチンを中止し，ソセゴンを投与．他経口薬剤も中止．
ガモファー注射用，ブスコパン注，ヴィーンF 注，プリンペラン注射液 (*37日目まで)，ビタメジン静注用 (*46日目 まで)，ソルディム3A 輸液 (*46日目まで)，ヴィーンD (*47日目 まで) 投与．パントール注射液 (*45日目 まで) 投与.
*36日目　アタラックスP 注射液，サンドスタチン皮下注用 (*45日目まで) 投与.
*37日目　CT 施行：小腸イレウスの所見．閉塞部位は右骨盤内．閉塞部位に明らかな腫瘤像は見られないが，癒着や腹膜播種による閉塞の疑いあり．腹水の貯留像あり.
腹痛消失．胃持続ドレナージ開始.
*38日目　嘔気・嘔吐消失.
*39日目　フィジオ140 輸液投与.
*43日目　X-P 施行：小腸ガス減少．イレウス改善傾向.
*44日目　胃ドレーン抜去．夕より流動食開始．「小腸イレウス」が軽快.

[担当医師コメント]
・*37日目のCT により，「癒着や腹膜播種による閉塞を疑う」との所見があるように，機械的閉塞が疑われるため，治験薬と有害事象との因果関係は否定できると考える.
・治験薬の投与は，*14日目に終了しているため，時間的な経過から治験薬と有害事象との因果関係は否定できると考える.

[治験依頼者の見解]
CT 所見から骨盤内に明らかな腫瘍は見られないものの，癒着や腹膜播種による疑いが確認されており腹水も見られていることから，原疾患が原因の小腸イレウスと考えられる．本剤との関連性はないと考える．

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
* 重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

被験者 ID：8FH008 (胆汁うっ滞性黄疸)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness / Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
S-297995 0.4 mg	8FH008	Male 66 14	**胆汁うっ滞性黄疸 (obstructive jaundice)**	29 15	Severe Serious Not related	Not applicable Yes Recovering/resolving
			尿中ブドウ糖陽性 (Urinary sugar positive)	8 8	Moderate Not serious Not related	Dose not changed No Recovered/resolved
			貧血 (Anaemia aggravated)	15 27	Mild Not serious Not related	Not applicable No Recovered/resolved

[病歴]
胆嚢癌，リンパ節転移，腹膜転移，便秘，胃癌，糖尿病，貧血，不眠症，低血圧，末梢性ニューロパチー，胆嚢切除，結腸切除，胃切除

[併用薬・併用療法]*
テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム，ロキソプロフェンナトリウム水和物，ランソプラゾール，酸化マグネシウム，センノシド，オキシコドン塩酸塩水和物，ブロチゾラム，ゾルピデム酒石酸塩

[経過]
*230日前　胆嚢癌 (リンパ節，腹膜転移) が発症.
日付記載なし　オピオイド投与に伴う便秘が発症.
*49日前　胆嚢癌に対し，TS-1 (投与量未記載) 投与開始.
*投与開始日（1日目）　AST：80 U/L，ALT：54 U/L 臨床症状なく経過観察.
「S-297995 のオピオイド投与に伴う便秘を有するがん患者を対象とした後期第 2 相臨床試験」の治験薬 S-297995 0.4 mg/日投与開始 (*14日目 まで).
*22日目　尿の色調変化自覚.
*29日目　(発現日)
「閉塞性黄疸」が発現．TS-1 中止 (最終投与*14日目).
消化器内科にて DB-ERCP 適用と判断.
AST：86 U/L，ALT：69 U/L，T-Bil：8.8 mg/dL
*30日目　DB-ERCP 施行目的にて入院.
*34日目　DB-ERCP 施行．胆管メタリックステント留置.
*43日目　臨床検査値及び皮膚黄染改善．(「閉塞性黄疸」が軽快．)
消化器科退院．(疼痛緩和目的にて臨床腫瘍科へ転科．)

[担当医師コメント]
[受領 2，3]
＜重篤＞
*29日目CT 結果及びDB-ERCP 施行結果より，原疾患の悪化によるものであり，治験薬との因果関係はなしと判断する.
[受領 1]
＜重篤＞
TS-1 による肝機能障害に起因しているため，治験薬との因果関係はなしと判断する.

[治験依頼者の見解]
胆嚢癌による閉塞性黄疸の頻度は高く，この事象も原疾患に由来すると考えられ本剤との関連性はないと考える.

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
* 重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

プラセボ群

被験者 ID：8DC003 (中毒性皮疹)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness/ Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
Placebo	8DC003	Female 55 14	**中毒性皮疹** **(Toxicoderma)**	29 21	Moderate Serious Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved

[病歴]
便秘，膵癌，リンパ節転移，肝転移，腹膜転移，薬物過敏症，季節性アレルギー，白血球減少症，腫瘍ワクチン療法

[併用薬・併用療法]*
ジフェンヒドラミンサリチル酸塩・ジプロフ，酸化マグネシウム，ロキソプロフェンナトリウム水和物，ランソプラゾール，オキシコドン塩酸塩水和物，フルニトラゼパム，テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム，アモキシシリン水和物，トラネキサム酸，ゲムシタビン塩酸塩，ピコスルファートナトリウム水和物

[経過]
日付記載なし　オピオイド投与に伴う便秘が発症.
*21日前　「S-297995 のオピオイド投与に伴う便秘を有するがん患者を対象とした後期第2 相臨床試験」治験参加の同意取得.
*投与開始日（1日目）　「S-297995 のオピオイド投与に伴う便秘を有するがん患者を対象とした後期第 2 相臨床試験」治験薬 S-297995 0 mg/日 (プラセボ群) の投与開始.
*14日目　治験薬投薬終了．14 日間未服なしで投薬した.
*15日目　治験薬服薬終了後の規定来院．臨床症状に問題なく終了し，*43日目 まで後観察期としてフォロー行うこととなった.
*26日目　A大学にて樹状細胞療法施行.
*29日目　当院にて化学療法科受診し，化学療法施行 (ジェムザール700 mg/日)．午後から口唇のしびれを自覚．夜に咽頭痛出現.
*30日目　顔に紅斑出現．顔に熱感あり.
*31日目　味覚の変化も増悪．咽頭痛が改善しないため，当院救急科受診.
炎症反応高値のため (WBC 7040，CRP 6.7 mg/dL)，サワシリン750 mg/日と咽頭痛のためトランサミン750 mg/日を処方 (2 剤とも*33日目まで).
口唇のしびれ，顔の熱感については抗癌剤の副作用の可能性もあると救急科担当医が判断し，当院化学療法科へ紹介となった.
*32日目　当院化学療法科受診．診察の結果，抗生物質治療継続し，経過観察とした.
*34日目　(発現日)
体幹の掻痒感，発赤のため化学療法科受診.
TS-1 による副作用，ならびにサワシリンの薬疹疑いと担当医が診断．経口摂取も困難であるため入院加療となった (「中毒疹」が発現).
抗ヒスタミンおよびステロイド静注 (クロールトリメトン，ソル・コーテフ)
*35日目　皮膚科へ紹介.
皮疹の発現は抗生物質投与前であり，感染症状が出現したあとで皮疹が出てきているため，感染に伴った中毒疹が最も考えられる所見と皮膚科担当医は判断．ステロイド薬治療を継続した.
*39日目　皮疹軽快し，掻痒感消失したため退院.
(「中毒疹」が軽快).

[担当医師コメント]
[受領 2，3]
＜重篤＞
*34日目 に対応した担当医はサワシリンまたはTS-1 による薬疹と判断したため，第1 報で報告した．しかし，*35日目に皮膚科へ受診した際，抗生物質 (サワシリン) 投与前より皮疹が発現しており，また皮疹発現前に感染症状があったことから，感染に伴った中毒疹であると診断された．総合的な判断から，感染の原因は特定できないが原疾患や化学療法，樹状細胞治療などにより身体に負担がかかった結果，感染が引き起こされた可能性が考えられ，時間的経過から考えても治験薬との因果関係は否定できると判断する.
[受領 1]
＜重篤＞

治験終了後3 週間経っており，時間的経過より治験薬と有害事象との因果関係はないと判断する． また，薬疹の原因としては*29日目実施の化学療法 (TS-1＋GEM)，*26日目実施の樹上細胞療法による疑いが強い．
[治験依頼者の見解] 担当医の見解に同意する．

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
* 重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法．

被験者 ID：8EE002 (発熱性好中球減少症)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness / Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
Placebo	8EE002	Male 73 14	**発熱性好中球減少症 (Febrile Neutropenia)**	21 22	Moderate Serious Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved
			白血球数減少 (WBC decreased)	5 4	Moderate Not serious Not related	Dose not changed No Recovered/resolved
			皮膚障害 (skin disorder)	15 7	Mild Not serious Not related	Not applicable No Recovered/resolved
			腹部不快感 (stomach discomfort)	16 22	Mild Not serious Not related	Not applicable No Recovered/resolved
			味覚消失 (ageusia)	16 22	Mild Not serious Not related	Not applicable No Recovered/resolved

[病歴]
便秘，肺の悪性新生物，アレルギー性皮膚炎，白癬感染

[併用薬・併用療法]*
モルヒネ硫酸塩水和物，ロキソプロフェンナトリウム水和物，レバミピド，プロクロルペラジンマレイン酸塩，酸化マグネシウム，カルボシステイン，ブロチゾラム，炭酸水素Ｎａ・無水リン酸二水素Ｎａ，ピコスルファートナトリウム水和物，ブテナフィン塩酸塩，パクリタキセル，テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム

[経過]
*30日前　タキソール＋TS1 投与.
*17日前　TS1 投与終了.
*15日前　「S-297995 のオピオイド投与に伴う便秘を有するがん患者を対象とした後期第2 相臨床試験」の同意取得.
*2日前　タキソール＋TS1 投与.
*投与開始日（1日目）S-297995 0 mg/日 (プラセボ群) 投与開始.
*13日目　タキソール投与，TS1 投与終了.
*14日目　S-297995 投与終了.
*16日目　退院．白血球数5890，好中球数3960.
*20日目　体温37.0℃.
*21日目　(発現日)
定期受診日．起床時の体温 37.4℃，血液検査にて白血球数 1950，好中球数 740，CRP 7.24.
治療のため入院．モダシン 1 g×3 回/日で治療開始となる．(「発熱性好中球減少症」が発現．)
入院後，体温 38.3℃まで上昇.
*22日目　体温36.9-38.7℃.
*23日目　体温36.6-37.2℃.
*24日目　発熱なし.
*26日目　発熱なし．白血球数5290，好中球数3110，CRP 5.04．モダシンの点滴終了.
*27日目　クラビット500 mg×1 回/日開始．発熱なし.
*30日目　発熱なし．白血球数5030，好中球数2680．クラビット終了.
*40日目　白血球数3890，好中球数1640，CRP 0.37.
*42日目　退院．「発熱性好中球減少症」が回復.

[担当医師コメント]
＜重篤＞
抗がん剤 (タキソール，TS1) の副作用と考えられる好中球減少 (Gread 3) があり，37.4℃の発熱，CRP 上昇を認め，有熱性好中球減少と考える．念のため入院の上，抗生剤投与を行う．治験薬の投与終了後であり，関連は否定的である.

[治験依頼者の見解]
時間的経過より抗がん剤による好中球減少に伴う偶発的なものと考えられ，本剤との関連性はないと考えられる．

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
* 重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

被験者 ID：8HJ003 (イレウス)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness/ Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
Placebo	8HJ003	Male 81 14	**イレウス** **(ileus)**	21 13	Severe Serious Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved
			心電図 QT 延長 (Electrocardiogram QT29 corrected interval prolonged)	8	Mild Not serious Possibly related	Dose not changed No Recovered/resolved

[病歴]
便秘，前立腺癌，骨転移，良性前立腺肥大症，腰部脊柱管狭窄症，イレウス，胃十二指腸潰瘍，圧迫骨折，胃切除

[併用薬・併用療法]*
オキシコドン塩酸塩水和物，リマプロスト　アルファデクス，プレガバリン，タムスロシン塩酸塩，デキサメタゾン，ランソプラゾール，酸化マグネシウム，センノシド，心龍

[経過]
日付記載なし　オピオイド投与に伴う便秘が発症.
*18日前　治験S-297995 同意取得．対象観察期開始 (Visit 1).
*1日前　治験薬投与のため入院.
*投与開始日（1日目）「S-297995 のオピオイド投与に伴う便秘を有するがん患者を対象とした後期第2 相臨床試験」治験薬S-297995 0 mg/日 (プラセボ群) 投与開始 (Visit 2).
*14日目　治験薬内服終了.
*15日目　退院 (Visit 4).
退院後下剤内服にて排便コントロールできていた.
*18日目　最終排便.
*19日目　嘔吐，腹痛あり.
*20日目　近医受診．鎮痛剤，制吐剤を処方されるが服薬はせず．当院に近医を受診した旨連絡入る.
*21日目　(発現日)
全身倦怠感強く，腹痛と嘔気持続し，救急車にて搬送.
搬送時所見 : 腹部のはり (+)，グル音減弱 (+)，嘔吐物鮮血混じり (-)，腹部圧痛 (-)，反跳痛 (-)，デファンス (-)，生もの摂取 (-)，四肢冷感，眼瞼結膜蒼白，ADL : 杖歩行
一時的に SpO_2 の低下があったため，対症療法として酸素投与開始.
採血検査，腹部 X-P，腹部 CT 所見検査にて高度な炎症 (CRP 28.48 mg/dL)と脱水を伴うイレウスの診断.
絶飲・絶食，内服中止し，イレウス管挿入．保存的治療目的にて入院．最終食事 (10:00)，最終飲水 (07:00).
CRP 上昇もあるため，抗菌薬 (メロペネム) 開始．入院後も嘔気継続したため，制吐剤で対応.
(「イレウス」が発現．)
*22日目　(発現日)
酸素化良好にて酸素投与中止．レントゲンにて左下肺野に浸潤性陰影あり．肺炎が疑われた.
(「肺炎」が発現．)
*23日目　オピオイドを注射にて開始.
全身倦怠感軽減．自然排便あり．嘔気は持続.
*24日目　炎症反応改善 (CRP 3.65 mg/dL)．肺炎は改善．(「肺炎」が回復．)
腹部X-P 施行し直腸までの通過確認，イレウス管抜去．飲水，内服開始.
*25日目　流動食開始.
*28日目　CRP 1.39 mg/dL
*30日目　全粥食まで食事変更後も腹部膨満なし.
*31日目　CRP 0.57 mg/dL．経過良好.
*33日目　退院．(「イレウス」は回復．)

[担当医師コメント]
[受領 3，4，5]
＜重篤＞

治験薬の中止から症状出現までの日数，及び治験薬の半減期，組織への蓄積時間を考えると，イレウス，肺炎発現時には治験薬は体内から消失していると推測され治験薬との因果関係は否定できると考える．イレウスについて，消化管の手術の既住，イレウスの既往及びオピオイド内服による便秘症の合併が主な原因と考えられる． [受領 1，2] ＜重篤＞ 有害事象と治験薬との因果関係は否定できない．
[治験依頼者の見解] イレウス：本剤投与終了後に排便が見られていること，過去の手術歴やイレウスの既往もあり継続してオピオイドが投薬されていることから，患者背景 (手術やイレウスの既往，便秘症) およびオピオイドによる可能性と考えられ，本剤の関連性はないと考えられる． 肺炎：本剤が肺炎を誘発するとは考えにくく，又時間的関連性からも本剤との関連性を否定できると考える．

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
* 重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

2.7.6.13 国内 第 3 相がん患者対象検証試験 (V9236)

[添付資料 5.3.5.1-02]

2.7.6.13.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.13-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.13-2 に示す.

表 2.7.6.13-1 試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	[redacted]31V9236
目的	主要目的： Naldemedine を 1 日 1 回 14 日間経口投与した時の 1 週間あたりの Spontaneous Bowel Movement (SBM) レスポンダー率 (1 週間あたりの SBM 回数が 3 回以上かつ SBM 回数のベースラインからの変化量が 1 以上に該当する被験者の割合) を主要評価項目として，プラセボと比較. 副次目的： • 副次評価項目から naldemedine の有効性をプラセボを対照に比較検討. • Naldemedine の安全性をプラセボを対照に比較検討. • Naldemedine 及びその代謝物 (nor-naldemedine) の薬物動態を評価.
治験デザイン	多施設共同，プラセボ対照，無作為化，並行群間二重盲検比較法
対象疾患及び主要な選択除外基準	1. 対象 オピオイド治療を受けている OIC を有するがん患者 2. 選択基準 1) 年齢：20 歳以上 (同意取得時) 2) 性別，入院・外来：不問 3) オピオイド (定時投与) を仮登録日から遡って 2 週間以上使用しており，本登録日前 14 日間のオピオイドの投与量が安定している (本登録日から 14 日前の定時投与の投与量を基準として，100% ～ 150%) オピオイド誘発性便秘症患者 4) オピオイド誘発性便秘症に対し，既存緩下薬で治療中の患者，あるいは既存緩下剤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投与緩下薬による治療を中止している患者 5) 本登録日直前の 14 日間の SBM 回数が 5 回以下，かつすべての排便 [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 (Bowel Movement：BM)] の 25%以上で下記いずれか 1 つ以上の症状が確認できる患者 - 排便時のいきみ [いきみ症状スコアが 2 (中等度) 以上] - 残便感 - 硬便又は兎糞状便 (ブリストル便形状スケールが 1 又は 2) 6) 経口薬剤，食事及び飲料の摂取が可能な患者 7) 歩行及び日常活動が介助なしで可能な患者 [Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) の Performance Status (PS) が 0～2] 8) 患者日誌による評価が可能な患者 (患者自身による評価が可能な場合に限り，患者日誌への代理記録は許容する) 9) 治験期間中はがんの病態の安定が見込まれる患者 10) 本治験について説明を受けた上で，被験者となることについて文書により同意した患者 3. 除外基準 1) 新規の (仮登録日以前に投与経験のない) 抗悪性腫瘍薬を仮登録日から遡って 14 日以内又はスクリーニング期に投与を開始した患者，又は治療期終了までに投与を予定している患者 2) 仮登録日以前に投与経験があり，その治療が消化管機能に明らかな影響を与えると考

	えられる抗悪性腫瘍薬を仮登録日から遡って 14 日以内又はスクリーニング期に投与した患者，又は治療期終了までに投与を予定している患者 3) 重大な消化管の構造異常 (例：機械的イレウス)，腸管輸送に影響を与える疾患 (例：麻痺性イレウス，消化管機能に影響を及ぼす腹膜播種や腹膜がん，コントロールされていない甲状腺機能低下症又は亢進症)，過敏性大腸症候群，炎症性腸疾患 (例：潰瘍性大腸炎，クローン病)，活動性の憩室疾患，便秘を引き起こす骨盤障害 (子宮脱，直腸脱，排便に影響を及ぼす子宮筋腫等) を有している患者．また，これらの疾患が現在治癒していても，消化管機能に影響を与えると治験責任 (分担) 医師が判断した患者 4) 消化管機能に影響を与える手術，処置 (例：神経ブロック) あるいは放射線治療を仮登録日から遡って 28 日以内又はスクリーニング期に実施した患者，又は治療期終了までに実施予定の患者 5) 仮登録日から遡って 1 年以内にイレウスの既往のある患者 6) オピオイド誘発性便秘症に対して，緩下薬治療を一度も受けたことがない患者 7) 主たる便秘の原因がオピオイド投与に伴うものではない患者 8) 本登録日直前の 7 日間で 1 回も排便が認められなかった患者 9) 本登録日前 7 日以内の臨床検査結果が下記のいずれかに該当する患者 - AST，ALT：基準値上限の 2 倍を超える - 総ビリルビン：基準値上限の 1.5 倍を超える - 血清クレアチニン：基準値上限の 1.5 倍を超える 10) 摘便をスクリーニング期に実施，又は治療期終了までに実施予定の患者 11) 人工肛門を有する患者 12) 医学的に重大な心血管，呼吸器，肝又は腎機能障害が既往歴や臨床検査値，心電図，身体所見から認められ，治験参加が不適当と判断された患者 13) 妊娠又は授乳中の患者，治験中に妊娠を希望する患者，治験中にパートナーの妊娠を希望する患者 14) Naldemedine，ナルトレキソン，メチルナルトレキソン，ナロキソン等のオピオイド受容体アンタゴニストに対する過敏症が疑われる患者 15) オピオイド受容体アンタゴニスト，パーシャルアゴニストを現在投与中又は治療期終了までに投与を予定している患者 16) 仮登録日から遡って 28 日以内に他の治験薬 (製造販売承認取得を目的とした臨床試験薬及び丸山ワクチンを含む) を投与された患者 17) 過去に naldemedine の臨床試験に参加し，治験薬を投与された患者 18) その他，併用療法や医学所見に基づき，治験責任 (分担) 医師により治験参加が不適当と判断された患者
目標症例数	目標症例数：190 例 (naldemedine 群 95 例，プラセボ群 95 例) 設定根拠：主要評価項目に対するプラセボ群と naldemedine 群の対比較に基づき，症例数を算出した．国内後期第 2 相がん患者対象用量設定試験 (V9222) での SBM レスポンダー率 (naldemedine 0.2 mg 群：77.6%，プラセボ群：37.5%)，naldemedine 0.2 mg 群とプラセボ群との SBM レスポンダー率の差 (40.1%)，及びその 95%信頼区間 (23.47%，56.70%) を参照し，本治験で検出したい naldemedine 0.2 mg 群とプラセボ群との SBM レスポンダー率の差を 95%信頼区間の下限値に基づいて保守的に見積もり 23.5%，プラセボ群のレスポンダー率を 37.5%と想定した．これらの想定値の下で，有意水準を両側 0.05 とし，カイ二乗検定で少なくとも 90%の検出力を確保するためには，1 群あたり 94 例が必要であること，及び 1%程度の FAS 除外例を加味して 190 例 (各群 95 例) とした． 割付症例数：193 例 (naldemedine 群 97 例，プラセボ群 96 例) 有効性評価例数 (FAS)：193 例 (naldemedine 投与群：97 例，プラセボ投与群：96 例) 有効性評価例数 (PPS)：159 例 (naldemedine 投与群：80 例，プラセボ投与群：79 例) 安全性評価例数：193 例 (naldemedine 投与群：97 例，プラセボ投与群：96 例)
使用薬剤	Naldemedine 0.2 mg 錠，プラセボ錠
投与方法	14 日～28 日間のスクリーニング期の後，適格と判断された患者を naldemedine 群又はプラセボ群に割付け，1 日 1 回 14 日間投与した．後観察期は 28 日間とした．本治験で治療期 14 日間の投与を完了した患者で，本治験終了後に本剤の継続投与を希望する場合は，国内第 3 相がん患者対象継続投与試験 (V9237) (添付資料 5.3.5.2-01) に移行した．
投与期間	14 日間

緩下薬の制限	定時緩下薬：既存緩下薬で治療中の患者は定時緩下薬をスクリーニング時に規定し，スクリーニング期及び治療期終了まで，用法用量を変更せず継続することとした．ただし，下痢等 QOL の低下が懸念される場合には，定時緩下薬の減量・中断を許容した．スクリーニング時に定時緩下薬が必要ない場合は，スクリーニング期，治療期を通じて定時緩下薬の使用を禁止した． レスキュー緩下薬：定時緩下薬の使用の有無にかかわらず，必要時はレスキュー緩下薬の使用を許容した．ただし，治験薬初回投与を基点として前後 24 時間は併用を禁止した．なお，摘便処置は治療期終了まで禁止した．
オピオイドの制限	定時オピオイド：本登録日から 14 日前の投与量を基準として，定時オピオイドの減量，薬剤変更あるいは剤形変更は不可とした．なお，被験者より痛みが増強したとの訴えがあり，治験責任 (分担) 医師が必要と判断した場合は増量可とした．トラマドールは他の定時オピオイドと併用する場合に限り許容した． レスキューオピオイド：突出痛に対しては追加治療を許可した．
評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 有効性の評価 ・主要評価項目 SBM レスポンダー率：治療期 2 週間における 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) に該当する被験者の割合 1 週間あたりの SBM 回数，治療期 2 週間における SBM 回数のベースラインからの変化量は，以下と定義した． - 1 週間あたりの SBM 回数= 7 × (観測期間中の総 SBM 回数) / (観測日数) - SBM 回数のベースラインからの変化量= (治療期 2 週間における 1 週間あたりの SBM 回数)－(本登録前 14 日間における 1 週間あたりの SBM 回数) ・副次評価項目 1) CSBM レスポンダー率：治療期 2 週間における残便感を伴わない SBM レスポンダーに該当する被験者の割合 2) 治療期の各観察週における SBM 及び CSBM レスポンダー率 3) 治療期 2 週間における 1 週間あたりの SBM 及び CSBM 回数のベースラインからの変化量 4) 治療期の観察週ごとの SBM 及び CSBM 回数のベースラインからの変化量 5) 初回投与後最初の SBM 及び CSBM までの時間 6) 治療期 2 週間における各観察日の SBM 回数のベースラインからの変化量 7) 治療期 2 週間における 1 週間あたりの SBM 及び CSBM 発現日数のベースラインからの変化量 8) 初回投与後 24 時間以内の各時点における SBM 及び CSBM があった被験者の割合 (SBM 及び CSBM 発現率) 9) 治療期 2 週間における 1 週間あたりのブリストル便形状スケール (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 10) 治療期 2 週間における 1 週間あたりのいきみを伴わない (排便時いきみスコアが 0 又は 1) SBM 回数のベースラインからの変化量 11) 治療期 2 週間における 1 週間あたりのレスキュー緩下薬使用回数のベースラインからの変化量 12) 治療期の観察週ごとに，腹部膨満感スコアの平均値のベースラインからの変化量，同様に腹部不快感スコア変化量 13) 各時点における PAC-SYM 及び PAC-QOL スコアのベースラインからの変化量 14) PAC-SYM 及び PAC-QOL レスポンダー率： PAC-SYM 及び PAC-QOL レスポンダー (PAC-SYM の全体及び PAC-QOL の区分「満足」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) に該当する被験者の割合 2. 安全性の評価 1) 有害事象，副作用 [治験薬との因果関係が関連あり (明らかに関連あり，おそらく関連あり，又は関連あるかもしれない) と治験責任 (分担) 医師により判断された事象を副作用と定義した．] 2) 自覚症状及び他覚所見

	3) バイタルサイン：血圧，脈拍数，呼吸数 4) 心電図 5) 臨床検査：血液学的検査，血液生化学的検査，内分泌学的検査，尿検査 6) Major Adverse Cardiac Events (MACE) 7) 退薬症候評価 (COWS) : Resting Pulse Rate (安静時脈拍数), Sweating (発汗), Restlessness (落ち着きのなさ), Pupil Size (瞳孔の大きさ), Bone or Joint aches (骨及び関節痛), Runny Nose or Tearing (鼻汁及び涙), GI Upset (消化器不調), Tremor (振戦), Yawning (あくび), Anxiety or Irritability (不安及び過敏), Gooseflesh Skin (鳥肌様皮膚) 8) 疼痛強度評価 (NRS) 9) 定時オピオイドの投与量 3. 薬物動態の評価 Naldemedine 及びその代謝物 (nor-naldemedine) の血漿中濃度
統計解析方法	1. 有効性の解析 主要な有効性解析対象集団は FAS とし，治験薬を 1 回以上投与され，ベースラインと治験薬の投与開始後の少なくとも 1 時点で排便時評価が実施された者とした． 主要評価項目とした SBM レスポンダー率は，本登録前 14 日間の 1 週間あたりの SBM 回数の平均をベースラインとして，治療期 2 週間にわたり 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) に該当する被験者の割合とした．なお，1 週間あたりの SBM 回数は，以下と定義した． 1 週間あたりの SBM 回数 ＝7 × (観測期間中の総 SBM 回数) / (観測日数) 投与群ごとに SBM レスポンダー率とその 95%信頼区間は Clopper-Pearson 法を用いて算出した．また，カイ二乗検定に基づいて，naldemedine 群とプラセボ群との間でレスポンダー率を比較した．プラセボ群に対する naldemedine 群の SBM レスポンダー率の差とその 95%信頼区間を算出した．また，定時オピオイド投与量のベースライン値を層別因子として，Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて対比較した． 治療期 2 週間での CSBM レスポンダー率，治療期の観察週ごとの SBM/CSBM レスポンダー率，初回投与後 24 時間以内の各時点での SBM/CSBM 発現率は，カイ二乗検定に基づいて主要評価項目と同様の方法を用いて比較した． 治療期 2 週間での 1 週間あたりの SBM/CSBM 回数のベースラインからの変化量，1 週間あたりの SBM/CSBM 発現日数のベースラインからの変化量，ブリストル便形状スケールが 3 又は 4 である SBM 回数のベースラインからの変化量，いきみを伴わない (排便時いきみスコアが 0 又は 1) 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する共分散分析モデルを用いて naldemedine 群とプラセボ群を比較した． 治療期 2 週間での各観察週の 1 週間あたりの SBM/CSBM 回数のベースラインからの変化量，各観察週の 1 週間あたりの SBM/CSBM 発現日数のベースラインからの変化量，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，各観察週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，各観察日の SBM 回数のベースラインからの変化量，各観察週の腹部膨満感スコア及び腹部不快感スコアのベースラインからの変化量は，mixed effects model repeated-measure (MMRM) を用いて比較した． 初回投与後最初の SBM/CSBM までの時間の中央値及び 95%信頼区間は事象の初回発生時の Kaplan-Meier 推定値に基づき算出し，一般化 Wilcoxon 検定により比較した． レスキュー緩下薬の使用頻度のベースラインからの変化量は，Wilcoxon 順位和検定を用いて群間比較した． 各観測時点での PAC-SYM，PAC-QOL スコアのベースラインからの変化量は，Welch の t 検定を用いて群間比較した． 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-SYM レスポンダーに該当する被験者の割合を PAC-SYM レスポンダー率と定義した．PAC-SYM レスポンダー率の 95%信頼区間は Clopper-Pearson 法を用いて算出した．また，カイ二乗検定に基づいて，プラセボ群に対する naldemedine 群の各時点での PAC-SYM レスポンダー率の差とその 95%信頼区間を算出した．PAC-QOL の区分「満足」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 レスポンダー率と定義し，PAC-SYM レスポンダー率と同様の解析を行った． 2. 安全性の解析 有害事象を MedDRA (バージョン 16.1) に読み替え，器官別大分類 (system organ class) 及び基本語 (preferred term) 別に集計した．有害事象の発現率の信頼区間は Clopper-Pearson

	法を用いて算出した．また，Fisher's exact test を用いて，発現率を群間比較した．心血管系死亡，心筋梗塞，脳血管発作 (脳卒中) を MACE とし，Standardised MedDRA Queries (SMQ) スプレッドシート (バージョン 16.0) により，いずれかの事象が発現した症例を算出した．MACE の発現率の 95%信頼区間は Clopper-Pearson 法を用いて算出した．COWS 及び NRS スコアそれぞれのベースラインからの変化量は Welch の t 検定を用いて群間比較した． 3. 薬物動態の解析 Naldemedine 及びその代謝物 (nor-naldemedine) の血漿中濃度の一覧表を，治験薬投与直前の食事から治験薬投与までの経過時間，及び採血直前の治験薬投与から採血までの経過時間とともに作成した．また，採血直前の治験薬投与から採血までの経過時間の要約統計量，及び naldemedine 及び nor-naldemedine の血漿中濃度の要約統計量を Visit ごとに算出した．
実施地域及び施設数	日本，70 医療機関
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

表 2.7.6.13-2　観察・検査項目及び実施時期

項目	スクリーニング期	治療期				後観察期[i]
Visit	Visit 1	Visit 2		Visit 3	Visit 4 (又は中止)	Visit 5
期間	14～28 日間	14 日間				4 週間
Day	Day −28～−14	Day 1		Day 8 (±1)	Day 15 (+2)	Day 43 又は治験中止 28 日後 (±7)
		投与前	投与後			
同意取得	X[d]					
登録	仮登録	本登録				
選択除外基準確認	X	X				
背景因子	X					
病歴[a]	X					
診察	X[e]	X	X[h]	X	X	X
妊娠検査[b]	X[f]				X	
腹部 X 線	X[f]					
臨床検査		X[g]		X	X	(X)[j]
バイタルサイン		X		X	X	(X)[j]
心電図		X[g]		X	X	(X)[j]
疼痛強度評価 (NRS)	←				→	
退薬症候評価 (COWS)		X[g]	X[h]	X	X	
PAC-SYM，PAC-QOL		X			X	
排便時評価，腹部症状評価	←				→	
割付け		X				
治験薬投与			←		→	
血漿中薬物濃度測定用採血[c]			X	X	X	
有害事象	←					→

a　前治療の調査も含む.
b　女性のみ．ただし，閉経後 1 年以上経過，又は外科的処置施行後の女性は除いた．妊娠が疑われる場合には随時実施.
c　Visit 2 は治験薬投与後 30 分以上 4 時間以内，Visit 3 及び Visit 4 は来院時に採血を実施.
d　仮登録 28 日前まで可能.
e　身長，体重測定も実施.
f　同意取得後 (ただし投与 28 日前)～本登録前までに実施.
g　投与 7 日前～本登録前までに実施．本登録時には結果が判明していること (臨床検査は集中測定で実施したが，本登録時の除外基準を確認するために院内の検査結果を用いることは可とした．ただし，症例報告書のデータとしなかった).
h　治験薬投与 1 時間後 (±30 分)
i　継続投与試験へ移行しない患者のみ実施．Visit 4 時点で継続している有害事象がない場合，Visit 4 以降有害事象が発生しなかった場合，及び Visit 4 以降 Visit 5 までの間に規定外の検査・診察により回復又は軽快が確認されている場合は，電話による確認も可とした.
j　Visit 4 時点で臨床検査値，バイタルサイン，心電図に関連した有害事象の回復又は軽快が確認されていない場合のみ実施.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02，Table 9-6]

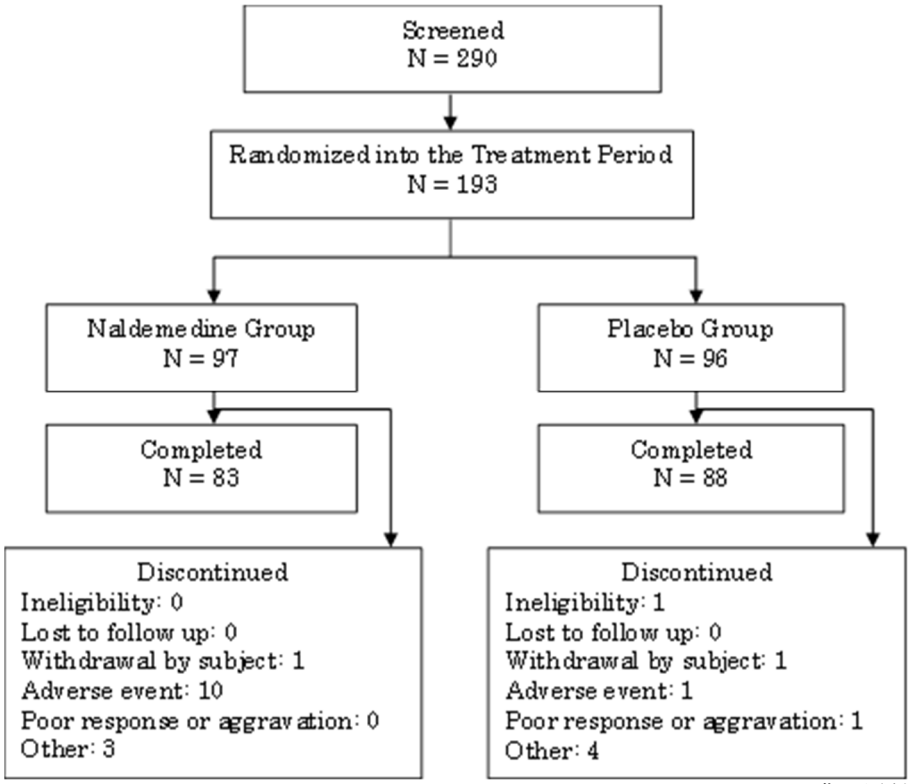
2.7.6.13.2 試験成績

2.7.6.13.2.1 被験者の内訳及び特性

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.13-1 に示す．193 例が無作為化され (naldemedine 群 97 例，プラセボ群 96 例)，このうち 171 例 [naldemedine 群 83 例 (85.6%)，プラセボ群 88 例 (91.7%)] が治験を完了した. 治験を中止した被験者は naldemedine 群 14 例 (14.4%), プラセボ群 8 例 (8.3%) であった．主な中止理由は，対象条件不適が 1 例，被験者の申し出が 2 例，有害事象発現が 11 例，効果不十分・悪化が 1 例であった．主要解析対象集団 (FAS) 及び安全性解析対象集団は，いずれも 193 例 (naldemedine 投与群：97 例，プラセボ投与群：96 例)，治験実施計画書に適合した対象集団 (PPS) は 159 例 (naldemedine 投与群 : 80 例，プラセボ投与群 : 79 例) であった．また，PK 濃度集団を naldemedine が少なくとも 1 回投与され，血漿中濃度が少なくとも 1 点測定された被験者で構成される集団とし，naldemedine が投与された全例 (97 例) が含まれた．

図 2.7.6.13-1 被験者の内訳



[出典：添付資料 5.3.5.1-02，Figure 10-1]

(2) 被験者特性

FAS の被験者背景を表 2.7.6.13-3，いずれかの群で 5%以上に前治療薬として使用されていた定時オピオイド及び定時緩下薬を表 2.7.6.13-4 に示す．193 例中，119 例 (61.7%) が男性，74 例 (38.3%) が女性であった．全例の被験者背景 (平均値) は，年齢が 63.8～64.6 歳で，各群のほぼ 50%が 65 歳以上であった．体重 54.52～55.17 kg，BMI 20.82～21.54 (kg/m^2) であった．ベー

スラインの SBM 回数は両群で同様で，naldemedine 群が 1.01 回/週，プラセボ群が 1.10 回/週であった．モルヒネ換算した定時オピオイドの投与量も両群で同様であり，naldemedine 群が 57.3 mg/日，プラセボ群が 69.5 mg/日であったが，最大用量は naldemedine 群が 270 mg/日，プラセボ群が 720 mg/日であった．すべての項目で被験者背景に統計的な偏りはなかった．がんの原発巣は肺がん，乳がんの順に多かった．また，前治療薬として使用されていた定時オピオイドは，オキシコドンが最も多かった．定時緩下薬はスクリーニング開始時に naldemedine 群で 25 例 (25.8%)，プラセボ群で 22 例 (22.9%) が投与されていなかった．その理由は，定時緩下薬による副作用が最も多く (naldemedine 群：18.6%，プラセボ群：13.5%)，次いで効果が不十分 (naldemedine 群：3.1%，プラセボ群：3.1%) であった．

表 2.7.6.13-3 被験者背景 (FAS)

		Naldemedine 0.2 mg N=97 n (%)	Placebo N=96 n (%)	P-value [a]
Age (years)	n	97	96	Pt=0.6170
	Mean	63.8	64.6	
	SD	9.4	11.8	
	Min	37	35	
	Median	64.0	66.0	
	Max	85	85	
	>=20 to <40	1 (1.0)	3 (3.1)	
	>=40 to <50	8 (8.2)	10 (10.4)	
	>=50 to <65	41 (42.3)	32 (33.3)	
	>=65 to <75	38 (39.2)	25 (26.0)	
	>=75	9 (9.3)	26 (27.1)	
Height (cm)	n	97	96	Pt=0.2432
	Mean	160.09	161.54	
	SD	9.27	7.84	
	Min	131.4	143.0	
	Median	161.00	161.95	
	Max	179.8	180.7	
	<150	13 (13.4)	9 (9.4)	
	>=150 to <160	32 (33.0)	31 (32.3)	
	>=160 to <170	38 (39.2)	42 (43.8)	
	>=170	14 (14.4)	14 (14.6)	
Weight (kg)	n	97	96	Pt=0.6769
	Mean	55.17	54.52	
	SD	10.15	11.19	
	Min	39.0	34.4	
	Median	54.60	53.45	
	Max	95.4	82.7	
	<50	34 (35.1)	40 (41.7)	
	>=50 to <60	35 (36.1)	26 (27.1)	
	>=60 to <70	18 (18.6)	20 (20.8)	
	>=70	10 (10.3)	10 (10.4)	

		Naldemedine 0.2 mg N=97 n (%)	Placebo N=96 n (%)	P-value [a]
BMI (kg/m^2)	n	97	96	Pt=0.1713
	Mean	21.54	20.82	
	SD	3.59	3.63	
	Min	15.1	14.1	
	Median	21.20	20.53	
	Max	36.6	30.0	
	<18.5	17 (17.5)	26 (27.1)	
	>=18.5 to <25	67 (69.1)	59 (61.5)	
	>=25 to <30	11 (11.3)	10 (10.4)	
	>=30	2 (2.1)	1 (1.0)	
Baseline SBM Frequency per Week (times)	n	97	96	Pt=0.4456
	Mean	1.01	1.10	
	SD	0.76	0.85	
	Min	0.0	0.0	
	Median	1.00	1.00	
	Max	2.5	2.5	
	<1	42 (43.3)	37 (38.5)	
	>=1 to <2	38 (39.2)	32 (33.3)	
	>=2 to <3	17 (17.5)	27 (28.1)	
	>=3	---	---	
Baseline Regular-Use Opioid per Day (mg) [b]	n	97	96	Pt=0.2789
	Mean	57.3	69.5	
	SD	46.4	99.5	
	Min	6	15	
	Median	46.5	35.0	
	Max	270	720	
	<15	2 (2.1)	1 (1.0)	
	>=15 to <30	24 (24.7)	27 (28.1)	
	>=30 to <60	24 (24.7)	29 (30.2)	
	>=60 to <120	34 (35.1)	25 (26.0)	
	>=120	13 (13.4)	14 (14.6)	
PS	0	28 (28.9)	33 (34.4)	Pw=0.5388
	1	55 (56.7)	49 (51.0)	
	2	14 (14.4)	14 (14.6)	
	3	---	---	
	4	---	---	
	5	---	---	
Sex	Male	59 (60.8)	60 (62.5)	Pe=0.8826
	Female	38 (39.2)	36 (37.5)	
Pregnancy	Negative	38	36	---
	Positive	---	---	
Lactation	Yes	---	---	---
	No	38	36	
Ethnicity	Hispanic or Latino	---	---	---
	Not Hispanic or Latino	97 (100.0)	96 (100.0)	

		Naldemedine 0.2 mg N=97 n (%)	Placebo N=96 n (%)	P-value [a]
Race	American Indian or Alaska Native	---	---	---
	Asian	97 (100.0)	96 (100.0)	
	Black or African American	---	---	
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	---	---	
	White	---	---	
Inpatient/Outpatient	Inpatient	20 (20.6)	19 (19.8)	Pe=1.0000
	Outpatient	77 (79.4)	77 (80.2)	
Primary Tumor	Lung	42 (43.3)	45 (46.9)	Pe=0.8699
	Breast	22 (22.7)	17 (17.7)	
	Large intestine	3 (3.1)	3 (3.1)	
	Other	30 (30.9)	31 (32.3)	
Metastasis	Yes	82 (84.5)	87 (90.6)	Pe=0.2754
	No	15 (15.5)	9 (9.4)	
Previous Medical Condition	Yes	37 (38.1)	32 (33.3)	Pe=0.5487
	No	60 (61.9)	64 (66.7)	
Concurrent Medical Condition	Yes	95 (97.9)	93 (96.9)	Pe=0.6826
	No	2 (2.1)	3 (3.1)	

[a] Pt, Welch's t-test; Pw, Wilcoxon rank sum test; Pe, Fisher's exact test; PS, performance status.
[b] Dose of opioid analgesics was used by converting into equivalent oral morphine dose.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02，Table 10-3]

表 2.7.6.13-4 いずれかの群で 5%以上に前治療薬として使用されていた定時オピオイド及び定時緩下薬 (安全性解析対象集団)

	Drug	Naldemedine 0.2 mg N=97 n (%)	Placebo N=96 n (%)
Prior Drugs (Regular-Use Opioid)	OXYCODONE	67 (69.1)	68 (70.8)
	- ORAL	67 (69.1)	68 (70.8)
	FENTANYL	22 (22.7)	22 (22.9)
	- TRANSDERMAL	21 (21.6)	22 (22.9)
	MORPHINE	7 (7.2)	8 (8.3)
	- ORAL	7 (7.2)	8 (8.3)
Prior Drugs (Regular-Use Laxatives)	MAGNESIUM OXIDE	63 (64.9)	67 (69.8)
	SENNOSIDE A+B	17 (17.5)	18 (18.8)

[出典：添付資料 5.3.5.1-02，Table 10-4，Table 10-5]

2.7.6.13.2.2 有効性

(1) 主要評価項目：治療期 2 週間での SBM レスポンダー率

治療期 2 週間での 1 週間あたりの SBM レスポンダー率を群間で比較した結果を表 2.7.6.13-5 に示す．治療期 2 週間での 1 週間あたりの SBM レスポンダー率は，naldemedine 群が 71.1%，プラセボ群が 34.4%で，プラセボ群と比較して有意差が認められた (P < 0.0001)．また，感度分析のため PPS を対象として同様の解析を実施した結果 (表 2.7.6.13-6)，有意差が認められた (P < 0.0001).

表 2.7.6.13-5 治療期 2 週間での SBM レスポンダー率 (FAS)

Time Point			Naldemedine 0.2 mg N=97	Placebo N=96
2-Week Treatment Period	Proportion [a]		71.1% (69/97)	34.4% (33/96)
	95% Confidence Interval [b]		61.05%, 79.89%	24.98%, 44.77%
	Comparison with placebo	Difference of Proportion (SE)	36.76% (6.68%)	
		95% CI for Difference	23.66%, 49.86%	
		P-value [c]	**<.0001**	

SE, Standard error; CI, Confidence interval
[a] Proportion = Proportion of SBM Responders
[b] The 95% confidence interval is calculated by using Clopper-Pearson method.
[c] P-value is from the chi-square test.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02，Table 11-1]

表 2.7.6.13-6 治療期 2 週間での SBM レスポンダー率 (PPS)

Time Point			Naldemedine 0.2 mg N=80	Placebo N=79
2-Week Treatment Period	Proportion [a]		72.5% (58/80)	35.4% (28/79)
	95% Confidence Interval [b]		61.38%, 81.90%	25.00%, 47.01%
	Comparison with placebo	Difference of Proportion (SE)	37.06% (7.34%)	
		95% CI for Difference	22.67%, 51.44%	
		P-value [c]	**<.0001**	

SE, Standard error; CI, Confidence interval
[a] Proportion = Proportion of SBM Responders
[b] The 95% confidence interval is calculated by using Clopper-Pearson method.
[c] P-value is from the chi-square test.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02，Table 11-2]

また，定時オピオイド投与量のベースライン値（60 mg/日未満，60 mg/日以上）を層別因子として，Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて naldemedine 群とプラセボ群との間で比較した結果 (表 2.7.6.13-7)，有意差が認められた ($P < 0.0001$).

表 2.7.6.13-7 1日あたりの定時オピオイド投与量のベースライン値で層別した治療期2週間でのSBM レスポンダー率 (FAS)

Time Point			Naldemedine 0.2 mg N=97	Placebo N=96
2-Week Treatment Period	Proportion [a]		71.1% (69/97)	34.4% (33/96)
	95% Confidence Interval [b]		61.05%, 79.89%	24.98%, 44.77%
	Stratified Opioid Dose Group (mg)	< 60	72.0% (36/50)	40.4% (23/57)
		>= 60	70.2% (33/47)	25.6% (10/39)
	Comparison with placebo	Difference of Proportion (SE) [c]	37.39% (6.70%)	
		95% CI for Difference	24.27%, 50.52%	
		P-value [d]	**<.0001**	

SE, Standard error; CI, Confidence interval
[a] Proportion = Proportion of SBM Responders
[b] The 95% confidence interval is calculated by using Clopper-Pearson method.
[c] Difference of Proportion (SE) is calculated by using the estimator given by Koch et al.
[d] P-value is from the Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted by the stratified opioid dose group.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02, Table 11-3]

(2) 治療期2週間での CSBM レスポンダー率

治療期2週間での1週間あたりのCSBMレスポンダー率を群間で比較した結果を表 2.7.6.13-8 に示す．治療期 2 週間での 1 週間あたりの CSBM レスポンダー率は，naldemedine 群が 40.2%，プラセボ群が 12.5%で，プラセボ群と比較して有意差が認められた (P < 0.0001).

表 2.7.6.13-8 治療期 2 週間での CSBM レスポンダー率 (FAS)

Time Point			Naldemedine 0.2 mg N=97	Placebo N=96
2-Week Treatment Period	Proportion [a]		40.2% (39/97)	12.5% (12/96)
	95% Confidence Interval [b]		30.37%, 50.65%	6.63%, 20.82%
	Comparison with placebo	Difference of Proportion (SE)	27.71% (6.01%)	
		95% CI for Difference	15.92%, 39.49%	
		P-value [c]	**<.0001**	

SE, Standard error; CI, Confidence interval
[a] Proportion = Proportion of CSBM Responders
[b] The 95% confidence interval is calculated by using Clopper-Pearson method.
[c] P-value is from the chi-square test.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02, Table 11-4]

(3) 各観察週の SBM 及び CSBM レスポンダー率

各観察週の SBM 及び CSBM レスポンダー率を群間で比較した結果を表 2.7.6.13-9 に示す．SBM 及び CSBM レスポンダー率は，いずれの時点でもプラセボ群と比較して有意差が認められ

た (P < 0.0001).

表 2.7.6.13-9 各観察週の SBM 及び CSBM レスポンダー率 (FAS)

Time Point			SBM responder		CSBM responder	
			Naldemedine 0.2 mg N=97	Placebo N=96	Naldemedine 0.2 mg N=97	Placebo N=96
Week 1	Proportion [a]		77.3% (75/97)	44.8% (43/96)	49.5% (48/97)	15.6% (15/96)
	95% Confidence Interval [b]		67.70%, 85.21%	34.63%, 55.29%	39.17%, 59.83%	9.02%, 24.46%
	Comparison with placebo	Difference of Proportion (SE)	32.53% (6.62%)		33.86% (6.29%)	
		95% CI for Difference	19.55%, 45.50%		21.54%, 46.18%	
		P-value [c]	**<.0001**		**<.0001**	
Week 2 (LOCF)	Proportion [a]		66.0% (64/97)	31.3% (30/96)	44.3% (43/97)	14.6% (14/96)
	95% Confidence Interval [b]		55.66%, 75.30%	22.18%, 41.52%	34.24%, 54.77%	8.21%, 23.26%
	Comparison with placebo	Difference of Proportion (SE)	34.73% (6.75%)		29.75% (6.20%)	
		95% CI for Difference	21.51%, 47.95%		17.60%, 41.89%	
		P-value [c]	**<.0001**		**<.0001**	

SE, Standard error; CI, Confidence interval; LOCF, Last observation carried forward
[a] Proportion = Proportion of SBM/CSBM Responders
[b] The 95% confidence interval is calculated by using Clopper-Pearson method.
[c] P-value is from the chi-square test.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02, Table 11-5, Table 11-6]

(4) 治療期 2 週間での 1 週間あたりの SBM 及び CSBM 回数のベースラインからの変化量

治療期 2 週間での 1 週間あたりの SBM 及び CSBM 回数のベースラインからの変化量を群間で比較した結果を表 2.7.6.13-10 に示す．治療期 2 週間での 1 週間あたりの SBM 及び CSBM 回数のベースラインからの変化量は，いずれもプラセボ群と比較して有意差が認められた (P < 0.0001).

表 2.7.6.13-10 治療期 2 週間での 1 週間あたりの SBM 及び CSBM 回数のベースラインからの変化量 (FAS)

		Frequency of SBMs		Frequency of CSBMs	
		Naldemedine 0.2 mg N=97	Placebo N=96	Naldemedine 0.2 mg N=97	Placebo N=96
Baseline	n	97	96	97	96
	Mean	1.01	1.10	0.52	0.48
	SD	0.76	0.85	0.64	0.67
	Min	0.0	0.0	0.0	0.0
	Median	1.00	1.00	0.50	0.00
	Max	2.5	2.5	2.5	2.5
2-Week Treatment Period	n	97	96	97	96
	Mean	6.16	2.64	3.29	1.18
	SD	7.09	2.49	3.60	1.77
	Min	0.0	0.0	0.0	0.0
	Median	5.50	2.00	2.00	0.50
	Max	63.0	10.5	24.5	8.5
- Change from baseline	n	97	96	97	96
	Mean	5.15	1.54	2.77	0.70
	SD	7.05	2.25	3.44	1.61
	Min	-2.5	-2.0	-1.5	-1.5
	Median	4.17	1.00	1.75	0.00
	Max	62.5	9.5	24.0	7.5
Parameter estimates	LS Mean (SE)	5.16 (0.53)	1.54 (0.54)	2.76 (0.27)	0.71 (0.27)
Comparison with placebo	Difference of LS Mean (SE)	3.62 (0.76)		2.05 (0.39)	
	95% CI for Difference	2.13, 5.12		1.29, 2.81	
	P-value	**<.0001**		**<.0001**	
P-value for test of fixed effect	Treatment group	<.0001		<.0001	
	Baseline value	0.7893		0.1002	

The ANCOVA model has the terms for treatment group, baseline value as fixed effects.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02, Table 11-7, Table 11-8]

(5) 各観察週の 1 週間あたりの SBM 及び CSBM 回数のベースラインからの変化量

各観察週の 1 週間あたりの SBM 及び CSBM 回数のベースラインからの変化量を群間で比較した結果を表 2.7.6.13-11 に示す．各観察週での SBM 及び CSBM 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有意差が認められた ($P \leq 0.0002$).

表 2.7.6.13-11 各観察週の SBM 及び CSBM 回数のベースラインからの変化量 (FAS)

		Frequency of SBMs		Frequency of CSBMs	
Time Point		Naldemedine 0.2 mg N=97	Placebo N=96	Naldemedine 0.2 mg N=97	Placebo N=96
Week 1	LS Mean (SE)	5.70 (0.55)	1.73 (0.56)	3.13 (0.30)	0.60 (0.30)
	vs. Placebo				
	- Difference of LS Mean (SE)	3.97 (0.78)		2.52 (0.42)	
	- 95% CI for Difference	2.42, 5.52		1.70, 3.35	
	- P-value	**<.0001**		**<.0001**	
Week 2	LS Mean (SE)	3.97 (0.40)	1.24 (0.39)	2.11 (0.26)	0.74 (0.25)
	vs. Placebo				
	- Difference of LS Mean (SE)	2.73 (0.56)		1.37 (0.36)	
	- 95% CI for Difference	1.61, 3.84		0.65, 2.08	
	- P-value	**<.0001**		**0.0002**	

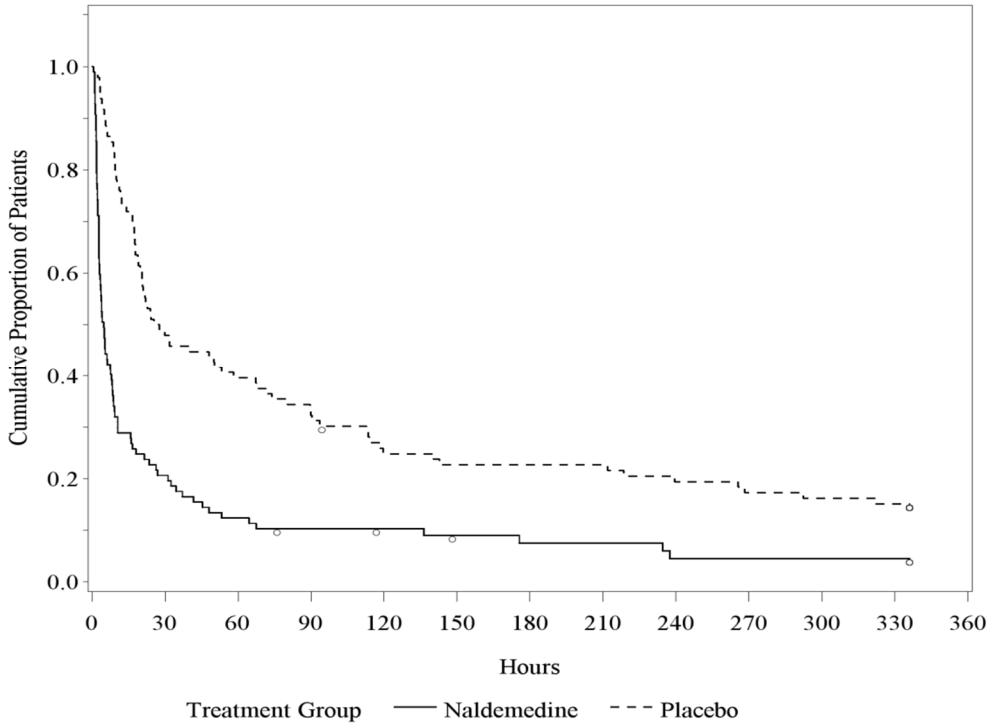
The model has the terms for treatment group, time, treatment-by-time as fixed effects and baseline value as covariate.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02, Table 11-9, Table 11-10]

(6) 初回投与後最初の SBM 及び CSBM までの時間

初回投与後最初の SBM 及び CSBM までの時間について，投与群ごとの Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ図 2.7.6.13-2 及び図 2.7.6.13-3 に，群間で比較した結果を表 2.7.6.13-12 に示す．初回投与後最初の SBM 及び CSBM までの時間は，いずれもプラセボ群と比較して有意差が認められた ($P < 0.0001$).

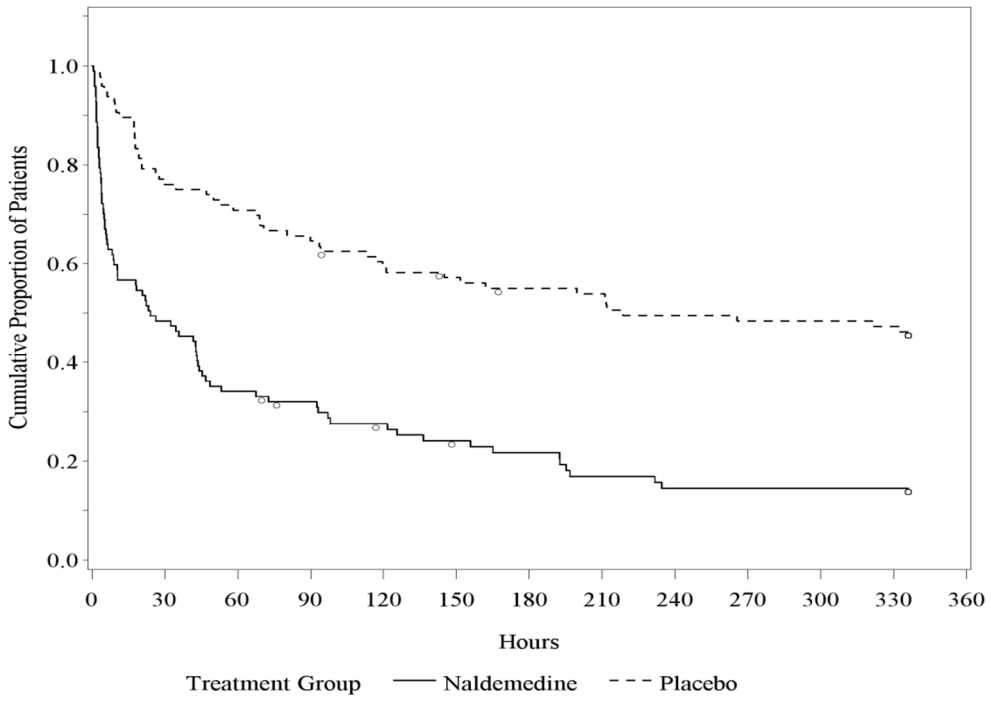
図 2.7.6.13-2 初回投与後最初の SBM までの Kaplan-Meier 曲線 (FAS)



The circle in the figure represents censored time.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02，Figure 11-1]

図 2.7.6.13-3 初回投与後最初の CSBM までの Kaplan-Meier 曲線 (FAS)



The circle in the figure represents censored time.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02，Figure 11-2]

表 2.7.6.13-12　初回投与後最初の SBM 及び CSBM までの時間 (FAS)

	Time to the First SBM		Time to the First CSBM	
	Naldemedine 0.2 mg N=97 n (%)	Placebo N=96 n (%)	Naldemedine 0.2 mg N=97 n (%)	Placebo N=96 n (%)
Patients with Event	91 (93.8)	81 (84.4)	81 (83.5)	51 (53.1)
Patients Censored	6 (6.2)	15 (15.6)	16 (16.5)	45 (46.9)
Median [a]	4.67	26.58	24.00	218.50
95% Confidence Interval for Median [a]	3.00, 7.58	19.65, 58.17	9.00, 43.25	117.75, −
P-value [b]				
- vs. Placebo	**<.0001**		**<.0001**	

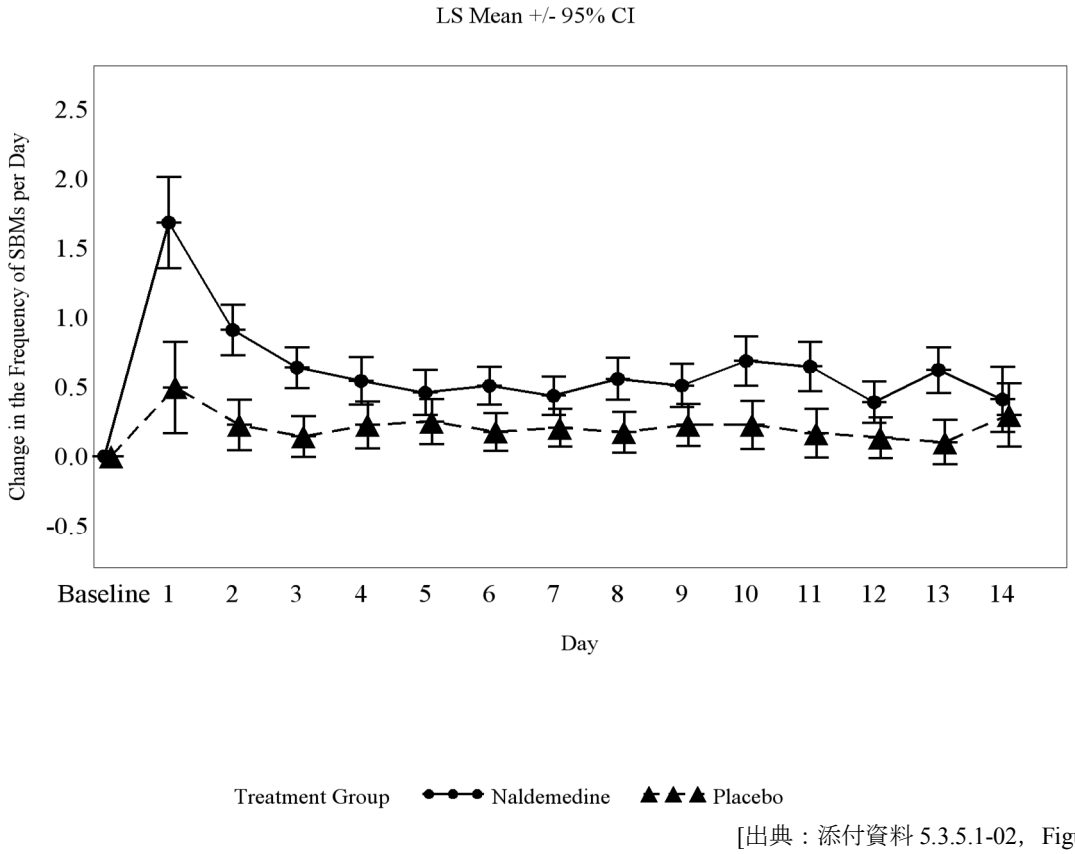
[a] Median and 95% CI for Median are based on Kaplan-Meier estimates of time to first event.
[b] P-value is from the generalized Wilcoxon test.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02，Table 14.2.4.1，Table 14.2.4.2]

(7)　治療期 2 週間での各観察日の SBM 回数のベースラインからの変化量

治療期 2 週間での各観察日の 1 日あたりの SBM 回数のベースラインからの変化量を, MMRM 法により各観察日について投与群間で比較した結果を図 2.7.6.13-4 及び表 2.7.6.13-13 に示す. Day 5 及び 14 以外の観察日は，プラセボ群と比較して有意差が認められた (P ≤ 0.0203).

図 2.7.6.13-4　治療期 2 週間での各観察日の SBM 回数のベースラインからの変化量 (FAS)



[出典：添付資料 5.3.5.1-02，Figure11-3]

表 2.7.6.13-13 治療期 2 週間での各観察日の SBM 回数のベースラインからの変化量 (FAS)

Time Point	LS Mean ± SE		Difference of LS Mean ± SE	95% CI for Difference	P-value [a]
	Naldemedine 0.2 mg N=97	Placebo N=96			
Day 1	1.68 ± 0.17	0.50 ± 0.17	1.19 ± 0.24	0.72, 1.65	**<.0001**
Day 2	0.91 ± 0.09	0.23 ± 0.09	0.68 ± 0.13	0.43, 0.94	**<.0001**
Day 3	0.64 ± 0.07	0.14 ± 0.07	0.50 ± 0.11	0.29, 0.70	**<.0001**
Day 4	0.54 ± 0.09	0.23 ±0.08	0.32 ± 0.12	0.08, 0.56	**0.0094**
Day 5	0.46 ± 0.08	0.25 ± 0.08	0.21 ± 0.12	-0.02, 0.44	0.0727
Day 6	0.51 ± 0.07	0.18 ± 0.07	0.33 ± 0.10	0.14, 0.52	**0.0009**
Day 7	0.44 ± 0.07	0.21 ± 0.07	0.23 ± 0.10	0.04, 0.42	**0.0203**
Day 8	0.56 ± 0.08	0.17 ± 0.07	0.38 ± 0.11	0.17, 0.60	**0.0005**
Day 9	0.51 ± 0.08	0.23 ± 0.08	0.28 ± 0.11	0.07, 0.50	**0.0108**
Day 10	0.69 ± 0.09	0.23 ± 0.09	0.46 ± 0.13	0.21, 0.71	**0.0004**
Day 11	0.65 ± 0.09	0.17 ± 0.09	0.48 ± 0.13	0.23, 0.73	**0.0002**
Day 12	0.39 ± 0.08	0.13 ± 0.07	0.25 ± 0.11	0.05, 0.46	**0.0169**
Day 13	0.62 ± 0.08	0.10 ± 0.08	0.52 ± 0.12	0.29, 0.75	**<.0001**
Day 14	0.41 ± 0.12	0.30 ± 0.11	0.11 ± 0.16	-0.21, 0.44	0.4988

[a] The model has the terms for treatment group, time, treatment-by-time as fixed effects and baseline value as covariate.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02, Table 14.2.3.2.7]

(8) 治療期 2 週間及び各観察週の 1 週間あたりの SBM 及び CSBM 発現日数のベースラインからの変化量

治療期 2 週間の 1 週間あたりの SBM 及び CSBM 発現日数のベースラインからの変化量を群間で比較した結果を表 2.7.6.13-14 に，各観察週の 1 週間あたりの SBM 及び CSBM 発現日数のベースラインからの変化量を群間で比較した結果を表 2.7.6.13-15 に示す．SBM 及び CSBM 発現日数ともに，いずれの時点でもプラセボ群と比較して有意差が認められた (P≤0.0002).

表 2.7.6.13-14 治療期 2 週間での 1 週間あたりの SBM 及び CSBM 発現日数のベースラインからの変化量 (FAS)

		Number of Days with at least 1 SBM		Number of Days with at least 1 CSBM	
		Naldemedine 0.2 mg N=97	Placebo N=96	Naldemedine 0.2 mg N=97	Placebo N=96
Baseline	n	97	96	97	96
	Mean	0.91	1.02	0.49	0.44
	SD	0.69	0.80	0.60	0.61
	Min	0.0	0.0	0.0	0.0
	Median	1.00	1.00	0.50	0.00
	Max	2.5	2.5	2.5	2.5
2-Week Treatment Period	n	97	96	97	96
	Mean	3.51	2.00	2.25	0.96
	SD	1.94	1.67	1.85	1.35
	Min	0.0	0.0	0.0	0.0
	Median	3.50	2.00	2.00	0.50
	Max	7.0	6.0	7.0	6.0

		Number of Days with at least 1 SBM		Number of Days with at least 1 CSBM	
		Naldemedine 0.2 mg N=97	Placebo N=96	Naldemedine 0.2 mg N=97	Placebo N=96
- Change from baseline	n	97	96	97	96
	Mean	2.60	0.98	1.76	0.52
	SD	1.80	1.46	1.67	1.25
	Min	-2.5	-1.5	-1.5	-1.5
	Median	2.50	0.50	1.50	0.00
	Max	7.0	4.0	6.5	5.0
Parameter estimates	LS Mean (SE)	2.60 (0.17)	0.98 (0.17)	1.75 (0.15)	0.52 (0.15)
Comparison with placebo	Difference of LS Mean (SE)	1.63 (0.24)		1.23 (0.21)	
	95% CI for Difference	1.16, 2.09		0.81, 1.65	
	P-value	**<.0001**		**<.0001**	
P-value for test of fixed effect	Treatment group	<.0001		<.0001	
	Baseline value	0.7950		0.5999	

The ANCOVA model has the terms for treatment group, baseline value as fixed effects.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02，Table 11-11，Table 11-12]

表 2.7.6.13-15　各観察週の SBM 及び CSBM 発現日数のベースラインからの変化量 (FAS)

		Number of Days with at least 1 SBM		Number of Days with at least 1 CSBM	
Time Point		Naldemedine 0.2 mg N=97	Placebo N=96	Naldemedine 0.2 mg N=97	Placebo N=96
Week 1	LS Mean (SE) vs. Placebo	2.83 (0.19)	1.11 (0.19)	1.93 (0.16)	0.46 (0.16)
	- Difference of LS Mean (SE)	1.72 (0.26)		1.47 (0.23)	
	- 95% CI for Difference	1.20, 2.24		1.02, 1.93	
	- P-value	**<.0001**		**<.0001**	
Week 2	LS Mean (SE) vs. Placebo	2.32 (0.20)	0.78 (0.20)	1.51 (0.19)	0.53 (0.18)
	- Difference of LS Mean (SE)	1.54 (0.29)		0.98 (0.26)	
	- 95% CI for Difference	0.97, 2.10		0.47, 1.49	
	- P-value	**<.0001**		**0.0002**	

The model has the terms for treatment group, time, treatment-by-time as fixed effects and baseline value as covariate.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02，Table 11-13，Table 11-14]

(9) 初回投与後の各時点 (4，8，12，24 時間) での SBM 及び CSBM 発現率

初回投与後の各時点 (4，8，12，24 時間) での SBM 及び CSBM 発現率を表 2.7.6.13-16 に示す. SBM 及び CSBM ともに, プラセボ群と比較していずれの時点でも有意差が認められた (P < 0.0001).

表 2.7.6.13-16 初回投与後 24 時間以内の各時点での SBM 及び CSBM 発現率 (FAS)

			Incidence of Patients with at least 1 SBM		Incidence of Patients with at least 1 CSBM	
Time Point			Naldemedine 0.2 mg N=97	Placebo N=96	Naldemedine 0.2 mg N=97	Placebo N=96
Up to 4 hours	Proportion [a]		48.5% (47/97)	7.3% (7/96)	27.8% (27/97)	4.2% (4/96)
	95% Confidence Interval [b]		38.18%, 58.82%	2.98%, 14.45%	19.21%, 37.86%	1.15%, 10.33%
	Comparison with placebo	Difference of Proportion (SE)	41.16% (5.73%)		23.67% (4.99%)	
		95% CI for Difference	29.94%, 52.39%		13.89%, 33.44%	
		P-value [c]	**<.0001**		**<.0001**	
Up to 8 hours	Proportion [a]		60.8% (59/97)	14.6% (14/96)	37.1% (36/97)	6.3% (6/96)
	95% Confidence Interval [b]		50.39%, 70.58%	8.21%, 23.26%	27.52%, 47.52%	2.33%, 13.11%
	Comparison with placebo	Difference of Proportion (SE)	46.24% (6.13%)		30.86% (5.49%)	
		95% CI for Difference	34.23%, 58.25%		20.10%, 41.63%	
		P-value [c]	**<.0001**		**<.0001**	
Up to 12 hours	Proportion [a]		71.1% (69/97)	25.0% (24/96)	43.3% (42/97)	10.4% (10/96)
	95% Confidence Interval [b]		61.05%, 79.89%	16.72%, 34.88%	33.27%, 53.75%	5.11%, 18.32%
	Comparison with placebo	Difference of Proportion (SE)	46.13% (6.38%)		32.88% (5.92%)	
		95% CI for Difference	33.63%, 58.64%		21.28%, 44.48%	
		P-value [c]	**<.0001**		**<.0001**	
Up to 24 hours	Proportion [a]		77.3% (75/97)	47.9% (46/96)	50.5% (49/97)	20.8% (20/96)
	95% Confidence Interval [b]		67.70%, 85.21%	37.61%, 58.36%	40.17%, 60.83%	13.21%, 30.33%
	Comparison with placebo	Difference of Proportion (SE)	29.40% (6.64%)		29.68% (6.55%)	
		95% CI for Difference	16.39%, 42.41%		16.84%, 42.53%	
		P-value [c]	**<.0001**		**<.0001**	

[a] Proportion = Proportion of Patients with SBM/CSBM.

[b] The 95% confidence interval is calculated by using Clopper-Pearson method.

[c] P-value is from the chi-square test. [出典 : 添付資料 5.3.5.1-02, Table 11-15, Table 11-16]

(10) 治療期 2 週間及び各観察週の 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

治療期 2 週間及び各観察週の 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を群間で比較した結果を，それぞれ表 2.7.6.13-17 及び表 2.7.6.13-18 に示す．いずれの時点でも，プラセボ群と比較して有意差が認められた (P ≤ 0.0379).

表 2.7.6.13-17 治療期 2 週間での 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 (FAS)

		Naldemedine 0.2 mg N=97	Placebo N=96
Baseline	n	97	96
	Mean	0.43	0.47
	SD	0.61	0.63
	Min	0.0	0.0
	Median	0.00	0.00
	Max	2.5	2.5
2-Week Treatment Period	n	97	96
	Mean	1.81	1.21
	SD	2.14	1.59
	Min	0.0	0.0
	Median	1.00	0.50
	Max	10.5	7.5
- Change from baseline	n	97	96
	Mean	1.38	0.74
	SD	2.07	1.43
	Min	-1.5	-2.5
	Median	0.50	0.50
	Max	10.0	6.5
Parameter estimates	LS Mean (SE)	1.38 (0.18)	0.74 (0.18)
Comparison with placebo	Difference of LS Mean (SE)	0.64 (0.26)	
	95% CI for Difference	0.13, 1.15	
	P-value	**0.0140**	
P-value for test of fixed effect	Treatment group	0.0140	
	Baseline value	0.9746	

The ANCOVA model has the terms for treatment group, baseline value as fixed effects.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02, Table 11-17]

表 2.7.6.13-18 各観察週の 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 (FAS)

Time Point		Naldemedine 0.2 mg N=97	Placebo N=96
Week 1	LS Mean (SE)	1.54 (0.24)	0.82 (0.24)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.72 (0.34)	
	- 95% CI for Difference	0.05, 1.39	
	- P-value	**0.0364**	
Week 2	LS Mean (SE)	1.18 (0.21)	0.58 (0.20)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.60 (0.29)	
	- 95% CI for Difference	0.03, 1.16	
	- P-value	**0.0379**	

The model has the terms for treatment group, time, treatment-by-time as fixed effects and baseline value as covariate.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02, Table 11-18]

(11) 治療期 2 週間及び各観察週の 1 週間あたり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

治療期 2 週間及び各観察週の 1 週間あたり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を群間で比較した結果を，それぞれ表 2.7.6.13-19 及び表 2.7.6.13-20 に示す．いずれの時点でも，プラセボ群と比較して有意差が認められた (P≤0.0017).

表 2.7.6.13-19 治療期 2 週間での 1 週間あたり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 (FAS)

		Naldemedine 0.2 mg N=97	Placebo N=96
Baseline	n	97	96
	Mean	0.50	0.44
	SD	0.62	0.62
	Min	0.0	0.0
	Median	0.50	0.00
	Max	2.5	2.5
2-Week Treatment Period	n	97	96
	Mean	4.36	1.61
	SD	7.06	2.24
	Min	0.0	0.0
	Median	2.50	0.50
	Max	63.0	9.0
- Change from baseline	n	97	96
	Mean	3.86	1.16
	SD	7.02	2.05
	Min	-0.5	-1.0
	Median	2.50	0.50
	Max	63.0	8.0
Parameter estimates	LS Mean (SE)	3.85 (0.53)	1.17 (0.53)
Comparison with placebo	Difference of LS Mean (SE)	2.67 (0.75)	
	95% CI for Difference	1.20, 4.15	

		Naldemedine 0.2 mg N=97	Placebo N=96
	P-value	**0.0005**	
P-value for test of fixed effect	Treatment group	0.0005	
	Baseline value	0.5739	

The ANCOVA model has the terms for treatment group, baseline value as fixed effects.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02，Table 11-19]

表 2.7.6.13-20 観察週ごと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 (FAS)

Time Point		Naldemedine 0.2 mg N=97	Placebo N=96
Week 1	LS Mean (SE)	4.27 (0.55)	1.14 (0.55)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	3.13 (0.78)	
	- 95% CI for Difference	1.60, 4.67	
	- P-value	**<.0001**	
Week 2	LS Mean (SE)	2.69 (0.34)	1.16 (0.33)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	1.53 (0.48)	
	- 95% CI for Difference	0.59, 2.48	
	- P-value	**0.0017**	

The model has the terms for treatment group, time, treatment-by-time as fixed effects and baseline value as covariate.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02，Table 11-20]

(12) 治療期 2 週間での 1 週間あたりのレスキュー緩下薬使用回数のベースラインからの変化量

治療期 2 週間での 1 週間あたりのレスキュー緩下薬の使用頻度を表 2.7.6.13-21 に示す．プラセボ群と比較して有意差が認められた (P < 0.0001).

表 2.7.6.13-21 治療期 2 週間での 1 週間あたりのレスキュー緩下薬使用回数のベースラインからの変化量 (FAS)

		Naldemedine 0.2 mg N=97	Placebo N=96
2-Week Treatment Period	n	97	96
	Mean	2.16	4.79
	SD	3.62	5.44
	Min	0.0	0.0
	Median	0.50	3.09
	Max	27.0	33.0
- Change from baseline	n	97	96
	Mean	-2.98	-1.13
	SD	2.94	3.92
	Min	-13.0	-16.3
	Median	-2.50	-1.00
	Max	6.5	15.0
- P-value	vs. Placebo	**<.0001**	

P-value is from Wilcoxon rank sum test.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02，Table 11-21]

(13) 各観察週の腹部膨満感スコア及び腹部不快感スコアの平均値のベースラインからの変化量

各観察週の腹部膨満感スコア及び腹部不快感スコアの平均値のベースラインからの変化量を表 2.7.6.13-22 に示す．腹部膨満感スコア及び腹部不快感スコアともに，プラセボ群と比較して Week 1 は有意差が認められたが (P ≤0.0469)，Week 2 では認められなかった．

表 2.7.6.13-22　各観察週の腹部膨満感スコア及び腹部不快感スコアの平均値のベースラインからの変化量 (FAS)

		Abdominal Bloating Score		Abdominal Discomfort Score	
Time Point		Naldemedine 0.2 mg N=97	Placebo N=96	Naldemedine 0.2 mg N=97	Placebo N=96
Week 1	LS Mean (SE)	-0.08 (0.05)	0.07 (0.05)	-0.02 (0.05)	0.13 (0.05)
	vs. Placebo				
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.15 (0.07)		-0.16 (0.08)	
	- 95% CI for Difference	-0.29, 0.00		-0.30, -0.01	
	- P-value	**0.0469**		**0.0389**	
Week 2	LS Mean (SE)	-0.17 (0.06)	-0.03 (0.06)	-0.17 (0.05)	-0.06 (0.05)
	vs. Placebo				
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.14 (0.08)		-0.11 (0.08)	
	- 95% CI for Difference	-0.30, 0.02		-0.26, 0.04	
	- P-value	0.0864		0.1608	

The model has the terms for treatment group, time, treatment-by-time as fixed effects and baseline value as covariate.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02，Table 11-22，Table 11-23]

(14) 各時点の PAC-SYM，PAC-QOL スコアのベースラインからの変化量

各観測時点, 各投与群の PAC-SYM 及び PAC-QOL の全体及び各区分の平均スコアとベースラインからの変化量の要約統計量及び Welch の t 検定を用いて群間比較した結果を，それぞれ表 2.7.6.13-23 及び表 2.7.6.13-24 に示す．PAC-SYM 及び PAC-QOL の全体及び各区分ともに，プラセボ群と比較して一部有意差が認められたが，大きな違いはみられなかった．

表 2.7.6.13-23　各時点の PAC-SYM スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

Time Point		Statistic	PAC-SYM Domain			
			Abdominal symptoms	Rectal symptoms	Stool symptoms	Overall
Baseline mean score [a]	Naldemedine 0.2 mg N=97	n	97	97	97	97
		Mean ± SD	0.99 ± 0.67	0.64 ± 0.73	1.38 ± 0.81	1.06 ± 0.60
	Placebo N=96	n	96	96	96	96
		Mean ± SD	1.07 ± 0.66	0.64 ± 0.68	1.52 ± 0.89	1.15 ± 0.62
Visit 4 Mean score	Naldemedine 0.2 mg N=97	n	82	82	82	82
		Mean ± SD	0.87 ± 0.61	0.45 ± 0.59	0.90 ± 0.68	0.78 ± 0.51

Time Point		Statistic	PAC-SYM Domain			
			Abdominal symptoms	Rectal symptoms	Stool symptoms	Overall
- Change from BL		Mean ± SD	−0.06 ± 0.64	−0.16 ± 0.76	−0.45 ± 0.79	−0.25 ± 0.59
		P-value [b] vs. Placebo	0.5475	0.9158	**0.0451**	0.3622
	Placebo	n	88	88	88	88
	N=96	Mean ± SD	0.97 ± 0.62	0.48 ± 0.56	1.31 ± 0.82	0.99 ± 0.56
		Mean ± SD	−0.12 ± 0.47	−0.17 ± 0.66	−0.23 ± 0.64	−0.18 ± 0.43
Last observation	Naldemedine 0.2 mg	n	93	93	93	93
Mean score	N=97	Mean ± SD	0.93 ± 0.68	0.47 ± 0.63	0.95 ± 0.77	0.82 ± 0.58
- Change from BL		Mean ± SD	−0.07 ± 0.72	−0.19 ± 0.81	−0.45 ± 0.82	−0.26 ± 0.65
		P-value [b] vs. Placebo	0.8797	0.4473	**0.0243**	0.1476
	Placebo	n	95	95	95	95
	N=96	Mean ± SD	0.99 ± 0.64	0.54 ± 0.70	1.33 ± 0.81	1.02 ± 0.59
		Mean ± SD	−0.08 ± 0.57	−0.10 ± 0.77	−0.19 ± 0.71	−0.13 ± 0.50

[a] Mean score = (Total score of PAC-SYM for each visit) / (Number of items entered for each visit).
[b] P-values are from Welch's t-test.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02，Table 11-24]

表 2.7.6.13-24 各時点の PAC-QOL スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

Time Point		Statistic	Physical discomfort	Psychological discomfort	Worries and concerns	Dissatisfaction	Overall
Baseline mean score [a]	Naldemedine 0.2 mg N=97	n	97	97	97	97	97
		Mean ± SD	1.08 ± 0.67	0.55 ± 0.51	1.12 ± 0.68	2.60 ± 0.73	1.22 ± 0.51
	Placebo N=96	n	96	96	96	96	96
		Mean ± SD	1.15 ± 0.69	0.71 ± 0.63	1.20 ± 0.77	2.63 ± 0.73	1.31 ± 0.60
Visit 4 Mean score	Naldemedine 0.2 mg N=97	n	82	82	82	82	82
		Mean ± SD	0.71 ± 0.64	0.36 ± 0.43	0.84 ± 0.61	2.08 ± 0.90	0.91 ± 0.48
- Change from BL		Mean ± SD	−0.34 ± 0.75	−0.15 ± 0.44	−0.25 ± 0.60	−0.50 ± 0.90	−0.28 ± 0.49
		P-value [b] vs. Placebo	0.0713	0.8551	0.3019	**0.0151**	0.0782
	Placebo N=96	n	88	88	88	88	88
		Mean ± SD	0.99 ± 0.76	0.57 ± 0.63	1.02 ± 0.79	2.45 ± 0.98	1.14 ± 0.67
		Mean ± SD	−0.15 ± 0.61	−0.13 ± 0.48	−0.16 ± 0.52	−0.16 ± 0.93	−0.15 ± 0.45
Last observation Mean score	Naldemedine 0.2 mg N=97	n	93	93	93	93	93
		Mean ± SD	0.80 ± 0.73	0.41 ± 0.51	0.90 ± 0.64	2.18 ± 0.93	0.97 ± 0.52
- Change from BL		Mean ± SD	−0.31 ± 0.82	−0.15 ± 0.42	−0.24 ± 0.60	−0.41 ± 0.93	−0.25 ± 0.50
		P-value [b] vs. Placebo	0.0854	0.7953	0.3038	0.0528	0.1129
	Placebo N=96	n	95	95	95	95	95
		Mean ± SD	1.03 ± 0.78	0.58 ± 0.66	1.05 ± 0.81	2.47 ± 0.99	1.17 ± 0.68
		Mean ± SD	−0.12 ± 0.64	−0.13 ± 0.50	−0.15 ± 0.59	−0.15 ± 0.92	−0.14 ± 0.48

[a] Mean score = (Total score of PAC-QOL for each visit) / (Number of items entered for each visit).
[b] P-values are from Welch's t-test.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02，Table 11-25]

(15) PAC-SYM，PAC-QOL レスポンダー率

各観測時点で，PAC-SYM の全体及び PAC-QOL の区分「満足度」に対して，投与群ごとに PAC-SYM 及び PAC-QOL レスポンダー率を表 2.7.6.13-25 に示す. PAC-SYM レスポンダー率は，いずれの時点でもプラセボ群と比較して有意差が認められた (P ≤ 0.0402)．PAC-QOL レスポンダー率は Visit 4 で有意差が認められたが (P = 0.0176)，最終観測時点では有意差は認められなかった.

表 2.7.6.13-25 PAC-SYM 及び PAC-QOL レスポンダー率 (FAS)

			Responders for Overall PAC-SYM		Responders for Dissatisfaction Domain of PAC-QOL	
Time Point			Naldemedine 0.2 mg N=97	Placebo N=96	Naldemedine 0.2 mg N=97	Placebo N=96
Visit 4	Proportion [a]		9.8% (8/82)	2.3% (2/88)	34.1% (28/82)	18.2% (16/88)
	95% Confidence Interval [b]		4.31%, 18.32%	0.28%, 7.97%	24.03%, 45.45%	10.76%, 27.84%
	Comparison with placebo	Difference of Proportion (SE)	7.48% (3.64%)		15.96% (6.66%)	
		95% CI for Difference	0.35%, 14.62%		2.92%, 29.01%	
		P-value [c]	**0.0383**		**0.0176**	
Last observation	Proportion [a]		10.8% (10/93)	3.2% (3/95)	31.2% (29/93)	18.9% (18/95)
	95% Confidence Interval [b]		5.28%, 18.89%	0.66%, 8.95%	21.98%, 41.63%	11.63%, 28.28%
	Comparison with placebo	Difference of Proportion (SE)	7.59% (3.68%)		12.24% (6.26%)	
		95% CI for Difference	0.38%, 14.81%		-0.04%, 24.51%	
		P-value [c]	**0.0402**		0.0527	

[a] Proportion of patients with a decrease from baseline of 1 or more in the mean overall score for PAC-SYM at each observation point. Mean overall score = (total score of PAC-SYM in each observation time point) / (number of items entered in each observation time point).
Proportion of patients with a decrease from baseline of 1 or more in the mean score for dissatisfaction domain of PAC-QOL at each observation point. Mean score = (total score of PAC-QOL in each observation time point) / (number of items entered in each observation time point).
[b] The 95% confidence interval is calculated by using Clopper-Pearson method.
[c] P-values are from the chi-square test.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02，Table 11-26，Table 11-27]

2.7.6.13.2.3 薬物動態

Naldemedine 及びその代謝物 (nor-naldemedine) の血漿中濃度の一覧表を，採血直前の治験薬投与から採血までの経過時間の要約統計量とともに表 2.7.6.13-26 に示す．Visit 4 (Day 15) での採血直前の治験薬投与から採血までの経過時間の平均時間 (範囲) は，27.93 時間 (10.60～121.33 時間), naldemedine の血漿中濃度の平均値 (範囲) は 0.660 ng/mL (< 0.0100～2.42 ng/mL),

nor-naldemedine の血漿中濃度の平均値 (範囲) は 0.217 ng/mL (< 0.0400～0.749 ng/mL) であった.

表 2.7.6.13-26 Naldemedine 及びその代謝物 (nor-naldemedine) の血漿中濃度 (PK 濃度集団)

Time Point [a]	Statistic [b]	Elapsed Time from Dosing (hr)	Naldemedine (ng/mL)	Nor-naldemedine (ng/mL)
VISIT 2	N	97	97	97
	Mean	0.89	1.89	0.0290
	SD	0.34	1.65	0.0514
	Min	0.50	0.00	0.00
	Median	0.77	1.58	0.00
	Max	2.00	6.46	0.278
	CV%	37.8	87.0	177.6
	Geometric Mean	-	0.938	0.0770
	CV% Geometric Mean	-	327.9	52.5
VISIT 3	N	85	85	85
	Mean	11.92	1.17	0.239
	SD	8.45	0.854	0.141
	Min	0.08	0.0704	0.00
	Median	14.13	0.848	0.203
	Max	26.00	3.82	0.730
	CV%	70.9	73.2	58.8
	Geometric Mean	-	0.898	0.209
	CV% Geometric Mean	-	89.6	63.0
VISIT 4	N	82	82	82
	Mean	27.93	0.660	0.217
	SD	17.43	0.539	0.145
	Min	10.60	0.00	0.00
	Median	24.50	0.528	0.186
	Max	121.33	2.42	0.749
	CV%	62.4	81.7	66.9
	Geometric Mean	-	0.468	0.186
	CV% Geometric Mean	-	127.0	72.1

[a] Visit 2 (Day 1), Visit 3 (Day 8 [±1]), Visit 4 (Day 15 [+2])

[b] Plasma concentrations below lower limit of quantitation (BLQ) (ie, naldemedine, 0.0100 ng/mL; non-naldemedine, 0.0400 ng/mL) was treated as zero (0) for calculations of arithmetic mean (Mean), standard deviation (SD), coefficient variation (CV%), minimum (Min), median (Median) and maximum (Max) and treated as missing for calculations of geometric mean (Geometric Mean) and coefficient of variation for geometric mean (CV% Geometric Mean). CV% is calculated as 100 × (SD/Mean). CV% Geometric Mean is calculated as 100 × sqrt [exp(SDlog^2)-1], where SDlog is the standard deviation of the natural log (ln) transformed values.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02, Table 14.2.8]

2.7.6.13.2.4 安全性

(1) 有害事象

有害事象及び副作用の発現状況の概要を表 2.7.6.13-27 に示す. また, 治験薬投与中の有害事象及び副作用の事象別発現頻度をそれぞれ表 2.7.6.13-28 及び表 2.7.6.13-29 に, 投与開始後のすべての有害事象及び副作用の事象別発現頻度をそれぞれ表 2.7.6.13-36 及び表 2.7.6.13-37 に示す.

治験薬投与中の有害事象は, naldemedine 群では 43 例 (44.3%) に 77 件, プラセボ群では 25 例 (26.0%) に 40 件認められた. また, 治験薬投与中の副作用は, naldemedine 群では 18 例 (18.6%) に 26 件, プラセボ群では 9 例 (9.4%) に 11 件認められた. 有害事象及び副作用ともに,

プラセボ群と比較して naldemedine 群で多く認められた.

治験薬投与中，SOC 別では胃腸障害に分類された有害事象が最も多く，プラセボ群と比較して naldemedine 群で多かった (naldemedine 群:23.7%, プラセボ群:9.4%). 事象別では, naldemedine 群では下痢が最も多かったが (naldemedine 群：19.6%，プラセボ群：7.3%)，高度の 2 例を除きすべて軽度であった．高度の 2 例は投与初期に発現し，治験薬との因果関係ありと判断されたが，投与中止により回復した．その他の主な有害事象は，倦怠感 (naldemedine 群：4.1%，プラセボ群：1.0%)，嘔吐 (naldemedine 群：3.1%，プラセボ群：1.0%)，食欲減退及び白血球数減少 (naldemedine 群：3.1%，プラセボ群：0.0%) がプラセボ群と比較して発現頻度が高かった．後観察期に発現した有害事象で，プラセボ群と比較して発現頻度の高い事象はなかった．治験薬投与中に発現頻度が 2%以上であった副作用は, 下痢 (naldemedine 群:17.5%, プラセボ群:5.2%) 及び腹痛 (naldemedine 群：2.1%，プラセボ群：1.0%) のみであった.

投与開始後の有害事象による中止例は，naldemedine 群で 10 例 (10.3%)，プラセボ群で 1 例 (1.0%) 認められた．Naldemedine 群の 10 例中 5 例は，下痢 (胃腸障害 SOC に分類) により中止した．下痢は naldemedine の薬理作用により発現したと考えられた．その他，中止に至った有害事象は，感染症及び寄生虫症 SOC やその他の様々な SOC に分類されるものであった.

表 2.7.6.13-27　有害事象，副作用及び重篤な有害事象の概要

	TEAE		Treatment-related AE	
	Naldemedine 0.2 mg N=97	Placebo N=96	Naldemedine 0.2 mg N=97	Placebo N=96
During the Study Drug Administration				
Adverse events				
- Number of patients	43	25	18	9
- (Number of events)	(77)	(40)	(26)	(11)
- Percentage of patients (%)	44.3	26.0	18.6	9.4
- 95% Confidence interval (%)	(34.2, 54.8)	(17.6, 36.0)	(11.4, 27.7)	(4.4, 17.1)
Fisher's exact test				
- vs Placebo	**0.0103**		0.0957	
Deaths				
- Number of patients	2	0	0	0
- (Number of events)	(3)	(0)	(0)	(0)
- Percentage of patients (%)	2.1	0.0	0.0	0.0
- 95% Confidence interval (%)	(0.3, 7.3)	(0.0, 3.8)	(0.0, 3.7)	(0.0, 3.8)
Fisher's exact test				
- vs Placebo	0.4974			
Serious adverse events except deaths				
- Number of patients	7	2	2	1
- (Number of events)	(9)	(2)	(3)	(1)
- Percentage of patients (%)	7.2	2.1	2.1	1.0
- 95% Confidence interval (%)	(3.0, 14.3)	(0.3, 7.3)	(0.3, 7.3)	(0.0, 5.7)
Fisher's exact test				
- vs Placebo	0.1694		1.0000	
Significant adverse events				

	TEAE		Treatment-related AE	
	Naldemedine 0.2 mg N=97	Placebo N=96	Naldemedine 0.2 mg N=97	Placebo N=96
- Number of patients	8	4	3	0
- (Number of events)	(12)	(4)	(4)	(0)
- Percentage of patients (%)	8.2	4.2	3.1	0.0
- 95% Confidence interval (%)	(3.6, 15.6)	(1.1, 10.3)	(0.6, 8.8)	(0.0, 3.8)
Fisher's exact test				
- vs Placebo	0.3722		0.2461	
Adverse events leading to withdrawal				
- Number of patients	9	1	5	0
- (Number of events)	(13)	(1)	(7)	(0)
- Percentage of patients (%)	9.3	1.0	5.2	0.0
- 95% Confidence interval (%)	(4.3, 16.9)	(0.0, 5.7)	(1.7, 11.6)	(0.0, 3.8)
Fisher's exact test				
- vs Placebo	**0.0184**		0.0593	
During the Study Drug Administration and after Completion of Study Drug Administration				
TEAEs/ Treatment-Related AEs				
- Number of patients	54	34	21	10
- (Number of events)	(118)	(79)	(32)	(16)
- Percentage of patients (%)	55.7	35.4	21.6	10.4
- 95% Confidence interval (%)	(45.2, 65.8)	(25.9, 45.8)	(13.9, 31.2)	(5.1, 18.3)
Fisher's exact test				
- vs Placebo	**0.0060**		**0.0488**	
Deaths				
- Number of patients	3	4	0	0
- (Number of events)	(4)	(4)	(0)	(0)
- Percentage of patients (%)	3.1	4.2	0.0	0.0
- 95% Confidence interval (%)	(0.6, 8.8)	(1.1, 10.3)	(0.0, 3.7)	(0.0, 3.8)
Fisher's exact test				
- vs Placebo	0.7208			
Serious TEAEs/ Treatment-Related AEs except deaths				
- Number of patients	7	7	2	1
- (Number of events)	(10)	(8)	(4)	(1)
- Percentage of patients (%)	7.2	7.3	2.1	1.0
- 95% Confidence interval (%)	(3.0, 14.3)	(3.0, 14.4)	(0.3, 7.3)	(0.0, 5.7)
Fisher's exact test				
- vs Placebo	1.0000		1.0000	
Significant TEAEs/ Treatment-Related AEs				
- Number of patients	15	5	5	1
- (Number of events)	(19)	(10)	(6)	(1)
- Percentage of patients (%)	15.5	5.2	5.2	1.0
- 95% Confidence interval (%)	(8.9, 24.2)	(1.7, 11.7)	(1.7, 11.6)	(0.0, 5.7)
Fisher's exact test				
- vs Placebo	**0.0314**		0.2114	
TEAEs/ Treatment-Related AEs leading to withdrawal				

	TEAE		Treatment-related AE	
	Naldemedine 0.2 mg N=97	Placebo N=96	Naldemedine 0.2 mg N=97	Placebo N=96
- Number of patients	10	1	6	0
- (Number of events)	(16)	(1)	(10)	(0)
- Percentage of patients (%)	10.3	1.0	6.2	0.0
- 95% Confidence interval (%)	(5.1, 18.1)	(0.0, 5.7)	(2.3, 13.0)	(0.0, 3.8)
Fisher's exact test				
- vs Placebo	**0.0096**		**0.0289**	

The 95% confidence interval for incidence is calculated by using Clopper-Pearson method.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02, Table 12-3, Table 12-4]

表 2.7.6.13-28 治験薬投与中の有害事象の発現頻度

System Organ Class - Preferred Term	Naldemedine 0.2 mg N=97	Placebo N=96
Patients with any AEs	43 (77) 44.3	25 (40) 26.0
感染症および寄生虫症	5 (6) 5.2	4 (4) 4.2
- 膀胱炎	1 (1) 1.0	0
- 鼻咽頭炎	1 (1) 1.0	2 (2) 2.1
- 咽頭炎	1 (1) 1.0	0
- インフルエンザ性肺炎	1 (1) 1.0	0
- 細菌性肺炎	1 (1) 1.0	0
- ノロウイルス性胃腸炎	1 (1) 1.0	0
- 肺炎	0	2 (2) 2.1
血液およびリンパ系障害	5 (5) 5.2	4 (4) 4.2
- 貧血	2 (2) 2.1	0
- 好中球減少症	1 (1) 1.0	1 (1) 1.0
- 汎血球減少症	1 (1) 1.0	0
- 血小板減少症	1 (1) 1.0	0
- 発熱性好中球減少症	0	1 (1) 1.0
- 白血球減少症	0	1 (1) 1.0
- 骨髄機能不全	0	1 (1) 1.0
代謝および栄養障害	4 (4) 4.1	0
- 食欲減退	3 (3) 3.1	0
- 低血糖症	1 (1) 1.0	0
精神障害	2 (2) 2.1	2 (2) 2.1
- 幻覚	1 (1) 1.0	0
- 不眠症	1 (1) 1.0	1 (1) 1.0
- 激越	0	1 (1) 1.0
神経系障害	1 (1) 1.0	2 (2) 2.1
- 浮動性めまい	1 (1) 1.0	0
- 傾眠	0	1 (1) 1.0
- 振戦	0	1 (1) 1.0
眼障害	0	2 (2) 2.1
- 結膜出血	0	1 (1) 1.0
- 眼瞼びらん	0	1 (1) 1.0
血管障害	2 (2) 2.1	0
- 深部静脈血栓症	1 (1) 1.0	0
- 塞栓症	1 (1) 1.0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (2) 2.1	0
- 間質性肺疾患	1 (1) 1.0	0
- 喀痰増加	1 (1) 1.0	0
胃腸障害	23 (32) 23.7	9 (11) 9.4
- 下痢	19 (20) 19.6	7 (7) 7.3

System Organ Class - Preferred Term	Naldemedine 0.2 mg N=97	Placebo N=96
- 嘔吐	3 (4) 3.1	1 (1) 1.0
- 腹痛	2 (2) 2.1	1 (1) 1.0
- 口内炎	2 (2) 2.1	0
- 腹部不快感	1 (1) 1.0	0
- 便失禁	1 (2) 1.0	0
- 悪心	1 (1) 1.0	2 (2) 2.1
皮膚および皮下組織障害	5 (5) 5.2	1 (1) 1.0
- 多汗症	2 (2) 2.1	0
- 手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (1) 1.0	0
- そう痒症	1 (1) 1.0	0
- 顔面腫脹	1 (1) 1.0	0
- 寝汗	0	1 (1) 1.0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (1) 1.0
- 背部痛	0	1 (1) 1.0
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (10) 8.2	5 (6) 5.2
- 倦怠感	4 (4) 4.1	1 (2) 1.0
- 発熱	2 (2) 2.1	1 (1) 1.0
- 無力症	1 (1) 1.0	0
- 悪寒	1 (1) 1.0	0
- 浮腫	1 (1) 1.0	0
- 末梢性浮腫	1 (1) 1.0	1 (1) 1.0
- 胸痛	0	1 (1) 1.0
- 非心臓性胸痛	0	1 (1) 1.0
臨床検査	3 (4) 3.1	2 (3) 2.1
- 白血球数減少	3 (3) 3.1	0
- ヘモグロビン減少	1 (1) 1.0	0
- 血小板数減少	0	2 (2) 2.1
- 尿中蛋白陽性	0	1 (1) 1.0
傷害，中毒および処置合併症	2 (4) 2.1	3 (4) 3.1
- 転倒	1 (1) 1.0	0
- 大腿骨骨折	1 (1) 1.0	1 (1) 1.0
- 擦過傷	1 (1) 1.0	0
- 挫傷	1 (1) 1.0	0
- 靭帯捻挫	0	1 (1) 1.0
- 肋骨骨折	0	1 (1) 1.0
- 放射線皮膚損傷	0	1 (1) 1.0

This table includes the number of Patients (the number of events) and percentage of Patients with AEs.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02，Table 14.3.1.2.1.1.1]

表 2.7.6.13-29　治験薬投与中の副作用の発現頻度

System Organ Class - Preferred Term	Naldemedine 0.2 mg N=97	Placebo N=96
Patients with any ADRs	18 (26) 18.6	9 (11) 9.4
感染症および寄生虫症	0	1 (1) 1.0
- 肺炎	0	1 (1) 1.0
代謝および栄養障害	1 (1) 1.0	0
- 食欲減退	1 (1) 1.0	0
精神障害	0	1 (1) 1.0
- 激越	0	1 (1) 1.0
神経系障害	0	1 (1) 1.0
- 振戦	0	1 (1) 1.0
胃腸障害	17 (23) 17.5	7 (8) 7.3
- 下痢	17 (18) 17.5	5 (5) 5.2

System Organ Class - Preferred Term	Naldemedine 0.2 mg N=97	Placebo N=96
- 腹痛	2 (2) 2.1	1 (1) 1.0
- 便失禁	1 (2) 1.0	0
- 嘔吐	1 (1) 1.0	1 (1) 1.0
- 悪心	0	1 (1) 1.0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2) 2.1	0
- 悪寒	1 (1) 1.0	0
- 倦怠感	1 (1) 1.0	0

This table includes the number of Patients (the number of events) and percentage of Patients with ADRs.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02，Table 14.3.1.2.1.2.1]

(2) 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡例及びその他の重篤な有害事象の一覧を，それぞれ表 2.7.6.13-30 及び表 2.7.6.13-31 に示す．また，死亡例及びその他の重篤な有害事象の詳細を，それぞれ表 2.7.6.13-38 及び表 2.7.6.13-39 に示す．治験薬投与開始後の死亡例は，naldemedine 群で 3 例 (3.1%)，プラセボ群で 4 例 (4.2%) 発現した．また，その他の重篤な有害事象は，naldemedine 群で 7 例 (7.2%) に 10 件，プラセボ群で 7 例 (7.3%) に 8 件認められた．死亡例及びその他の重篤な有害事象の発現頻度は，両群で同様であった．死亡例は，naldemedine 群の 1 例がインフルエンザ性肺炎及び細菌性肺炎によるもので，それ以外はプラセボ群も含めてすべて原疾患の悪化によるもので，いずれも治験責任 (分担) 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．

重篤な有害事象のうち，naldemedine 群の 1 例 (被験者 ID：9BF001) でみられた下痢，嘔吐，及び肝機能検査異常，他の 1 例 (被験者 ID：9JS003) でみられた下痢は，治験責任 (分担) 医師により治験薬との因果関係ありと判断された．これら 2 例の下痢は投与開始直後に発現した．また，肝機能検査異常を発現した症例は主要な原発巣として複数の骨髄腫があり，治験薬以外にも多くの薬剤を服用していた．初回治験薬投与後に腹痛，下痢，及び嘔吐が発現したため，同日緊急来院し，詳細な検査を実施するため入院となった [ALT：171 U/L (基準値上限 45 U/L)，AST：243 U/L (基準値上限 40 U/L)，ALP：392 U/L (基準値上限 338 U/L)]．下痢，嘔吐及び肝機能検査異常は，いずれも投与中止後に回復した．プラセボ群の 1 例 (被験者 ID：9BA002) で治験薬との因果関係ありと判断された重篤な肺炎が認められたが，投与を中止することなく回復した．

表 2.7.6.13-30 死亡例の一覧

Group/ Patient ID/ Sex / Age [a] / Duration of Exposure [b]	Preferred Term / (Reported Term)	Timing of Onset [c] / Duration [d]	Severity / Seriousness / Causality	Action Taken [e] / Other Action Taken [f] / Outcome	Other AEs (PT) /(Severity, Seriousness, Causality)
Naldemedine 0.2 mg					
9HC002 Male 73 5	肺の悪性新生物 (aggravation of lung cancer)	10 1 +	Severe Serious Not related	Not applicable No Fatal	Fall (Mild, Not serious, Not related) Contusion (Mild, Not serious,Not related)
9RA005 Male 55 7	インフルエンザ性肺炎 (influenza [pneumonia])	7 5 +	Severe Serious Not related	Drug withdrawn Yes Fatal	
	細菌性肺炎 (bacterial pneumonia)	7 5 +	Severe Serious Not related	Drug withdrawn Yes Fatal	
9RF010 Male 69 11	間質性肺疾患 (Acute exacerbation of interstitial pneumonia)	7 7 +	Severe Serious Not related	Drug withdrawn Yes Fatal	Insomnia (Mild, Not serious, Not related)
Placebo					
9BG005 Male 72 6	肺の悪性新生物 (Aggravation of the lung cancer)	20 1 +	Severe Serious Not related	Not applicable No Fatal	
9HC003 Male 78 11	肺の悪性新生物 (aggravation of lung cancer)	21 1 +	Severe Serious Not related	Not applicable No Fatal	
9SA001 Male 67 8	肺の悪性新生物 (Primary disease (lung cancer) aggravated)	10 1 +	Severe Serious Not related	Not applicable No Fatal	
9VP004 Female 49 14	葉状腫瘍 (Primary disease (breast cancer) aggravation)	31 1 +	Severe Serious Not related	Not applicable No Fatal	Nausea (Mild, Not serious, Not related) Dizziness (Mild, Not serious, Not related)

a Age (year)
b Duration of Exposure (days)
c Timing of Onset = (Date of onset) - (Date of initial dose of randomized drug) +1.
d Duration = (Date of outcome) - (Date of onset) +1. Plus sign shows that the adverse event did not recover and was not recovering until the day of outcome assessment.
e Action Taken = Action taken with study drug.
f Other Action Taken = Action taken with other than study drug.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02, Table 12-12]

表 2.7.6.13-31 重篤な有害事象の一覧

Group/ Patient ID/ Sex / Age [a] / Duration of Exposure [b]	Preferred Term / (Reported Term)	Timing of Onset [c] / Duration [d]	Severity / Seriousness / Causality	Action Taken [e] / Other Action Taken [f] / Outcome	Other non-serious AEs (PT) (Severity, Causality) [g]
Naldemedine 0.2 mg					
9BF001 Female 71 1	下痢 (diarrhea)	1 7	Severe Serious Definitely related	Drug withdrawn Yes Recovered/resolved	Pyrexia (Severe, Possibly related)
	嘔吐 (vomiting)	1 7	Severe Serious Definitely related	Drug withdrawn Yes Recovered/resolved	
	肝機能検査異常 (abnormal hepatic function level)	2 6	Severe Serious Definitely related	Drug withdrawn Yes Recovered/resolved	
9EC001 Female 55 4	ノロウイルス性胃腸炎 (Gastroenteritis norovirus)	4 10	Severe Serious Not related	Drug withdrawn Yes Recovered/resolved	
9JS003 Female 67 1	下痢 (Acute diarrhea)	1 3	Severe Serious Definitely related	Drug withdrawn Yes Recovered/resolved	
9NA002 Male 70 14	汎血球減少症 (Pancytopenia)	8 --- +	Severe Serious Not related	Dose not changed Yes Not recovered/not resolved	
9RA011 Male 64 14	無力症 (Feeling of weakness)	2 --- +	Severe Serious Not related	Dose not changed Yes Not recovered/not resolved	Pyrexia (Mild, Not related) Anaemia (Severe, Not related) Diarrhoea (Mild, Probably related)
	倦怠感 (Malaise)	2 --- +	Severe Serious Not related	Dose not changed Yes Not recovered/not resolved	
9RJ004 Female 62 2	浮動性めまい (Dizziness)	2 6	Severe Serious Not related	Drug withdrawn Yes Recovered/resolved	Anxiety (Moderate, Not related) Blood prolactin abnormal (Mild, Probably related)
9VA001 Male 78 14	大腿骨骨折 (Right femur subtrochanteric fracture)	10 29	Severe Serious Not related	Dose not changed Yes Recovering/resolving	Pharyngitis (Mild, Not related) Pyrexia (Moderate, Not related) Anaemia postoperative (Mild, Not related)

Group/ Patient ID/ Sex / Age [a] / Duration of Exposure [b]	Preferred Term / (Reported Term)	Timing of Onset [c] / Duration [d]	Severity / Seriousness / Causality	Action Taken [e] / Other Action Taken [f] / Outcome	Other non-serious AEs (PT) (Severity, Causality) [g]
Placebo					
9BA002 Male 69 4	肺炎 (pneumonia)	4 7	Moderate Serious Possibly related	Dose not changed Yes Recovered/resolved	Vomiting (Mild, Possibly related) Pyrexia (Mild, Not related) Cough (Mild, Not related) Monoparesis (Mild, Not related) M
9JE005 Female 71 14	骨盤骨折 (ischium and pubis fracture)	37 11	Moderate Serious Not related	Not applicable Yes Recovering/resolving	Diarrhoea (Mild, Probably related) Stomatitis (Mild, Not related) Fall (Mild, Not related)
9KG005 Male 75 14	放射線性肺臓炎 (Radiation pneumonitis)	22 30	Severe Serious Not related	Not applicable Yes Recovering/resolving	
9MB003 Male 81 14	肺炎球菌性肺炎 (pneumonia pneumococcal)	15 22	Severe Serious Not related	Not applicable Yes Recovering/resolving	Restlessness (Moderate, Not related) Staphylococcal infection (Moderate, Not related) Clostridium difficile colitis (Moderate, Not related)
	敗血症 (sepsis)	15 8	Severe Serious Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved	
9MB006 Male 55 9	感染 (Suspected infections)	16 --- +	Moderate Serious Not related	Not applicable Yes Not recovered/not resolved	Back pain (Mild, Not related)
9TA005 Male 67 14	発熱性好中球減少症 (Febrile neutropenia)	7 5	Moderate Serious Not related	Dose not changed Yes Recovering/resolving	Diarrhoea (Mild, Not related) Hypertriglyceridaemia (Mild, Possibly related)
9VA007 Male 64 14	肺炎 (Pneumonia)	29 9	Moderate Serious Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved	Neutropenia (Severe, Not related) Anaemia (Severe, Not related)

a Age (year)
b Duration of Exposure (days)
c Timing of Onset = (Date of onset) - (Date of initial dose of randomized drug) +1.
d Duration = (Date of outcome) - (Date of onset) +1. Plus sign shows that the adverse event did not recover and was not recovering until the day of outcome assessment.
e Action Taken = Action taken with study drug.
f Other Action Taken = Action taken with other than study drug.
g If major adverse cardiac event related to cardiovascular death, myocardial infarction and cerebrovascular accident (stroke), 'M' is displayed.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02，Table 12-13]

(3) 重要な有害事象

高度な有害事象，治験薬の投与中止の原因と考えられた有害事象を重要な有害事象として取り扱った (ただし，重篤な有害事象を除く)．重要な有害事象の一覧を表 2.7.6.13-32 に示す．Naldemedine 群 (15.5%) ではプラセボ群 (5.2%) と比較して，重要な有害事象の発現頻度は高かった．Naldemedine 群の 15 例中 5 例及びプラセボ群の 5 例中 1 例が，重要な有害事象により中止に至ったが，いずれも投与中止により回復した．Naldemedine 群では下痢 (3 例) 並びに発熱，嘔吐及び食欲減退 (各 1 例) が治験責任 (分担) 医師により治験薬との因果関係ありと判断された．これらの事象は投与中止により回復した．また，プラセボ群では高度の血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (1 例) が治験責任 (分担) 医師により治験薬との因果関係ありと判断されたが，投与終了後に回復した．

表 2.7.6.13-32 重要な有害事象の一覧

Group/ Patient ID	Sex / Age [a]/ Duration of Exposure [b]	Preferred Term / (Reported Term) [c]	Timing of Onset [d]/ Duration [e]	Severity / Seriousness / Causality	Action Taken [f]/ Other Action Taken [g]/ Outcome
Naldemedine 0.2 mg					
9BF001	Female 71 1	発熱 (fever)	2 6	Severe Not serious Possibly related	Drug withdrawn Yes Recovered/resolved
9BG002	Female 81 3	下痢 (Diarrhoea)	3 5	Mild Not serious Definitely related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
9BG004	Male 70 14	好中球減少症 (Neutropenia)	9 8	Severe Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
9GB004	Male 60 14	白血球減少症 (leukocytopenia)	15 23	Severe Not serious Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved
9GB005	Male 70 14	貧血 (deterioration of anemia)	43 --- +	Severe Not serious Not related	Not applicable No Not recovered/not resolved
9GE001	Male 66 14	好中球数減少 (Neutrophil count decreased)	29 8	Severe Not serious Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved
9KG007	Female 75 14	ヘモグロビン減少 (Haemoglobin decreased)	8 8	Severe Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovering/resolving
		白血球数減少 (White blood cell decreased)	8 8	Severe Not serious Not related	Dose not changed No Recovered/resolved
9LE003	Male 66 5	下痢 (diarrhea)	1 7	Mild Not serious Definitely related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
9MA002	Female 68 14	白血球数減少 (White Blood Cell decreased)	15 --- +	Severe Not serious Not related	Not applicable No Not recovered/not resolved

Group/ Patient ID	Sex / Age [a]/ Duration of Exposure [b]	Preferred Term / (Reported Term) [c]	Timing of Onset [d]/ Duration [e]	Severity / Seriousness / Causality	Action Taken [f]/ Other Action Taken [g]/ Outcome
9MB002	Female	嘔吐	3	Moderate	Drug withdrawn
	66	(vomiting)	2	Not serious	No
	2			Probably related	Recovered/resolved
9PA002	Female	汎血球減少症	17	Severe	Not applicable
	71	(Pancytopenia)	--- +	Not serious	No
	14			Not related	Not recovered/not resolved
9RA011	Male	貧血	6	Severe	Dose not changed
	64	(Wosening of anemia)	10	Not serious	No
	14			Not related	Recovering/resolving
9RA015	Female	貧血	8	Severe	Dose not changed
	54	(Anemia)	8	Not serious	No
	14			Not related	Recovered/resolved
		深部静脈血栓症	8	Severe	Dose not changed
		(worsening of deep vein thrombosis)	--- +	Not serious	No
				Not related	Not recovered/not resolved
9RB001	Female	下痢	3	Mild	Drug withdrawn
	63	(Diarrhea)	3	Not serious	No
	5			Probably related	Recovered/resolved
		食欲減退	3	Mild	Drug withdrawn
		(Loss of appetite)	20	Not serious	No
				Possibly related	Recovered/resolved
		多汗症	3	Mild	Drug withdrawn
		(Sweating)	6	Not serious	No
				Not related	Recovered/resolved
9RF002	Female	白血球数減少	8	Severe	Dose not changed
	43	(White blood cell	8	Not serious	No
	14	decreased)		Not related	Recovering/resolving
Placebo					
9BC003	Male	血小板数減少	2	Severe	Dose not changed
	69	(platelet count decreased)	15	Not serious	No
	14			Not related	Recovered/resolved
9LB004	Male	傾眠	6	Moderate	Drug withdrawn
	75	(Somnolence)	5	Not serious	Yes
	6			Not related	Recovered/resolved
		肺炎	8	Severe	Not applicable
		(Pneumonia)	9	Not serious	Yes
				Not related	Recovered/resolved
		貧血	11	Severe	Not applicable
		(Anemia)	19	Not serious	Yes
				Not related	Recovering/resolving
		好中球減少症	29	Severe	Not applicable
		(neutropenia)	--- +	Not serious	Yes
				Not related	Not recovered/not resolved
		血小板数減少	29	Severe	Not applicable
		(Platelet count decreased)	--- +	Not serious	No
				Not related	Not recovered/not resolved

Group/ Patient ID	Sex / Age [a]/ Duration of Exposure [b]	Preferred Term / (Reported Term) [c]	Timing of Onset [d]/ Duration [e]	Severity / Seriousness / Causality	Action Taken [f]/ Other Action Taken [g]/ Outcome
9MA006	Female 70 14	骨髄機能不全 (myelosuppression aggravated)	9 --- +	Severe Not serious Not related	Dose not changed No Not recovered/not resolved
9RG002	Female 43 14	血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (CK increased) M	15 9	Severe Not serious Possibly related	Not applicable No Recovered/resolved
9VA007	Male 64 14	好中球減少症 (Neutropenia)	8 --- +	Severe Not serious Not related	Dose not changed Yes Not recovered/not resolved
		貧血 (Anemia)	31 --- +	Severe Not serious Not related	Not applicable Yes Not recovered/not resolved

a Age (year)
b Duration of Exposure (days)
c In the case of major adverse cardiac event related to cardiovascular death, myocardial infarction or cerebrovascular accident (stroke), 'M' is displayed.
d Timing of Onset = (Date of onset) - (Date of initial dose of randomized drug) +1.
e Duration = (Date of outcome) - (Date of onset) +1. Plus sign shows that the adverse event did not recover and was not recovering by the day of outcome assessment.
f Action Taken = Action taken with study drug.
g Other Action Taken = Action taken with other than study drug.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02，Table 12-14]

(4) MACE に関する事象

Naldemedine 群では MACE に該当する事象は認められなかった．プラセボ群で 2 件の MACE (軽度の不全単麻痺及び高度の血中クレアチンホスホキナーゼ増加) が認められた．一覧を表 2.7.6.13-33 に示す．これらの事象は治験薬の投与を中止することなく，あるいは投与終了後に発現し，いずれも回復が確認された．

表 2.7.6.13-33 MACE に関する事象の一覧

Group [a]/ Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (days)	System Organ Class/ Preferred Term / (Reported Term)	Timing of Onset [b] / Duration [c]	Severity / Seriousness / Causality	Action Taken [d] / Other Action Taken [e] / Outcome
Placebo/ 9BA002	Male 69 4	神経系障害/ 不全単麻痺 (paresis of the right upper extremity)	28 11	Mild Not serious Not related	Not applicable Yes Recovering/resolving
Placebo/ 9RG002	Female 43 14	臨床検査/ 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (CK increased)	15 9	Severe Not serious Possibly related	Not applicable No Recovered/resolved

a Group = Randomized Treatment.
b Timing of Onset = (Date of onset) - (Date of initial dose of randomized drug) +1.
c Duration = (Date of outcome) - (Date of onset) +1.
d Action Taken = Action taken with study drug.
e Other Action Taken = Action taken with other than study drug.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02，Listing 16.3.1.7]

(5) オピオイド退薬症候

Naldemedine 群で，有害事象として軽度の離脱症候群が 1 例 (被験者 ID : 9JP006) に 1 件発現した．一覧を表 2.7.6.13-34 に示す．治験薬投与終了後に併用薬 (フェンタニル経皮貼付剤) の減量により発現したことから，治験責任 (分担) 医師は治験薬との因果関係なしと判断した．

また，各観測時点での COWS 合計スコアの推移を図 2.7.6.13-5 に，本剤投与開始後に COWS 合計スコアが 5 以上となった被験者のスコアの推移を表 2.7.6.13-35 に示す．Naldemedine 群のベースラインからの変化量は−0.1～0.1 で，いずれの観測時点でもプラセボ群 (ベースラインからの変化量 : −0.2～0.2) と比較して有意差はなく，臨床的に意義のある変動はみられなかった．COWS 評価項目のうち，胃腸障害の有害事象に関する質問 (GI Upset) を除いた COWS 合計スコアでも同様の解析をした結果，全体の COWS 合計スコアと同様の結果であった．また，COWS 合計スコアが 5 以上である症例は naldemedine 群ではみられず，プラセボ群の 1 例 (被験者 ID : 9SA001) のみであった．

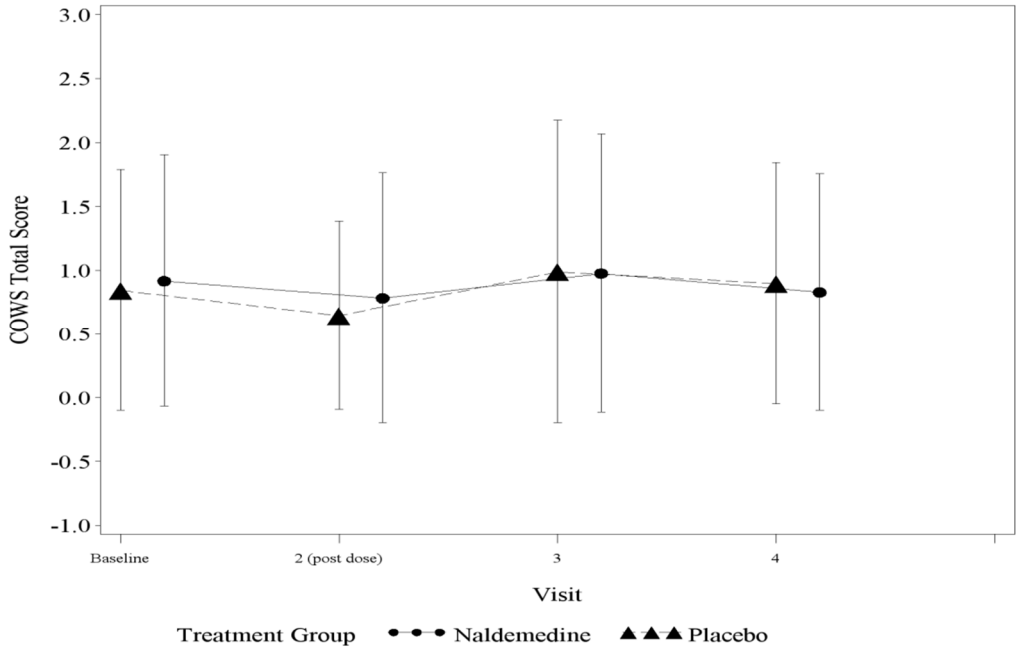
表 2.7.6.13-34 オピオイド離脱症状の一覧

Group [a]/ Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (days)	System Organ Class/ Preferred Term / (Reported Term)	Timing of Onset [b] / Duration [c]	Severity / Seriousness / Causality	Action Taken [d] / Other Action Taken [e] / Outcome
Naldemedine 0.2 mg/ 9JP006	Male 60 14	精神障害/ 離脱症候群 (withdrawal syndrome)	35 10	Mild Not serious Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved

a Group = Randomized Treatment.
b Timing of Onset = (Date of onset) - (Date of initial dose of randomized drug) +1.
c Duration = (Date of outcome) - (Date of onset) +1.
d Action Taken = Action taken with study drug.
e Other Action Taken = Action taken with other than study drug.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02，Listing 16.3.1.1.1]

図 2.7.6.13-5 COWS 合計スコア (平均 ± SD) の推移図



[出典：添付資料 5.3.5.1-02，Figure 12-1]

表 2.7.6.13-35 本剤投与開始後に COWS 合計スコアが 5 以上を示した被験者のスコアの推移

Group	Patient ID	Time Point	Each Item of COWS											Total COWS Score		Total COWS Score without GI Upset	
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Value	Change from Baseline	Category	Value	Change from Baseline
Placebo	9SA001	Baseline (Visit 2, predose)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	---		1	---
		Visit 2 (post dose)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0		1	0
		Visit 3	1	1	1	0	1	0	2	0	0	1	0	7	6	Mild	5	4

Time Point: Baseline = before administration on Day 1, Visit 2 (post dose) = 1 hour after administration on Day 1
1. Resting Pulse Rate (0 = pulse rate 80 or below, 1 = pulse rate 81-100, 2 = pulse rate 101-120, 4 = pulse rate greater than 120), 2. Sweating (0 = no report of chills or flushing, 1 = subjective report of chills or flushing, 2 = flushed or observable moistness on face, 3 = beads of sweat on brow or face, 4 = sweat streaming off face), 3. Restlessness (0 = able to sit still, 1 = reports difficulty sitting still, but is able to do so, 3 = frequent shifting or extraneous movements of legs/arms, 5 = Unable to sit still for more than a few seconds), 4. Pupil Size (0 = pupils pinned or normal size for room light, 1 = pupils possibly larger than normal for room light, 2 = pupils moderately dilated, 5 = pupils so dilated that only the rim of the iris is visible), 5. Bone or Joint aches (0 = not present, 1 = mild diffuse discomfort, 2 = patient reports severe diffuse aching of joints/ muscles, 4 = patient is rubbing joints or muscles and is unable to sit still because of discomfort), 6. Runny Nose or Tearing (0 = not present, 1 = nasal stuffiness or unusually moist eyes, 2 = nose running or tearing, 4 = nose constantly running or tears streaming down cheeks), 7. GI Upset (0 = no GI symptoms, 1 = stomach cramps, 2 = nausea or loose stool, 3 = vomiting or diarrhea, 5 = Multiple episodes of diarrhea or vomiting), 8. Tremor (0 = No tremor, 1 = tremor can be felt, but not observed, 2 = slight tremor observable, 4 = gross tremor or muscle twitching), 9. Yawning (0 = no yawning, 1 = yawning once or twice during assessment, 2 = yawning three or more times during assessment, 4 = yawning several times/minute), 10. Anxiety or Irritability (0 = none, 1 = patient reports increasing irritability or anxiousness, 2 = patient obviously irritable anxious, 4 = patient so irritable or anxious that participation in the assessment is difficult), 11. Gooseflesh Skin (0 = skin is smooth, 3 = piloerrection of skin can be felt or hairs standing up on arms, 5 = prominent piloerrection)

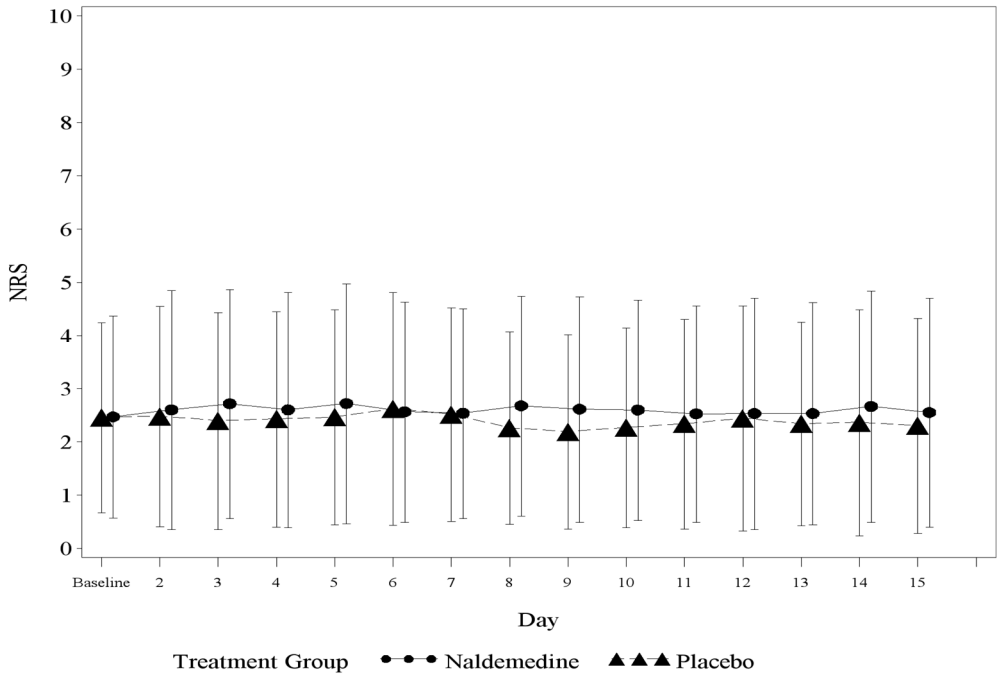
[出典：添付資料 5.3.5.1-02，Section 14.2.3.1]

(6) NRS スコア

各観察日の NRS スコアの推移を図 2.7.6.13-6 に示す．ベースラインからの変化量は，Day 3，

8，9，及び 10 はプラセボ群と比較して有意差が認められたものの，naldemedine 群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義のある変動はみられなかった.

図 2.7.6.13-6 NRS スコア (平均 ± SD) の平均値の推移



[出典：添付資料 5.3.5.1-02，Figure 12-2]

(7) 定時オピオイドの投与量

定時オピオイドの投与量は治験期間を通じて変動はなく，naldemedine 群のベースラインからの変化量はプラセボ群と比較して有意差は認められなかった.

(8) 臨床検査

Naldemedine 群の各臨床検査値の変化量は投与前から大きな変動はなく, 臨床的に重要な変動はみられなかった. 肝機能検査値について, AST 又は ALT が基準値上限の 5 倍超の症例はなかったが，naldemedine 群の 2 例でいずれかの時点で AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍超から 5 倍以下となった．1 例は重篤な有害事象として報告された肝機能検査異常で，もう 1 例は非重篤な AST 及び ALT 上昇が認められたが，当該試験からの継続投与試験 (添付資料 5.3.5.2-01「国内 第 3 相がん患者対象継続投与試験」) に移行し，投与中止後に回復した．Hy's law (AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍超かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超) に該当する症例はみられなかった. 内分泌学的検査について, プロラクチン値のベースラインからの変化量の平均値は，naldemedine 群で−4.70 ng/mL，プラセボ群で−0.07 ng/mL で，基準値上限の 2 倍超の症例は naldemedine 群で 17.6%，プラセボ群で 18.9%であった.

(9) バイタルサイン及び心電図

いずれの測定時点でも，naldemedine 群の変化量は投与前から大きな変動はなく，プラセボ群と同様に推移した．また，バイタルサイン及び心電図検査で異常所見，及び心電図に関連した有害事象はみられなかった．

2.7.6.13.3 結論

Naldemedine 0.2 mg の 1 日 1 回経口投与は定時オピオイドの投与量によらず，プラセボ群と比較してがん患者の OIC を有意に改善した．また，治験薬投与中の有害事象及び副作用の発現頻度はプラセボ群よりも高かったが，有害事象のほとんどは軽度又は中等度であった．また，NRS スコア及び定時オピオイド投与量のベースラインからの変化量は小さく，オピオイドの鎮痛作用に対する影響はなかったと考える．全体として，naldemedine 0.2 mg の 1 日 1 回経口投与は，がん患者の OIC に対して有効であり，忍容性も概ね良好であることが確認された．

2.7.6.13.4 付録

表 2.7.6.13-36 投与開始後すべての有害事象の発現頻度

System Organ Class - Preferred Term	Naldemedine 0.2 mg N=97	Placebo N=96
Patients with any AEs	54 (118) 55.7	34 (79) 35.4
感染症および寄生虫症	6 (7) 6.2	8 (11) 8.3
- 細菌性肺炎	2 (2) 2.1	0
- 膀胱炎	1 (1) 1.0	0
- 鼻咽頭炎	1 (1) 1.0	2 (2) 2.1
- 咽頭炎	1 (1) 1.0	0
- インフルエンザ性肺炎	1 (1) 1.0	0
- ノロウイルス性胃腸炎	1 (1) 1.0	0
- クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	1 (1) 1.0
- 感染	0	1 (1) 1.0
- 肺炎	0	4 (4) 4.2
- 肺炎球菌性肺炎	0	1 (1) 1.0
- 敗血症	0	1 (1) 1.0
- ブドウ球菌感染	0	1 (1) 1.0
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む)	1 (1) 1.0	4 (4) 4.2
- 肺の悪性新生物	1 (1) 1.0	3 (3) 3.1
- 葉状腫瘍	0	1 (1) 1.0
血液およびリンパ系障害	8 (9) 8.2	5 (8) 5.2
- 貧血	3 (3) 3.1	2 (2) 2.1
- 汎血球減少症	2 (2) 2.1	0
- 血小板減少症	2 (2) 2.1	0
- 白血球減少症	1 (1) 1.0	1 (1) 1.0
- 好中球減少症	1 (1) 1.0	3 (3) 3.1
- 発熱性好中球減少症	0	1 (1) 1.0
- 骨髄機能不全	0	1 (1) 1.0
代謝および栄養障害	5 (5) 5.2	1 (1) 1.0
- 食欲減退	3 (3) 3.1	0
- 高カリウム血症	1 (1) 1.0	0
- 低血糖症	1 (1) 1.0	0
- 高トリグリセリド血症	0	1 (1) 1.0
精神障害	4 (4) 4.1	4 (5) 4.2
- 不安	1 (1) 1.0	0
- 幻覚	1 (1) 1.0	0
- 不眠症	1 (1) 1.0	2 (2) 2.1
- 離脱症候群	1 (1) 1.0	0
- 激越	0	1 (2) 1.0
- 落ち着きのなさ	0	1 (1) 1.0
神経系障害	5 (5) 5.2	4 (4) 4.2
- 傾眠	2 (2) 2.1	1 (1) 1.0
- 浮動性めまい	1 (1) 1.0	1 (1) 1.0
- 頭痛	1 (1) 1.0	0
- 感覚鈍麻	1 (1) 1.0	0
- 不全単麻痺	0	1 (1) 1.0
- 振戦	0	1 (1) 1.0
眼障害	0	2 (2) 2.1
- 結膜出血	0	1 (1) 1.0
- 眼瞼びらん	0	1 (1) 1.0
血管障害	2 (2) 2.1	0
- 深部静脈血栓症	1 (1) 1.0	0
- 塞栓症	1 (1) 1.0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	4 (4) 4.1	1 (1) 1.0

- 鼻出血	2 (2) 2.1	0
- 間質性肺疾患	1 (1) 1.0	0
- 喀痰増加	1 (1) 1.0	0
- 咳嗽	0	1 (1) 1.0
胃腸障害	26 (37) 26.8	12 (18) 12.5
- 下痢	19 (20) 19.6	7 (8) 7.3
- 嘔吐	4 (7) 4.1	2 (2) 2.1
- 悪心	3 (3) 3.1	4 (4) 4.2
- 腹痛	2 (2) 2.1	1 (1) 1.0
- 口内炎	2 (2) 2.1	1 (1) 1.0
- 腹部不快感	1 (1) 1.0	0
- 便失禁	1 (2) 1.0	0
- 上腹部痛	0	1 (1) 1.0
- 歯の知覚過敏	0	1 (1) 1.0
皮膚および皮下組織障害	7 (7) 7.2	2 (2) 2.1
- 多汗症	2 (2) 2.1	0
- 褥瘡性潰瘍	1 (1) 1.0	1 (1) 1.0
- 手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (1) 1.0	0
- そう痒症	1 (1) 1.0	0
- 発疹	1 (1) 1.0	0
- 顔面腫脹	1 (1) 1.0	0
- 寝汗	0	1 (1) 1.0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (1) 1.0
- 背部痛	0	1 (1) 1.0
腎および尿路障害	1 (1) 1.0	0
- 蛋白尿	1 (1) 1.0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (13) 10.3	6 (7) 6.3
- 倦怠感	4 (4) 4.1	1 (2) 1.0
- 発熱	4 (5) 4.1	2 (2) 2.1
- 無力症	1 (1) 1.0	0
- 悪寒	1 (1) 1.0	0
- 浮腫	1 (1) 1.0	0
- 末梢性浮腫	1 (1) 1.0	1 (1) 1.0
- 胸痛	0	1 (1) 1.0
- 非心臓性胸痛	0	1 (1) 1.0
臨床検査	10 (15) 10.3	4 (7) 4.2
- 白血球数減少	4 (4) 4.1	0
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1) 1.0	0
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1) 1.0	1 (1) 1.0
- 血中クレアチニン増加	1 (1) 1.0	0
- 血中カリウム増加	1 (1) 1.0	0
- 血中プロラクチン異常	1 (1) 1.0	0
- 血中トリグリセリド増加	1 (1) 1.0	0
- 血中尿素増加	1 (1) 1.0	0
- ヘモグロビン減少	1 (1) 1.0	0
- 肝機能検査異常	1 (1) 1.0	0
- 好中球数減少	1 (1) 1.0	0
- 総蛋白減少	1 (1) 1.0	0
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (1) 1.0
- 血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (1) 1.0
- 血小板数減少	0	3 (3) 3.1
- 尿中蛋白陽性	0	1 (1) 1.0
傷害，中毒および処置合併症	4 (8) 4.1	6 (8) 6.3
- 転倒	3 (3) 3.1	1 (1) 1.0
- 挫傷	2 (2) 2.1	0
- 大腿骨骨折	1 (1) 1.0	1 (1) 1.0
- 術後貧血	1 (1) 1.0	0

- 擦過傷	1 (1) 1.0	0
- 靭帯捻挫	0	1 (1) 1.0
- 放射線性肺臓炎	0	1 (1) 1.0
- 肋骨骨折	0	1 (1) 1.0
- 皮下血腫	0	1 (1) 1.0
- 骨盤骨折	0	1 (1) 1.0
- 放射線皮膚損傷	0	1 (1) 1.0

This table includes the number of Patients (the number of events) and percentage of Patients with AEs.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02, Table 14.3.1.2.1.1.3]

表 2.7.6.13-37 投与開始後すべての副作用の発現頻度

System Organ Class - Preferred Term	Naldemedine 0.2 mg N=97	Placebo N=96
Patients with any ADRs	21 (32) 21.6	10 (16) 10.4
感染症および寄生虫症	0	1 (1) 1.0
- 肺炎	0	1 (1) 1.0
代謝および栄養障害	1 (1) 1.0	1 (1) 1.0
- 食欲減退	1 (1) 1.0	0
- 高トリグリセリド血症	0	1 (1) 1.0
精神障害	0	1 (2) 1.0
- 激越	0	1 (2) 1.0
神経系障害	0	1 (1) 1.0
- 振戦	0	1 (1) 1.0
胃腸障害	18 (24) 18.6	7 (8) 7.3
- 下痢	17 (18) 17.5	5 (5) 5.2
- 腹痛	2 (2) 2.1	1 (1) 1.0
- 嘔吐	2 (2) 2.1	1 (1) 1.0
- 便失禁	1 (2) 1.0	0
- 悪心	0	1 (1) 1.0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (3) 3.1	0
- 悪寒	1 (1) 1.0	0
- 倦怠感	1 (1) 1.0	0
- 発熱	1 (1) 1.0	0
臨床検査	3 (4) 3.1	1 (3) 1.0
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1) 1.0	0
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1) 1.0	1 (1) 1.0
- 血中プロラクチン異常	1 (1) 1.0	0
- 肝機能検査異常	1 (1) 1.0	0
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (1) 1.0
- 血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (1) 1.0

This table includes the number of Patients (the number of events) and percentage of Patients with ADRs.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02, Table 14.3.1.2.1.2.3]

表 2.7.6.13-38　死亡例の詳細

投与期間中発現：

Naldemedine 群

被験者 ID：9RA005 (インフルエンザ性肺炎，細菌性肺炎)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness/ Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
Naldemedine 0.2 mg	9RA005	Male 55 7	**インフルエンザ性肺炎 (influenza (pneumonia))**	7 5 +	Severe Serious Not related	Drug withdrawn Yes Fatal
			細菌性肺炎 (bacterial pneumonia)	7 5 +	Severe Serious Not related	Drug withdrawn Yes Fatal

[病歴]
便秘，肺腺癌

[併用薬・併用療法]*
デキサメタゾン，ゾピクロン，アテノロール，プレガバリン，ランソプラゾール，ロキソプロフェンナトリウム水和物，オキシコドン塩酸塩水和物，アロプリノール，アレンドロン酸ナトリウム水和物，クロナゼパム，ヘパリン類似物質，センノシド，ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム，デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム，クロルフェニラミンマレイン酸塩，ファモチジン，グルタチオン，パクリタキセル，ベバシズマブ (遺伝子組換え)

[経過]
*664日前　肺腺癌が発症.
日付記載なし　オピオイド誘発性便秘症が発症.
*投与開始日（1日目）オピオイド誘発性便秘症を有するがん患者を対象としたnaldemedine の第3 相臨床試験-二重盲検並行群間比較試験- 治験薬naldemedine 投与開始 (*7日目 まで).
*7日目　(発現日)
倦怠感，黄色痰，咽頭痛あり．(「インフルエンザ (肺炎)」，「細菌性肺炎」が発現．)
*8日目　当院外来予約受診時，倦怠感，息切れ，黄色痰，顔面浮腫，腹部膨満感あり．
T 39.5℃，SpO_2 72%，呼吸数 24 回/分，BP 160/87 mmHg，P 102 回/分.
インフルエンザ疑われ，インフルエンザ迅速検査にて A 型陽性．呼吸不全を伴うインフルエンザ (肺炎) で抗インフルエンザ薬 (イナビル吸入粉末剤)，酸素 2 L～6 L 開始し，SpO_2 96%.
細菌感染を重複している可能性もあるため, 抗生剤 (フィニバックス) 開始. カロナール内服し，晩遅くに解熱.
*9日目　T 38 .3℃， SpO_2酸素3 L～4 L 継続で95%前後，BP 150/72 mmHg.
会話が出来る程度にまで回復するが，体動で咳嗽頻回あり，黄色痰喀出．左肺野に crackle あり．フィニバックス継続，ロピオン開始.
*10日目　倦怠感強く，呼吸苦再度悪化．胸部レントゲンにて右上葉と左下葉に浸潤影が拡大.
T 38.9°C，SpO_2 本人マスク着用の拒否あり，オキシマイザー使用.
インフルエンザ症状及び呼吸苦悪化により，経口服薬が難しいため，治験中止.
7 L オキシマイザーにて SpO_2 80%へ低下あり，酸素マスクへ変更するが，75%まで低下．リザーバーマスク 7 L にて 89～90%保持．夜間，自ら酸素マスク外し，SpO_2 70%まで低下．チアノーゼあり．酸素 15 L に増量し，SpO_2 80%まで回復．フィニバックス継続．パシル開始.
濃厚接触した実母も発熱し，同日インフルエンザと判明し，近医で処方を受けた.
*11日目　呼吸促迫，努力様呼吸，喘鳴著明，チアノーゼあり，酸素 15 L でSpO_2 50%台．進行肺癌罹患者であり，人工呼吸器の導入などは行わない方針となり，症状緩和を最優先することとなった.
モルヒネ，ドルミカム開始．徐々に SpO_2 低下し，19:38 死亡を確認.
死因：「インフルエンザ (肺炎)」，「細菌性肺炎」
死亡と治験薬との因果関係：なし
剖検：なし

[担当医師コメント] 被験者と濃厚接触した実母もインフルエンザであったこと，また，米国で実施された非がん性疼痛患者を対象とした第 2 相プラセボ対照二重盲検比較試験において，両群のインフルエンザ様疾患の発生率に差がなく，むしろプラセボ群の方が発生率が高い (実薬群：0.8%vs プラセボ群：2.5%) ことから，本治験薬がインフルエンザへの罹患を高める薬剤ではないと判断し，因果関係は否定できるものとする.
[治験依頼者の見解] いずれの感染症も本治験においては偶発症と考えられ，本治験薬の関与の reasonable possibility はない.

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1. Plus sign shows that the adverse event did not recover and was not recovering until the day of outcome assessment.
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
* 重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02，Section 14.2.1.1]

被験者 ID：9RF010 (間質性肺疾患)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness / Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
Naldemedine 0.2 mg	9RF010	Male 69 11	**間質性肺疾患 (Acute exacerbation of interstitial pneumonia)**	7 7 +	Severe Serious Not related	Drug withdrawn Yes Fatal
			不眠症 (insomnia)	7 6	Mild Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovering/resolving

[病歴]
便秘，肺の悪性新生物，間質性肺疾患，慢性閉塞性肺疾患，排尿困難

[併用薬・併用療法]*
オキシコドン塩酸塩水和物，プロクロルペラジンマレイン酸塩，酸化マグネシウム，ナプロキセン，レバミピド，チペピジンヒベンズ酸塩，タムスロシン塩酸塩，プレドニゾロン

[経過]
*15日前　オピオイド誘発性便秘症を有するがん患者を対象としたnaldemedineの第3相臨床試験-二重盲検並行群間比較試験-文書同意取得.
*投与開始日（1日目）オピオイド誘発性便秘症を有するがん患者を対象としたnaldemedineの第3相臨床試験-二重盲検並行群間比較試験-の治験薬naldemedine投与開始となる.
*7日目　(発現日)
胸部X-Pで既存のスリガラス影が拡大.(「間質性肺炎の急性増悪」が発現.)
*8日目　合併症である間質性肺炎の増悪と考え，注射用ソル・メルコート500 mgの投与がされ，*8日目からプレドニン錠30 mg/日に切替え，経過観察していた.
*9日目　胸部X-P画像では変化無し.自覚症状の改善に乏しく，労作時のみHOT導入し，治験薬は継続.
*12日目　呼吸困難が増悪し救急搬送され入院となる.
入院直前よりせん妄が出現しており，被験者としての適格性を考慮し治験薬の投与は中止となる.(最終投与：*11日目)
入院後も呼吸状態は悪化し，酸素吸入7 L～10 L投与，注射用ソル・メルコート 500 mgとユナシンS静注用の投与開始.
同日夜よりせん妄が出現し，ミダゾラムによる鎮静開始.
*13日目　点滴自己抜針により，鎮静は一時中断.
呼吸状態に改善は見られず，酸素15 Lリザーバーで投与継続.
苦痛緩和のため，セレネース・ミダゾラムによる鎮静再開する.
その後も改善はみられず，19:00呼吸不全により死亡.
死因：間質性肺炎の急性増悪
本剤と死亡との因果関係：なし
剖検：なし
(「間質性肺炎の急性増悪」の転帰：死亡)

[担当医師コメント]
合併症の増悪であり，治験開始前からの一連の経過と考え，因果関係は否定できる.

[治験依頼者の見解]
合併症はいずれも進行性の疾患であり，原疾患の自然経過と考えられ，また病理学的にも本治験薬の関与は否定される.

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1.　Plus sign shows that the adverse event did not recover and was not recovering until the day of outcome assessment.
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
*　重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02，Section 14.2.1.1]

＊新薬承認情報提供時に置き換え

投与中止/終了後発現：

Naldemedine 群

被験者 ID：9HC002 (肺の悪性新生物)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness/ Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
Naldemedine 0.2 mg	9HC002	Male 73 5	**肺の悪性新生物 (aggravation of lung cancer)**	10 1 +	Severe Serious Not related	Not applicable No Fatal
			転倒 (fall)	9 1	Mild Not serious Not related	Not applicable No Recovered/resolved
			挫傷 (facial contusion)	9 --- +	Mild Not serious Not related	Not applicable Yes Not recovered/not resolved

[病歴]
便秘，肺の悪性新生物，脳梗塞，胆石症，不眠症，脂質異常症，脂肪肝，糖尿病，貧血

[併用薬・併用療法]*
コデインリン酸塩水和物，モルヒネ塩酸塩水和物，ハロペリドール

[経過]
日付記載なし　オピオイド誘発性便秘症が発症.
*20日前　オピオイド誘発性便秘症を有するがん患者を対象としたnaldemedine の第3 相臨床試験-二重盲検査並行群間比較試験-参加の同意取得.
*14日前　Visit 1 (仮登録).
*投与開始日（1日目）　Visit 2 (本登録). 治験薬naldemedine 投与開始.
*6日目　肺癌の悪化のため，治験中止.
*10日目　(発現日)
「肺癌の悪化」により死亡.
08:20 呼吸停止.
11:05 死亡確認.
死因：肺癌の悪化
死亡と治験薬との因果関係：なし
剖検：なし

[担当医師コメント]
肺癌悪化によるもの，治験薬との因果関係なし.

[治験依頼者の見解]
原疾患の自然経過と考えられ，本治験薬との関連はないと考える.

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1. Plus sign shows that the adverse event did not recover and was not recovering until the day of outcome assessment.
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
* 重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02，Section 14.2.1.2]

＊新薬承認情報提供時に置き換え

プラセボ群

被験者 ID：9BG005 (肺の悪性新生物)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness/ Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
Placebo	9BG005	Male 72 6	**肺の悪性新生物 (Aggravation of the Lung cancer)**	20 1 +	Severe Serious Not related	Not applicable No Fatal

[病歴]
便秘，喉頭癌，慢性閉塞性肺疾患，慢性胃炎，放射線皮膚損傷，足部白癬，過角化，悪心

[併用薬・併用療法]*
オキシコドン塩酸塩水和物，酸化マグネシウム，センノシド，ピコスルファートナトリウム水和物，ラクツロース，エソメプラゾールマグネシウム水和物，ザルトプロフェン，グラニセトロン塩酸塩，メトクロプラミド，ジフロラゾン酢酸エステル，ブテナフィン塩酸塩，デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム，レボフロキサシン水和物，モルヒネ塩酸塩水和物，アミノ酸・糖・電解質 (2-3)

[経過]

*197日前　肩甲骨周囲痛および胸部痛にて当院総合診療科受診.
肺癌疑われ，気管支鏡検査およびVATS施行し，左原発性肺癌と確定診断.

*120日前　加療のため入院.

*119日前　化学療法 (1st line：CDDP＋TS1) 1 コース目実施.

*118日前　放射線療法開始 (* ～71日前)

*69日前　化学療法 2 コース施行し，外来治療可能と判断したため退院.

日付記載なし　オピオイド誘発性便秘症が発症.

*14日前　同意取得，Visit 1 実施.

*投与開始日（1日目）「オピオイド誘発性便秘症を有するがん患者を対象としたnaldemedine の第3 相臨床試験-二重盲検並行群間比較試験-」Visit 2 治験薬naldemedine 投与開始 (*6日目まで).

*7日目　血痰，背部痛，眠気のため臨時受診.
胸部 CT 検査結果，左肺の浸潤影の拡大を認め，癌性リンパ管症や間質性肺炎，異型肺炎が疑われ，精査加療目的にて入院.
異型肺炎 (疑) としてクラビット 500 mg/日，間質性肺炎/肺胞出血 (疑) および癌性リンパ管症 (疑) に対しデカドロン 4 mg/日，呼吸不全に対し O_2 3 L カニュラ開始.
治験薬は休薬とした.

*8日目　治験薬の再開目途が立たないため，治験中止．O_2 3～4 L にて酸素化良好.

*11日目　腸骨転移に対し，ゾメタ 4 mg/日投与．O2 5 L カニュラに増量.

*16日目　腸骨転移に対し，放射線療法開始 (* ～18日目)

*17日目　呼吸不全の改善見られないため，デカドロン 8 mg/日へ増量．O_2 8 L カニュラに増量.
癌性疼痛に対し，オキシコンチン錠 70 mg/日へ増量.

*19日目　呼吸困難感増悪したため，デカドロン 16 mg/日へ増量．O_2 15 L カニュラに増量.
胸部レントゲン施行し，左肺に気胸を確認したためトロッカー留置とした.

*20日目　(発現日)
呼吸苦増強したため塩酸モルヒネ注射液 1 mg/mL 2 mL/h 開始.
18 時～21 時にかけて塩酸モルヒネ注射液 2～3 mL/h フラッシュ 3 回施行.
夜間，徐々に SpO_2 が低下し，意識朦朧．意識レベル JCS：III-300
22:47 死亡
死因：肺癌の悪化
治験薬と死亡との因果関係：なし
剖検：なし
(「肺癌の悪化」が発現し，死亡．)

[担当医師コメント]
原疾患悪化に伴う死亡であり，治験薬との因果関係はなしと判断.
治験薬の投与期間および薬理学的特性より，治験薬の本事象への影響はない.

[治験依頼者の見解]
原疾患，既往歴含め，現時点では詳細不明であるが，原疾患の自然経過と考えられ，reasonable possibility は認められないと考える.

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1. Plus sign shows that the adverse event did not recover and was not recovering until the day of outcome assessment.
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
* 重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02，Section 14.2.1.2]

被験者 ID：9HC003 (肺の悪性新生物)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness/ Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
Placebo	9HC003	Male 78 11	**肺の悪性新生物 (aggravation of lung cancer)**	21 1 +	Severe Serious Not related	Not applicable No Fatal
[病歴] 便秘，肺の悪性新生物，不眠症，喘息，高血圧，貧血，痔核，良性前立腺肥大症，局所腫脹，前立腺癌						
[併用薬・併用療法]* モルヒネ塩酸塩水和物，ミダゾラム，ハロペリドール						
[経過] 日付記載なし　オピオイド誘発性便秘症が発症. *16日前　「オピオイド誘発性便秘症を有するがん患者を対象としたnaldemedine の第3 相臨床試験-二重盲検並行群間比較試験-」治験参加の同意取得. *14日前　Visit 1 (仮登録) *投与開始日（1日目）　Visit 2 (本登録)，治験薬naldemedine 投与開始 (*11日目まで). *12日目　肺癌の悪化のため治験中止. *21日目　(発現日) 「肺癌の悪化」により死亡. 死因：肺癌の悪化 本剤と死亡との因果関係：なし 剖検：なし						
[担当医師コメント] 肺癌悪化によるもの，治験薬との因果関係なし.						
[治験依頼者の見解] double cancer である原疾患の自然経過と考えられ，本治験薬の因果は否定される.						

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1

[b] 転帰確認日−発現日+1. Plus sign shows that the adverse event did not recover and was not recovering until the day of outcome assessment.

[c] 治験薬の処置

[d] 治験薬以外の処置

* 重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02，Section 14.2.1.2]

被験者 ID：9SA001 (肺の悪性新生物)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness / Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
Placebo	9SA001	Male 67 8	**肺の悪性新生物 (Primary disease(lung cancer)aggravated)**	10 1 +	Severe Serious Not related	Not applicable No Fatal

[病歴]
便秘，非小細胞肺癌，悪性胸水，間質性肺疾患，上大静脈症候群

[併用薬・併用療法]*
維持液 (複合糖加)，リン酸チアミンジスルフィド・B6・B12，塩酸メトクロプラミド，
ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム，ファモチジン，オキシコドン塩酸塩水和物

[経過]
日付記載なし　オピオイド誘発性便秘症が発症.
*投与開始日（1日目）「オピオイド誘発性便秘症を有するがん患者を対象としたnaldemedine の第3 相臨床試験-二重盲検並行群間比較試験-」プラセボ又はnaldemedine 0.2 mg 初回服薬開始 (*8日目 まで).
*3日目　呼吸困難感あり，O_2 1 L 開始.
*4日目　嗄声症状増強認める.
*8日目　喘鳴著明，O_2 5 L へ増量.
*9日目　呼吸状態悪化認める．全身チアノーゼあり.
経口，内服中止指示．オキシコンチン錠からオキファスト注へ変更．内服中止に伴い，治験中止となる.
SpO_2低下により，O_2 15 L へ増量.
*10日目　(発現日)
血圧，SpO_2 低下．JCSIII-300 呼吸停止．死亡確認される．(「原疾患 (肺癌) の悪化」が発現し，死亡．)
死因：原疾患 (肺癌) の悪化
本剤と死亡との因果関係：なし
剖検：なし

[担当医師コメント]
自然経過に伴う原疾患 (肺癌) の悪化による死亡であり，治験薬との因果関係はないと判断する.

[治験依頼者の見解]
原疾患の進展に伴う死亡であることは明確であり，関連は否定できる.

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1.　Plus sign shows that the adverse event did not recover and was not recovering until the day of outcome assessment.
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
*　重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02，Section 14.2.1.2]

被験者 ID：9VP004 (葉状腫瘍)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness / Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
Placebo	9VP004	Female 49 14	**葉状腫瘍 (Primary disease (breast cancer) aggravation)**	31 1 +	Severe Serious Not related	Not applicable No Fatal
			結膜出血 (Left subconjunctival hemorrhage)	10 --- +	Mild Not serious Not related	Dose not changed No Not recovered/not resolved
			悪心 (Nausea)	15 --- +	Mild Not serious Not related	Not applicable No Not recovered/not resolved
			浮動性めまい (Dizziness)	15 --- +	Mild Not serious Not related	Not applicable No Not recovered/not resolved

[病歴]
便秘，葉状腫瘍

[併用薬・併用療法]*
モルヒネ塩酸塩水和物，酢酸リンゲル液 (ブドウ糖加)，チアミンジスルフィド・B6・B12 配合剤，ランソプラゾール，デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム

[経過]
日付記載なし　オピオイド誘発性便秘症が発症.
*15日前　治験参加について文書にて同意取得．仮登録.
*投与開始日（1日目）「オピオイド誘発性便秘症を有するがん患者を対象としたnaldemedine の第3 相臨床試験-二重盲検並行群間比較試験-」本登録にて治験薬naldemedine 投与開始 (*14日目 まで).
*15日目　治験期終了し，治験薬投与終了．原疾患進行にて治療優先のため，継続試験へ移行しないことを確認.
*19日目　原疾患の緩和ケア目的にて他院へ入院.
*20日目　施設環境が合わず，緩和目的にて当院へ転院される.
*29日目　原疾患の進行のため経口服薬困難となり同日よりモルヒネ塩酸塩静注開始.
*31日目　(発現日)
死亡確認．(「原疾患 (乳がん) の悪化」が発現し，死亡．)
死因：原疾患の悪化
本剤と死亡との因果関係：なし
剖検：なし

[担当医師コメント]
治験薬服薬終了後 2 週間以上経過し，入院後より一般状態悪化傾向にあり原疾患の悪化にて死亡されたため，重症度は重度であると判断する.
なお，原疾患の悪化による死亡と判断したため，治験薬との因果関係は否定できると判断する.

[治験依頼者の見解]
本剤投与終了 2 週間経過後の発現であり，事象は原疾患の自然経過と考えられ，本治験薬の関与は否定される.

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1.　Plus sign shows that the adverse event did not recover and was not recovering until the day of outcome assessment.
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
*　重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02，Section 14.2.1.2]

表 2.7.6.13-39 その他の重篤な有害事象発現例の詳細

投与期間中発現：

Naldemedine 群

被験者 ID：9BF001 (下痢，嘔吐)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness / Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
Naldemedine 0.2 mg	9BF001	Female 71 1	**下痢 (diarrhea)**	1 7	Severe Serious Definitely related	Drug withdrawn Yes Recovered/resolved
			嘔吐 (vomiting)	1 7	Severe Serious Definitely related	Drug withdrawn Yes Recovered/resolved
			肝機能検査異常 (abnormal hepatic function level)	2 6	Severe Serious Definitely related	Drug withdrawn Yes Recovered/resolved
			発熱 (fever)	2 6	Severe Not serious Possibly related	Drug withdrawn Yes Recovered/resolved

[病歴]
便秘，悪性新生物，形質細胞性骨髄腫

[併用薬・併用療法]*
デキサメタゾン，ケトプロフェン，エトドラク，ラベプラゾールナトリウム，アムロジピンベシル酸塩，スルファメトキサゾール・トリメトプリム，ブロチゾラム，スルピリド，アスピリン，バラシクロビル塩酸塩，シクロホスファミド水和物，メトクロプラミド，クラリスロマイシン，ボルテゾミブ，ゾレドロン酸水和物，乾燥プラスミン処理人免疫グロブリン，酸化マグネシウム，センノシド，オキシコドン塩酸塩水和物

[経過]
日付記載なし　オピオイド誘発性便秘症が発症.
*21日前　「オピオイド誘発性便秘症を有するがん患者を対象としたnaldemedine の第3 相臨床試験-二重盲検並行群間比較試験-」同意取得．CBD 療法中.
多発性骨髄腫 DS3a，ISS2，髄外腫瘤なし.
*投与開始日（1日目） (発現日)
治験薬 (プラセボまたは naldemedine 0.2 mg) 服用開始.
院内にて 9:55 初回服用開始.
12:45～19:55 7 回の下痢確認.
19:55 以降，日誌記載なく詳細は不明だが，下痢は継続.
夕方より腹痛，嘔吐症状出現.
(「下痢，嘔吐」が発現．)
*2日目　(発現日)
改善なく，実施医療機関救急外来受診.
治験薬服用なし.
意識レベル清．HR 79，T 37.3→38.5→36.8 度，BP 156/76，sat 99%．瞳孔径 3 mm，振戦は 10 日レベル.
発汗，落ち着きのなさは無し.
採血，採尿，CT，ECG 検査実施：検査値異常あり.
精査目的にて同日入院.
輸液管理後，下痢継続，吐気ありだが，嘔吐は無し.
KCL，マグネゾール投与.
プリンペラン注射液 10 mg (2 mL/A) 1A +ソルデム 3A 輸液投与.

	感染症疑いのため，ファーストシン静注用 1 g/V +生食 100 mL 投与. 解熱のため，ソルコーテフ 100 mg +生食 50 mL 2 回投与. T 37.9→38.0→37.8 と推移. (「肝機能値異常」が発現．)
*3日目	採血実施．AST，ALT 検査値異常回復傾向. プリンペラン注射液 10 mg (2 mL/A) 1A +ソルデム 3A 輸液投与. 感染症疑いのため，ファーストシン静注用 1 g/V +生食 100 mL 投与. 解熱のため，ソルコーテフ 100 mg +生食 50 mL 投与. ソルデム 3A 輸液+ KCL 注投与. 発熱あるが (38.5→37.1)，腹痛，嘔気，下痢等なし.
*4日目	嘔吐，下痢なし．消化器症状継続．37.4 微熱あり. 感染症疑いのため，ファーストシン静注用 1g/V +生食 100 mL 投与. ソルデム 3A 輸液，プリンペラン注射液 10 mg (2 mL/A) 1A +ソルデム 3A 輸液投与. スローケー錠投与.
*5日目	37 度前半の微熱持続．その後36 度後半から37 度前半を推移．採血実施．AST，ALT 異常回復傾向. 嘔吐，下痢なし．軽度のむかつきあり.
*6日目	症状改善傾向．体温上昇なし. *7日目全身状態良好．採血実施．AST，ALT 検査値異常回復 傾向． 消化器症状も消失し，退院となる. (「肝機能値異常」,「下痢，嘔吐」が回復．)
[担当医師コメント] 有害事象と治験薬との因果関係は否定できない. 臨床検査値の結果から，退薬症候群，抗がん剤の副作用，感染などが疑われた．肝機能値異常に対する原因は不明．治験中止基準に沿って中止とした．治験薬服用後からの腹痛,下痢，嘔吐症状の出現のため，治験薬との因果関係は否定できない. 麻薬内服患者は，消化管運動低下のため，吸収までに時間がかかる場合があり，1 時間後のチェックのみでは，重篤な副作用が見逃される場合がありうると考える．安全上の重大な問題であり，プロトコールの改訂が必要と思われる.	
[治験依頼者の見解] 肝機能値異常：過去の非臨床毒性試験で IB 上にも記載されている事象であり，本剤以外の要因から明確に説明することができず，時間的因果も説明されることから，本剤との関連はあるかもしれない. 下痢及び嘔吐：本剤の過去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. これまでに国内外で実施した naldemedine の臨床試験で発生した重篤な有害事象から，報告対象の副作用と類似した事象の特定を試みた．その結果，報告対象の副作用と類似した重篤な有害事象は，これまでになかった.	

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
* 重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02，Section 14.2.2.1]

被験者 ID：9EC001 (ノロウイルス性胃腸炎)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness / Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
Naldemedine 0.2 mg	9EC001	Female 55 4	**ノロウイルス性胃腸炎 (Gastroenteritis norovirus)**	4 10	Severe Serious Not related	Drug withdrawn Yes Recovered/resolved

[病歴]
便秘

[併用薬・併用療法]*
アルプラゾラム，ランソプラゾール，ポラプレジンク，デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物，アンブロキソール塩酸塩，モルヒネ硫酸塩水和物，メドロキシプロゲステロン酢酸エステル，ドンペリドン，エンテカビル水和物，フロセミド，ピコスルファートナトリウム水和物，トラスツズマブ (遺伝子組換え)，デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム，グラニセトロン塩酸塩，ビノレルビン酒石酸塩，

[経過]
日付記載なし　オピオイド誘発性便秘症が発症．
*14日前　「オピオイド誘発性便秘症を有するがん患者を対象としたnaldemedine の第3 相臨床試験-二重盲検並行群間比較試験-」同意取得後，仮登録．
*投与開始日（1日目）本登録．治験薬naldemedine の服用を開始．
*2日目　薬が効きすぎと不安になり，被験者の判断で治験薬を服用せず．
*3日目　朝，治験薬を服用．
*4日目　(発現日)
朝，治験薬を服用．その後，昼に嘔吐・下痢症状が出たため，当院受診．検査後，ノロウイルスが検出され，安全性を考慮し入院となった．
採血実施．ノロウイルス検査はおむつ便より採取．(「ノロウイルス性胃腸炎」が発現．)
水分および栄養補給のために点滴開始．内服薬を服用できないため，退薬症候を懸念し，モルヒネ塩酸塩注射液 20 mg を持続皮下注射．
*5日目　下痢持続．嘔気・嘔吐時心窩部痛あり．点滴継続．心窩部痛のためブスコパン注 20 mg を点滴．
*6日目　嘔気は続くが嘔吐や下痢はなし．点滴継続．食事を開始し，夜より内服薬を再開．
*7日目　症状が軽快となり，医師と被験者が治験継続について話し合い，治験中止を決定．現在隔離室に入っているため，中止時検査は後日実施予定．
本日採血実施．
*8日目　ピーガードの内服を再開し，モルヒネ塩酸塩注射液の持続皮下注射を終了．点滴終了．
*13日目　ノロウイルス性胃腸炎は回復し，退院．中止時検査は*22日目 に実施予定．(「ノロウイルス性胃腸炎」が回復．)

[担当医師コメント]
治験薬服用中に，偶然ノロウイルス胃腸炎に罹患したため，治験薬との因果関係はなしとする．
有害事象と本剤との因果関係は否定できる．

[治験依頼者の見解]
ノロウイルスが検出された胃腸炎であり，感染による偶発症と考えられるため，本治験薬との「関連なし」と判断する．

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
*　重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法．

[出典：添付資料 5.3.5.1-02，Section 14.2.2.1]

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：9JS003 (下痢)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness/ Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
Naldemedine 0.2 mg	9JS003	Female 67 1	**下痢** **(Acute diarrhea)**	1 3	Severe Serious Definitely related	Drug withdrawn Yes Recovered/resolved

[病歴]
便秘，乳癌

[併用薬・併用療法]*
フェンタニルクエン酸塩，オキシコドン塩酸塩水和物，酸化マグネシウム，プレガバリン，ゾレドロン酸水和物，アズレンスルホン酸ナトリウム水和物，ゾルピデム酒石酸塩，ダイオウ

[経過]
日付記載なし　オピオイド誘発性便秘症が発症.
*22日前　オピオイド誘発性便秘症を有するがん患者を対象とした naldemedine の第 3 相臨床試験-二重盲検並行群間比較試験-同意取得.
*投与開始日（1日目）(発現日)
オピオイド誘発性便秘症を有するがん患者を対象とした naldemedine の第 3 相臨床試験-二重盲検並行群間比較試験-本登録.
治験薬 naldemedine 投与開始.
治験薬服用 (14:20) 直後より，「3 回の軟便，および帰宅後に 7 回の水様便あり」との被験者の訴えがあり，20:30 に緊急来院となる.
悪心はあるが嘔吐なし. Gread3 の下痢症状と判断され, 薬剤による急性下痢症のため入院となった.(「急性下痢症」が発現.)
下痢による脱水状態のため補液 (ソルラクト)・ブスコパン注 2A 実施，下痢症状軽減.
ダイオウ末・マグミット錠中止．その他痛み止め等，通常通り服薬.
16:00 の排便から最終的に 20:50 までに 3 回の軟便および 14 回の水様便が見られた.
*2日目　補液 (ソルアセト D 輸・ソリタ T3 号輸液) 実施.
ノロウイルス抗原検査 (陰性).
被験者の安全性を考慮し，治験中止となった.
朝より3 食，粥をとっているが排便はなし.
*3日目　下痢症状回復のため，朝食後より，マグミット錠・ダイオウ末服薬を再開，退院となった.(「急性下痢症」が回復.)
*13日目　現在，治験薬服薬前の排便状況となっ

[担当医師コメント]
治験薬服用直後より，症状発現したことから，治験薬との因果関係ありと判断する.

[治験依頼者の見解]
本事象は過去の試験でも最も多く発現が見られた事象のひとつであり，経過上も compatible であることから，本治験薬の関連はありと判断する.

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
* 重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02，Section 14.2.2.1]

被験者 ID：9NA002 (汎血球減少症)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness/ Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
Naldemedine 0.2 mg	9NA002	Male 70 14	**汎血球減少症 (Pancytopenia)**	8 --- +	Severe Serious Not related	Dose not changed Yes Not recovered/not resolved

[病歴]
便秘，胆管癌

[併用薬・併用療法]*
グリメピリド，ビルダグリプチン，セレコキシブ，アムロジピンベシル酸塩，ランソプラゾール
カルベジロール，ブロチゾラム，プレガバリン，オキシコドン塩酸塩水和物，インスリン　グラルギン (遺伝子組換え)，酸化マグネシウム，アズレンスルホン酸ナトリウム水和物，ゲムシタビン塩酸塩，シスプラチン

[経過]
日付記載なし　オピオイド誘発性便秘症が発症.
*14日前　化学療法目的で入院．10 クール1 回目実施.
*7日前　血小板6.1 にて化学療法10 クール2 回目中止.
*投与開始日（1日目）「オピオイド誘発性便秘症を有するがん患者を対象としたnaldemedine の第3 相臨床試験-二重盲検並行群間比較試験-」治験薬 (プラセボ又はnaldemedine 0.2 mg) 初回服薬開始 (*15日目 まで).
化学療法11 クール1 回目実施.
*8日目 (発現日)
化学療法 11 クール 2 回目実施予定も，事前検査で血小板 4.7 と低下にて化学療法中止．(「汎血球減少症」が発現．)
Hb 7.2 と汎血球減少症の貧血に対してフェジン 40 mg 静注実施.
*13日目 血小板 4.2，Hb 6.6 と更に低下.
貧血に対してフェジン 80 mg 静注による治療を継続し経過観察とする.
*14日目 本事象を重篤と判断し SAE とする.
*16日目 継続投与試験へ移行．naldemedine 0.2 mg 初回服薬開始.
血小板 7.3，Hb 6.9 と改善傾向みられ，フェジン 80 mg は昨日で終了し，本日は RCC-LA 4 単位施行.
*17日目 状態安定しており退院.
*29日目 血小板 12.9，Hb 9.9 とベースライン値と同程度まで改善し，その他の汎血球数値 (WBC 6570，RBC 311，Ht 29.8) も改善したため，転帰回復とする．(「汎血球減少症」が回復．)

[担当医師コメント]
化学療法による副作用であるため，因果関係は否定できる.

[治験依頼者の見解]
本剤投与前に発現がみられていた事象であり，本剤投与と同時に使用された抗がん剤が原因と考えられる．本治験薬関与の reasonable possibility はなし.

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1.　Plus sign shows that the adverse event did not recover and was not recovering until the day of outcome assessment.
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
*　重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02，Section 14.2.2.1]

被験者 ID：9RA011 (無力症，倦怠感)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness/ Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
Naldemedine 0.2 mg	9RA011	Male 64 14	**無力症** **(Feeling of weakness)**	2 --- +	Severe Serious Not related	Dose not changed Yes Not recovered/not resolved
			倦怠感 **(Malaise)**	2 --- +	Severe Serious Not related	Dose not changed Yes Not recovered/not resolved
			発熱 (Fever)	4 3	Mild Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
			貧血 (Wosening of anemia)	6 10	Severe Not serious Not related	Dose not changed No Recovering/resolving
			下痢 (Diarrhea)	7 6	Mild Not serious Probably related	Dose not changed No Recovered/resolved

[病歴]
便秘，原発巣不明の悪性新生物，高尿酸血症，口内炎，貧血，感覚鈍麻，皮膚乾燥

[併用薬・併用療法]*
アロプリノール，デキサメタゾン，ランソプラゾール，フェンタニル，バルプロ酸ナトリウム，アセトアミノフェン，ジメチルイソプロピルアズレン，リドカイン塩酸塩，ロキソプロフェンナトリウム水和物，ロペラミド塩酸塩，酸化マグネシウム，センノシド，炭酸水素 Na・無水リン酸二水素 Na，スルファメトキサゾール・トリメトプリム

[経過]
日付記載なし　オピオイド誘発性便秘症が発症.
*28日前　オピオイド誘発性便秘症を有するがん患者を対象としたnaldemedine の第3 相臨床試験-二重盲検並行群間比較試験-同意取得.
*投与開始日（1日目）治験薬投与開始．ワンタキソテール3 コース目Day 1 投与.
*2日目　(発現日)
「倦怠感」，「脱力感」が発現.
*3日目　夜，倦怠感，脱力感増強.
*4日目　倦怠感，脱力感さらに増強し体動困難となり，他院へ救急搬送され入院．来院時，BT 38.6℃，HR 129 回/分，SpO_2 92%，RR 27 回/分．熱源示唆する所見なく，胸部 X-P，尿検査，腹部造影 CT を施行するも，原因不明.
*5日目　バイタルサイン安定．SpO_2 96%，RR 14 回/分.
*6日目　当院へ転院．BT 36.6℃，HR 103 回/分，BP 98/62．倦怠感強いが徐々に軽減はしている．ロセフィン，アミグランド，ビタメジン，ビタシミン，10%塩化ナトリウム点滴開始.
*7日目　倦怠感継続．食欲不振あり．脳 MR I 施行．デキサート，グリセオール点滴開始.
*8日目　倦怠感改善.
*15日目　継続投与試験同意取得及び治験薬投与開始.
*20日目　アービタックス，パクリタキセル投与開始.
*37日目　倦怠感強く，手に力が入らない等の神経症状悪化傾向．アービタックスのみ投与継続.
*47日目　朝より呼吸苦あり．呼吸苦時のみ酸素吸入開始.
*57日目　症状未回復であるが，状態安定しており，退院.
日付記載なし　「倦怠感」,「脱力感」は未回復.

[担当医師コメント]
検査上，明らかな感染源もない．*投与開始日（1日目）にワンタキソテールも投与しているが，3 コース目であり，1，2 コース目は問題がなかったことを考えると，抗癌剤による影響とは考えにくい．また，検査上で明らかな感染を示唆するものはなく，感染症が原因ということも考えにくいが，完全には否定できない．腹部

CT で腹腔内リンパ節の腫瘍の増大がみられることから腫瘍熱によるものか，または脳MRI で脳浮腫の増悪及び腫瘍内出血がみられることから脳浮腫の増悪及び腫瘍内出血が原因であることが考えられるため，治験薬との因果関係はない．転帰は未回復であるが，原疾患の進行によりこれ以上の回復は困難であると考えられる．状態は安定しており，これをもって最終報とする．
[治験依頼者の見解] 脳浮腫の増悪，腹腔内出血による貧血，腹腔内リンパ節腫瘤による腫瘍熱が原因と考えられる．本剤投与継続のまま，治療により入院 2 日後には軽減傾向であることからも本剤関与の reasonable possibility はないと判断する．

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1. Plus sign shows that the adverse event did not recover and was not recovering until the day of outcome assessment.
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
* 重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02，Section 14.2.2.1]

被験者 ID：9RJ004 (浮動性めまい)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness/ Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
Naldemedine 0.2 mg	9RJ004	Female 62 2	**浮動性めまい (Dizziness)**	2 6	Severe Serious Not related	Drug withdrawn Yes Recovered/resolved
			不安 (Disquiet)	3 1	Moderate Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
			血中プロラクチン異常 (Blood prolactin abnormal)	5 24	Mild Not serious Probably related	Not applicable No Recovering/resolving

[病歴]
便秘，膵癌，貧血，化学療法

[併用薬・併用療法]*
オキシコドン塩酸塩水和物，ロキソプロフェンナトリウム水和物，レバミピド，ゲムシタビン塩酸塩

[経過]
日付記載なし　オピオイド誘発性便秘症が発症.
*15日前　「オピオイド誘発性便秘症を有するがん患者を対象としたnaldemedine の第3 相臨床試験-二重盲検並行群間比較試験-」について同意を得る.
*14日前　スクリーニング期開始.
*8日前　ジェムザール投与．オキシコンチン40 mg/日から60 mg/日へ増量．胸部レントゲン実施，異常なし．貧血あり.
*1日前　倦怠感，食欲不振あり．ジェムザール投与．心電図検査実施，異常なし.
*投与開始日（1日目）　治験薬，naldemedine またはプラセボの投与開始．14 時55 分服用.
*2日目　(発現日)
14 時 58 分，治験薬服用．17 時頃，癌性疼痛のためロキソニン，ムコスタ服用．その後外出．外出先にて 18 時頃めまいあるも，安静にて軽快．20 時頃めまいのため，動けなくなり帰宅．病院は受診せずそのまま就寝．その後も覚醒するとめまいは持続.
(「浮動性めまい」が発現．)
*3日目　1 時頃嘔吐．胃液様．内容は不明．夜間排便 (軟便) 3 回あり．朝，めまい症状持続するため，当院に救急外来受診．精査加療のため緊急入院となる．体の不快感を訴え，セレネース投与．治験薬は一時中止とする.
*4日目　体の不快感なし．めまいも消失.
*5日目　本人が治験の同意撤回を希望．めまいの原因は，貧血，化学療法，鎮痛剤投与，治験薬投与の複数の因子が関与していると考え治験中止と判断した.
CT 検査，中止時検査実施.
*6日目　中止時検査実施.
*7日目　退院．(「浮動性めまい」が回復．)

[担当医師コメント]
めまいの原因は貧血と化学療法の影響ならびに鎮痛剤服用による血圧低下等が考えられる．治験中止時には因果関係を完全に否定できなかったが，reasonable possibility で判断すると，治験薬投与 2 日目であり，因果関係は否定できる.

[治験依頼者の見解]
原疾患，抗がん剤治療などの患者側の要因が誘因となりうること，本治験薬の薬理作用で本事象の発症は説明できないことより関連なしと判断する.

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
* 重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02，Section 14.2.2.1]

被験者 ID：9VA001 (大腿骨骨折)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness / Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
Naldemedine 0.2 mg	9VA001	Male 78 14	**大腿骨骨折 (Right femur subtrochanteric fracture)**	10 29	Severe Serious Not related	Dose not changed Yes Recovering/resolving
			咽頭炎 (Pharyngitis)	8 2	Mild Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
			発熱 (Fever)	17 22	Moderate Not serious Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved
			術後貧血 (Postoperative bleeding anemia)	30 7	Mild Not serious Not related	Not applicable No Recovered/resolved

[病歴]
便秘，前立腺癌，骨転移，リンパ節転移，腎結石症，腎嚢胞，貧血，高カリウム血症，耳鳴，アレルギー性鼻炎，浮動性めまい，低ナトリウム血症

[併用薬・併用療法]*
オキシコドン塩酸塩水和物，酸化マグネシウム，センノシド，ロキソプロフェンナトリウム水和物，レバミピド，ビカルタミド，沈降炭酸 Ca・コレカルシフェロール・炭酸マグネシウム，プロクロルペラジンマレイン酸塩，デノスマブ (遺伝子組換え)，デガレリクス酢酸塩，トコフェロールニコチン酸エステル，メコバラミン，ファモチジン，プロピベリン塩酸塩

[経過]
*133日前　他院より紹介．PSA 高値．CT にて骨転移，リンパ節転移，前立腺癌疑い．
*126日前　前立腺生検．前立腺癌の確定診断．
*97日前　ペインコントロール目的にてオピオイド服用開始．同時期より便秘症の悪化あり．
*14日前　オピオイド誘発性便秘症を有するがん患者を対象としたnaldemedine の第3 相臨床試験参加への同意を取得．Visit 1 を実施．
*投与開始日（1日目）Visit 2 を実施．治験薬naldemedine 1 錠/日投与開始．
*8日目　Visit 3 を実施．治験薬服用開始後著変なし．
*10日目　(発現日)
20:20
自宅トイレ歩行時に右側に転倒し，受傷．
歩行が困難であったため，救急車を要請．救急車内バイタルサイン : T 37.5℃，BP 175/65 mmHg，HR 78 回/分，SpO_2 100%．
(「右大腿骨転子下骨折」が発現．)
21:00
当院来院．ラクテック 500 mL DIV．バイタルサイン : BP 125/65 mmHg，HR 73 回/分，SpO_2 99%．
X 線撮影にて右大腿骨転子下骨折の診断にて入院．
*11日目　右下肢綱線牽引開始．*17日目 全身麻酔下にて骨接合術実施予定となる．
*14日目　治験薬服用終了．
*15日目　Visit4 を実施． 治験期終了し，後観察期へ移行する．
*17日目　骨接合手術予定だったが，KT 40.8℃の発熱，CRP：11.11 mg/dL．抗菌薬 (ゾシン) 点滴開始．
血液培養にて Acinetobacter 検出．(この症状について治験責任医師は SAE に該当しないとの判断)
*25日目　CRP 再上昇にて抗菌薬 (モベンゾシン+ゲンタシン) 変更．
*28日目　全身麻酔下にて右大腿骨転子部骨接合術施行．
*29日目　リハビリ開始．
*36日目　抗菌薬点滴中止．
*38日目　術後経過良好．リハビリ順調に経過．発熱なし．
Visit 5 を実施．後観察期終了とした．
今後，骨転移部に対して放射線治療予定．

右大腿骨転子下骨折は術後経過良好にて軽快しており，本報告をもって，報告を終了とする． (「右大腿骨転子下骨折」は軽快．)
[担当医師コメント] 治験手順及び治験薬との因果関係は否定できる． 判断根拠：偶発的な転倒による骨転移部の病的骨折であり，因果関係は否定できると考える． 開鍵の有無：なし
[治験依頼者の見解] 偶発症と考え関連性は否定される．

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
* 重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法．

[出典：添付資料 5.3.5.1-02，Section 14.2.2.1]

被験者 ID：9BA002 (肺炎)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness / Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
Placebo	9BA002	Male 69 4	**肺炎** **(pneumonia)**	4 7	Moderate Serious Possibly related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
			嘔吐 (Vomiting)	4 1	Mild Not serious Possibly related	Dose not changed No Recovered/resolved
			発熱 (fever)	19 20	Mild Not serious Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved
			咳嗽 (cough)	19 20	Mild Not serious Not related	Not applicable No Recovered/resolved
			不全単麻痺 (paresis of the right upper extremity) M	28 11	Mild Not serious Not related	Not applicable Yes Recovering/resolving

[病歴]
便秘，食道癌，背部痛，白内障，皮膚炎，食道切除，胆嚢切除，脾摘，放射線療法

[併用薬・併用療法]*
オキシコドン塩酸塩水和物，酸化マグネシウム，センノシド，ピコスルファートナトリウム水和物，プロクロルペラジンマレイン酸塩，ロキソプロフェンナトリウム水和物，レバミピド

[経過]
*21日前　治験同意及びVisit 1 実施.
*投与開始日（1日目）　Visit 2 実施，治験薬投与開始.
*4日目　(発現日)
朝から嘔吐3-4 回あり，悪寒発熱あり (来院時39℃) のため16 時過ぎに救急外来受診.
採血・尿検査，胸部Xp 実施．尿検査でWBC (-) のため尿路感染は否定的．採血で白血球高値 (14.3)，好中球優位 (好中球数：12.3) で細菌性肺炎と診断された.
服薬可能であれば，現時点で治験の継続には問題ないと担当医師より判断された.
腹部XP 実施し，イレウスが否定されたため食事可となる.
(「肺炎」が発現．)
*5日目　便意あり何度かトイレに行くが排便なく約1 週間便通がないと患者からの訴えあり，便秘の増悪が認められたため，*4日目 夜にやむを得ず摘便を実施した旨，看護師からCRC に連絡があった.
CRC から担当医師へ報告し，治験薬服薬中止，治験中止と判断された.
*7日目　治験中止時Visit 検査実施.
肺炎に関しては入院継続，経過観察中．*4日目 の来院後は嘔吐なし.
CRP：8.53 (*4日目) →10.48 (*6日目)，白血球数：12.8 (*4日目) →12.9 (*6日目)，好中球数：12.3 (*4日目) → 11.5 (*6日目)，体温：39.0 (*4日目) →37.2 (*4日目) →36.0 (*5日目) →36.8 (*6日目) →36.6 (*7日目) 胸部XP にて，肺炎は画像上改善傾向.
*9日目　胸部XP，採血及び臨床症状から肺炎改善したと判断され，入院時から投与継続されていた抗生剤 (ユナシン) の投与終了．CRP 高値持続しているのは現病によるものと考えられる.
CRP：9.62，白血球数：8.9，好中球数：6.8
*10日目 退院．(「肺炎」が回復．)
*393日目 開鍵の結果，プラセボ投与群であることが判明した.

[担当医師コメント]
同様の事象で*治験薬投与前の21～15日目近医入院および*治験薬投与6日前救急外来受診があった．*治験薬投与6日前の肺炎が再燃したと考えられるが今回は治験薬服薬後に発現しているため，現時点で治験薬との因果関係は完全には否定できない．治験薬服薬後の嘔吐が原因となり誤嚥性肺炎を起こしたと考えられ，嘔吐も治験薬服用後に発現した事象であり治験薬との相関が認められることから，今回発現した誤嚥性肺炎についても治験薬との因果関係は否定できないと判断する.

10日目 の肺炎の回復をもって，当該SAE の追跡は終了とする.
[治験依頼者の見解] 本治験薬投与約 3 週間前と約 1 週間前に同様の事象を計 2 回発現し入院も要していたことから再発と考えられ，薬理学的にも細菌性肺炎を発現することは考えにくいことから本治験薬との reasonable possibility はないと考える.

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
'M' means major adverse cardiac event related to cardiovascular death, myocardial infarction and cerebrovascular accident (stroke).
* 重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02，Section 14.2.2.1]

被験者 ID：9TA005 (発熱性好中球減少症)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness / Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
Placebo	9TA005	Male 67 14	**発熱性好中球減少症 (Febrile neutropenia)**	7 5	Moderate Serious Not related	Dose not changed Yes Recovering/resolving
			下痢 (Diarrhoea)	4 --- +	Mild Not serious Not related	Dose not changed Yes Not recovered/not resolved
			高トリグリセリド血症 (hypertriglyceridaemia)	15 --- +	Mild Not serious Possibly related	Not applicable No Not recovered/not resolved

[病歴]
便秘，胃癌

[併用薬・併用療法]*
オキシコドン塩酸塩水和物，エソメプラゾールマグネシウム水和物，ロキソプロフェンナトリウム水和物，酸化マグネシウム，デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム，ファモチジン，クロルフェニラミンマレイン酸塩，レボホリナートカルシウム，パクリタキセル，フルオロウラシル，アセトアミノフェン，ピコスルファートナトリウム水和物

[経過]
日付記載なし　オピオイド誘発性便秘症が発症.
*14日前　「オピオイド誘発性便秘症を有するがん患者を対象としたnaldemedine の第3 相臨床試験-二重盲検並行群間比較試験-」本治験参加に同意いただき，同意文書を手交，仮登録実施.
*投与開始日（1日目）治験本登録となり，naldemedine 0.2 mg or プラセボ錠内服開始 (*8～13日目未服薬，*14日目まで). 腹痛とともに水様便をみとめた.
*5日目　37 度台の発熱ありカロナール内服にて解熱.
*6日目　(発現日)
悪寒戦慄出現し救急搬送にて来院.
発熱性好中球減少症及び腸炎のため緊急入院.
ノイトロジン注 (G-CSF)，メロペネム点滴静注投与開始.(「発熱性好中球減少症」が発現.)
*7日目　発熱に対しアンヒバ坐剤使用.
内服できないため治験薬投与を休薬，定時オピオイドをオキシコンチンからオキファストに変更.
*8日目　ラックビー微粒内服開始.
*9日目　夕食より食事再開.
*10日目　「発熱性好中球減少症」は軽快.

[担当医師コメント]
進行胃癌に対し，5-FU/ロイコボイン/パクリタキセルを 3 週投与 1 週休薬にて 1 コース完遂，2 コース目の day 15 日目投与後に発症した発熱性好中球減少症と考える．治験薬としてナルデメディンと下痢との因果関係に関しては，おそらく骨髄抑制が先で，化学療法剤の有害事象と考える.

[治験依頼者の見解]
直前まで投与されていた抗ガン剤による好中球減少と考えるのが自然であり，本治験薬関与の reasonable possibility は否定される.

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1.　Plus sign shows that the adverse event did not recover and was not recovering until the day of outcome assessment.
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
*　重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02，Section 14.2.2.1]

投与中止/終了後発現：

Naldemedine 群

被験者 ID：9BF001 (肝機能検査異常) (表 2.7.6.13-39 参照)

プラセボ群

被験者 ID：9JE005 (骨盤骨折)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness/ Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
Placebo	9JE005	Female 71 14	**骨盤骨折** **(ischium and pubis fracture)**	37 11	Moderate Serious Not related	Not applicable Yes Recovering/resolving
			下痢 (Diarrhoea)	8 9	Mild Not serious Probably related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
			口内炎 (Stomatitis)	37 11	Mild Not serious Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved
			転倒 (Fall)	37 1	Mild Not serious Not related	Not applicable No Recovered/resolved

[病歴]
便秘，肺の悪性新生物，貧血

[併用薬・併用療法]*
オキシコドン塩酸塩水和物，レバミピド，エソメプラゾールマグネシウム水和物，オランザピン，アセトアミノフェン，ゾレドロン酸水和物，酸化マグネシウム，センノシド

[経過]
*20日前　疼痛コントロール目的にて入院.
日付記載なし　オピオイド誘発性便秘症が発症.
*14日前　「オピオイド誘発性便秘症を有するがん患者を対象としたnaldemedine の第3 相臨床試験-二重盲検並行群間比較試験-」仮登録.
*投与開始日（1日前）「オピオイド誘発性便秘症を有するがん患者を対象としたnaldemedine の第3 相臨床試験-二重盲検並行群間比較試験-」本登録．治験薬naldemedine 服用開始.
*14日目　治験薬服用終了.
*15日目　Visit4 検査を実施し，後観察期に移行する.
*16日目　疼痛コントロール良好となり退院.
*37日目　(発現日)
歯科受診後に戸外にて段差につまずき転倒．頭部打撲にて当院腫瘍内科を受診し，頭部 CT 検査施行するも異常無しであったため帰宅．(「恥坐骨骨折」が発現．)
*38日目　股関節痛出現のため当院救急外来受診．骨盤CT 検査にて右恥骨骨折の診断あり入院となる.
*42日目　入院にて加療継続中.
*47日目　骨折の痛みも無く症状安定したため病状を軽快と判断する．(「恥坐骨骨折」が軽快．)

[担当医師コメント]
被験者聴取より，転倒は偶発的な事故と考えられる.
また，治験薬投与終了3 週間後の事象であるため，治験薬との因果関係はないと判断する.
発現日については，*37日目 の転倒時に発現していたと考えられるため，*37日目と判断.
*38日目 の骨盤CT 検査にて，坐骨にも骨折が確認されたことから，再考の結果，事象名を「恥坐骨骨折」に変更する.
本事象は治験薬との因果関係は無く，回復までには日数がかかると考えられることから，今後の追跡調査は不要と考える.

[治験依頼者の見解]
偶発的な転倒による骨折であり，本剤投与終了後 3 週間を経ている事からも関連性はなしと考える.

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
* 重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.　[出典：添付資料 5.3.5.1-02，Section 14.2.2.2]

被験者 ID：9KG005 (放射線性肺臓炎)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness / Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
Placebo	9KG005	Male 75 14	**放射線性肺臓炎** **(Radiation pneumonitis)**	22 30	Severe Serious Not related	Not applicable Yes Recovering/resolving

[病歴]
便秘，肺の悪性新生物，脊椎靱帯骨化症，放射線皮膚損傷，慢性閉塞性肺疾患，不眠症，白血球減少症，血小板減少症，注射部位反応，放射線療法

[併用薬・併用療法]*
インダカテロールマレイン酸塩・グリコピロニウム，フェンタニル，モルヒネ塩酸塩水和物，ラメルテオン，ゾルピデム酒石酸塩，プレガバリン

[経過]
日付記載なし　オピオイド誘発性便秘症が発症.
*15日前　肺がん治療の入院中に同意取得，観察期開始.
*7日前　肺がん治療終了の為，退院.
*投与開始日（1日目）　VIsit 2 実施．本登録し，治験薬服薬開始.
「オピオイド誘発性便秘症を有するがん患者を対象とした naldemedine に第 3 相臨床試験-二重盲検並行群間比較試験-」治験薬naldemedine 投与開始 (*14日目 まで).
*7日目　Visit 3 実施.
*14日目　治験薬投与終了.
*15日目　Visit 4 実施．治験終了後，新しいレジメンの抗がん剤開始．問題なく投与終了.
*22日目　(発現日)
抗がん剤投与前の診察時に 37.2℃の熱を認めると共に，CRP 9.03，胸部 CT，PCT の結果より，放射線性肺炎が疑われたため，抗がん剤の投与はスキップし，帰宅.
(「放射線性肺臓炎」が発現．)
*36日目　来院時に，放射線性肺炎の悪化，体重減少，低酸素血症を認めた為，予定されていた抗がん剤の投与を中止し，入院加療が必要と判断され入院.
プレドニン 80 mg/日で投与開始.
*39日目　プレドニン内服に切り替えて減量し投与．45 mg/日開始.
*43日目　プレドニン30 mg/日に減量投与開始.
*46日目　プレドニン20 mg/日に減量投与開始.
*50日目　プレドニン15 mg/日に減量投与開始.
*51日目　検査結果・全身状態より軽快と判断し，退院．今後は外来にて経過を観察していく.
(「放射線性肺臓炎」が軽快．)

[担当医師コメント]
放射線治療による事象であり，治験薬との因果関係はないと判断する.
治験として追跡は転帰「軽快」をもって終了し，今後は通常診療にてフォローする.

[治験依頼者の見解]
発症 2 か月半前に放射線治療を受けており本剤との関連はなしと考える.

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
*　重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02，Section 14.2.2.2]

被験者 ID：9MB003 (肺炎球菌性肺炎，敗血症)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness / Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
Placebo	9MB003	Male 81 14	**肺炎球菌性肺炎 (pneumonia pneumococcal)**	15 22	Severe Serious Not related	Not applicable Yes Recovering/resolving
			敗血症 (sepsis)	15 8	Severe Serious Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved
			落ち着きのなさ (Unrest)	16 21	Moderate Not serious Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved
			ブドウ球菌感染 (MRSA infection)	21 --- +	Moderate Not serious Not related	Not applicable Yes Unknown
			クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 (clostridium difficile associated diarrhea)	22 7	Moderate Not serious Not related	Not applicable No Recovered/resolved

[病歴]
便秘，肺の悪性新生物，肺炎，肺気腫

[併用薬・併用療法]*
ロキソプロフェンナトリウム水和物，プレガバリン，酸化マグネシウム，センノシド，カルボシステイン，オキシコドン塩酸塩水和物，経腸成分栄養剤 (2-2)，オルメサルタン　メドキソミル，オルメサルタン メドキソミル・アゼルニジピン

[経過]
*266日前　オピオイド誘発性便秘症が発症．
*21日前　「オピオイド誘発性便秘症を有するがん患者を対象としたnaldemedine の第3 相臨床試験-二重盲検並行群間比較試験-」同意取得．
*14日前　胸部X-P・採血の結果，肺炎認められ，ジェニナック内服開始．
*投与開始日（1日目）　Visit 2 実施．肺炎症状改善．ジェニナック内服中止．
治験薬naldemedine 内服開始．
*14日目　治験薬内服終了．
*15日目　(発現日)
Visit4 実施
11:30 診察時，呼吸苦訴えあり．SpO_2 76%，KT 38.0℃．O_2 投与開始．
胸部 X-P・胸部 CT・採血・喀痰の結果，肺炎の悪化と診断．
緊急入院となる．
点滴開始．メロペネム・ジスロマック・セフトリアキソンナトリウム投与開始．
(「肺炎球菌性肺炎」「敗血症」が発現．)
*16日目　肺炎球菌性肺炎・敗血症と判明．メロペネム投与中止．
*19日目　検査データ改善傾向．ジスロマック，セフトリアキソンナトリウム投与中止．
*22日目　炎症所見増悪あり．メロペネム投与再開．
血培の結果，陰性となったため「敗血症」は回復と判断する．(「敗血症」が回復．)
*23日目　胸部X-P 上，肺炎所見は改善傾向．メロペネム投与中止．菌交代現象にて喀痰よりMRSA 検出され，バンコマイシン投与開始．
*27日目　痰量再度増加あり．スルバシリン投与開始．
*30日目　胸部X-P 上，肺炎所見やや増悪．
*36日目　Visit 6 実施．炎症症状は，入院時と比べ改善しているため，軽快と判断する．
(「肺炎球菌性肺炎」が軽快．)

[担当医師コメント]
「肺炎球菌性肺炎」のため，治験薬との因果関係は否定できる．
症状軽快にて，本事象追跡を終了とする．
「敗血症」，「肺炎球菌性肺炎」から併発した事象のため，治験薬との因果関係は否定できる．*62日目「肺炎球

菌性肺炎」とは別事象で重篤とする.
[治験依頼者の見解] 「肺炎球菌性肺炎」は肺炎球菌感染による偶発症と考えられ，本治験薬の関与は否定される. 「敗血症」は肺炎球菌性肺炎に合併した同菌血流移行による事象であり，本治験薬の関与は否定される.

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1. Plus sign shows that the adverse event did not recover and was not recovering until the day of outcome assessment.
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
* 重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02，Section 14.2.2.2]

被験者 ID：9MB006 (感染)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness/ Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
Placebo	9MB006	Male 55 9	**感染** **(Suspected infections)**	16 --- +	Moderate Serious Not related	Not applicable Yes Not recovered/not resolved
			背部痛 (Lumbar pain)	9 1	Mild Not serious Not related	Dose not changed No Recovered/resolved

[病歴]
便秘，肺の悪性新生物

[併用薬・併用療法]*
プレドニゾロン，ランソプラゾール，オキシコドン塩酸塩水和物，酸化マグネシウム

[経過]
日付記載なし　オピオイド誘発性便秘症が発症.
*14日前　「オピオイド誘発性便秘症を有するがん患者を対象としたnaldemedine の第3 相臨床試験-二重盲検並行群間比較試験-」同意取得.
*投与開始日（1日目）治験薬naldemedine 投与開始.
*16日目　(発現日)
Visit4 実施．来院時，意識障害あり.
精査の結果，脳浮腫を伴う転移性脳腫瘍を認め，手術目的で緊急入院となる.
WBC 13430 /μL，CRP 10.63 mg/dL.
(「感染症疑い」が発現．)
*22日目　頭蓋内腫瘍摘出術施行.
*25日目　38℃台の発熱あり．WBC，CRP 共に高値続く.
*27日目　38℃台の発熱続き，メロペネム・バンコマイシン投与開始.
*29日目　IVH カテーテル先端・脳脊髄液，培養陰性.
*30日目　尿培養陰性.
*31日目　咽頭粘液培養，問題となる所見なし.
*36日目　炎症所見続き，血液培養提出.
感染症に対する治療のため，入院期間の延長が必要であり，重篤な有害事象と判断した.
*43日目　血液培養陰性.
日付記載なし　「感染症疑い」は未回復.
未回復のまま終了の理由：感染症疑いについては未回復であるが，治験薬との因果関係もなく，治験でのフォローが必要な程度とは判断しておらず，通常診療にてフォローするため.

[担当医師コメント]
本事象の原因が治験薬であることが合理的に説明できないため，治験薬との因果関係は否定できる．発熱等の原因が，腫瘍の影響であることも考えられるため，事象名を「感染症疑い」に変更した.
また，本事象について，今後通常診療での対応とし，治験としての追跡は終了とする.

[治験依頼者の見解]
原疾患，合併症により十分起こりうる事象で，本剤の関与を説明できる所見はないことより，関連性なしと判断する.

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1.　Plus sign shows that the adverse event did not recover and was not recovering until the day of outcome assessment.
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
*　重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02，Section 14.2.2.2]

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：9VA007 (肺炎)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness/ Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
Placebo	9VA007	Male 64 14	**肺炎** **(Pneumonia)**	29 9	Moderate Serious Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved
			好中球減少症 (Neutropenia)	8 --- +	Severe Not serious Not related	Dose not changed Yes Not recovered/not resolved
			貧血 (Anemia)	31 --- +	Severe Not serious Not related	Not applicable Yes Not recovered/not resolved

[病歴]
便秘，形質細胞性骨髄腫，慢性閉塞性肺疾患，気管支炎

[併用薬・併用療法]*
ランソプラゾール，メコバラミン，フェキソフェナジン塩酸塩，カルボシステイン，エトドラク，オランザピン，オキシコドン塩酸塩水和物，酸化マグネシウム，ピコスルファートナトリウム水和物，ロキソプロフェンナトリウム水和物

[経過]
*87日前　多発性骨髄腫の診断.
日付記載なし　オピオイド誘発性便秘症が発症.
*14日前　「オピオイド誘発性便秘症を有するがん患者を対象とした naldemedine の第 3 相臨床試験-二重盲検並行群間比較試験-」同意取得．スクリーニング期開始.
*投与開始日（1日目）2 回目のMP 療法開始 (*1～4日目)．治療期移行．治験薬服用開始.
治験薬naldemedine 投与開始 (*14日目 まで).
*8日目　白血球1200 /μL，好中球516 μ/L にてG-CSF 皮下注実施 (*8、9日目).
*15日目　治療期終了 (治験薬最終服用は*14日目).
白血球 1800 /μL，好中球 990 /μL にて G-CSF 皮下注実施.
*29日目　(発現日)
定期外来受診．T 37.6°C，SpO_2：97%，咳嗽あり．3 日程前から発熱あり，胸部レントゲンにて右上葉などに肺炎の診断．CRP 16.68 mg/dL，薬物療法目的にて入院となった．入院後抗菌薬 (メロペネム) 点滴開始.
(「Pneumonia」が発現．)
*33日目　発熱なし.
*37日目　発熱なし．CRP 0.72 mg/dL．抗菌薬終了．(「Pneumonia」は回復．)
*38日目　退院．本報告を以って本事象の報告を終了する.

[担当医師コメント]
治験手順および治験薬との因果関係：否定できる.
判断根拠：慢性閉塞性肺疾患と化学療法に伴う好中球減少が要因であると考える．治験薬服用期間終了後であり因果関係は否定できると判断.
開鍵の有無：なし

[治験依頼者の見解]
多発性骨髄腫の化学治療を受けていること，慢性閉塞性肺疾患を有することから，患者側の要因で十分説明できる事象であり，関連なし，と判断する.

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1.　Plus sign shows that the adverse event did not recover and was not recovering until the day of outcome assessment.
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
*　重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02，Section 14.2.2.2]

2.7.6.14 国内 第 3 相がん患者対象継続投与試験 (V9237)

[添付資料 5.3.5.2-01]

2.7.6.14.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.14-1 に，観察・検査項目及び実施時期を

表 2.7.6.14-2 に示す.

表 2.7.6.14-1 試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	[redacted]32V9237
目的	オピオイド誘発性便秘症を有するがん患者における naldemedine 長期投与時の安全性の評価.
治験デザイン	多施設共同，オープン
対象疾患及び主要な組み入れ基準	1. 対象 オピオイド投与に伴う便秘を有するがん患者 2. 選択基準 当初，本治験の目標症例数である 12 週間の投与例として約 100 例が，国内第 3 相がん患者対象比較試験 (V9236) (以下，先行試験) からの移行症例だけでは到達しない場合には，本継続投与試験から新規に参加することを許容する計画としたが，先行試験からの継続患者のみで目標症例数に到達した. このため，新規登録患者のエントリーは開始しなかった. **先行試験からの継続患者** 1) 先行試験に参加し 2 週間の治験薬投与を完了した患者 2) 性別，入院・外来：不問 3) オピオイド (定時投与) を使用している患者 4) 経口薬剤，食事及び飲料の摂取が可能な患者 5) 歩行及び日常活動が介助なしで可能な患者 [Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) の Performance Status (PS) が 0～2] 6) 本治験について説明を受けた上で，被験者となることについて文書により同意した患者 3. 除外基準 **先行試験からの継続患者** 1) 重大な消化管の構造異常 (例：機械的イレウス)，腸管輸送に影響を与える疾患 (例：麻痺性イレウス，消化管機能に影響を及ぼす腹膜播種や腹膜がん，コントロールされていない甲状腺機能低下症又は亢進症)，過敏性大腸症候群，炎症性腸疾患 (例：潰瘍性大腸炎，クローン病)，活動性の憩室疾患，便秘を引き起こす骨盤障害 (子宮脱，直腸脱，排便に影響を及ぼす子宮筋腫等) を有している患者. またこれらの疾患が現在治癒していても，消化管機能に影響を与えると治験責任 (分担) 医師が判断した患者 2) 妊娠又は授乳中の患者，治験中に妊娠を希望する患者，治験中にパートナーの妊娠を希望する患者 3) その他，併用療法や医学所見に基づき，治験責任 (分担) 医師により継続投与試験への参加が不適当と判断された患者
目標症例数	目標症例数：オピオイド誘発性便秘症を有するがん患者での naldemedine 長期投与時 [12 週 (先行試験からの継続患者の場合，最大 14 週)] の安全性を評価する被験者数として，目標症例数 100 名. 設定根拠：がん患者での長期 (12 週間) 投与時の安全性を評価するため必要な例数として設定.

	組み入れ症例数：131 例 [先行試験 naldemedine 投与群：62 例 プラセボ投与群：69 例] 安全性評価例数：131 例 [先行試験 naldemedine 投与群：62 例 プラセボ投与群：69 例] 有効性評価例数 (FAS)：131 例 [先行試験 naldemedine 投与群：62 例 プラセボ投与群：69 例]
使用薬剤	Naldemedine 0.2 mg 錠，0.1mg 錠
投与方法	Naldemedine 0.2 mg (naldemedine 錠 0.2 mg，1 錠) を 1 日 1 回 12 週間経口投与した．食事条件は問わないが，可能な限り同じ時刻に経口投与した．ただし，下痢等の有害事象の発現など QOL の低下が懸念される場合には，0.1 mg (naldemedine 錠 0.1 mg，1 錠) への減量を許容した．
投与期間	12 週間
緩下薬の制限	定時緩下薬：継続投与試験開始後 2 週間は，二重盲検期で設定した定時投与緩下薬の用法用量を維持した．ただし，有害事象など QOL の低下が懸念される場合には，減量，中止・中断を可能とした．Visit 5 来院時に，Visit 4～Visit 5 の排便状況を問診にて確認し，治験責任 (分担) 医師が適切と判断した場合 (例：週に 3 回以上の排便がある) は，原則として定時投与緩下薬を中止し，naldemedine 及びレスキュー緩下薬 (必要時のみ) で排便コントロールを行った．ただし，期待した排便が得られない場合には，定時投与緩下薬の再開を許容することとした．Visit 6 以降も同様に，被験者の排便状況を問診で確認し，定時投与緩下薬を設定した． レスキュー緩下薬：定時投与緩下薬の使用の有無にかかわらず，必要時にはレスキュー緩下薬の使用を許容した．
オピオイドの制限	被験者より痛みが増強したとの訴えがあり，治験責任 (分担) 医師が必要と判断した場合は定時投与オピオイドの増量可とした．また，突出痛が出現した場合等は，治験責任 (分担) 医師の判断により頓用投与のオピオイド (レスキュー薬) を使用可能とした．なお，減量，薬剤変更あるいは剤形変更は可能な限り行わないが，被験者の状態に応じ治験責任 (分担) 医師の判断により許容した．なお，トラマドールは他の定時投与オピオイドと併用する場合に限り許容した．
評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 有効性の評価 Patient Assessment of Constipation Symptoms (PAC-SYM)，Patient Assessment of Constipation-Quality of Life (PAC-QOL) のベースラインからの変化量 2. 安全性の評価 1) 有害事象，副作用 [治験薬との因果関係が明らかに関連あり，おそらく関連あり，又は関連あるかもしれないと治験責任 (分担) 医師に判断された事象を副作用と定義した．] 2) 自覚症状及び他覚所見 3) バイタルサイン：血圧，脈拍数，呼吸数 4) 心電図 5) 臨床検査：血液学的検査，血液生化学的検査，内分泌学的検査，尿検査 6) Major Adverse Cardiac Events (MACE) に関する事象 7) 退薬症候評価 (COWS)
統計解析方法	1. 有効性の解析 有効性評価項目である PAC-SYM，PAC-QOL の全体及び各区分の平均スコアを観測時点ごとに要約し，ベースラインからの変化量を要約した． ベースラインと各 Visit 及び最終観測時点での PAC-SYM, PAC-QOL の全体及び各区分の平均スコアを対応のある t 検定にて比較した． PAC-SYM の全体の平均スコアのベースラインのからの変化量が 1 を超える被験者を PAC-SYM レスポンダーと定義する．各 Visit 及び最終観測時点での PAC-SYM レスポンダー率を集計した．PAC-QOL の区分「満足度」についても同様の解析を実施した． 2. 安全性の解析 有害事象を MedDRA (バージョン 16.1) に読み替え器官別大分類 (system organ class) 及び基本語 (preferred term) 別に集計した． 継続投与期開始以降，新たに発現/悪化した有害事象の発現例数及び発現率とその 95%信頼区間を要約した．発現率は解析対象例数に対する発現例数の割合とし，発現率の信頼区間は Clopper-Pearson 法を用いて算出した．また，重篤な有害事象，治験薬の使用中止となった有害事象，重要な有害事象，治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象 (副作用)

	の発現した被験者数についても，同様に要約した． ·継続投与期開始以降，新たに発現/悪化した有害事象について，器官別大分類と基本語により要約し，有害事象が発現した被験者数とその割合を示した．さらに，重症度別及び本治験の投薬開始時 (Visit 4) からの発現時期別に要約した． ·先行試験から継続している有害事象について，有害事象の発現例数及び発現率を求めた．また，器官別大分類と基本語による有害事象の要約を行った． ·心血管系死亡，心筋梗塞，及び脳血管発作 (脳卒中) を MACE として，SMQ スプレッドシート (バージョン 16.0) により，いずれかの事象が発現した例数及び発現率とその 95% 信頼区間を算出した． 継続投与期各 Visit の COWS 合計スコアと GI Upset を除いた COWS 合計スコア, 及びそれぞれのベースラインからの変化量について，要約統計量を算出した．
実施地域及び施設数	日本，70 医療機関
治験期間	20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月

表 2.7.6.14-2　観察・検査項目及び実施時期

項目	継続投与期						後観察期 [e]
Visit	Visit 4		Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8 /中止	Visit 9
期間	12 週間						4 週間
Day	Day 1		Day 15 ± 3	Day 29 ± 3	Day 57 ± 7	Day 85 ± 7	Day 113 又は治験中止 28 日後 ± 7
	投与前	投与後					
同意取得 [a]	X						
登録	本登録						
選択除外基準確認	X						
診察	X	X [d]	X	X	X	X	X
妊娠検査 [b]	(X) [c]					X	
臨床検査	(X) [c]			X		X	(X) [f]
バイタルサイン	(X) [c]		X	X	X	X	(X) [f]
心電図	(X) [c]		X	X	X	X	(X) [f]
退薬症候評価 (COWS)	(X) [c]	X [d]	X	X	X	X	
PAC-SYM，PAC-QOL	(X) [c]		X	X	X	X	
治験薬投与		←	—	—	—	→	
有害事象	←	—	—	—	—	—	→

a　Day 1 開始前 14 日以内とする．
b　女性のみ．ただし，閉経後 1 年以上経過，又は外科的処置施行後の女性は除く．妊娠が疑われる場合には随時実施する．
c　先行試験 (V9236) での評価 (検査・観察)．
d　治験薬投与 1 時間後 (±30 分)．
e　Visit 8 時点で継続している有害事象が認められない場合, Visit 8 以降有害事象が発生しなかった場合, 及び Visit 8 以降 Visit 9 までの規定外の検査・診察により回復又は軽快が確認されている場合は，電話による確認も可．
f　Visit 9 時点で，臨床検査値，バイタルサイン，心電図に関連した有害事象の回復又は軽快が確認されていない場合のみ実施．

[出典：添付資料 5.3.5.2-01，Table 9-5]

2.7.6.14.2 試験成績

2.7.6.14.2.1 被験者の内訳及び特性

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.14-3 に示す．131 例が本治験に組み入れられ，107 例 (81.7%) が治験を完了し，24 例 (18.3 %) が中止に至った．組み入れられた 131 例のうち，先行試験で naldemedine 群であった症例は 62 例，プラセボ群であった症例は 69 例であった．131 例全例が安全性解析対象集団及び FAS に含まれた．治験中，投与量が 0.2 mg を維持した症例は 118 例 (そのうち 99 例が投与完了，19 例が中止)，休薬した症例は 13 例であった．休薬した 13 例のうち，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 減量後に休薬しそのまま中止した．0.1 mg へ減量した症例は 4 例であった．なお，本治験結果は先行試験で割付けられた群別に示す．

表 2.7.6.14-3 被験者の内訳

	Naldemedine Overall N=131 n (%)
Patients completed	107 (81.7)
Patients discontinued	24 (18.3)
Reason for withdrawal	
- Ineligibility	—
- Lost to follow-up	—
- Withdrawal by subject	1 (0.8)
- Adverse event	12 (9.2)
- Poor response or aggravation	—
- Other	11 (8.4)

[出典：添付資料 5.3.5.2-01，Table 10-1]

表 2.7.6.14-4 減量又は休薬症例の概要 (安全性解析対象集団)

	Treatment Group in DBT Naldemedine N=62 n (%)	Placebo N=69 n (%)	Overall N=131 n (%)
Stable administration of 0.2 mg during the study	58 (93.5)	60 (87.0)	118 (90.1)
Dose reduction to 0.1 mg	1 (1.6)	3 (4.3)	4 (3.1)
Temporary discontinuation	4 (6.5)	9 (13.0)	13 (9.9)

Regarding dose reduction or temporary discontinuation, once a patient has experienced either of them, the patient is counted for the applicable category.

[出典：添付資料 5.3.5.2-01，Table 10-2]

(2) 被験者特性

安全性解析対象集団の被験者背景を表 2.7.6.14-5 に，全体の 5%以上に前治療薬として使用さ

れていた定時オピオイド及び定時緩下薬を表 2.7.6.14-6 に示す．安全性解析対象集団 131 例のうち，74 例 (56.5%) が男性，57 例 (43.5%) が女性であった．全例の被験者背景 (平均値) は，年齢が 63.5 歳，BMI が 21.42 (kg/m^2)，SBM 回数が 0.98 回/週，定時オピオイドの使用量 (モルヒネ換算値) が 64.0 mg/日であった (いずれも先行試験開始時点)．がんの原発巣は肺がん，乳がんの順に多く，がん転移は約 90%にみられた．併用されていた定時オピオイドは，オキシコドンが約 70%と最も多かった．定時緩下薬は 33 例 (25.2%) が先行試験の本登録前に投与中止していた．

表 2.7.6.14-5 被験者背景 (安全性解析対象集団)

		Treatment Group in DBT		Overall
		Naldemedine N=62 n (%)	Placebo N=69 n (%)	N=131 n (%)
Age (years)	n	62	69	131
	Mean	63.0	64.0	63.5
	SD	9.4	11.2	10.4
Age category n (%)	>=20 to <40	1 (1.6)	2 (2.9)	3 (2.3)
	>=40 to <50	6 (9.7)	7 (10.1)	13 (9.9)
	>=50 to <65	28 (45.2)	26 (37.7)	54 (41.2)
	>=65 to <75	22 (35.5)	17 (24.6)	39 (29.8)
	>=75	5 (8.1)	17 (24.6)	22 (16.8)
Height (cm)	n	62	69	131
	Mean	159.86	161.41	160.68
	SD	8.67	8.40	8.53
Weight (kg)	n	62	69	131
	Mean	55.09	55.56	55.34
	SD	11.01	11.20	11.07
BMI (kg/m^2)	n	62	69	131
	Mean	21.58	21.28	21.42
	SD	4.09	3.70	3.88
Baseline SBM Frequency per Week (times)	n	62	69	131
	Mean	0.99	0.97	0.98
	SD	0.75	0.84	0.80
	<1	25 (40.3)	32 (46.4)	57 (43.5)
	>=1 to <2	26 (41.9)	21 (30.4)	47 (35.9)
	>=2 to <3	11 (17.7)	16 (23.2)	27 (20.6)
	>=3	---	---	---
Baseline Regular Use Opioid per Day (mg) [a]	n	62	69	131
	Mean	58.7	68.8	64.0
	SD	42.2	104.0	80.8
	Min	15	15	15
	Median	60.0	30.0	45.0
	Max	180	720	720
	<15	---	---	---
	>=15 to <30	14 (22.6)	22 (31.9)	36 (27.5)
	>=30 to <60	16 (25.8)	20 (29.0)	36 (27.5)
	>=60 to <120	24 (38.7)	17 (24.6)	41 (31.3)
	>=120	8 (12.9)	10 (14.5)	18 (13.7)
PS	0	17 (27.4)	26 (37.7)	43 (32.8)
	1	38 (61.3)	33 (47.8)	71 (54.2)
	2	7 (11.3)	10 (14.5)	17 (13.0)

		Treatment Group in DBT Naldemedine N=62 n (%)	Treatment Group in DBT Placebo N=69 n (%)	Overall N=131 n (%)
Sex	Male	34 (54.8)	40 (58.0)	74 (56.5)
	Female	28 (45.2)	29 (42.0)	57 (43.5)
Ethnicity	Not Hispanic or Latino	62 (100.0)	69 (100.0)	131 (100.0)
Race	Asian	62 (100.0)	69 (100.0)	131 (100.0)
Inpatient/Outpatient	Inpatient	10 (16.1)	10 (14.5)	20 (15.3)
	Outpatient	52 (83.9)	59 (85.5)	111 (84.7)
Primary Tumor	Lung	24 (38.7)	27 (39.1)	51 (38.9)
	Breast	16 (25.8)	13 (18.8)	29 (22.1)
	Large intestine	2 (3.2)	3 (4.3)	5 (3.8)
	Other	20 (32.3)	26 (37.7)	46 (35.1)
Metastasis	Yes	53 (85.5)	64 (92.8)	117 (89.3)
	No	9 (14.5)	5 (7.2)	14 (10.7)
Previous Medical Condition	Yes	25 (40.3)	21 (30.4)	46 (35.1)
	No	37 (59.7)	48 (69.6)	85 (64.9)
Concurrent Medical Condition	Yes	60 (96.8)	66 (95.7)	126 (96.2)
	No	2 (3.2)	3 (4.3)	5 (3.8)

a Dose of opioid was used by converting into equivalent oral morphine dose.
SBM = spontaneous bowel movement; SD = standard deviation; PS = Performance Status
The demographics and baselines characteristics in the preceding DBT study were used as those in this study.

[出典：添付資料 5.3.5.2-01，Table 10-5]

表 2.7.6.14-6 5%以上に前治療薬として使用されていた定時オピオイド及び定時緩下薬 (安全性解析対象集団)

Drug - Route	Treatment Group in DBT Naldemedine N=62 n (%)	Treatment Group in DBT Placebo N=69 n (%)	Overall N=131 n (%)
Prior Drugs (Regular-Use Opioid) [a]			
OXYCODONE	41 (66.1)	49 (71.0)	90 (68.7)
- ORAL	41 (66.1)	49 (71.0)	90 (68.7)
FENTANYL	17 (27.4)	14 (20.3)	31 (23.7)
- TRANSDERMAL	17 (27.4)	14 (20.3)	31 (23.7)
MORPHINE	4 (6.5)	6 (8.7)	10 (7.6)
- ORAL	4 (6.5)	6 (8.7)	10 (7.6)
DIHYDROCODEINE	1 (1.6)	---	1 (0.8)
- ORAL	1 (1.6)	---	1 (0.8)
Prior Drugs (Regular-Use Laxatives) [a]			
MAGNESIUM OXIDE	41 (66.1)	46 (66.7)	87 (66.4)
SENNOSIDE A+B	10 (16.1)	10 (14.5)	20 (15.3)
PANTETHINE	4 (6.5)	3 (4.3)	7 (5.3)

a Prior medications in the preceding DBT study.

[出典：添付資料 5.3.5.2-01，Table 10-6，Table 10-7]

2.7.6.14.2.2 有効性

(1) 各時点における PAC-SYM，PAC-QOL スコアのベースラインからの変化量

各観測時点での PAC-SYM 及び PAC-QOL の全体及び各区分の平均スコアとベースラインからの変化量の要約統計量，並びにベースラインと各 Visit 及び最終観測時点での PAC-SYM 及び PAC-QOL の全体及び各区分の平均スコアを対応のある t 検定にて比較した結果を，それぞれ表

2.7.6.14-7 及び表 2.7.6.14-8 に示す．PAC-SYM 及び PAC-QOL の全体及び各区分ともに，いずれの時点でもベースラインと比較して有意な改善が認められた．

表 2.7.6.14-7 各時点における PAC-SYM スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

Time Point	Statistic	PAC-SYM Domain			
		Abdominal symptoms N=131	Rectal symptoms N=131	Stool symptoms N=131	Overall N=131
Baseline mean score [a]	n	131	131	131	131
	Mean ± SD	1.03 ± 0.64	0.66 ± 0.68	1.48 ± 0.84	1.13 ± 0.58
Visit 4	n	131	131	131	131
Mean score	Mean ± SD	0.93 ± 0.64	0.50 ± 0.60	1.15 ± 0.81	0.91 ± 0.56
- Change from BL	Mean ± SD	-0.10± 0.53	-0.16 ± 0.71	-0.34 ± 0.70	-0.21 ± 0.47
	P-value [b]	**0.0306**	**0.0133**	**<0.0001**	**<0.0001**
Visit 5	n	127	127	127	127
Mean score	Mean ± SD	0.66 ± 0.64	0.35 ± 0.52	0.83 ± 0.74	0.65 ± 0.54
- Change from BL	Mean ± SD	-0.36 ± 0.65	-0.30± 0.60	-0.65 ± 0.87	-0.47 ± 0.55
	P-value [b]	**<0.0001**	**<0.0001**	**<0.0001**	**<0.0001**
Visit 6	n	120	120	120	120
Mean score	Mean ± SD	0.67 ± 0.61	0.41 ± 0.55	0.99 ± 0.73	0.74 ± 0.55
- Change from BL	Mean ± SD	-0.35 ± 0.67	-0.20± 0.70	-0.46 ± 0.93	-0.36 ± 0.61
	P-value [b]	**<0.0001**	**0.0018**	**<0.0001**	**<0.0001**
Visit 7	n	113	113	113	113
Mean score	Mean ± SD	0.61 ± 0.54	0.37 ± 0.52	0.94 ± 0.69	0.69 ± 0.48
- Change from BL	Mean ± SD	-0.41 ± 0.62	-0.24 ± 0.67	-0.50 ± 0.89	-0.41 ± 0.56
	P-value [b]	**<0.0001**	**0.0002**	**<0.0001**	**<0.0001**
Visit 8	n	105	105	105	105
Mean score	Mean ± SD	0.73 ± 0.67	0.40 ± 0.57	0.93 ± 0.70	0.73 ± 0.52
- Change from BL	Mean ± SD	-0.32 ± 0.70	-0.24 ± 0.71	-0.54 ± 0.85	-0.39 ± 0.54
	P-value [b]	**<0.0001**	**0.0006**	**<0.0001**	**<0.0001**
Last observation	n	119	119	119	119
Mean score	Mean ± SD	0.76 ± 0.73	0.39 ± 0.55	0.91 ± 0.70	0.73 ± 0.52
- Change from BL	Mean ± SD	-0.30 ± 0.71	-0.28 ± 0.72	-0.60± 0.86	-0.42 ± 0.54
	P-value [b]	**<0.0001**	**<0.0001**	**<0.0001**	**<0.0001**

a Baseline was pre-dose in the preceding DBT study (Visit 2).
mean score = (Total score of PAC-SYM for each visit) / (Number of items entered for each visit).

b P-values (vs. Baseline) are from paired t-test.

[出典：添付資料 5.3.5.2-01，Table 11-1]

表 2.7.6.14-8 各時点における PAC-QOL スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

Time Point	Statistic	Physical Discomfort N=131	Psychological Discomfort N=131	Worries and Concerns N=131	Dissatisfaction N=131	Overall N=131
Baseline mean score [a]	n	131	131	131	131	131
	Mean ± SD	1.13 ± 0.66	0.66 ± 0.54	1.16 ± 0.73	2.62 ± 0.72	1.27 ± 0.54
Visit 4	n	131	131	131	131	131
Mean score	Mean ± SD	0.89 ± 0.76	0.50 ± 0.59	0.96 ± 0.73	2.29 ± 0.96	1.06 ± 0.62
- Change from BL	Mean ± SD	-0.24 ± 0.69	-0.16 ± 0.45	-0.20 ± 0.50	-0.34 ± 0.92	-0.22 ± 0.44
	P-value [b]	**0.0001**	**<0.0001**	**<0.0001**	**<0.0001**	**<0.0001**
Visit 5	n	127	127	127	127	127

Mean score	Mean ± SD	0.63 ± 0.60	0.35 ± 0.43	0.77 ± 0.64	1.96 ± 1.04	0.84 ± 0.54
- Change from BL	Mean ± SD	-0.50 ± 0.69	-0.31 ± 0.50	-0.40 ± 0.64	-0.65 ± 1.14	-0.43 ± 0.55
	P-value [b]	**<0.0001**	**<0.0001**	**<0.0001**	**<0.0001**	**<0.0001**
Visit 6	n	120	120	120	120	120
Mean score	Mean ± SD	0.64 ± 0.64	0.33 ± 0.44	0.78 ± 0.67	1.91 ± 0.98	0.83 ± 0.54
- Change from BL	Mean ± SD	-0.49 ± 0.71	-0.32 ± 0.54	-0.37 ± 0.67	-0.66 ± 1.08	-0.42 ± 0.56
	P-value [b]	**<0.0001**	**<0.0001**	**<0.0001**	**<0.0001**	**<0.0001**
Visit 7	n	113	113	113	113	113
Mean score	Mean ± SD	0.64 ± 0.65	0.34 ± 0.46	0.76 ± 0.59	1.88 ± 0.98	0.82 ± 0.53
- Change from BL	Mean ± SD	-0.49 ± 0.73	-0.30 ± 0.52	-0.39 ± 0.57	-0.68 ± 1.02	-0.43 ± 0.52
	P-value [b]	**<0.0001**	**<0.0001**	**<0.0001**	**<0.0001**	**<0.0001**
Visit 8	n	105	105	105	105	105
Mean score	Mean ± SD	0.66 ± 0.64	0.36 ± 0.49	0.77 ± 0.60	1.91 ± 0.94	0.84 ± 0.53
- Change from BL	Mean ± SD	-0.48 ± 0.71	-0.28 ± 0.59	-0.38 ± 0.60	-0.65 ± 1.03	-0.41 ± 0.54
	P-value [b]	**<0.0001**	**<0.0001**	**<0.0001**	**<0.0001**	**<0.0001**
Last observation	n	119	119	119	119	119
Mean score	Mean ± SD	0.66 ± 0.66	0.37 ± 0.51	0.80 ± 0.65	2.00 ± 0.96	0.87 ± 0.55
- Change from BL	Mean ± SD	-0.48 ± 0.72	-0.29 ± 0.60	-0.36 ± 0.66	-0.60 ± 1.04	-0.40 ± 0.56
	P-value [b]	**<0.0001**	**<0.0001**	**<0.0001**	**<0.0001**	**<0.0001**

a　Baseline was pre-dose in the preceding DBT study (Visit 2).
mean score = (Total score of PAC-QOL for each visit) / (Number of items entered for each visit).

b　P-values (vs. Baseline) are from paired t-test.

[出典：添付資料 5.3.5.2-01，Table 11-2]

(2)　PAC-SYM，PAC-QOL レスポンダー率

各観測時点で，PAC-SYM の全体及び PAC-QOL の区分「満足度」に対して，PAC-SYM 及び PAC-QOL レスポンダー率とその 95%信頼区間を Clopper-Pearson 法を用いて算出した結果を表 2.7.6.14-9 に示す. 最終観測時点で, 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.

表 2.7.6.14-9　PAC-SYM 及び PAC-QOL レスポンダー率 (FAS)

Time Point	Responders for Overall PAC-SYM		Responders for Dissatisfaction Domain of PAC-QOL	
	Overall N=131		Overall N=131	
	Proportion [a]	95% CI [b]	Proportion [a]	95% CI [b]
Visit 4	5.3% (7/131)	2.18%, 10.70%	26.0% (34/131)	18.69%, 34.34%
Visit 5	22.0% (28/127)	15.18%, 30.26%	41.7% (53/127)	33.05%, 50.81%
Visit 6	15.8% (19/120)	9.81%, 23.62%	40.8% (49/120)	31.95%, 50.18%
Visit 7	16.8% (19/113)	10.44%, 25.01%	41.6% (47/113)	32.40%, 51.24%
Visit 8	15.2% (16/105)	8.97%, 23.56%	36.2% (38/105)	27.04%, 46.15%
Last observation	18.5% (22/119)	11.96%, 26.64%	35.3% (42/119)	26.76%, 44.58%

a　Proportion of patients with a decrease from baseline of 1 or more in the mean overall score for PAC-SYM at each observation point.　Mean overall score = (total score of PAC-SYM in each observation time point) / (number of items entered in each observation time point).
Proportion of Patients with a decrease from baseline of 1 or more in the mean score for dissatisfaction domain of PAC-QOL at each observation point.　Mean score = (total Score of PAC-QOL in each observation time point) / (number of Items entered in each observation time point).

b　The 95% confidence interval is calculated by using Clopper-Pearson method.

[出典：添付資料 5.3.5.2-01，Table 11-3，Table 11-4]

2.7.6.14.2.3 安全性

(1) 投与期間

安全性解析対象集団での本治験での投与期間を表 2.7.6.14-10 に示す．平均投与期間は 74.2 日であり，約 85%の患者が 8 週間 (57 日) 以上治験薬を投与した．0.1 mg への減量例 4 例の 0.1 mg 投与期間は，それぞれ 4，14，42 及び 56 日間であった．

表 2.7.6.14-10 投与期間 (安全性解析対象集団)

Duration (days)	Temporary discontinuation n (%)	Dose reduction 0.1 mg n (%)	0.2 mg n (%)	Overall [a] N=131 n (%)
<=3	3 (23.1)	---	---	---
>=4 to <=7	3 (23.1)	1 (25.0)	2 (1.5)	1 (0.8)
>=8 to <=14	5 (38.5)	1 (25.0)	5 (3.8)	3 (2.3)
>=15 to <=28	2 (15.4)	---	6 (4.6)	8 (6.1)
>=29 to <=56	---	2 (50.0)	9 (6.9)	7 (5.3)
>=57 to <=84	---	---	105 (80.2)	108 (82.4)
>=85	---	---	4 (3.1)	4 (3.1)
n	13	4	131	131
Mean (SD)	9.1 (6.4)	29.0 (24.1)	72.6 (21.5)	74.2 (20.0)
Min	1	4	6	7
Median	10.0	28.0	83.0	84.0
Max	20	56	89	89

a Duration of Exposure = (Date of final dose of naldemedine in V9237 study) - (Date of initial dose of naldemedine in V9237 study) +1.

[出典：添付資料 5.3.5.2-01，Table 12-2]

(2) 有害事象

有害事象及び副作用の発現状況の概要を表 2.7.6.14-11 に，本治験開始後に発現又は悪化した有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.7.6.14-12 及び表 2.7.6.14-13 に示す．有害事象は 131 例中 105 例 (80.2%) に 431 件，副作用は 20 例 (15.3%) に 44 件発現した．SOC 別では胃腸障害に分類された有害事象が最も多く (43.5%)，主な有害事象は下痢 (18.3%)，悪心 (13.0%) であった．2%以上発現した副作用は下痢 (9.2%) のみであった．

表 2.7.6.14-11 有害事象発現状況の概要 (安全性解析対象集団)

	Treatment Group in DBT		Overall
	Naldemedine N=62	Placebo N=69	N=131
Treatment-emergent Adverse Events			
TEAEs			
– n (%) / Events	49 (79.0) 228	56 (81.2) 203	105 (80.2) 431
– 95% CI (%)	(66.8, 88.3)	(69.9, 89.6)	(72.3, 86.6)
Deaths			
– n (%) / Events	7 (11.3) 7	8 (11.6) 10	15 (11.5) 17
– 95% CI (%)	(4.7, 21.9)	(5.1, 21.6)	(6.6, 18.2)
Non-fatal SAEs			
– n (%) / Events	8 (12.9) 17	6 (8.7) 6	14 (10.7) 23

– 95% CI (%)	(5.7, 23.9)	(3.3, 18.0)	(6.0, 17.3)
Significant TEAEs			
– n (%) / Events	12 (19.4) 20	16 (23.2) 25	28 (21.4) 45
– 95% CI (%)	(10.4, 31.4)	(13.9, 34.9)	(14.7, 29.4)
TEAEs leading to withdrawal			
– n (%) / Events	5 (8.1) 8	7 (10.1) 9	12 (9.2) 17
– 95% CI (%)	(2.7, 17.8)	(4.2, 19.8)	(4.8, 15.5)
Treatment-related AEs			
Treatment-related AEs			
– n (%) / Events	6 (9.7) 23	14 (20.3) 21	20 (15.3) 44
– 95% CI (%)	(3.6, 19.9)	(11.6, 31.7)	(9.6, 22.6)
Deaths			
– n (%) / Events	0 (0.0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0
– 95% CI (%)	(0.0, 5.8)	(0.0, 5.2)	(0.0, 2.8)
Treatment-related non-fatal SAEs			
– n (%) / Events	0 (0.0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0
– 95% CI (%)	(0.0, 5.8)	(0.0, 5.2)	(0.0, 2.8)
Treatment-related significant AEs			
– n (%) / Events	0 (0.0) 0	5 (7.2) 6	5 (3.8) 6
– 95% CI (%)	(0.0, 5.8)	(2.4, 16.1)	(1.3, 8.7)
Treatment-related AEs leading to withdrawal			
– n (%) / Events	0 (0.0) 0	4 (5.8) 4	4 (3.1) 4
– 95% CI (%)	(0.0, 5.8)	(1.6, 14.2)	(0.8, 7.6)

TEAEs/treatment-related AEs occurring or worsened after the initiation of the extension treatment period
The 95% confidence interval for incidence is calculated by using Clopper-Pearson method.

[出典：添付資料 5.3.5.2-01，Table 12-3]

表 2.7.6.14-12　有害事象の発現頻度 (安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	Treatment Group in DBT Naldemedine N=62	 Placebo N=69	Overall N=131
Patients with any AEs	49 (228) 79.0	56 (203) 81.2	105 (431) 80.2
感染症および寄生虫症	13 (19) 21.0	18 (26) 26.1	31 (45) 23.7
- 鼻咽頭炎	3 (3) 4.8	6 (7) 8.7	9 (10) 6.9
- 肺炎	4 (5) 6.5	2 (2) 2.9	6 (7) 4.6
- 爪囲炎	2 (2) 3.2	2 (2) 2.9	4 (4) 3.1
- 膀胱炎	1 (1) 1.6	2 (3) 2.9	3 (4) 2.3
- 帯状疱疹	1 (1) 1.6	1 (1) 1.4	2 (2) 1.5
- 尿路感染	0	2 (2) 2.9	2 (2) 1.5
- 膿瘍	0	1 (1) 1.4	1 (1) 0.8
- 気管支炎	1 (1) 1.6	0	1 (1) 0.8
- 蜂巣炎	0	1 (1) 1.4	1 (1) 0.8
- 胃腸炎	0	1 (1) 1.4	1 (1) 0.8
- 感染	1 (1) 1.6	0	1 (1) 0.8
- 爪真菌症	0	1 (1) 1.4	1 (1) 0.8
- 歯周炎	0	1 (1) 1.4	1 (1) 0.8
- 肺炎球菌性肺炎	1 (1) 1.6	0	1 (1) 0.8
- 足部白癬	0	1 (1) 1.4	1 (1) 0.8
- 上気道感染	0	1 (1) 1.4	1 (1) 0.8
- 細菌性肺炎	1 (3) 1.6	0	1 (3) 0.8
- 医療機器関連感染	0	1 (1) 1.4	1 (1) 0.8

System Organ Class - Preferred Term	Treatment Group in DBT Naldemedine N=62	 Placebo N=69	Overall N=131
- 細菌性気管炎	1 (1) 1.6	0	1 (1) 0.8
- 感染性皮膚嚢腫	0	1 (1) 1.4	1 (1) 0.8
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	9 (9) 14.5	8 (8) 11.6	17 (17) 13.0
- 肺の悪性新生物	1 (1) 1.6	2 (2) 2.9	3 (3) 2.3
- 膵癌	0	2 (2) 2.9	2 (2) 1.5
- 乳癌	1 (1) 1.6	0	1 (1) 0.8
- 慢性骨髄単球性白血病	1 (1) 1.6	0	1 (1) 0.8
- 胃癌	1 (1) 1.6	0	1 (1) 0.8
- 炎症性乳癌	0	1 (1) 1.4	1 (1) 0.8
- 肺腺癌	0	1 (1) 1.4	1 (1) 0.8
- 胸膜の悪性新生物	0	1 (1) 1.4	1 (1) 0.8
- 髄膜転移	1 (1) 1.6	0	1 (1) 0.8
- 腫瘍熱	1 (1) 1.6	0	1 (1) 0.8
- 胸膜悪性中皮腫	0	1 (1) 1.4	1 (1) 0.8
- 前立腺癌	1 (1) 1.6	0	1 (1) 0.8
- 非小細胞肺癌	1 (1) 1.6	0	1 (1) 0.8
- 原発巣不明の悪性新生物	1 (1) 1.6	0	1 (1) 0.8
血液およびリンパ系障害	12 (17) 19.4	7 (8) 10.1	19 (25) 14.5
- 貧血	6 (6) 9.7	2 (2) 2.9	8 (8) 6.1
- 発熱性好中球減少症	2 (2) 3.2	2 (2) 2.9	4 (4) 3.1
- 好中球減少症	3 (5) 4.8	1 (1) 1.4	4 (6) 3.1
- 血小板減少症	1 (1) 1.6	2 (2) 2.9	3 (3) 2.3
- 白血球減少症	2 (3) 3.2	0	2 (3) 1.5
- 骨髄機能不全	0	1 (1) 1.4	1 (1) 0.8
免疫系障害	0	1 (1) 1.4	1 (1) 0.8
- 薬物過敏症	0	1 (1) 1.4	1 (1) 0.8
代謝および栄養障害	11 (20) 17.7	9 (10) 13.0	20 (30) 15.3
- 食欲減退	8 (12) 12.9	6 (6) 8.7	14 (18) 10.7
- 高カリウム血症	2 (2) 3.2	2 (2) 2.9	4 (4) 3.1
- 脱水	1 (1) 1.6	0	1 (1) 0.8
- 高カルシウム血症	1 (1) 1.6	0	1 (1) 0.8
- 高尿酸血症	0	1 (1) 1.4	1 (1) 0.8
- 低アルブミン血症	1 (1) 1.6	0	1 (1) 0.8
- 低カリウム血症	1 (1) 1.6	0	1 (1) 0.8
- 低マグネシウム血症	1 (1) 1.6	0	1 (1) 0.8
- 低リン酸血症	1 (1) 1.6	0	1 (1) 0.8
- 高脂血症	0	1 (1) 1.4	1 (1) 0.8
精神障害	5 (6) 8.1	8 (9) 11.6	13 (15) 9.9
- 不眠症	3 (3) 4.8	4 (4) 5.8	7 (7) 5.3
- 譫妄	3 (3) 4.8	1 (1) 1.4	4 (4) 3.1
- うつ病	0	2 (2) 2.9	2 (2) 1.5
- 落ち着きのなさ	0	1 (1) 1.4	1 (1) 0.8
- 不安障害	0	1 (1) 1.4	1 (1) 0.8
神経系障害	9 (16) 14.5	6 (8) 8.7	15 (24) 11.5
- 頭痛	3 (3) 4.8	2 (3) 2.9	5 (6) 3.8
- 傾眠	2 (2) 3.2	2 (2) 2.9	4 (4) 3.1
- 感覚鈍麻	3 (4) 4.8	0	3 (4) 2.3
- 浮動性めまい	2 (2) 3.2	0	2 (2) 1.5
- 味覚異常	1 (1) 1.6	1 (1) 1.4	2 (2) 1.5
- 末梢性感覚ニューロパチー	1 (1) 1.6	1 (1) 1.4	2 (2) 1.5
- 構語障害	1 (1) 1.6	0	1 (1) 0.8
- ジスキネジー	1 (1) 1.6	0	1 (1) 0.8
- 錯感覚	0	1 (1) 1.4	1 (1) 0.8

System Organ Class - Preferred Term	Treatment Group in DBT Naldemedine N=62	Placebo N=69	Overall N=131
- 振戦	1 (1) 1.6	0	1 (1) 0.8
眼障害	1 (1) 1.6	1 (1) 1.4	2 (2) 1.5
- 白内障	1 (1) 1.6	0	1 (1) 0.8
- 結膜炎	0	1 (1) 1.4	1 (1) 0.8
耳および迷路障害	0	1 (1) 1.4	1 (1) 0.8
- 感音性難聴	0	1 (1) 1.4	1 (1) 0.8
心臓障害	2 (2) 3.2	3 (3) 4.3	5 (5) 3.8
- 心不全	1 (1) 1.6	1 (1) 1.4	2 (2) 1.5
- 頻脈	1 (1) 1.6	1 (1) 1.4	2 (2) 1.5
- 心房細動	0	1 (1) 1.4	1 (1) 0.8
血管障害	3 (3) 4.8	2 (2) 2.9	5 (5) 3.8
- 高血圧	0	2 (2) 2.9	2 (2) 1.5
- 血管炎	1 (1) 1.6	0	1 (1) 0.8
- 深部静脈血栓症	1 (1) 1.6	0	1 (1) 0.8
- 四肢静脈血栓症	1 (1) 1.6	0	1 (1) 0.8
呼吸器，胸郭および縦隔障害	8 (10) 12.9	8 (10) 11.6	16 (20) 12.2
- 鼻出血	3 (3) 4.8	1 (1) 1.4	4 (4) 3.1
- 鼻の炎症	1 (1) 1.6	1 (1) 1.4	2 (2) 1.5
- 口腔咽頭痛	0	2 (2) 2.9	2 (2) 1.5
- 慢性閉塞性肺疾患	0	1 (1) 1.4	1 (1) 0.8
- 咳嗽	0	1 (1) 1.4	1 (1) 0.8
- 喀血	0	1 (2) 1.4	1 (2) 0.8
- しゃっくり	0	1 (1) 1.4	1 (1) 0.8
- 鼻閉	0	1 (1) 1.4	1 (1) 0.8
- 胸水	1 (1) 1.6	0	1 (1) 0.8
- 誤嚥性肺炎	1 (1) 1.6	0	1 (1) 0.8
- 肺臓炎	1 (1) 1.6	0	1 (1) 0.8
- 気胸	1 (1) 1.6	0	1 (1) 0.8
- 肺線維症	1 (1) 1.6	0	1 (1) 0.8
- 下気道の炎症	1 (1) 1.6	0	1 (1) 0.8
胃腸障害	26 (48) 41.9	31 (55) 44.9	57 (103) 43.5
- 下痢	9 (10) 14.5	15 (20) 21.7	24 (30) 18.3
- 悪心	8 (9) 12.9	9 (10) 13.0	17 (19) 13.0
- 嘔吐	9 (11) 14.5	7 (9) 10.1	16 (20) 12.2
- 口内炎	2 (2) 3.2	4 (4) 5.8	6 (6) 4.6
- 腹痛	1 (1) 1.6	2 (2) 2.9	3 (3) 2.3
- 上腹部痛	1 (1) 1.6	2 (2) 2.9	3 (3) 2.3
- 腹部不快感	1 (1) 1.6	1 (1) 1.4	2 (2) 1.5
- 腹部膨満	1 (1) 1.6	1 (3) 1.4	2 (4) 1.5
- 痔核	2 (2) 3.2	0	2 (2) 1.5
- 裂肛	0	1 (1) 1.4	1 (1) 0.8
- 口唇炎	1 (2) 1.6	0	1 (2) 0.8
- 消化不良	1 (1) 1.6	0	1 (1) 0.8
- 腸炎	1 (1) 1.6	0	1 (1) 0.8
- 鼓腸	1 (1) 1.6	0	1 (1) 0.8
- 萎縮性胃炎	1 (1) 1.6	0	1 (1) 0.8
- イレウス	0	1 (1) 1.4	1 (1) 0.8
- 食道閉塞症	0	1 (1) 1.4	1 (1) 0.8
- 口腔内痛	1 (1) 1.6	0	1 (1) 0.8
- 舌苔	1 (1) 1.6	0	1 (1) 0.8
- 舌潰瘍	1 (1) 1.6	0	1 (1) 0.8
- 歯の障害	0	1 (1) 1.4	1 (1) 0.8
- 直腸しぶり	1 (1) 1.6	0	1 (1) 0.8
肝胆道系障害	1 (1) 1.6	1 (1) 1.4	2 (2) 1.5

System Organ Class - Preferred Term	Treatment Group in DBT Naldemedine N=62	 Placebo N=69	Overall N=131
- 肝機能異常	0	1 (1) 1.4	1 (1) 0.8
- 肝損傷	1 (1) 1.6	0	1 (1) 0.8
皮膚および皮下組織障害	15 (16) 24.2	16 (18) 23.2	31 (34) 23.7
- 発疹	2 (2) 3.2	3 (3) 4.3	5 (5) 3.8
- 皮膚乾燥	2 (2) 3.2	2 (2) 2.9	4 (4) 3.1
- そう痒症	2 (2) 3.2	2 (2) 2.9	4 (4) 3.1
- 褥瘡性潰瘍	0	3 (3) 4.3	3 (3) 2.3
- 冷汗	2 (2) 3.2	0	2 (2) 1.5
- 湿疹	1 (1) 1.6	1 (2) 1.4	2 (3) 1.5
- 手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	2 (2) 2.9	2 (2) 1.5
- 紫斑	2 (2) 3.2	0	2 (2) 1.5
- 皮膚炎	0	1 (1) 1.4	1 (1) 0.8
- ざ瘡様皮膚炎	0	1 (1) 1.4	1 (1) 0.8
- 紅斑	0	1 (1) 1.4	1 (1) 0.8
- 爪の障害	1 (1) 1.6	0	1 (1) 0.8
- 皮膚障害	1 (1) 1.6	0	1 (1) 0.8
- 皮膚剥脱	1 (1) 1.6	0	1 (1) 0.8
- 皮膚潰瘍	1 (1) 1.6	0	1 (1) 0.8
- 爪破損	1 (1) 1.6	0	1 (1) 0.8
- 爪甲脱落症	0	1 (1) 1.4	1 (1) 0.8
筋骨格系および結合組織障害	6 (14) 9.7	5 (5) 7.2	11 (19) 8.4
- 背部痛	4 (4) 6.5	1 (1) 1.4	5 (5) 3.8
- 筋痙縮	1 (1) 1.6	1 (1) 1.4	2 (2) 1.5
- 変形性関節症	0	2 (2) 2.9	2 (2) 1.5
- 関節痛	1 (4) 1.6	0	1 (4) 0.8
- 筋肉痛	1 (4) 1.6	0	1 (4) 0.8
- 筋炎	1 (1) 1.6	0	1 (1) 0.8
- 筋骨格硬直	0	1 (1) 1.4	1 (1) 0.8
腎および尿路障害	5 (7) 8.1	2 (2) 2.9	7 (9) 5.3
- 血尿	2 (2) 3.2	0	2 (2) 1.5
- 尿路結石	0	1 (1) 1.4	1 (1) 0.8
- 排尿困難	1 (1) 1.6	0	1 (1) 0.8
- 水腎症	1 (1) 1.6	0	1 (1) 0.8
- 腎症	1 (1) 1.6	0	1 (1) 0.8
- 神経因性膀胱	0	1 (1) 1.4	1 (1) 0.8
- 慢性腎不全	1 (1) 1.6	0	1 (1) 0.8
- 尿閉	1 (1) 1.6	0	1 (1) 0.8
生殖系および乳房障害	0	1 (1) 1.4	1 (1) 0.8
- 腟出血	0	1 (1) 1.4	1 (1) 0.8
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (22) 27.4	13 (17) 18.8	30 (39) 22.9
- 倦怠感	5 (6) 8.1	8 (8) 11.6	13 (14) 9.9
- 末梢性浮腫	4 (4) 6.5	2 (2) 2.9	6 (6) 4.6
- 発熱	3 (3) 4.8	2 (2) 2.9	5 (5) 3.8
- 胸部不快感	1 (1) 1.6	1 (1) 1.4	2 (2) 1.5
- 注射部位反応	2 (2) 3.2	0	2 (2) 1.5
- 浮腫	2 (3) 3.2	0	2 (3) 1.5
- 疲労	1 (1) 1.6	0	1 (1) 0.8
- 歩行障害	0	1 (1) 1.4	1 (1) 0.8
- 注射部位出血	1 (1) 1.6	0	1 (1) 0.8
- 注射部位疼痛	0	1 (1) 1.4	1 (1) 0.8
- 注入部位血管外漏出	1 (1) 1.6	0	1 (1) 0.8
- 穿刺部位疼痛	0	1 (1) 1.4	1 (1) 0.8
- 注射部位湿疹	0	1 (1) 1.4	1 (1) 0.8
臨床検査	7 (8) 11.3	9 (12) 13.0	16 (20) 12.2

System Organ Class - Preferred Term	Treatment Group in DBT Naldemedine N=62	 Placebo N=69	Overall N=131
- 血中ブドウ糖増加	2 (2) 3.2	0	2 (2) 1.5
- 体重減少	1 (1) 1.6	1 (1) 1.4	2 (2) 1.5
- 白血球数減少	1 (1) 1.6	1 (1) 1.4	2 (2) 1.5
- 血中アルカリホスファターゼ増加	0	2 (2) 2.9	2 (2) 1.5
- 血中ビリルビン増加	1 (1) 1.6	0	1 (1) 0.8
- 血中クレアチニン増加	0	1 (1) 1.4	1 (1) 0.8
- 血中プロラクチン増加	1 (1) 1.6	0	1 (1) 0.8
- 血中トリグリセリド増加	0	1 (1) 1.4	1 (1) 0.8
- 血中尿素増加	0	1 (1) 1.4	1 (1) 0.8
- 心電図ＱＴ延長	1 (1) 1.6	0	1 (1) 0.8
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (1) 1.4	1 (1) 0.8
- 尿中ブドウ糖陽性	0	1 (1) 1.4	1 (1) 0.8
- 肝機能検査異常	0	1 (1) 1.4	1 (1) 0.8
- 好中球数減少	0	1 (1) 1.4	1 (1) 0.8
- 血小板数減少	0	1 (1) 1.4	1 (1) 0.8
- 肝酵素異常	1 (1) 1.6	0	1 (1) 0.8
傷害，中毒および処置合併症	8 (9) 12.9	5 (5) 7.2	13 (14) 9.9
- 擦過傷	2 (2) 3.2	0	2 (2) 1.5
- 放射線皮膚損傷	1 (1) 1.6	1 (1) 1.4	2 (2) 1.5
- 処置による疼痛	1 (1) 1.6	1 (1) 1.4	2 (2) 1.5
- 節足動物咬傷	1 (1) 1.6	0	1 (1) 0.8
- 転倒	1 (1) 1.6	0	1 (1) 0.8
- 裂傷	0	1 (1) 1.4	1 (1) 0.8
- 尿道損傷	1 (1) 1.6	0	1 (1) 0.8
- 挫傷	1 (1) 1.6	0	1 (1) 0.8
- 創傷出血	0	1 (1) 1.4	1 (1) 0.8
- 口唇損傷	0	1 (1) 1.4	1 (1) 0.8
- 歯牙破折	1 (1) 1.6	0	1 (1) 0.8

This table includes the number of Patients (the number of events) and percentage of Patients with AEs.

[出典：添付資料 5.3.5.2-01，Table 14.3.1.2.1.1.1]

表 2.7.6.14-13　副作用の発現頻度 (安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	Treatment Group in DBT Naldemedine N=62	 Placebo N=69	Overall N=131
Patients with any treatment-related AEs	6 (23) 9.7	14 (21) 20.3	20 (44) 15.3
代謝および栄養障害	0	1 (1) 1.4	1 (1) 0.8
- 食欲減退	0	1 (1) 1.4	1 (1) 0.8
神経系障害	1 (4) 1.6	0	1 (4) 0.8
- ジスキネジー	1 (1) 1.6	0	1 (1) 0.8
- 感覚鈍麻	1 (2) 1.6	0	1 (2) 0.8
- 振戦	1 (1) 1.6	0	1 (1) 0.8
心臓障害	1 (1) 1.6	0	1 (1) 0.8
- 頻脈	1 (1) 1.6	0	1 (1) 0.8
胃腸障害	3 (7) 4.8	11 (17) 15.9	14 (24) 10.7
- 下痢	3 (4) 4.8	9 (11) 13.0	12 (15) 9.2
- 腹部膨満	1 (1) 1.6	1 (3) 1.4	2 (4) 1.5
- 腹痛	1 (1) 1.6	1 (1) 1.4	2 (2) 1.5
- 悪心	0	1 (1) 1.4	1 (1) 0.8
- 嘔吐	0	1 (1) 1.4	1 (1) 0.8
- 直腸しぶり	1 (1) 1.6	0	1 (1) 0.8
皮膚および皮下組織障害	2 (2) 3.2	0	2 (2) 1.5

System Organ Class - Preferred Term	Treatment Group in DBT Naldemedine N=62	 Placebo N=69	Overall N=131
- そう痒症	1 (1) 1.6	0	1 (1) 0.8
- 発疹	1 (1) 1.6	0	1 (1) 0.8
筋骨格系および結合組織障害	1 (8) 1.6	0	1 (8) 0.8
- 関節痛	1 (4) 1.6	0	1 (4) 0.8
- 筋肉痛	1 (4) 1.6	0	1 (4) 0.8
臨床検査	1 (1) 1.6	2 (3) 2.9	3 (4) 2.3
- 血中クレアチニン増加	0	1 (1) 1.4	1 (1) 0.8
- 血中プロラクチン増加	1 (1) 1.6	0	1 (1) 0.8
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (1) 1.4	1 (1) 0.8
- 血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (1) 1.4	1 (1) 0.8

This table includes the number of Patients (the number of events) and percentage of Patients with ADRs.

[出典：添付資料 5.3.5.2-01，Table 14.3.1.2.2.1.1]

(3) 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及びその他の重篤有害事象の一覧をそれぞれ表 2.7.6.14-14 及び表 2.7.6.14-15 に示す. また，死亡例及びその他の重篤な有害事象の詳細を，それぞれ表 2.7.6.14-20 及び表 2.7.6.14-21 に示す．本治験開始後の死亡例は 15 例 (11.5%) 報告された．死亡に至った有害事象はいずれも原疾患の悪化やそれに伴う合併症等によるもので, 治験責任 (分担) 医師により治験薬との因果関係が関連ありと判断されたものはなかった．その他の重篤な有害事象は 14 例 (10.7%) に 23 件認められたが，同様に原疾患の悪化やそれに伴う合併症等によるもので，治験責任医師により治験薬との因果関係が関連ありと判断されたものはなかった．また，先行試験から継続していた重篤な有害事象が 3 例に 4 件 [汎血球減少症 (被験者 ID:9NA002), 無力症及び倦怠感 (被験者 ID : 9RA011)，発熱性好中球減少症 (被験者 ID : 9TA005)] 認められた．このうち，汎血球減少症及び発熱性好中球減少症は本治験期間中に回復した．また，無力症及び倦怠感は，本治験登録時に回復していなかったものの, 治験責任 (分担) 医師により安定していると判断された. 本症例は原発部位不明のがんにより死亡した．(詳細は表 2.7.6.14-20 の該当症例叙述を参照)

表 2.7.6.14-14 死亡例の一覧

Group [a] Patient ID Sex /Age [b] Exposure [c]	Preferred Term [d] (Reported Term)	Onset [e] Dura- tion [f]	Severity Seriousness Causality	Action Taken [g] Other Action Taken [h] Outcome	Other AEs (Causality)
Naldemedine group in the preceding DBT study					
9BE001 Male / 75 84	前立腺癌 (prostate cancer aggravated)	113 1 +	Severe Serious Not related	Not applicable No Fatal	Cataract (Not related) Blood prolactin increased (Possibly related)

Group [a] Patient ID Sex /Age [b] Exposure [c]	Preferred Term [d] (Reported Term)	Onset [e] Dura-tion [f]	Severity Seriousness Causality	Action Taken [g] Other Action Taken [h] Outcome	Other AEs (Causality)
9BG004 Male / 70 72	肺の悪性新生物 (Aggravation of the lung cancer)	76 1 +	Severe Serious Not related	Drug withdrawn No Fatal	Neutropenia (Not related) Fall (Not related) Excoriation (Not related) Nausea (Not related) Decreased appetite (Not related) Decreased appetite (Not related) Diarrhoea (Not related) Oedema peripheral (Not related)
9MC001 Female / 56 68	乳癌 (aggravated of breast cancer)	69 1 +	Severe Serious Not related	Drug withdrawn No Fatal	—
9MF002 Male / 64 48	非小細胞肺癌 (lung cancer aggravated)	58 1 +	Severe Serious Not related	Not applicable No Fatal	—
9RA011 Male/ 64 50	原発巣不明の悪性新生物 (Carcinoma of unknown primary)	59 1 +	Severe Serious Not related	Not applicable No Fatal	Hypomagnesaemia (Not related) Hyperkalaemia (Not related) Contusion (Not related) Pneumothorax (Not related)
9RA021 Male / 64 71	髄膜転移 (worsening of carcinomatous meningitis)	94 1 +	Severe Serious Not related	Not applicable No Fatal	**Venous thrombosis limb** [i] (Not related) **Decreased appetite** [i] (Not related) **Infection** [i] (Not related) **Delirium** [i] (Not related) Back pain (Not related) Renal failure chronic (Not related) Epistaxis (Not related) Dry skin (Not related) Injection site haemorrhage (Not related) Dehydration (Not related) Anaemia (Not related) Muscle spasms (Not related)
9TA010 Male / 60 25	胃癌 (Progression of gastric cancer)	26 1 +	Severe Serious Not related	Drug withdrawn No Fatal	Pyrexia (Not related) Insomnia (Not related) Pneumonitis (Not related)
Placebo group in the preceding DBT study					
9AE001 Male / 76 75	肺腺癌 (Deterioration of Lung cancer)	76 1 +	Severe Serious Not related	Drug withdrawn Yes Fatal	Insomnia (Not related)
9AE006 Male / 66 29	肺の悪性新生物 (Deterioration of Lung cancer)	38 1 +	Severe Serious Not related	Not applicable Yes Fatal	
9JS005 Male / 75 79	肺炎 (Pneumonia)	72 18 +	Severe Serious Not related	Dose not changed Yes Fatal	Stomatitis (Not related) Injection site eczema (Not related)

Group [a] Patient ID Sex /Age [b] Exposure [c]	Preferred Term [d] (Reported Term)	Onset [e] Dura-tion [f]	Severity Seriousness Causality	Action Taken [g] Other Action Taken [h] Outcome	Other AEs (Causality)
	肺の悪性新生物 (Aggravation of the underlying disease)	89 1 +	Severe Serious Not related	Not applicable No Fatal	Chest discomfort (Not related) Injection site pain (Not related) Restlessness (Not related) Febrile neutropenia (Not related)
9JS008 Male / 75 15	胸膜の悪性新生物 (aggravation of the underlying disease(Pleura cancer))	15 1 +	Severe Serious Not related	Drug withdrawn No Fatal	
	慢性閉塞性肺疾患 (Chronic emphysema acute aggravated)	15 1 +	Severe Serious Not related	Drug withdrawn Yes Fatal	
9MB004 Male / 66 49	膵癌 (Worsening of pancreatic cancer)	67 1 +	Severe Serious Not related	Not applicable No Fatal	Back pain (Not related)
9MC006 Female / 56 57	炎症性乳癌 (primary disease aggravated)	70 1 +	Severe Serious Not related	Not applicable No Fatal	Vomiting (Possibly related)
9NA003 Female / 75 53	膵癌 (Primary disease (pancreatic cancer) aggravated)	72 1 +	Severe Serious Not related	Not applicable No Fatal	Ileus [i] (Not related)
9VK004 Male / 61 22	胸膜悪性中皮腫 (Primary disease(malignant pleural mesothelioma) aggravated)	24 1 +	Severe Serious Not related	Not applicable No Fatal	Hyperkalaemia (Not related)

a Group in the preceding DBT study.
b Age (Years).
c Exposure to the study drug (Days).
d MedDRA Version 16.1.
e Timing of Onset = (Date of onset) - (Date of initial dose of naldemedine in V9237 study) +1.
f Duration = (Date of outcome) - (Date of onset) +1. Plus sign shows that the adverse event did not recover and was not recovering until the day of outcome assessment.
g Action Taken = Action taken with study drug.
h Other Action Taken = Action taken with other than study drug.
i SAEs other than deaths.

[出典：添付資料 5.3.5.2-01，Table 12-13]

表 2.7.6.14-15 重篤な有害事象の一覧

Group [a] Patient ID Sex /Age [b] Exposure [c]	Preferred Term [d] (Reported Term)	Onset [e] Dura-tion [f]	Severity Seriousness Causality	Action Taken [g] Other Action Taken [h] Outcome	Other AEs (Causality)
Naldemedine group in the preceding DBT study					
9BF004 Male / 70 53	肝損傷 (liver damage)	55 5	Severe Serious Not related	Drug withdrawn No Recovering/ resolving	Bronchitis (Not related) Blood glucose increased (Not related) Delirium (Not related) Urethral injury (Not related) Pulmonary fibrosis (Not related) Insomnia (Not related) Nephropathy (Not related) Anaemia (Not related)
	肺炎 (pneumonia)	55 3	Severe Serious Not related	Drug withdrawn Yes Recovered/ resolved	
	慢性骨髄単球性白血病 (chronic myelomonocytic leukemia)	67 --- +	Severe Serious Not related	Not applicable Yes Not recovered/ not resolved	
9GJ002 Female / 51 84	肺炎 (pneumoniae)	73 17	Severe Serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/ resolved	Diarrhoea (Possibly related) Diarrhoea (Possibly related)
9MA002 Female / 68 85	発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia)	3 5	Severe Serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/ resolved	Radiation skin injury (Not related) Chest discomfort (Not related)
9MA009 Male / 64 84	貧血 (Aggravation of anemia)	29 3	Severe Serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/ resolved	Vomiting (Not related) Vomiting (Not related) Vomiting (Not related)
9ME003 Male / 64 84	肺炎球菌性肺炎 (pneumococcal pneumonia)	20 31	Severe Serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/ resolved	Urinary retention (Not related) Tongue coated (Not related) Herpes zoster (Not related) Bacterial tracheitis (Not related) Nausea (Not related) Vomiting (Not related) Decreased appetite (Not related) Purpura (Not related) Decreased appetite (Not related) Febrile neutropenia (Not related) Dysuria (Not related) Oedema (Not related) Delirium (Not related) Hypophosphataemia (Not related)

Group [a] Patient ID Sex /Age [b] Exposure [c]	Preferred Term [d] (Reported Term)	Onset [e] Dura-tion [f]	Severity Seriousness Causality	Action Taken [g] Other Action Taken [h] Outcome	Other AEs (Causality)
	下気道の炎症 (Lower respiratory tract inflammatory)	91 16	Severe Serious Not related	Not applicable Yes Recovering/ resolving	
9NA001 Male / 80 85	細菌性肺炎 (pneumonia bacterial aggravated)	3 14	Severe Serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/ resolved	Oedema peripheral (Not related) Hyperkalaemia (Not related)
	細菌性肺炎 (pneumonia bacterial)	71 8	Severe Serious Not related	Dose not changed Yes Recovering/ resolving	
	細菌性肺炎 (Pneumonia bacterial)	98 8	Severe Serious Not related	Not applicable Yes Recovering/ resolving	
9RA015 Female / 54 84	深部静脈血栓症 (worsening of deep vein thrombosis)	17 13	Severe Serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/ resolved	Oedema (Not related) Oedema (Not related)
	鼻出血 (Epistatis)	54 53	Severe Serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/ resolved	
9RA021 Male / 64 71	四肢静脈血栓症 (worsening of venous thrombosis of the leg)	32 29	Severe Serious Not related	Dose not changed Yes Recovering/ resolving	Back pain (Not related) Renal failure chronic (Not related) Epistaxis (Not related) Dry skin (Not related) Injection site haemorrhage (Not related) Dehydration (Not related) Anaemia (Not related) Muscle spasms (Not related) Metastases to meninges (Not related) [i]
	食欲減退 (worsening of anorexia)	64 --- +	Severe Serious Not related	Drug withdrawn Yes Not recovered/ not resolved	
	感染 (Infection)	67 8	Severe Serious Not related	Drug withdrawn Yes Recovered/ resolved	
	譫妄 (Delirium)	69 6	Severe Serious Not related	Drug withdrawn Yes Recovered/ resolved	

Group [a] Patient ID Sex /Age [b] Exposure [c]	Preferred Term [d] (Reported Term)	Onset [e] Dura-tion [f]	Severity Seriousness Causality	Action Taken [g] Other Action Taken [h] Outcome	Other AEs (Causality)
Placebo group in the preceding DBT study					
9EC002 Male / 78 83	うつ病 (Depression aggravated)	105 21	Moderate Serious Not related	Not applicable Yes Recovered/ resolved	Diarrhoea (Not related)
9LE001 Female / 82 84	心不全 (heart failure)	52 23	Severe Serious Not related	Dose not changed Yes Recovering/ resolving	Anaemia (Not related) Thrombocytopenia (Not related) Pyrexia (Not related) Delirium (Not related) Decubitus ulcer (Not related) Cystitis (Not related) Vomiting (Not related)
9NA003 Female / 75 53	イレウス (Ileus)	53 --- +	Severe Serious Not related	Drug withdrawn Yes Not recovered/ not resolved	Pancreatic carcinoma (Not related) [i]
9NA004 Male / 66 84	尿路感染 (urinary tract infection)	54 7	Severe Serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/ resolved	Osteoarthritis (Not related)
9RB003 Female / 58 78	肝機能異常 (Hepatic dysfunction)	84 --- +	Severe Serious Not related	Not applicable Yes Not recovered/ not resolved	Neurogenic bladder (Not related)
9VA003 Male / 63 83	胃腸炎 (Infectious gastroenteritis)	83 9	Moderate Serious Not related	Not applicable Yes Recovered/ resolved	Urinary tract infection (Not related)

a Group in the preceding DBT study.
b Age (Years).
c Exposure to the study drug (Days).
d MedDRA Version 16.1.
e Timing of Onset = (Date of onset) - (Date of initial dose of naldemedine in V9237 study) +1.
f Duration = (Date of outcome) - (Date of onset) +1. Plus sign shows that the adverse event did not recover and was not recovering until the day of outcome assessment.
g Action Taken = Action taken with study drug.
h Other Action Taken = Action taken with other than study drug.
i Fatal SAEs.

[出典：添付資料 5.3.5.2-01，Table 12-14]

(4) 重要な有害事象

他の重要な有害事象 （重篤な有害事象を除く，高度な有害事象，治験薬の投与中止の原因と考えられた有害事象) を表 2.7.6.14-16 に示す．28 例 (21.4%) が重要な有害事象を発現した．このうち，5 例 (下痢の 3 例，γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加及び血中アルカリホスファターゼ増加の 1 例，血中クレアチニン増加の 1 例) が治験責任 (分担) 医師により，治験薬との因果関係が関連ありと判断された．

表 2.7.6.14-16 他の重要な有害事象の一覧

Group [a] Sex / Age (years)	Exposure (days)	Preferred Term / (Reported Term)	Onset [c] Duration [c]	Severity / Causality	Action Taken [d] / Outcome
Naldemedine group in the preceding DBT study					
9AE007 Male / 63	83	貧血 (Anaemia)	96 5	Severe Not related	Not applicable Recovering/resolving
9BE002 Male / 64	84	白血球減少症 (Leukopenia)	29 29	Severe Not related	Dose not changed Recovered/resolved
9BF004 Male / 70	53	貧血 (Anemia)	69 3	Severe Not related	Not applicable Recovering/resolving
9BG004 Male / 70	72	好中球減少症 (Neutropenia)	22 7	Severe Not related	Dose not changed Recovered/resolved
9ME003 Male / 64	84	低リン酸血症 (hypophosphatemia)	94 3	Severe Not related	Not applicable Recovered/resolved
9PB005 Male / 66	84	貧血 (Anemia)	27 --- +	Severe Not related	Dose not changed Not recovered/not resolved
		低アルブミン血症 (Hypoalbuminemia)	55 --- +	Severe Not related	Dose not changed Not recovered/not resolved
		血小板減少症 (Thrombocytopenia)	68 --- +	Severe Not related	Dose not changed Not recovered/not resolved
9RA015 Female / 54	84	浮腫 (worsening of edema)	15 15	Severe Not related	Dose not changed Recovered/resolved
9RA019 Female / 71	78	悪心 (worsening of nausea)	7 101	Severe Not related	Dose not changed Recovering/resolving
		食欲減退 (worsening of anorexia)	78 --- +	Severe Not related	Not applicable Not recovered/not resolved
9RA021 Male / 64	71	背部痛 (Back pain)	15 --- +	Severe Not related	Dose not changed Not recovered/not resolved
		慢性腎不全 (worsening of renal failure chronic)	43 47	Severe Not related	Dose not changed Recovered/resolved
		貧血 (worsening of anemia)	68 4	Severe Not related	Dose not changed Recovered/resolved
9RG003 Male / 59	83	好中球減少症 (Neutropenia)	20 7	Severe Not related	Dose not changed Recovered/resolved
		好中球減少症 (Neutropenia)	54 16	Severe Not related	Dose not changed Recovered/resolved
9TA010 Male / 60	25	肺臓炎 (pneumonitis)	24 --- +	Severe Not related	Dose not changed Not recovered/not resolved
9VP001 Male / 62	84	白血球数減少 (White blood cell decreased)	23 28	Severe Not related	Dose not changed Recovered/resolved
		好中球減少症 (Neutropenia)	63 16	Severe Not related	Dose not changed Recovered/resolved
		好中球減少症 (Neutropenia)	85 22	Severe Not related	Not applicable Recovered/resolved
Placebo group in the preceding DBT study					
9AE008 Male / 75	83	血小板減少症 (Thrombocytopenias)	28 78	Severe Not related	Dose not changed Recovering/resolving

Group [a] Sex / Age (years)	Exposure (days)	Preferred Term / (Reported Term)	Onset [c] Duration [c]	Severity / Causality	Action Taken [d] / Outcome
9BC003 Male / 69	10	上腹部痛 (stomach pain)	5 11	Mild Not related	Drug withdrawn Yes Recovered/resolved
		下痢 (diarrhea)	5 9	Mild Probably related	Drug withdrawn Recovered/resolved
9BF007 Female / 84	18	下痢 (diarrhea)	12 9	Mild Possibly related	Drug withdrawn Recovered/resolved
9BP002 Male / 61	84	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 (GGT increased)	85 22	Severe Possibly related	Not applicable Recovering/resolving
		血中アルカリホスファターゼ増加 (Alkaline phosphatase increased)	85 22	Severe Possibly related	Not applicable Recovering/resolving
9JP005 Male / 60	19	下痢 (Diarrhea)	8 8	Mild Definitely related	Drug withdrawn Recovered/resolved
9JS005 Male / 75	79	発熱性好中球減少症 (Febrile neutropenia)	69 7	Severe Not related	Dose not changed Recovered/resolved
9LE001 Female / 82	84	貧血 (anemia)	15 46	Severe Not related	Dose not changed Recovered/resolved
		血小板減少症 (thrombocytopenia)	15 8	Severe Not related	Dose not changed Recovered/resolved
9MA006 Female / 70	84	骨髄機能不全 (myelosuppression aggravated)	71 15	Severe Not related	Dose not changed Recovered/resolved
9MF003 Female / 60	28	血中クレアチニン増加 (Creatinine increased)	29 21	Moderate Definitely related	Drug withdrawn Recovering/resolving
9RA001 Female / 71	84	高脂血症 (Hyperlipidaemia)	119 52	Severe Not related	Not applicable Recovered/resolved
9RA008 Male / 64	79	食欲減退 (Anorexia)	57 --- +	Severe Not related	Dose not changed Not recovered/not resolved
		発熱性好中球減少症 (Neutropenic fever)	79 15	Severe Not related	Not applicable Recovered/resolved
		下痢 (Diarrhea)	96 5	Severe Not related	Not applicable Recovered/resolved
		下痢 (Diarrhea)	109 6	Severe Not related	Not applicable Recovered/resolved
9RA013 Male / 56	83	高血圧 (Hypertension)	37 19	Severe Not related	Dose not changed Recovered/resolved
		ざ瘡様皮膚炎 (Rash acneinform)	83 --- +	Severe Not related	Not applicable Not recovered/not resolved
9RA022 Male / 55	84	貧血 (worsening of anemia)	29 22	Severe Not related	Dose not changed Recovered/resolved
9TA005 Male / 67	84	好中球数減少 (Neutrophil count decreased)	4 84	Severe Not related	Dose not changed Recovered/resolved
		悪心 (Nausea)	89 13	Severe Not related	Not applicable Recovered/resolved

Group [a] Sex / Age (years)	Exposure (days)	Preferred Term / (Reported Term)	Onset [c] Duration [c]	Severity / Causality	Action Taken [d] / Outcome
		食欲減退 (Anorexia)	89 13	Severe Not related	Not applicable Recovered/resolved
9UB002 Female / 47	84	血中トリグリセリド増加 (Triglyceride increase)	29 29	Severe Not related	Drug interrupted Recovered/resolved
9VK004 Male / 61	22	高カリウム血症 (Hyperkalemia)	15 --- +	Severe Not related	Dose not changed Not recovered/not resolved

a Group in the preceding DBT study.
b Timing of Onset = (Date of onset) - (Date of initial dose of naldemedine in V9237 study) +1.
c Duration = (Date of outcome) - (Date of onset) +1. '+' sign shows that the adverse event did not recover and was not recovering until the day of outcome assessment.
d Action Taken = Action taken with study drug.

[出典：添付資料 5.3.5.2-01，Table 12-15，Listing 16.3.1.4.1]

(5) MACE に関する事象

MACE に関する事象が 1 件 (構語障害) 認められた．本症例の詳細を表 2.7.6.14-17 に示す．構語障害はオピオイドの増量による症状と考えられ，治験責任 (分担) 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 2.7.6.14-17 MACE に関する事象の詳細 (Patient ID：9ME007)

Group [a]/ Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (days)	System Organ Class/ Preferred Term / (Reported Term) / SMQ Number * / SMQ Scope	Timing of Onset [b] / Duration [c]	Severity / Seriousness / Causality	Action Taken [d] / Other Action Taken [e] / Outcome
Naldemedine/ 9ME007	Male 67 7	神経系障害/ 構語障害 (inarticulateness) 8 Broad	8 21	Mild Not serious Not related	Not applicable No Recovered/resolved

* SMQ Number: 1=Cardiac arrhythmias (SMQ), 2=Arrhythmia related investigations, signs and symptoms (SMQ), 3=Cardiac arrhythmia terms (incl bradyarrhythmias and tachyarrhythmias) (SMQ), 4=Cardiac failure (SMQ), 5=Cardiomyopathy (SMQ), 6=Cerebrovascular disorders (SMQ), 7=Central nervous system haemorrhages and cerebrovascular conditions (SMQ), 8=Conditions associated with central nervous system haemorrhages and cerebrovascular accidents (SMQ), 9=Haemorrhagic cerebrovascular conditions (SMQ), 10=Ischaemic cerebrovascular conditions (SMQ), 11=Cerebrovascular disorders, not specified as haemorrhagic or ischaemic (SMQ), 12=Embolic and thrombotic events (SMQ), 13=Embolic and thrombotic events, arterial (SMQ), 14= Embolic and thrombotic events, venous (SMQ), 15=Embolic and thrombotic events, vessel type unspecified and mixed arterial and venous (SMQ), 16= Ischaemic heart disease (SMQ), 17=Myocardial infarction (SMQ), 18=Other ischaemic heart disease (SMQ), 19= Shock (SMQ), 20=Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ). The lowest level of SMQ is displayed.
a The treatment group in V9236 study is displayed.
b Timing of Onset = (Date of onset) - (Date of initial dose of naldemedine in V9237 study) +1.
c Duration = (Date of outcome) - (Date of onset) +1.
d Action Taken = Action taken with study drug.
e Other Action Taken = Action taken with other than study drug.

[出典：添付資料 5.3.5.2-01，Listing 16.3.1.6]

(6) オピオイド退薬症候

本剤投与開始後に COWS 合計スコアが 5 以上となった被験者のスコアの推移を表 2.7.6.14-18 に示す.

COWS 合計スコアが 5 以上である症例は 4 例あり，1 例 (被験者 ID : 9MB001) で，軽度の頻脈 [potential MACE に分類．化学療法の影響が考えられたが，治験責任 (分担) 医師により治験薬との因果関係ありと判断された] により COWS 合計スコアが 5 以上となったが，翌日回復した．治験責任 (分担) 医師によりオピオイド離脱症候群とは判断されなかった．別の 1 例 (被験者 ID : 9VK004) は中止時 (Day 23) に COWS 合計スコアが中等度となったが，いずれも原疾患の悪化や病状への不安によるもので，オピオイド離脱症候群と判断されたものはなかった.

また，COWS 合計スコアのベースラインから各観測時点までの変化量は小さく (変化量の平均値 : −0.2～0.3)，臨床的に意義のある変動はみられなかった．COWS 評価項目のうち，胃腸障害の有害事象に関する質問 (GI Upset) を除いた COWS 合計スコアでも同様の結果であった.

表 2.7.6.14-18 本剤投与開始後に COWS 合計スコアが 5 以上を示した被験者のスコアの推移

先行試験 V9236 での投与群	Patient ID	Time Point	Each Item of COWS											Total COWS Score			Total COWS Score without GI Upset	
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Value	Change from Baseline	Category	Value	Change from Baseline
Naldemedine	9BF004	Baseline (pre dose)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	---	< 5	0	---
		Visit 4 (pre dose)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	< 5	1	1
		Visit 4 (post dose)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	< 5	1	1
		Visit 5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	< 5	1	1
		Visit 6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	< 5	1	1
		Visit 7	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	< 5	1	1
		Early Termination	1	0	3	0	0	0	0	0	0	1	0	5	5	Mild	5	5
Naldemedine	9MB001	Baseline (pre dose)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	2	---	< 5	2	---
		Visit 4 (pre dose)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	-1	< 5	1	-1
		Visit 4 (post dose)	4	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	5	3	Mild	5	3
		Visit 5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	-1	< 5	1	-1
		Visit 6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	-1	< 5	1	-1
		Visit 7	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	< 5	2	0
		Visit 8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-2	< 5	0	-2
Placebo	9MB004	Baseline (pre dose)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	---	< 5	1	---
		Visit 4 (pre dose)	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	3	2	< 5	1	0
		Visit 4 (post dose)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	< 5	1	0
		Visit 5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	< 5	1	0
		Visit 6	1	0	0	0	0	0	2	0	0	2	0	5	4	Mild	3	2
		Early Termination	1	0	0	0	0	0	2	0	0	2	0	5	4	Mild	3	2

先行試験V9236での投与群	Patient ID	Time Point	Each Item of COWS											Total COWS Score			Total COWS Score without GI Upset	
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Value	Change from Baseline	Category	Value	Change from Baseline
Placebo	9VK004	Baseline (pre dose)	2	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	4	---	< 5	4	---
		Visit 4 (pre dose)	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	3	-1	< 5	3	-1
		Visit 4 (post dose)	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	3	-1	< 5	3	-1
		Visit 5	4	1	0	0	0	0	2	1	0	1	0	9	5	Mild	7	3
		Early Termination	4	0	1	0	0	0	5	1	0	2	0	13	9	Moderate	8	4

Time Point: Baseline = before administration on Day 1, Visit 4 (post dose) = 1 hour after administration on Day 1
1. Resting Pulse Rate (0 = pulse rate 80 or below, 1 = pulse rate 81-100, 2 = pulse rate 101-120, 4 = pulse rate greater than 120), 2. Sweating (0 = no report of chills or flushing, 1 = subjective report of chills or flushing, 2 = flushed or observable moistness on face, 3 = beads of sweat on brow or face, 4 = sweat streaming off face), 3. Restlessness (0 = able to sit still, 1 = reports difficulty sitting still, but is able to do so, 3 = frequent shifting or extraneous movements of legs/arms, 5 = Unable to sit still for more than a few seconds), 4. Pupil Size (0 = pupils pinned or normal size for room light, 1 = pupils possibly larger than normal for room light, 2 = pupils moderately dilated, 5 = pupils so dilated that only the rim of the iris is visible), 5. Bone or Joint aches (0 = not present, 1 = mild diffuse discomfort, 2 = patient reports severe diffuse aching of joints/ muscles, 4 = patient is rubbing joints or muscles and is unable to sit still because of discomfort), 6. Runny Nose or Tearing (0 = not present, 1 = nasal stuffiness or unusually moist eyes, 2 = nose running or tearing, 4 = nose constantly running or tears streaming down cheeks), 7. GI Upset (0 = no GI symptoms, 1 = stomach cramps, 2 = nausea or loose stool, 3 = vomiting or diarrhea, 5 = Multiple episodes of diarrhea or vomiting), 8. Tremor (0 = No tremor, 1 = tremor can be felt, but not observed, 2 = slight tremor observable, 4 = gross tremor or muscle twitching), 9. Yawning (0 = no yawning, 1 = yawning once or twice during assessment, 2 = yawning three or more times during assessment, 4 = yawning several times/minute), 10. Anxiety or Irritability (0 = none, 1 = patient reports increasing irritability or anxiousness, 2 = patient obviously irritable anxious, 4 = patient so irritable or anxious that participation in the assessment is difficult), 11. Gooseflesh Skin (0 = skin is smooth, 3 = piloerrection of skin can be felt or hairs standing up on arms, 5 = prominent piloerrection)

[出典：添付資料 5.3.5.2-01，Section 14.2.3.1]

(7)　定時オピオイドの投与量

定時投与オピオイド (モルヒネ換算値) 投与量/日を表 2.7.6.14-19 に示す．ベースラインから治療期間全体での定時投与オピオイド (モルヒネ換算値) の投与量/日の変化量は 11.04 mg/日であった．

表 2.7.6.14-19　定時投与オピオイド (モルヒネ換算値) 投与量/日

Time Point	Statistic	Treatment Group in DBT		Overall N=131
		Naldemedine N=62	Placebo N=69	
Baseline	n	62	69	131
	Mean (mg/day)	58.66	68.77	63.98
	SD (mg/day)	42.25	104.01	80.76
	Min (mg/day)	15.0	15.0	15.0
	Median (mg/day)	60.00	30.00	45.00
	Max (mg/day)	180.0	720.0	720.0
Overall Treatment Period	n	62	69	131
	Mean (mg/day)	69.61	79.89	75.02
	SD (mg/day)	54.21	110.38	88.20
	Min (mg/day)	15.0	14.7	14.7
	Median (mg/day)	60.00	45.00	55.24
	Max (mg/day)	305.7	720.0	720.0

Time Point	Statistic	Treatment Group in DBT		Overall N=131
		Naldemedine N=62	Placebo N=69	
- Change from Baseline	n	62	69	131
	Mean (mg/day)	10.95	11.12	11.04
	SD (mg/day)	28.44	28.16	28.18
	Min (mg/day)	-11.5	-20.2	-20.2
	Median (mg/day)	0.00	0.00	0.00
	Max (mg/day)	160.0	176.8	176.8

Dose of opioid was used by converting into equivalent oral morphine dose.
Regular-Use Opioid per day = (Total doses of all the regular opioid during observation period) / (The number of observation days)
Overall treatment period is the period from Visit 4 to Visit 8 or discontinuation in V9237 study.

[出典：添付資料 5.3.5.2-01，Table 12-18]

(8) 臨床検査

各臨床検査値の変化量は投与前から大きな変動はなく，臨床的に重要な変動はみられなかった．肝機能検査値について，AST 又は ALT が基準値上限の 5 倍超の症例はなかったが，2 例がいずれかの時点で AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍超から 5 倍以下となった. 1 例 (被験者 ID: 9BF004) が本治験の Day 55 (最終治験薬投与 2 日後) に肺炎を発症して入院し，同日の検査で AST (250 U/L，ULN 38 U/L) 及び ALT (138 U/L，ULN 43 U/L) が上昇し，PT が延長した (PT : 21.4 sec，PT-INR : 1.87)．治験責任 (分担) 医師は当該重篤な有害事象 (Hy's law に該当) について，治験薬投与後から身体の変化はなく治験薬投与終了後の事象であるため，今回の肝障害と治験薬との因果関係なしと判断した．また，先行試験の Visit 4 で非重篤な ALT 及び AST 増加が認められたが，中止基準に該当しなかったため，本治験に組み入れられた症例 (被験者 ID : 9BC002) があった．しかし，当該症例の ALT 及び AST 値は一旦検査値が安定傾向にあったものの再び上昇したため，Visit 5 で投与を中止した．投与中止後，ALT 及び AST は基準値あるいはベースラインまで回復した．また，1 例 (被験者 ID : 9RB003) で投与終了 6 日後に全身倦怠感及び黄疸にて救急外来を受診し，院内検査で肝機能異常 [AST : 109 U/L (ULN 35 U/L)，総ビリルビン : 5.4 mg/dL (ULN 1.2 mg/dL)] が認められた．当該症例は Hy's law に該当し，重篤な有害事象と判断された. 治験責任 (分担) 医師は, 肝機能異常は原発がん及び肝転移によるもので, 治験薬との因果関係なしと判断した．更に，1 例 (被験者 ID : 9MF003) が血中クレアチニン増加により治験薬投与を中止した．当該症例は先行試験 (Visit 3，Day 8) から徐々にクレアチニン値が上昇し，本治験移行後 (Day 43) に悪化したため，治験薬投与を中止した．中止後にクレアチニン値が減少傾向を示したことから, 治験責任 (分担) 医師は治験薬との因果関係ありと判断した．しかし，疼痛治療に対して，ペメトレキセドナトリウム水和物注 (Day 1) や NSAIDs が併用投与されており，ペメトレキセドナトリウム水和物による骨髄抑制が疑われた．そのため，治験依頼者はペメトレキセドナトリウム水和物注 (Day 1) や NSAIDs を主な被疑薬と判断した．

内分泌学的検査について，プロラクチン値のベースラインから最終観測時点までの変化量の平均値は 2.45 ng/mL で，基準値上限の 2 倍超の症例はベースラインで 19.8%，Visit 4～8 で 14.2～16.0%であった．

(9) バイタルサイン及び心電図

いずれの測定時点でも，バイタルサインの変化量は投与前から大きな変動はなく，臨床的に意味のある変動はみられなかった．また，心電図検査では 8 例がいずれかの時点で異常値があり，心電図異常に関連する有害事象は 1 例で QT 延長，1 例で心房細動がみられた．いずれの事象も治験責任 (分担) 医師により，治験薬との因果関係なしと判断された．

2.7.6.14.3 結論

先行試験から本治験に登録された 131 例のうち，107 例 (81.7%) が 12 週間投与を完了した．ほとんどの症例が治験期間を通して投与量0.2 mgを維持し, 0.1 mgへ減量した症例は4例であった．Naldemedine 0.2 mg の 1 日 1 回 12 週間経口投与は，がん患者の OIC に対して概ね忍容性が良好であった．死亡あるいはその他の重篤な有害事象のうち，治験責任 (分担) 医師により治験薬との因果関係が関連ありと判断された事象はなかった. Naldemedine の安全性及び忍容性のプロファイルは，後期第 2 相がん患者対象試験 (V9222) や先行試験 (V9236) でみられたものと同様であった．PAC-SYM による OIC に関する症状や PAC-QOL による QOL は，ベースラインと比較して改善した．これらの結果から，naldemedine 12 週間投与はがん患者の OIC を改善するとともに，QOL 改善への効果も示された．

2.7.6.14.4 添付資料

表 2.7.6.14-20 死亡例の詳細

投与期間中発現：

被験者 ID：9JS005 (肺炎，肺の悪性新生物)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness / Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
Placebo	9JS005	Male 75 79	**肺炎** **(Pneumonia)**	72 18 +	Severe Serious Not related	Dose not changed Yes Fatal
			肺の悪性新生物 **(Aggravation of the underlying disease)**	89 1 +	Severe Serious Not related	Not applicable No Fatal
			口内炎 (stomatitis)	7 21	Mild Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
			注射部位湿疹 (Infusion site eczema)	13 15	Mild Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
			胸部不快感 (chest discomfort)	22 1	Mild Not serious Not related	Dose not changed No Recovered/resolved
			注射部位疼痛 (Injection site pain)	59 2	Mild Not serious Not related	Dose not changed No Recovering/resolving
			落ち着きのなさ (Unrest)	64 --- +	Moderate Not serious Not related	Dose not changed Yes Not recovered/not resolved
			発熱性好中球減少症 (Febrile neutropenia)	69 7	Severe Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved

[病歴]
便秘，肺の悪性新生物，発熱性好中球減少症

[併用薬・併用療法]*
オキシコドン塩酸塩水和物，酸化マグネシウム，センノシド，プレガバリン，アムロジピンベシル酸塩，エソメプラゾールマグネシウム水和物，レバミピド，ロキソプロフェンナトリウム水和物，アムルビシン塩酸塩，グラニセトロン塩酸塩，レノグラスチム (遺伝子組換え)，塩酸メトクロプラミド，維持液 (3)，セフェピム塩酸塩水和物，アミノ酸・糖・電解質・ビタミン (4)，酢酸リンゲル液 (ブドウ糖加)

[経過]
日付記載なし　オピオイド誘発性便秘症が発症.
*30日前　Naldemedine 二重盲検並行群間試験同意取得.
*14日前　Naldemedine 二重盲検並行群間試験本登録 (naldemedine 0.2 mg 又はプラセボ投与開始).
*投与開始日（1日目）「オピオイド誘発性便秘症を有するがん患者を対象としたnaldemedine の第3 相臨床試験-継続投与試験-」本登録．Naldemedine 0.2 mg を服用開始.
*58日目　化学療法 (カルセド) 施行.
*69日目　化学療法による骨髄抑制の悪化．発熱性好中球減少疑い．造血促進剤 (ノイトロジン注) 開始.
*72日目　(発現日)
好中球減少は改善傾向にあったが，38.8℃の発熱を認める．造血促進剤中止.
肺炎様症状を認め，マキシピーム，ソリタを開始.
(「肺炎」が発現．)
*75日目　肺炎と判断され，入院期間の延長が必要となった.

＊新薬承認情報提供時に置き換え

	薬剤性肺炎疑いのためステロイド (プレドニゾロン錠) 開始. ニューモシスチス肺炎も否定できないため，抗生剤 (バクタ配合錠) 開始.
*77日目	骨髄抑制は改善，肺炎症状改善なし．バクタ配合錠中止し，ベナンバックス注用投与したが呼吸状態改善せず呼吸困難感を強く訴えられた. 薬剤性肺炎の可能性が最も高いと考えられた.
*79日目	Visit 8 を実施し，治験薬の服用は規定通り終了となる.
*81日目	原疾患の進行のため状態が悪化し，家族の希望もあり，症状緩和に努めることとなり，塩酸モルヒネ持続投与+ Sedation を行った.
*89日目	(発現日) 原疾患の進行と肺炎の両面により，徐々に呼吸状態が悪化し，死亡された. 死因：原疾患の悪化，肺炎 死亡と治験薬との因果関係：なし 剖検：なし (「原疾患の悪化」が発現，「肺炎」と「原疾患の悪化」による死亡．)
[担当医師コメント] 現状，薬剤性肺炎が疑われ，被疑薬はアムルビシン (カルセド) の可能性が高く，治験薬との因果関係は無いと考える. 死亡の原因は，原疾患 (肺癌) の進行と肺炎の両面による呼吸状態の悪化であるため，事象名「原疾患の悪化」を追加し，その転帰を死亡とする. *75日目 のCT 結果により，肺炎としていたが，*72日目より肺炎症状が確認出来ていたため発現日を*72日目と変更する.	
[治験依頼者の見解] 肺炎は発現前に施行された化学療法による好中球減少に続発した感染症もしくは報告医が強く疑うカルセドが原因と考えられ，本治験薬の関与は否定される．原疾患である肺がんは進行性の病気であり，悪化は自然経過と考えられ，本治験薬の関与は否定される.	

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1. '+' sign shows that the adverse event did not recover and was not recovering until the day of outcome assessment.
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
* 重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

[出典：添付資料 5.3.5.2-01，Section 14.2.1.1]

被験者 ID：9JS008 (胸膜の悪性新生物，慢性閉塞性肺疾患)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness/ Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
Placebo	9JS008	Male 75 15	**胸膜の悪性新生物 (aggravation of the underlying disease(Pleura cancer))**	15 1 +	Severe Serious Not related	Drug withdrawn No Fatal
			慢性閉塞性肺疾患 (Chronic emphysema acute aggravated)	15 1 +	Severe Serious Not related	Drug withdrawn Yes Fatal

[病歴]
便秘，肺気腫，胸膜の悪性新生物

[併用薬・併用療法]*
フェンタニルクエン酸塩，モルヒネ塩酸塩水和物，アセトアミノフェン，セレコキシブ，ツロブテロール，プレドニゾロン，ジスチグミン臭化物，シロドシン，クエチアピンフマル酸塩，リスペリドン，ラメルテオン，クロルプロマジン塩酸塩，ランソプラゾール

[経過]
日付記載なし　オピオイド誘発性便秘症が発症.
*29日前　Naldemedine 二重盲検並行群間試験 同意取得.
*15日前　Naldemedine 二重盲検並行群間試験 本登録 (naldemedine 0.2 mg 又はプラセボ投与開始).
*投与開始日（1日目）「オピオイド誘発性便秘症を有するがん患者を対象としたnaldemedine の第3 相臨床試験-継続投与試験-」本登録 (治験薬 naldemedine 0.2 mg を服用開始).
日付記載なし　安静時心電図検査結果：正常，胸部 X 線検査：心不全は否定的.
*15日前　(発現日)
前日より，喀痰の悪化・息切れ・喘鳴があり当初の予定より 1 日早く受診した．発熱なし，下肢浮腫なし，SpO_2 92%．感染を契機とした慢性閉塞性肺疾患の悪化疑いで，入院となった．
セフトリアキソン Na，プレドニン注，ソルデム 3AG 点滴静注開始.
20:30 頃
オムツ内便失禁あり，室内トイレに移動後，徐脈・血圧低下・意識レベル低下，SpO_2：30 台となる.
徐脈が進行し心停止，その後心肺停止し死亡.
(「慢性閉塞性肺疾患の急性増悪」，「原疾患(胸腺癌)の悪化」が発現し，死亡．)
死因：慢性閉塞性肺疾患の急性増悪，原疾患(胸腺癌)の悪化
治験薬と死亡との因果関係：なし
剖検：なし

[担当医師コメント]
治験薬服薬前より慢性閉塞性肺疾患の症状はあり，死因は慢性閉塞性肺疾患の悪化と原疾患の悪化によるもので，治験薬との因果関係はなしと判断する.

[治験依頼者の見解]
原疾患は進行性であり，自然経過による増悪と考えられ，本治験薬の関与は否定される.

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1. '+' sign shows that the adverse event did not recover and was not recovering until the day of outcome assessment.
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
* 重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

[出典：添付資料 5.3.5.2-01，Section 14.2.1.1]

投与終了/中止後発現：

被験者 ID：9BE001 (前立腺癌)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness/ Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
Naldemedine	9BE001	Male 75 84	**前立腺癌 (prostate cancer aggravated)**	113 1 +	Severe Serious Not related	Not applicable No Fatal
			白内障 (Cataract)	49 --- +	Mild Not serious Not related	Dose not changed No Not recovered/not resolved
			血中プロラクチン増加 (Prolactin increased)	86 18	Mild Not serious Possibly related	Not applicable No Recovering/resolving

[病歴]
便秘，前立腺癌，非定型マイコバクテリア感染，不眠症

[併用薬・併用療法]*
フェンタニルクエン酸塩，オキシコドン塩酸塩水和物，プレドニゾロン，ハロペリドール，酸化マグネシウム，ブロチゾラム，ファモチジン，フルルビプロフェン　アキセチル

[経過]
*1025日前　前立腺癌が発症.
日付記載なし　オピオイド誘発性便秘症が発症.
*36日前　Naldemedine 第 3 相比較試験の同意取得・観察期開始.
*14日前　Naldemedine 第 3 相比較試験の治験薬投与開始.
*投与開始日（1日目）　Naldemedine 第 3 相継続試験へ移行・治験薬投与開始.
*84日目　Naldemedine 第 3 相継続試験治験薬投与終了.
*86日目　Naldemedine 第 3 相継続試験 投与終了時検査実施.
*111日目　原疾患の悪化により入院.
*113日目　(02:28 発現日)
死亡.
死因：原疾患(前立腺がん)の悪化
治験薬と死亡との因果関係：なし
剖検：なし

[担当医師コメント]
本事象は，治験薬投与終了後 4 週以降に発現しており，原疾患である前立腺癌の悪化による死亡と考えられ，治験薬との因果関係はなしと判断する.

[治験依頼者の見解]
原疾患である前立腺癌の自然経過と考えられ，本治験薬の関与は否定される.

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1. '+' sign shows that the adverse event did not recover and was not recovering until the day of outcome assessment.
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
* 重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

[出典：添付資料 5.3.5.2-01，Section 14.2.1.2]

被験者 ID：9BG004 (肺の悪性新生物)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness/ Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
Naldemedine	9BG004	Male 70 72	**肺の悪性新生物 (Aggravation of the lung cancer)**	76 1 +	Severe Serious Not related	Drug withdrawn No Fatal
			好中球減少症 (Neutropenia)	22 7	Severe Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
			転倒 (Fall)	38 1	Mild Not serious Not related	Dose not changed No Recovered/resolved
			擦過傷 (Excoriation)	38 9	Mild Not serious Not related	Dose not changed No Recovered/resolved
			悪心 (Queasy)	46 4	Mild Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
			食欲減退 (Inappetence)	46 7	Mild Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
			食欲減退 (Inappetence)	59 11	Mild Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
			下痢 (Diarrhoea)	66 1	Mild Not serious Not related	Dose not changed No Recovered/resolved
			末梢性浮腫 (Oedema lower limb)	66 --- +	Mild Not serious Not related	Dose not changed Yes Not recovered/not resolved

[病歴]
便秘，肺の悪性新生物，中枢神経系転移，慢性閉塞性肺疾患，舌炎，口内炎，肛門脱，椎間板突出，慢性胃炎，口内乾燥

[併用薬・併用療法]*
酸化マグネシウム，センノシド，ラクツロース，麻子仁丸，ルビプロストン，オキシコドン塩酸塩水和物，カルバマゼピン，エソメプラゾールマグネシウム水和物，レベチラセタム，ザルトプロフェン，ジメチコン，トリベノシド・リドカイン，アズレンスルホン酸ナトリウム水和物，ミコナゾール硝酸塩，リン酸二カリウム・無機塩類配合剤，六君子湯，アプレピタント，ピコスルファートナトリウム水和物，新レシカルボン坐剤 S，ビサコジル，グリセリン，ドセタキセル，フロセミド

[経過]
*223日前　他院より肺癌疑いにて紹介され当院呼吸器内科受診．精査のため入院.
入院後，気管支鏡検査，VATS および頭部 MRI 施行し，肺癌および転移性脳腫瘍と診断.
*189日前　転移性脳腫瘍に対し，放射線療法開始 (* ～174日前).
*168日前　肺癌に対し化学療法開始.
*119日前　退院.
その後外来にて化学療法等の加療継続.
日付記載なし　オピオイド誘発性便秘症が発症.
*34日前　1331V9236 試験同意取得.
*投与開始日（1日目）　1331V9236 試験終了.
同日，本治験(オピオイド誘発性便秘症を有するがん患者を対象とした naldemedine の第 3 相臨床試験-継続投与試験-)同意取得および治験薬服薬開始.
*42日目　化学療法2nd line (Doc) 2 コース目施行のため入院.
*72日目　化学療法2nd line 3 コース目施行前に退院．*78日目に再入院予定 (Visit 8 も予定).

*76日目 (発現日) 「肺癌の悪化」が発現し，死亡. 死因：肺癌の悪化 死亡と治験薬との因果関係：なし 剖検：なし *78日目 被験者が未来院であり，CRC が被験者本人の携帯電話へ連絡するも繋がらず，看護師が家族へ連絡したところ*76日目 に死亡したことを聴取.
[担当医師コメント] 被験者は原疾患進行に伴い ADL 低下および衰弱が著明な状態であった. 死亡時の状況は不明であるため原因特定は不可能であるが，以上の背景および経過より原疾患の悪化が死亡原因であったと判断.
[治験依頼者の見解] 進行肺癌の自然経過と考える．関連なし.

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1. '+' sign shows that the adverse event did not recover and was not recovering until the day of outcome assessment.
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
* 重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

[出典：添付資料 5.3.5.2-01，Section 14.2.1.2]

被験者 ID：9MC001 (乳癌)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness/ Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
Naldemedine	9MC001	Female 56 68	**乳癌** **(aggravated of breast cancer)**	69 1 +	Severe Serious Not related	Drug withdrawn No Fatal

[病歴]
便秘，乳癌，中枢神経系転移，リンパ節転移，鉄欠乏性貧血，うつ病，不眠症

[併用薬・併用療法]*
カペシタビン，シクロホスファミド水和物，メドロキシプロゲステロン酢酸エステル，フェンタニルクエン酸塩，ミルタザピン，ファモチジン，クエン酸第一鉄ナトリウム，ブロチゾラム，スピロノラクトン

[経過]
*2167日前　乳癌確定診断.
日付記載なし　オピオイド誘発性便秘症が発症.
*16日前　先行試験となる二重盲検試験（オピオイド誘発性便秘症を有するがん患者を対象とした naldemedine の第3 相臨床試験-二重盲検並行群間比較試験-）の投薬開始 (Visit 2).
*投与開始日（1日目）本治験（オピオイド誘発性便秘症を有するがん患者を対象としたnaldemedine の第3 相臨床試験-継続投与試験-)の投薬開始 (Visit 4).
*32日目　Visit 6 来院，著変なし.
*41日目　規定外来院．新たに皮膚転移出現するも治験継続可能と判断.
*62日目　体動による呼吸苦症状が散見される.
経口摂取に問題はなく被験者の意思確認にて治験継続と判断.
*69日目　(発現日)
容態急変により，近医へ救急搬送，死亡確認.
死因：乳がんの悪化
本剤との因果関係：なし
剖検：未記載
(「乳がんの悪化」が発現，転帰死亡．)

[担当医師コメント]
原疾患悪化による死亡のため，治験薬との因果関係はないものと判断する.

[治験依頼者の見解]
遠隔転移を伴う advanced stage 乳がんの進行による事象転帰であり，本治験薬との因果は否定される.

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1. '+' sign shows that the adverse event did not recover and was not recovering until the day of outcome assessment.
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
* 重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

[出典：添付資料 5.3.5.2-01，Section 14.2.1.2]

被験者 ID：9MF002 (非小細胞肺癌)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness/ Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
Naldemedine	9MF002	Male 64 48	**非小細胞肺癌 (lung cancer aggravated)**	58 1 +	Severe Serious Not related	Not applicable No Fatal

[病歴]
便秘，肺の悪性新生物，慢性閉塞性肺疾患，胃食道逆流性疾患，肺臓炎，癌疼痛，食欲減退，良性前立腺肥大症，頻脈，胸膜癒着術

[併用薬・併用療法]*
リン酸チアミンジスルフィド・B6・B12，ファモチジン，スルピリン水和物

[経過]
*442日前　健康診断で肺野に異常陰影を指摘されるも肺気腫のみで経過観察.
*341日前　人間ドッグで胸部異常陰影を指摘され精査加療目的で紹介される.
*296日前　左下葉肺癌，NSCLS (ad) oT2N2M1a (PLU) stage IV の診断で化学療法 (CDDP + PEM) 開始.
*259日前　胸水排液のため胸腔ドレナージ.
*257日前　胸膜癒着術施行.
*254日前　トロッカー抜去.
*189日前　化学療法終了後，治療効果判定SD.
*143日前　呼吸苦のため救急外来受診し入院.
*142日前　化学療法休薬しがち，治療効果判定 PD.
*79日前　在宅酸素導入し退院.
日付記載なし　オピオイド誘発性便秘症が発症.
*35日前　二重盲検試験同意取得・仮登録.
*14日前　本登録.
*投与開始日（1日目）「オピオイド誘発性便秘症を有するがん患者を対象としたnaldemedine の第3 相臨床試験-継続投与試験-」治験薬naldmedine 投与開始 (*45日目 まで).
*29日目　疼痛緩和・酸素療法目的で入院，24 時間持続の麻薬投与で疼痛コントロール.
*55日目　痛みを伴う延命処置を家族が希望されず，緩和ケア病棟へ転科.
*58日目　(発現日)「肺癌の悪化」が発現し，死亡.
死因：肺癌の悪化
本剤と死亡との因果関係：なし
剖検：あり (検査中)

[担当医師コメント]
治験薬の服薬期間は終了しており，基礎疾患 (肺癌) の悪化による死亡と考える．治験薬との因果関係はないと判断する.

[治験依頼者の見解]
原疾患である肺がんは進行性の疾患であり，保存療法による自然経過と考えられ，本治験薬の関与は否定される.

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1. '+' sign shows that the adverse event did not recover and was not recovering until the day of outcome assessment.
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
* 重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

[出典：添付資料 5.3.5.2-01，Section 14.2.1.2]

被験者 ID：9RA011 (原発巣不明の悪性新生物)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness / Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
Naldemedine	9RA011	Male 64 50	**原発巣不明の悪性新生物 (Carcinoma of unknown primary)**	59 1 +	Severe Serious Not related	Not applicable No Fatal
			低マグネシウム血症 (Hypomagnesiumia)	13 --- +	Moderate Not serious Not related	Dose not changed Yes Not recovered/not resolved
			高カリウム血症 (Hyperkalemia)	19 22	Moderate Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
			挫傷 (Buttock bruising)	26 2	Mild Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
			気胸 (Pneumothorax)	35 --- +	Mild Not serious Not related	Dose not changed No Not recovered/not resolved

[病歴]
便秘，原発巣不明の悪性新生物，高尿酸血症，口内炎，貧血，感覚鈍麻，皮膚乾燥

[併用薬・併用療法]*
フルルビプロフェン　アキセチル，デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム，濃グリセリン・果糖，ファモチジン，モルヒネ塩酸塩水和物，フェンタニル

[経過]
*464日前頃　原発不明癌が発症.
日付記載なし　オピオイド誘発性便秘症が発症.
*42日前　「オピオイド誘発性便秘症を有するがん患者を対象としたnaldemedine の第3 相臨床試験-二重盲検並行群間比較試験-」同意取得.
*14日前　「オピオイド誘発性便秘症を有するがん患者を対象としたnaldemedine の第3 相臨床試験-二重盲検並行群間比較試験-」治験薬投与開始.
*9日前　倦怠感，脱力感のため入院.
*投与開始日（1日目）「オピオイド誘発性便秘症を有するがん患者を対象としたnaldemedine の第3 相臨床試験-継続投与試験-」同意取得及び治験薬投与開始.
*33日目　呼吸苦あり，SpO_2 92%．重篤な状態ではないが，酸素吸入している方が楽とのことで酸素吸入1～2 L で開始.
*43日目　全身状態不変だが，在宅医受診のため退院.
*50日目　化学療法目的のため入院予定であったが，PS 低下により化学療法の継続難しく，補液及び疼痛コントロール目的にて入院．原疾患の悪化により継続投与試験治験薬服薬中止及び参加中止．全身の多発転移も増悪傾向．右背部痛，右腰部痛，倦怠感，食思不振あり．アブストラル舌下錠服薬開始．多発脳転移による頭蓋内圧亢進にて，グリセオール，デキサート投与開始．酸素1.5～2 L にてSpO_2 91～94%.
*51日目　酸素2 L でSpO_2 90%のため，酸素3 L に増量.
*52日目　呼吸状態徐々に悪化し，酸素3 L にてSpO_2 90～91%．口渇，不眠あり，不眠に対しアタラックスP 点滴開始.
*54日目　酸素3 L にてSpO_2 87%まで低下あり，4 L に増量．低活動性せん妄状態で，声かけにも反応乏しく，酸素マスクを外したり，辻褄の合わない言動あり．腰痛強く，ロピオン点滴開始．ワンデュロパッチ 0.84 mg から1.7 mg に増量.
*55日目　倦怠感強く，日中ほとんど入眠傾向.
*56日目　呼吸状態悪化し，酸素5 L に増量．血圧84/40 と低下．午前中無呼吸10～15 秒程度あり．嚥下も困難となり，衰弱進行.
*57日目　呼吸苦強く，一時SpO_2 70%まで低下し，SpO_2 90%維持に酸素12 L を要した．話しかけていて

	も閉眼し，会話続かず終末期せん妄状態．内服しようとしてむせあがり，内服は全て中止し，点滴に変更．体動も少ない．腰痛あるためロピオン点滴開始．痛みと呼吸苦に対し，モルヒネ持続皮下注射を開始．時折，苦痛のためパニックとなり，酸素マスク外したりすることあり．ガスター点滴開始．
*59日目	(発現日) 午後，酸素 15 L にて SpO_2 92%前後と経過も，呼吸困難増強．腰痛強く，身の置き所が無い様子．次第に下顎呼吸となり，呼吸停止． 23:59 死亡確認． 死因：原発不明癌 本剤と死亡との因果関係：なし 剖検：なし
[担当医師コメント] 原疾患の悪化による死亡であり，死亡 1 カ月前から原疾患に増悪は明らかであった．治験薬は約 1 カ月半内服されていたが，内服期間中に重篤な有害事象は見られなかった．また，治験薬を服薬中止してから 9 日後に死亡していることから，死亡は原疾患の増悪によるものと判断し，治験薬との因果関係はないと考える．	
[治験依頼者の見解] 進行度と治験薬の時間的関係により本治験薬との関与は認められない．	

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1. '+' sign shows that the adverse event did not recover and was not recovering until the day of outcome assessment.
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
* 重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

[出典：添付資料 5.3.5.2-01，Section 14.2.1.2]

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：9RA021 (髄膜転移)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness/ Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
Naldemedine	9RA021	Male 64 71	**四肢静脈血栓症 (worsening of venous thrombosis of the leg)**	32 29	Severe Serious Not related	Dose not changed Yes Recovering/resolving
			食欲減退 (worsening of anorexia)	64 --- +	Severe Serious Not related	Drug withdrawn Yes Not recovered/not resolved
			感染 (Infection)	67 8	Severe Serious Not related	Drug withdrawn Yes Recovered/resolved
			譫妄 (Delirium)	69 6	Severe Serious Not related	Drug withdrawn Yes Recovered/resolved
			髄膜転移 (worsening of carcinomatous meningitis)	94 1 +	Severe Serious Not related	Not applicable No Fatal
			背部痛 (Back pain)	15 --- +	Severe Not serious Not related	Dose not changed Yes Not recovered/not resolved
			慢性腎不全 (worsening of renal failure chronic)	43 47	Severe Not serious Not related	Dose not changed No Recovered/resolved
			鼻出血 (Epistaxis)	49 10	Mild Not serious Not related	Dose not changed No Recovered/resolved
			皮膚乾燥 (Dry skin)	50 --- +	Moderate Not serious Not related	Dose not changed Yes Not recovered/not resolved
			注射部位出血 (Injection site hemorrhage)	53 11	Mild Not serious Not related	Dose not changed No Recovered/resolved
			脱水 (Dehydration)	67 --- +	Moderate Not serious Not related	Dose not changed Yes Not recovered/not resolved
			貧血 (worsening of anemia)	68 4	Severe Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
			筋痙縮 (hand twitching)	68 --- +	Mild Not serious Not related	Dose not changed Yes Not recovered/not resolved

[病歴]
便秘，アルコール不耐性，肺腺癌，癌疼痛，慢性腎不全，悪心，浮腫，貧血，背部痛，食欲減退，四肢静脈血栓症，輸血，湿性咳嗽

[併用薬・併用療法]*
液体ムヒアルファ EX，デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム，ヘパリンカルシウム，アミノ酸・糖・脂肪・

電解質，高カロリー輸液用総合ビタミン剤 (6)，塩化マンガン・硫酸亜鉛水和物配合剤，塩化ナトリウム，酸化マグネシウム，アセトアミノフェン，ランソプラゾール，メコバラミン，ケトプロフェン，ヒドロコルチゾン，フェンタニルクエン酸塩，エドキサバントシル酸塩水和物
[経過] 日付記載なし　オピオイド誘発性便秘症が発症. *投与開始日（1日目）「オピオイド誘発性便秘症を有するがん患者を対象としたnaldemedine の第3 相臨床試験-継続投与試験-」治験薬naldemedine 投与開始 (*71日目 まで). *81日目　MRI にて癌性髄膜炎の発現あり．せん妄症継続. *82日目　*81日目撮影のMRI にて脳浮腫の改善みられるため，アバスチン単剤投与. *84日目　悪液質の進行のため，倦怠感強く，食事もほとんど摂取出来ていない．デキサート注射液投与開始. *89日目　補正Ca 11.2 mg/dL (Ca：10.2 mg/dL，ALB 3.1 g/dL) ．癌性髄膜炎及び高カルシウム血症による傾眠症状あり．ゾメタ点滴静注投与. *91日目　アブストラル舌下錠の使用回数増加しているため，ロピオン静注投与開始. *93日目　PS 4 で完全に寝たきりの状態. *94日目　(発現日) 癌性髄膜炎の悪化のため，午前 7:12 死亡確認．(「worsening of carcinomatous meningitis」が発現し，死亡．) 死因：worsening of carcinomatous meningitis 治験薬と死亡との因果関係：なし 剖検：なし
[担当医師コメント] 原疾患の進行に伴う癌性髄膜炎の悪化による死亡であり，死亡 2 カ月前から原疾患の増悪は明らかであった．また，治験薬を服薬中止して 23 日後に死亡していることから，死亡は原疾患の進行に伴う癌性髄膜炎の悪化によるものと判断し，治験薬との因果関係はないと考える.
[治験依頼者の見解] 本事象は，原病および，その転移巣の増悪によるもので，治験薬との因果はないと考える.

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1. '+' sign shows that the adverse event did not recover and was not recovering until the day of outcome assessment.
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
* 重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

[出典：添付資料 5.3.5.2-01，Section 14.2.1.2]

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：9TA010 (胃癌)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness / Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
Naldemedine	9TA010	Male 60 25	**胃癌 (Progression of gastric cancer)**	26 1 +	Severe Serious Not related	Drug withdrawn No Fatal
			発熱 (Fever)	21 5	Mild Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
			不眠症 (insomnia)	23 --- +	Moderate Not serious Not related	Dose not changed Yes Not recovered/not resolved
			肺臓炎 (pneumonitis)	24 --- +	Severe Not serious Not related	Dose not changed Yes Not recovered/not resolved

[病歴]
便秘，胃癌，胃切除，形質細胞性骨髄腫，輸血

[併用薬・併用療法]*
スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム，アミノ酸・糖・電解質・ビタミン (4)，リン酸チアミンジスルフィド・B6・B12，メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム，モルヒネ塩酸塩水和物

[経過]
日付記載なし　オピオイド誘発性便秘症が発症.
*42日前　Naldemedine (実施計画書番号：1331V9236) 同意取得.
*14日前　治験薬 naldemine「薬剤番号 48 番」投与開始.
*投与開始日（1日目）　Naldemedine (継続投与) 治験 (実施計画書番号：1332V9237) 同意取得.
「オピオイド誘発性便秘症を有するがん患者を対象とした nalemedine の第 3 相臨床試験-継続投与試験-」治験薬 naldemedine 0.2 mg 錠投与開始.
*15日目　Visit 5
心電図実施後，気分不良・血圧低下 (88/59 mgHg)，血小板低下.
原疾患の悪化に伴う全身状態悪化・骨髄癌腫症悪化と判断し入院.
*17日目　ヘモグロビン・血小板低下にて輸血施行.
*23日目　SpO_2 87%にて酸素療法開始.
*24日目　CT 撮影「両側胸水，心嚢水，肺水腫」と診断．抗生剤・ステロイド投与開始.
血小板低下にて輸血施行.
*25日目　傾眠傾向．体動時，呼吸苦・呼吸速迫・SpO_2 低下．輸血施行．治験薬投与 (最終投与日).
*26日目　(発現日)
呼吸状態悪化．その後呼吸・心停止確認.
11:38 死亡確認．(「Progression of gastric cancer」が発現し，死亡．)
死因：Progression of gastric cancer，治験薬と死亡の因果関係：なし，剖検：未記載

[担当医師コメント]
原疾患悪化によるものであり治験薬との因果関係無しと判断.

[治験依頼者の見解]
すでに多発骨転移をきたしており，病勢進行は原疾患による自然経過と考えられ，本治験薬の関与は否定される.

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1. '+' sign shows that the adverse event did not recover and was not recovering until the day of outcome assessment.
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
* 重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

[出典：添付資料 5.3.5.2-01，Section 14.2.1.2]

被験者 ID：9AE001 (肺腺癌)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness/ Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
Placebo	9AE001	Male 76 75	**肺腺癌** **(Deterioration of Lung cancer)**	76 1 +	Severe Serious Not related	Drug withdrawn Yes Fatal
			不眠症 (Insomnia)	74 --- +	Mild Not serious Not related	Dose not changed Yes Not recovered/not resolved

[病歴]
便秘，肺腺癌，胃癌，間質性肺疾患，肺気腫，慢性閉塞性肺疾患，悪性胸水，心膜炎，癌疼痛

[併用薬・併用療法]*
ロキソプロフェンナトリウム水和物，ラベプラゾールナトリウム，酸化マグネシウム，オキシコドン塩酸塩水和物，センノシド，モンテルカストナトリウム，オロパタジン塩酸塩，ヘパリン類似物質

[経過]
日付記載なし　オピオイド誘発性便秘症が発症.
*27日前　「オピオイド誘発性便秘症を有するがん患者を対象とした naldemedine の第 3 相臨床試験-二重盲検並行群間比較試験-」同意取得，治験観察期開始.
*14日前　治験薬 naldemedine 投与開始となる.
*投与開始日（1日目）　重篤な有害事象等発現することなく，二重盲検試験終了．同日「オピオイド誘発性便秘症を有するがん患者を対象とした naldemedine の第 3 相臨床試験-継続投与試験-」同意取得し，治験薬 naldemedine 1 錠/日投与開始となる.
*57日目　継続投与期8 週目 (Visit 7) 外来受診されるも，著変なく経過観察.
*69日目　*66日目より体動時呼吸苦悪化し，外来受診となる．胸部レントゲンにて肺癌，間質性肺炎の悪化認められHOT 7 L/min へ変更となる.
*73日目　呼吸苦の悪化認められ，救急搬送される．酸素投与実施し，経過観察のため緊急入院となる.
*75日目　酸素投与にて SpO_2：90%キープし経過される.
*76日目　(発現日)
2 時頃より SpO_2：70～80%と呼吸状態悪化認められ酸素投与継続するも，改善認められず.
3 時心肺停止，死亡となる．(「原発性肺癌の悪化」が発現し，死亡．)
死因：原発性肺癌(腺癌)
本剤と死亡との因果関係：なし
剖検：なし

[担当医師コメント]
本事象は原疾患の悪化により発現したもので，治験薬との因果関係は否定できると判断する.

[治験依頼者の見解]
現症の自然経過と考えられ，本治験薬との関与は否定される.

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1. '+' sign shows that the adverse event did not recover and was not recovering until the day of outcome assessment.
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
* 重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

[出典：添付資料 5.3.5.2-01，Section 14.2.1.2]

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：9AE006 (肺の悪性新生物)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness / Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
Placebo	9AE006	Male 66 29	**肺の悪性新生物 (Deterioration of Lung cancer)**	38 1 +	Severe Serious Not related	Not applicable Yes Fatal

[病歴]
便秘，肺の悪性新生物，高血圧，高カルシウム血症，脂質異常症，不眠症，悪性胸水，癌疼痛

[併用薬・併用療法]*
ミダゾラム

[経過]
日付記載なし　オピオイド誘発性便秘症が発症.
*28日前　Naldemedine 二重盲検試験同意取得，治験観察期開始.
*14日前　治験薬投与開始となる.
*投与開始日（1日目）　重篤な有害事象等発現することなく，二重盲検試験終了.
同日「オピオイド誘発性便秘症を有するがん患者を対象とした naldemedine の第 3 相臨床試験-継続投与試験-」の同意取得し，継続投与試験での治験薬投与開始となる.
*15日目　継続投与期2 週目 (Visit 5) 外来受診されるも，著変なく経過観察.
*29日目　*27日目より徘徊行動，興奮状態認められ，継続投与期4 週目 (Visit 6) 外来受診予定も脱力感・喀痰絡みも認められ救急搬送され，緊急入院となる.
*30日目　家族よりドルミカムによる持続鎮静希望され，経口摂取不可能となったため治験中止となる.
*31日目　全身状態不良，発熱認められ対症療法実施する.
*38日目　(発現日)
17:00 頃
血圧測定不能，両上下肢チアノーゼ認められるも，改善認められず.
22:33
心肺停止，死亡となる.(「原発性肺癌の悪化」が発現し，死亡.)
死因：原発性肺癌の悪化
本剤と死亡との因果関係：なし
剖検：なし

[担当医師コメント]
本事象は原疾患の悪化によるもので，治験薬投与中止後に発現したため治験薬との因果関係は否定できると判断する.

[治験依頼者の見解]
原疾患の自然経過と考えられ，本剤の薬理作用上も関与は否定される.

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1. '+' sign shows that the adverse event did not recover and was not recovering until the day of outcome assessment.
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
* 重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

[出典：添付資料 5.3.5.2-01，Section 14.2.1.2]

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：9JS005 (肺炎，肺の悪性新生物)

表 2.7.6.14-20 の被験者 ID：9JS005 の叙述を参照.

被験者 ID：9MB004 (膵癌)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness/ Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
Placebo	9MB004	Male 66 49	**膵癌** **(Worsening of pancreatic cancer)**	67 1 +	Severe Serious Not related	Not applicable No Fatal
			背部痛 (Lumbar pain)	1 --- +	Mild Not serious Not related	Dose not changed No Not recovered/not resolved

[病歴]
便秘，膵癌

[併用薬・併用療法]*
モルヒネ塩酸塩水和物，アミノ酸・糖・電解質・ビタミン (4)，生理食塩液

[経過]
*1291日前　膵臓癌が発症.
*1171日前　オピオイド誘発性便秘症が発症.
*投与開始日（1日目）オピオイド誘発性便秘症を有するがん患者を対象とした naldemedine の第 3 相臨床試験-継続投与試験-同意取得.
先行試験からの継続のため，naldemedine 0.2 mg 内服開始.
*25日目　体調不良・経口摂取量の低下等訴えあり．原疾患の悪化のため，緊急入院.
*32日目　visit 6 実施.
*50日目　内服困難となり，治験中止．中止時の診察・検査等実施.
*67日目　(発現日)
22 時過ぎに死亡．(「膵臓癌の悪化」が発現し，死亡．)
死因：膵臓癌の悪化
治験薬と死亡との因果関係：なし
剖検：なし

[担当医師コメント]
原疾患の悪化による死亡のため，治験薬との因果関係は否定できる.

[治験依頼者の見解]
原疾患の悪化であり関連なし．担当医の意見に同意する.

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1. '+' sign shows that the adverse event did not recover and was not recovering until the day of outcome assessment.
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
* 重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

[出典：添付資料 5.3.5.2-01，Section 14.2.1.2]

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：9MC006 (炎症性乳癌)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness/ Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
Placebo	9MC006	Female 56 57	**炎症性乳癌 (primary disease aggravated)**	70 1 +	Severe Serious Not related	Not applicable No Fatal
			嘔吐 (vomiting)	53 1	Mild Not serious Possibly related	Dose not changed No Recovered/resolved

[病歴]
便秘，炎症性乳癌，骨転移，貧血

[併用薬・併用療法]*
アミノ酸・糖・電解質・ビタミン(4)，ジアゼパム，酢酸リンゲル，クロミプラミン塩酸塩，モルヒネ塩酸塩水和物

[経過]
日付記載なし　オピオイド誘発性便秘症が発症.
*投与開始日（1日目）オピオイド誘発性便秘症を有するがん患者を対象とした naldemedine の第 3 相臨床試験-継続投与試験-同意取得.
本登録にて本日より継続投与試験治験薬 naldemedine 投与開始.
*14日目　visit 5，化学療法実施のために来院．問題なく終了.
*28日目　visit 6，化学療法実施のために来院．問題なく終了.
*40日目　化学療法実施のために来院．問題なく終了.
*41日目　疼痛状況ある旨，本人より連絡あり.
オキシコンチン 20 mg/日から 40 mg/日へ増量となる.
*47日目　持参薬不足のために来院.
本人，家人より食欲不振にて体力低下傾向との発言あり.
*54日目　食欲低下，体調改善目的のために，入院となる.
自壊部からの悪臭，浸出液多量による病勢の増悪，若干の失見当識も確認される.
対症療法として，本日よりビーフリード投与開始.
*56日目　経口摂取困難にて治験中止と医師判断あり．フェントス 2 mg へ剤型変更.
中止時検査は出来る限りの範囲内で実施.
治験薬回収にて*53日目，*54日目 両日のみ未服用確認.
*57日目　疼痛コントロール不能のため，フェントス 4 mg 増量.
*60日目　疼痛コントロール不能のため，フェントス 6 mg 増量.
*63日目　疼痛コントロール不能のため，モルヒネ持続管理 (0.5 mL/h) 開始.
*64日目　モルヒネ持続管理 (0.7 mL/h) 増量.
*69日目　09:45 (発現日)
心拍停止，自発呼吸停止，瞳孔散大にて永眠．(「原疾患の悪化」が発現し，死亡．)
死因：原疾患の悪化，死亡と治験薬との因果関係：なし，剖検：なし

[担当医師コメント]
原疾患の悪化により全身状態が悪化し，死亡された.
本事象は治験薬との因果関係はないものと判断した.

[治験依頼者の見解]
乳癌の末期であり，事象は疾病の自然経過と考える.

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1. '+' sign shows that the adverse event did not recover and was not recovering until the day of outcome assessment.
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
* 重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

[出典：添付資料 5.3.5.2-01，Section 14.2.1.2]

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：9NA003 (膵癌)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness / Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
Placebo	9NA003	Female 75 53	**イレウス** **(Ileus)**	53 --- +	Severe Serious Not related	Drug withdrawn Yes Not recovered/not resolved
			膵癌 **(Primary disease (pancreatic cancer) aggravated)**	72 1 +	Severe Serious Not related	Not applicable No Fatal

[病歴]
便秘，膵癌

[併用薬・併用療法]*
セレコキシブ，オキシコドン塩酸塩水和物，メトプロロール酒石酸塩，一硝酸イソソルビド，ベニジピン塩酸塩，フルニトラゼパム，酸化マグネシウム，インスリン　アスパルト (遺伝子組換え)

[経過]
日付記載なし　オピオイド誘発性便秘症が発症.
*14日前　プラセボまたはnaldemedine 0.2 mg 服薬開始．適格性確認時のCT 検査結果 (*56日前) で播種病変疑いあるが，疑い程度の症状であり腹膜播種と確定診断せず.
*投与開始日（1日目）　「オピオイド誘発性便秘症を有するがん患者を対象としたnaldemedine の第3 相臨床試験-継続投与試験-」へ移行.
*53日目　本日，夕方から腹部膨満感あり，水分摂取もできず．最終排便が*52日目 朝にてピコスルファートを服用するが服用後すぐに嘔吐．その後，嘔気持続にて救急受診となる.
腹部 X-P 上，ニボー像認めイレウスと診断.
GE60 mL 施行後，排便中等量あり．DIV 後，嘔気，腹部膨満感軽快にて帰宅される.
*54日目　帰宅後，腹部膨満感，腹痛，嘔気が再度出現.
AM5:45 再度来院し入院となる.
腹部 CT にて腹膜播種悪化によるイレウスと診断．本日で治験中止とする.
サンプチューブ留置し，絶飲食と持続補液，オピオイドもオキファスト注 7.2 mg/日持続注射とする．突出痛に対してオキファスト注フラッシュにてコントロール.
*61日目　サンドスタチン皮下持続注射開始.
*64日目　サンプチューブ抜去し，水分摂取開始となるが嘔気嘔吐なし.
*72日目　18:45 (発現日)
原疾患の悪化のため死亡．(「原疾患 (膵がん) の悪化」が発現し，死亡．)
死因：原疾患 (膵がん) の悪化
本剤と死亡との因果関係：なし
剖検：未記載

[担当医師コメント]
原疾患の増悪によるイレウス症状のため薬剤との因果関係は否定できる.

[治験依頼者の見解]
原疾患の自然経過と考えられ，本治験薬の関与は否定される.

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1. '+' sign shows that the adverse event did not recover and was not recovering until the day of outcome assessment.
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
* 重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

[出典：添付資料 5.3.5.2-01，Section 14.2.1.2]

被験者 ID：9VK004 (胸膜悪性中皮腫)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness/ Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
Placebo	9VK004	Male 61 22	**胸膜悪性中皮腫 (Primary disease(malignant pleural mesothelioma) aggravated)**	24 1 +	Severe Serious Not related	Not applicable No Fatal
			高カリウム血症 (Hyperkalemia)	15 --- +	Severe Not serious Not related	Dose not changed No Not recovered/not resolved

[病歴]
便秘，胸膜悪性中皮腫，季節性アレルギー

[併用薬・併用療法]*
フェンタニルクエン酸塩，ミダゾラム

[経過]
* 14日前　　二重盲検試験登録実施し，プラセボ又はnaldemedine 0.2 mg 初回服薬開始.
*投与開始日（1日目）本継続試験の同意取得．Naldemedine 0.2 mg 初回内服開始．オキシコンチン錠90 mg 内服中.
*3日目　　疼痛悪化のため外来受診．オピオイド増量．オキシコンチン150 mg へ.
*10日目　　2 日前より経口摂取困難，嘔吐，倦怠感増強，頻脈の悪化にて外来受診.
心電図，CT 実施．CT にて肝周囲に low density mass あり，被膜下出血若しくは嚢胞による圧排を疑う．腸間膜脂肪識の濃度上昇あり，腹膜播種と推測.
原疾患の悪化に伴う変化と判断した.
本日より補液．補液中嘔気あり，オキシコンチン70 mg +フェントステープ4 mg へ処方変更.
*11日目　外来にて補液実施.
*12日目　外来にて補液実施.
*13日目　経口摂取不良にて体力低下の訴えあり，入院となる．嘔吐あるも，治験薬により排便コントロールは良好であるため，内服困難になるまで治験薬内服継続との判断.
*14日目 嘔気・嘔吐，倦怠感持続．本日よりオピオイド全量貼付剤へ変更 (フェントステープ8 mg)，レスキュー剤は経口剤から坐剤へ変更.
*15日目　本治験Visit 検査 (採血，心電図，COWS，QOL) 実施．心電図にて心房粗動あり.
採血結果 K 上昇，Na 低下などあり補液を訂正．腹膜播種が原因の膨満による呼吸苦あり.
*19日目　経口摂取困難や嘔気などによりフェントステープからフェンタニル注射液へオピオイドローテーション決定し，フェントステープ減量開始する．治験薬以外の内服薬中止.
*20日目　腹部膨満感持続．夕方にてフェントステープ貼付終了.
*21日目　オピオイド全量フェンタニル注射液へ移行．傾眠傾向あり.
*23日目　治験薬内服困難となったため，治験中止指示あり．また，朝より本人の倦怠感，苦痛が強いため鎮静を希望され鎮静開始となった．治験中止時検査実施 (QOL 調査は実施不能).
頻回の嘔吐続いており胃管チューブ挿入.
*24日目　(発現日)
深夜帯より緩徐に心拍低下あり.
05:10 心停止
05:31 死亡確認 (「原疾患 (悪性胸膜中皮腫) の悪化」が発現し，同日死亡．)
死因：原疾患 (悪性胸膜中皮腫) の悪化
治験薬と死亡との因果関係：なし
剖検：なし

[担当医師コメント]
本事象は，本治験の治験薬中止後，後観察期以前に発生した.
*10日目 CT にて腹膜播種と推測するが，*14日前からの二重盲検試験治験薬投与開始の時間的経過から見ても，原疾患の急速な増悪に伴うものであり，治験薬との因果関係はなしと考える.
死亡に至った事から重篤な有害事象となった.
被験者死亡のため，当報告をもって，本有害事象の報告を終了する.

[治験依頼者の見解]
原疾患の自然経過であり，本剤の関与は否定できる．

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1. '+' sign shows that the adverse event did not recover and was not recovering until the day of outcome assessment.
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
* 重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

[出典：添付資料 5.3.5.2-01，Section 14.2.1.2]

表 2.7.6.14-21 重篤な有害事象の詳細

投与期間中発現：

被験者 ID：9BF004 (肝損傷，肺炎)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness/ Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
Naldemedine	9BF004	Male 70 53	**肝損傷** **(liver damage)**	55 5	Severe Serious Not related	Drug withdrawn No Recovering/resolving
			肺炎 **(pneumonia)**	55 3	Severe Serious Not related	Drug withdrawn Yes Recovered/resolved
			慢性骨髄単球性白血病 **(chronic myelomonocytic leukemia)**	67 --- +	Severe Serious Not related	Not applicable Yes Not recovered/not resolved
			気管支炎 (Bronchitis)	45 6	Mild Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovering/resolving
			血中ブドウ糖増加 (elevation of glycemia)	55 9	Moderate Not serious Not related	Not applicable Yes Recovering/resolving
			譫妄 (delirium)	55 9	Moderate Not serious Not related	Not applicable Yes Recovering/resolving
			尿道損傷 (urethral injury)	56 7	Mild Not serious Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved
			肺線維症 (pulmonary fibrosis exacerbation)	56 2	Moderate Not serious Not related	Not applicable Yes Recovering/resolving
			不眠症 (insomnia)	57 --- +	Mild Not serious Not related	Not applicable Yes Not recovered/not resolved
			腎症 (nephropathy)	66 --- +	Moderate Not serious Not related	Not applicable Yes Not recovered/not resolved
			貧血 (Anemia)	69 3	Severe Not serious Not related	Not applicable Yes Recovering/resolving

[病歴] **肝損傷 (liver damage)**
便秘，慢性Ｃ型肝炎，肝機能検査異常，肺の悪性新生物，糖尿病

[病歴] **肺炎 (pneumonia)**
便秘，肺の悪性新生物，特発性肺線維症

[併用薬・併用療法]*
メロキシカム，アムロジピンベシル酸塩，シタグリプチンリン酸塩水和物，メトホルミン塩酸塩，エパルレスタット，ランソプラゾール，タムスロシン塩酸塩，プレガバリン，スルピリド，ピルフェニドン，モルヒネ硫酸塩水和物，酸化マグネシウム，ピコスルファートナトリウム水和物，メシル酸ガレノキサシン水和物，カルボシステイン，アルプロスタジル アルファデクス

[経過]
日付記載なし　オピオイド誘発性便秘症が発症.
*投与開始日（1日目）「オピオイド誘発性便秘症を有するがん患者を対象としたnaldemedine の第3 相臨床試験-継続投与試験-」同意取得．治験薬 (naldemedine 0.2 mg) 服用開始 (*53日目 まで).
*45日目　咳嗽，呼吸苦，発熱出現.
*48日目　改善なく，実施医療機関外来受診.
レントゲン，採血結果により，気道感染と診断．ジェニナック，ムコダイン処方.
*50日目　治験Visit 7 実施．気道感染については，ジェニナック，ムコダイン服用後回復傾向とのことにより転帰確認．夜間，咳嗽気になるため，ジェニナック，ムコダイン継続処方.
呼吸苦の際に使用するオプソ内服液も併せて処方あり.
*53日目　咳嗽，呼吸苦，発熱の発現により，救急外来受診.
意識清明．眼球結膜黄染なし．眼球結膜貧血なし．頭頸部リンパ腫脹なし.
肺音：中枢側を中心に喘鳴聴取し，下肺野優位に捻髪音聴取.
心音：整・心雑音なし，過剰心音なし.
腹部：平坦・軟，圧痛なし．軽度両側下肢浮腫.
採血，採尿，CT，ECG，X-P 検査実施.
全身状態悪化により同日入院．肺炎疑いあり.
モルヒネ注射液 20 mg，フィニバックス0.5g IV，アセリオ静注液 1000 mg/100 mL/V 投与.
*54日目　酸素低下81% (酸素3 L マスク) →酸素アップ (7 L) 88%～90%→酸素 (5 L) 95%.
体温 (37.8→38.0→39.6→38.0→36.0).
ビタメジン静注用 1/V，ソルコーテフ 100 mg，ソルデム 3A 輸液 500 mL/B × 2，モルヒネ注射液 20 mg, フィニバックス 0.5g 1 × 3, アセリオ静注液 1000 mg/100 mL/V, ファモチジン 20 mg/20 mL 投与.
*55日目　(発現日)
酸素 (5 L) 98%→酸素マスク外れにより酸素低下 79%→酸素 (15 L) →酸素 (10 L) 86%→酸素 (8 L) 99%→酸素 (4 L) 92%→→酸素 (5 L) カヌラへ変更 96%.
体温 37.7→36.3.
HR：115，BP：118/60．肺音：中枢側に喘鳴，末梢下肺に捻髪音聴取.
コントミン 1/A, ビタメジン静注用 1/V, ソルデム 3A 輸液 500 mL/B × 2, モルヒネ注射液 20 mg, フィニバックス 0.5 g 1 × 3，アセリオ静注液 1000 mg/100 mL/V，ファモチジン 20 mg/20 mL, ヒューマリン R 注 100 単位/mL 8 単位，ソルメルコート 500 mg/V 投与.
採血実施．AST，ALT，PT 高値確認．(「肝障害」が発現．)
*57日目　採血実施.
*59日目　採血実施．AST，ALT，PT 回復傾向．(「肝障害」が軽快．)

肺炎 (pneumonia)
採血，心電図実施.
(「肺炎」が発現．)
*56日目　酸素 (5 L) 97%→酸素 (3 L) 95%
HR：100，BP：100/60
肺音：喘鳴なし，捻髪音聴取
ビタメジン静注用/V，ソルデム 3A 輸液 500 mL/B × 2，モルヒネ注射液 20 mg，フェニバックス 0.5g 1 × 3，アセリオ静注液 1000 mg/100 mL/V，ファモチジン 20 mg/20 mL，ヒューマリン R 注 100 単位/mL 16 単位，ソルメルコート 500 mg/V 投与.
*57日目　酸素 (3 L) 98%→体動時酸素低下 酸素 (3 L) 90%→酸素 (5 L) 100%→酸素 (2 L) 94%
HR：80，BP：100/50
肺音：中枢側に喘鳴，末梢下肺に捻髪音聴取
咳嗽，呼吸苦，発熱改善.
体温 36.2
採血，X-P 検査実施.
セレネース 1/2A，ビタメジン静注用/V，ソルデム 3A 輸液 500 mL/B × 2，モルヒネ注射液 20 mg，フェニバックス 0.5g 1 × 3，アセリオ静注液 1000 mg/100 mL/V，ファモチジン 20 mg/20 mL，ヒューマリン R 注 100 単位/mL 16 単位，ソルメルコート 500 mg/V 投与.
「肺炎」が回復.

[担当医師コメント]
肝損傷 (liver damage)
治験薬服用後からの身体変化はなく，治験薬服用終了後の事象であるため，今回の肝障害と治験薬との因果関

係は無しと判断する．

肺炎 (pneumonia)
*45日目から咳嗽，呼吸苦，発熱を認め，回復悪化を繰り返していた．以前から指導をしていたタバコの使用も継続しており，肺がん，肺線維症もあるため，全身状態悪化により肺炎を引き起こしたと考えられる．肺炎については*55日目付けのCT 読影結果にて判断．治験薬服用後からの身体変化はなく，今回の肺炎と治験薬との因果関係は無しと判断する．

[治験依頼者の見解]
肝損傷 (liver damage)
肺炎に伴う全身状態の悪化および抗生剤を含めた多種の薬剤の影響が考えられることから，本事象への治験薬関与の reasonable possibility は否定される．

肺炎 (pneumonia)
原症，合併症，喫煙習慣により説明可能な偶発症であり，本治験薬の関与は否定される

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1. '+' sign shows that the adverse event did not recover and was not recovering until the day of outcome assessment.
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
* 重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

[出典：添付資料 5.3.5.2-01，Section 14.2.2.1]

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：9GJ002 (肺炎)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness/ Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
Naldemedine	9GJ002	Female 51 84	**肺炎 (pneumoniae)**	73 17	Severe Serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
			下痢 (Diarrhea)	76 5	Mild Not serious Possibly related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
			下痢 (Diarrhea)	81 4	Mild Not serious Possibly related	Dose not changed No Recovered/resolved

[病歴]
便秘，形質細胞性骨髄腫，化学療法

[併用薬・併用療法]*
オメプラゾール，フェブキソスタット，フルコナゾール，プレガバリン，オキシコドン塩酸塩水和物，ウルソデオキシコール酸，スルファメトキサゾール・トリメトプリム，バラシクロビル塩酸塩，レノグラスチム (遺伝子組換え)，ミルタザピン，メトクロプラミド，フェンタニルクエン酸塩，酸化マグネシウム，アセトアミノフェン，塩酸メトクロプラミド，タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム，アルベカシン硫酸塩，乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン，ドリペネム水和物

[経過]
日付記載なし　オピオイド誘発性便秘症が発症.
*投与開始日（1日目）本治験同意取得 (先行試験より移行)，オピオイド誘発性便秘症を有するがん患者を対象とした naldemedine の第3 相臨床試験-継続投与試験-治験薬 (naldemedine 0.2 mg) を服用開始 (*84日目まで).
*64日目　自家末梢血幹細胞移植のため，自己末梢血幹細胞採取目的で入院.
*65日目　エンドキサン注投与開始 (*65～*66日目 の2 日間投与).
*67日目　ノイトロジン注投与開始.
*73日目　(発現日)
38.6℃の発熱，白血球数 200 /μL，CRP 3.65 mg/dL，尿検査異常なし，胸部レントゲン上，新たな浸潤影なし．(「肺炎」が発現．)
マキシピーム注射用 4 g/day 投与開始．アセトアミノフェン末頓用にて投与開始．持続痛増大のため緩和ケア診察，フェントステープ 4 mg/day 増量.
*74日目　発熱持続．白血球数 200 /μL，CRP 16.91 mg/dL.
*75日目　発熱持続．白血球数 1100 /μL，CRP 20.10 mg/dL.
マキシピーム無効と判断し投与終了，ゾシン静注用 13.5 g/day・ハベカシン注射液 200 mg/day投与開始．低グロブリン血症 (IgG 445 mg/dL) に対し献血グロベニンI 静注用5.0 g/day 投与
*76日目　発熱持続．白血球数 5800 /μL，CRP 21.38 mg/dL.
*71日目実施の培養からESBL 産生E.coli を検出.
ゾシン静注・ハベカシン200 注投与終了，フィニバックス点滴注 1.5 g/day 投与開始.
胸部レントゲンで左肺浸潤影を認め，CT にて精査実施.
CT にて，左肺舌区から下葉にかけてスリガラス影・浸潤影が出現.
左下葉肺炎あり，重篤な有害事象と判断.
献血グロベニン I 静注用 5.0 g/day 投与．アセトアミノフェン末定時投与に変更.
*77日目　発熱持続．白血球数 10800 /μL，CRP 19.96 mg/dL．自己末梢血幹細胞採取実施.
赤血球液-LR2 単位輸血．ノイトロジン注投与終了.
*78日目　体温37℃前後，白血球数 15000 /μL，CRP 13.51 mg/dL．アセトアミノフェン末投与終了.
*80日目　体温36℃台，白血球数 6000 /μL，CRP 5.71 mg/dL.
*87日目　胸部レントゲンで，左下肺浸潤影透過性改善.
*88日目　フィニバックス点滴注 1.5 g/day 投与終了.
*89日目　解熱・症状・画像所見の改善が得られたため，本日退院．(「肺炎」が回復．)

[担当医師コメント] 抗がん剤治療に伴う血球減少時に併発した感染症 (肺炎) であることが明らかであり, 治験薬投与で血球減少は認められないことから因果関係は否定できると判断した.
[治験依頼者の見解] 事象発現約 10 日前にエンドキサンの大量投与が行われ，発現後各種抗生剤と共にグロベニン I 投与により治療されている．抗がん剤治療に伴う血球減少時に併発した感染症であることが明らかと報告されており，薬効薬理上も本治験薬の関与は否定される.

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
* 重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

[出典：添付資料 5.3.5.2-01，Section 14.2.2.1]

被験者 ID：9MA002 (発熱性好中球減少症)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness/ Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
Naldemedine	9MA002	Female 68 85	**発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia)**	3 5	Severe Serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
			放射線皮膚損傷 (Dermatitis radiation)	50 --- +	Moderate Not serious Not related	Dose not changed Yes Not recovered/not resolved
			胸部不快感 (discomfort in chest)	106 --- +	Mild Not serious Not related	Not applicable No Not recovered/not resolved

[病歴]
便秘，乳癌，貧血，浮腫，高血圧

[併用薬・併用療法]*
オキシコドン塩酸塩水和物，パンテチン，酸化マグネシウム，センノシド，ピコスルファートナトリウム水和物，クエン酸第一鉄ナトリウム，ランソプラゾール，ロキソプロフェンナトリウム水和物，レバミピド，フロセミド，メトロニダゾール，スルファジアジン，白色ワセリン，ヨウ素，塩化亜鉛，ドセタキセル水和物

[経過]
日付記載なし　オピオイド誘発性便秘症が発症.
*29日前　二重盲検治験同意取得，スクリーニング期開始.
*14日前　二重盲検治療期にて治験薬服薬開始.
*8日前　化学療法実施 (パージェタ+ハーセプチン+ワンタキソテール サイクル5).
*投与開始日（1日前）「オピオイド誘発性便秘症を有するがん患者を対象としたnaldemedine の第3 相臨床試験-継続投与試験-」へ移行，治験薬naldemedine 0.2 mg/日投与開始 (*85日目 まで).
WBC：1010，好中球数：300，Hb：7.4
輸血実施にて帰宅.
*3日目　(発現日)
咳嗽，発熱 (KT 40℃以上) 認め外来受診，倦怠感強く入院となる.
WBC：1200，好中球数：430，Hb：9.9
抗生剤，G-CSF 投与開始.
ボルタレン SP 使用にて 36.8℃へ解熱以後発熱なし.
(「発熱性好中球減少症」が発現．)
*7日目　WBC：12800，好中球数：10390，Hb：9.3
軽快にて退院となる.
(「発熱性好中球減少症」が回復．)

[担当医師コメント]
本事象は化学療法に伴い生じたものであり，治験薬との因果関係はなしと考える.

[治験依頼者の見解]
事象発現 8 日前に投与された抗癌剤による好中球減少とそれに伴う感染による発熱と考えられ，本治験薬との因果関係はないと判断する.

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1. '+' sign shows that the adverse event did not recover and was not recovering until the day of outcome assessment.
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
* 重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

[出典：添付資料 5.3.5.2-01，Section 14.2.2.1]

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：9MA009 (貧血)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness/ Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
Naldemedine	9MA009	Male 64 84	**貧血** **(Aggravation of anemia)**	29 3	Severe Serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
			嘔吐 (vomiting)	4 1	Mild Not serious Not related	Dose not changed No Recovered/resolved
			嘔吐 (vomiting)	18 3	Mild Not serious Not related	Dose not changed No Recovered/resolved
			嘔吐 (vomiting)	43 1	Mild Not serious Not related	Dose not changed No Recovered/resolved

[病歴]
便秘，肺の悪性新生物，関節リウマチ，高血圧，慢性閉塞性肺疾患，貧血

[併用薬・併用療法]*
フェンタニルクエン酸塩，酸化マグネシウム，センノシド，ランソプラゾール，ロキソプロフェンナトリウム水和物，レバミピド，メトクロプラミド，カルボプラチン，パクリタキセル(アルブミン懸濁型)

[経過]
日付記載なし　オピオイド誘発性便秘症が発症.
*35日前　二重盲検治験同意取得，スクリーニング期開始.
*14日前　二重盲検治療期にて治験服薬開始.
*投与開始日（1日目）オピオイド誘発性便秘症を有するがん患者を対象としたnaldemedine の第3 相臨床試験-継続投与試験-治験薬 (naldemedine 0.2 mg) へ移行，服用開始 (投与中).
*15日目　化学療法4 コース目開始 (CBDCA+Abraxane).
*29日目　(発現日)
Abraxane#4- (3) 目的で来院，採血結果，RBC 262 万 /μL，Hb 7.0 g/dL と低値であり，自覚症状認めたため，輸血実施について検討され，翌日入院予定とし帰宅される．(「貧血の悪化」が発現．)
*30日目　入院にて輸血実施 (赤血濃厚液-LR2 単位).
*31日目　採血実施，RBC 262 万/μL，Hb 10.0 g/dL，輸血実施 (赤血濃厚液-LR2 単位). (「貧血の悪化」が回復．)
*34日目　軽快退院となる.

[担当医師コメント]
本事象は化学療法に伴い生じたものであり，治験薬との因果関係はなしと考える.

[治験依頼者の見解]
赤血球系に限らず，汎血球減少がみられており，化学療法剤による骨髄抑制の一所見と考えられ，本治験薬の関与は否定される.

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
* 重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

[出典：添付資料 5.3.5.2-01，Section 14.2.2.1]

被験者 ID：9ME003 (肺炎球菌性肺炎)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness/ Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
Naldemedine	9ME003	Male 64 84	**肺炎球菌性肺炎 (pneumococcal pneumonia)**	20 31	Severe Serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
			下気道の炎症 (Lower respiratory tract inflammatory)	91 16	Severe Serious Not related	Not applicable Yes Recovering/resolving
			尿閉 (urinary retention)	27 2	Mild Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
			舌苔 (Tongue coated)	30 15	Mild Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
			帯状疱疹 (Herpes Zoster)	38 13	Mild Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
			細菌性気管炎 (bacterial tracheitis)	57 50	Moderate Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovering/resolving
			悪心 (nausea)	59 8	Mild Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
			嘔吐 (vomiting)	59 4	Mild Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
			食欲減退 (Appetite impaired)	59 8	Mild Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
			紫斑 (purpura of right forearm)	85 6	Mild Not serious Not related	Not applicable No Recovered/resolved
			食欲減退 (Appetite impaired)	90 17	Mild Not serious Not related	Not applicable Yes Recovering/resolving
			発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia)	91 4	Moderate Not serious Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved
			排尿困難 (Urination impaired)	91 16	Mild Not serious Not related	Not applicable Yes Recovering/resolving
			浮腫 (Edema)	92 5	Mild Not serious Not related	Not applicable No Recovered/resolved
			譫妄 (delirium)	93 14	Mild Not serious Not related	Not applicable No Recovering/resolving
			低リン酸血症 (hypophosphatemia)	94 3	Severe Not serious Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved
[病歴] 便秘，肺の悪性新生物，不眠症，うつ病，胃食道逆流性疾患，肺気腫						

[併用薬・併用療法]* オキシコドン塩酸塩水和物，酸化マグネシウム，ベタメタゾン，エソメプラゾールマグネシウム水和物，デュロキセチン塩酸塩，リルマザホン塩酸塩水和物，ロキソプロフェンナトリウム水和物，ドンペリドン，ヘパリン類似物質，ゾレドロン酸水和物
[経過] 日付記載なし　オピオイド誘発性便秘症が発症. *30日前　Naldemedine 二重盲検並行群間比較試験同意取得. *16日前　Naldemedine 二重盲検並行群間比較試験本登録 (naldemedine 0.2 mg/日又はプラセボを服用開始). *投与開始日（1日目）「オピオイド誘発性便秘症を有するがん患者を対象としたnaldemedine の第3 相臨床試験-継続投与試験-」本登録 (naldemedine 0.2 mg/日を服用開始). *14日目　化学療法施行 (TC 療法4 コース目). *20日目　(発現日) 発熱，食欲不振，濃性痰が発現 (被験者より聴取).（「肺炎球菌性肺炎」が発現．） *27日目　Visit 6 の受診時に肺炎球菌性肺炎と診断され，入院となる. *44日目　抗生物質・補液・酸素療法などの治療後，症状軽快し退院となる. *50日目　Visit 7 の受診時に状態安定を確認し回復とする.（「肺炎球菌性肺炎」は回復．）
[担当医師コメント] *20日目より発現している発熱，食欲不振，濃性痰については肺炎球菌性肺炎の付随症状と考えられるため，発現日を*20日目とする. 原疾患及び化学療法に起因する事象であると考えられることから，治験薬との因果関係なしと判断する. 治験薬との因果関係はなしと考えられ，治験薬服用は可能であることから，本治験は継続する.
[治験依頼者の見解] 肺炎球菌による感染性肺炎と確定診断されており，偶発症と考えられることから本剤の関与は否定される.

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
*　重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

[出典：添付資料 5.3.5.2-01，Section 14.2.2.1]

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：9NA001 (細菌性肺炎)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness/ Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
Naldemedine	9NA001	Male 80 85	**細菌性肺炎 (pneumonia bacterial aggravated)**	3 14	Severe Serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
			細菌性肺炎 (pneumonia bacterial)	71 8	Severe Serious Not related	Dose not changed Yes Recovering/resolving
			細菌性肺炎 (Pneumonia bacterial)	98 8	Severe Serious Not related	Not applicable Yes Recovering/resolving
			末梢性浮腫 (Leg edema)	31 13	Moderate Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovering/resolving
			高カリウム血症 (Hyperkalemia)	71 5	Moderate Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved

[病歴]
便秘，肺の悪性新生物

[併用薬・併用療法]*
細菌性肺炎 (pneumonia bacterial aggravated) *3日目 発現に関する記載
セトアミノフェン，ベタメタゾン，ラベプラゾールナトリウム，アトルバスタチンカルシウム水和物，クエチアピンフマル酸塩，クロピドグレル硫酸塩，フェブキソスタット，アルプラゾラム，フロセミド，スピロノラクトン，酸化マグネシウム，オキシコドン塩酸塩水和物，ジメチルイソプロピルアズレン，セフトリアキソンナトリウム水和物

細菌性肺炎 (pneumonia bacterial aggravated) *71日目 発現に関する記載
アセトアミノフェン，ベタメタゾン，ラベプラゾールナトリウム，クエチアピンフマル酸塩，アルプラゾラム，フロセミド，酸化マグネシウム，オキシコドン塩酸塩水和物，ジメチルイソプロピルアズレン，セフトリアキソンナトリウム水和物，開始液(1)，大腸菌死菌・ヒドロコルチゾン

[経過]
細菌性肺炎 (pneumonia bacterial aggravated) *3日目発現に関する記載
日付記載なし　オピオイド誘発性便秘症が発症.
*14日前　「オピオイド誘発性便秘症を有するがん患者を対象とした naldemedine の第 3 相臨床試験-二重盲検並行群間比較試験-」の治療期開始.
プラセボ又は naldemedine 0.2 mg 初回服薬開始.
*投与開始日（1日目）「オピオイド誘発性便秘症を有するがん患者を対象としたnaldemedine の第3 相臨床試験-継続投与試験-」の治験薬naldemedine 0.2 mg/日を投与開始 (*85日目まで).
来院時の CT にて肺炎発覚．CRP 20.95 上昇にて，本日より 3 日間セフトリアキソン静注 1g，生食 100 mL 点滴指示．KT 37.2 度．呼吸苦あり.
*2日目　点滴のために外来受診，KT 37.4 度．著明な熱発もなく同じ状態.
*3日目　(発現日)
9:00 に点滴のために来院．点滴実施中に 39 度台の熱発認め入院．スルバクタム・アンピシリン静注 1.5g，生食 100 mL (8 時間毎) 開始．CRP 18.16．入院後 KT 37.6 度に下降す．(「細菌性肺炎の悪化」が発現．)
*4日目　スルバクタム・アンピシリン静注 1.5g，生食 100 mL (8 時間毎) 継続，熱発なし.
*5日目　朝，KT 38 度の熱発あり，CRP 21.09 改善なく，本日夕より抗生剤をフィニバックス点滴静注用 0.25g，生食 100 mL に変更し，抗菌剤，ファンガード点滴用 50 mg 生食 100 mL を追加.
*6日目　胸部X-P 上，肺炎進行認めず．37 度台の微熱は時折認める．同治療継続.
*8日目　K 高値のためアルダクトン中止．総コレステロール値が正常下限に近いためアトルバスタチン中止.
*9日目　*8日目 の炎症関連の検査データ変わらず，ファンガード 100 mg/日に増量．フィニバックスは継続.

＊新薬承認情報提供時に置き換え

*16日目	*15日目X-P 上，肺炎所見が改善傾向であり，データと症状に悪化認めず，本日退院．(「細菌性肺炎の悪化」は回復．)
細菌性肺炎 (pneumonia bacterial aggravated) *71日目 発現に関する記載	
*1806日前	肺癌が発症.
日付記載なし	オピオイド誘発性便秘症が発症.
*投与開始日（1日目）	オピオイド誘発性便秘症を有するがん患者を対象としたnaldemedine の第3 相臨床試験-継続投与試験-の治験薬naldemedine 投与開始 (*85日目まで).
*71日目	(発現日) 眠気と呼吸苦にて来院．採血にて CRP 23.41，WBC 11610 と炎症反応高値. 前回の入院時と同様の経過にて肺炎と診断し，入院の運びとなる. 精査のため血液培養実施. ゾシン 4.5 g (12 時間毎) 開始. (「細菌性肺炎」が発現．)
*72日目	胸部CT 撮影.
*75日目	採血にてCRP 7.8，WBC 9240 と炎症反応改善傾向．(「細菌性肺炎」が軽快．)
*77日目	採血にてCRP 11.91，WBC 9840，炎症反応上昇認めるが，自覚症状悪化認めず.
*78日目	昨日同様，自覚症状に増悪なく，本日退院となる.
[担当医師コメント] **細菌性肺炎 (pneumonia bacterial aggravated) *3日目 発現に関する記載** [受領 3，4] 高齢であり，また，原疾患の影響により免疫力低下をきたし，細菌性肺炎が悪化したため治験薬との因果関係は否定できる. [受領 2] 臨床症状及び CT 画像上，薬剤性もしくは間質性肺炎でなく細菌性肺炎と診断．偶発的な細菌感染による事象であるため，因果関係は否定できる. [受領 1] 治験薬と有害事象との因果関係は否定できる. **細菌性肺炎 (pneumonia bacterial aggravated) *71日目発現に関する記載** [受領 3，4] 高齢であり，また，原疾患の影響により，免疫力低下を来し，細菌性肺炎を再燃したため，治験薬との因果関係は否定できる. [受領 2] 臨床症状及び CT 画像上，細菌性肺炎と診断した．ゾシン投与にて炎症反応改善傾向．これにより薬剤との因果関係は否定できる. [受領 1] 有害事象と治験薬との因果関係は否定できる.	
[治験依頼者の見解] **細菌性肺炎 (pneumonia bacterial aggravated) *3日目 発現に関する記載** 原因が細菌性であり，高齢者肺がんで免疫力低下していることから，治験責任医師の関連なしの判断に同意する. **細菌性肺炎 (pneumonia bacterial aggravated) *71日目 発現に関する記載** 診断，経過より原疾患に合併した偶発症と考えられ，本治験薬との因果は否定される.	

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
* 重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

[出典：添付資料 5.3.5.2-01，Section 14.2.2.1]

被験者 ID：9RA015 (深部静脈血栓症，鼻出血)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness/ Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
Naldemedine	9RA015	Female 54 84	**深部静脈血栓症 (worsening of deep vein thrombosis)**	17 13	Severe Serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
			鼻出血 (Epistaxis)	54 53	Severe Serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
			浮腫 (worsening of edema)	15 15	Severe Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
			浮腫 (worsening of edema)	36 --- +	Moderate Not serious Not related	Dose not changed Yes Not recovered/not resolved

[病歴]
便秘，肺の悪性新生物，末梢性浮腫，深部静脈血栓症

[併用薬・併用療法]*
深部静脈血栓症 (worsening of deep vein thrombosis)
ペメトレキセドナトリウム水和物，ベバシズマブ (遺伝子組換え)，ポラプレジンク，ルビプロストン，酸化マグネシウム，センノシド，モルヒネ塩酸塩水和物，トラセミド，スピロノラクトン，フェンタニルクエン酸塩，ワルファリンカリウム，ラベプラゾールナトリウム，プレガバリン，メロキシカム，ベタメタゾン，ナプロキセン，ロラゼパム，ブロチゾラム，レチノール・カルシフェロール配合剤，ヘパリン類似物質，沈降炭酸 Ca・コレカルシフェロール・炭マグネシウム，フルオシノニド，レボフロキサシン水和物，ピコスルファートナトリウム水和物，炭酸水素 Na・無水リン酸二水素 Na

鼻出血 (Epistaxis)
上述に加え，クロチアゼパム，アズレンスルホン酸ナトリウム水和物，クロタミトン

[経過]
深部静脈血栓症 (worsening of deep vein thrombosis)
*35日前　二重盲検並行群間比較試験同意取得.
*14日前　二重盲検並行群間比較試験治験薬投与開始.
*7日前　左下肢の浮腫が増強しているためラシックスを追加する.
*投与開始日（1日目）二重盲検並行群間比較試験終了.「オピオイド誘発性便秘症を有するがん患者を対象としたnaldemedine の第 3 相臨床試験-継続投与試験-」同意取得，継続投与試験治験薬投与開始.
左足の浮腫やや増強.
*15日目　左足の浮腫増強．蜂窩織炎疑いでユナシン点滴し，クラビットを処方する.
*17日目　(発現日)
下肢浮腫，痛みが増強していると電話連絡あり．A 院の ER を受診．感染症，炎症症状の所見なく，D ダイマーの上昇も認めず，エコーで明らかな DVT 認めず．歩行可能であり緊急性はないと判断される.
(「左下肢静脈血栓症の悪化」が発現．)
*22日目　左足の浮腫，痛みが増強．CT，下肢エコーを実施．左膝窩静脈に血栓を認める．ウロキナーゼ 24 万単位投与.
*23日目　連日ウロキナーゼ投与のため入院となる.
*28日目　本日までウロキナーゼ24 万単位点滴継続.
*29日目　症状回復にて退院．(「左下肢静脈血栓症の悪化」は回復．)

鼻出血 (Epistaxis)
日付記載なし　オピオイド誘発性便秘症が発症.
*投与開始日（1日目）「オピオイド誘発性便秘症を有するがん患者を対象としたnaldemedine の第3 相臨床試験-継続投与試験-」治験薬naldemedine 0.2 mg/日投与開始 (*84日目まで).
*54日目　(発現日)

＊新薬承認情報提供時に置き換え

「鼻出血」が発現. *94日目　15:30 頃，鼻出血と体幹のふらつきあり．出血が持続するため，救急要請．A 院受診．右鼻腔より出血あり．アズノールタンポン 5 本挿入し，圧迫止血．元々貧血傾向にあり，中等量の出血を認めたことから，輸血も考慮し入院にて経過観察することとなる． Hb 6.2g/dL．アドナ，トランサミン，ソルデム 3A 点滴. *95日目　淡々血性の鼻出血が少量あり． アドナ，トランサミン，ソルデム3A 点滴. *96日目　少量の出血あり．Hb 4.7 g/dL まで低下し，輸血2 単位実施. *97日目　輸血2 単位実施．Hb 9.2 g/dL まで回復. *99日目　タンポン5 本抜去後，3 本再留置し，退院. *106日目　当院にてタンポン3 本抜去．鼻出血なし. (「鼻出血」が回復．)
[担当医師コメント] **深部静脈血栓症 (worsening of deep vein thrombosis)** 合併症として下肢静脈血栓，下肢浮腫を認めていたが，化学療法 (アリムタ，アバスチン) 後に下肢浮腫，痛みの悪化を認めた．アバスチンの副作用による血栓のための下肢静脈血栓症の悪化と考えられるため，治験薬との因果関係はない. 発現日は左下肢浮腫の悪化を認め，A 院のER を受診した*17日目 とする. **鼻出血 (Epistaxis)** 元々アバスチン使用による鼻出血が発生しており，また，深部静脈血栓症に対してワーファリンを使用しており，止血しにくい状況にあった被験者である．治験薬の服薬は*84日目 で終了し，治験薬服薬終了10 日後に発生していることから，治験薬との因果関係はないと考える.
[治験依頼者の見解] **深部静脈血栓症 (worsening of deep vein thrombosis)** 原疾患，投与前から下肢静脈血栓症を有していたこと，アバスチンが継続されていることから説明できるもので，本剤との関与は否定される. **鼻出血 (Epistaxis)** 本治験薬投与前にも発現した事象であり, 合併症に対するワーファリンを使用されている (コメント欄より) ことより，本治験薬の関与は否定される.

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1. '+' sign shows that the adverse event did not recover and was not recovering until the day of outcome assessment.
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
* 重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

[出典：添付資料 5.3.5.2-01，Section 14.2.2.1]

被験者 ID：9RA021 (四肢静脈血栓症，食欲減退，感染，譫妄)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness/ Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
Naldemedine	9RA021	Male 64 71	**四肢静脈血栓症 (worsening of venous thrombosis of the leg)**	32 29	Severe Serious Not related	Dose not changed Yes Recovering/resolving
			食欲減退 (worsening of anorexia)	64 --- +	Severe Serious Not related	Drug withdrawn Yes Not recovered/not resolved
			感染 (Infection)	67 8	Severe Serious Not related	Drug withdrawn Yes Recovered/resolved
			譫妄 (Delirium)	69 6	Severe Serious Not related	Drug withdrawn Yes Recovered/resolved
			髄膜転移 (worsening of carcinomatous meningitis)	94 1 +	Severe Serious Not related	Not applicable No Fatal
			背部痛 (Back pain)	15 --- +	Severe Not serious Not related	Dose not changed Yes Not recovered/not resolved
			慢性腎不全 (worsening of renal failure chronic)	43 47	Severe Not serious Not related	Dose not changed No Recovered/resolved
			鼻出血 (Epistaxis)	49 10	Mild Not serious Not related	Dose not changed No Recovered/resolved
			皮膚乾燥 (Dry skin)	50 --- +	Moderate Not serious Not related	Dose not changed Yes Not recovered/not resolved
			注射部位出血 (Injection site hemorrhage)	53 11	Mild Not serious Not related	Dose not changed No Recovered/resolved
			脱水 (Dehydration)	67 --- +	Moderate Not serious Not related	Dose not changed Yes Not recovered/not resolved
			貧血 (worsening of anemia)	68 4	Severe Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
			筋痙縮 (hand twitching)	68 --- +	Mild Not serious Not related	Dose not changed Yes Not recovered/not resolved

[病歴]
四肢静脈血栓症 (worsening of venous thrombosis of the leg)
便秘，アルコール不耐性，肺腺癌，癌疼痛，慢性腎不全，悪心，浮腫，貧血，背部痛，食欲減退，四肢静脈血栓症

食欲減退 (worsening of anorexia) 感染 (Infection) 譫妄 (Delirium)
便秘，アルコール不耐性，肺腺癌，癌疼痛，慢性腎不全，悪心，浮腫，貧血，背部痛，食欲減退，四肢静脈血栓症，輸血

[併用薬・併用療法]*
四肢静脈血栓症 (worsening of venous thrombosis of the leg)
ヒドロコルチゾン，フェンタニルクエン酸塩，酸化マグネシウム，アセトアミノフェン，ランソプラゾール，フェンタニルクエン酸塩，モサプリドクエン酸塩水和物，ケトプロフェン，アミノ酸・糖・電解質・ビタミン (4),

食欲減退 (worsening of anorexia) 感染 (Infection) 譫妄 (Delirium)
上述に加え，フロセミドスピロノラクトン，メコバラミン，エドキサバントシル酸塩水和物，エソメプラゾールマグネシウム水和物，アセトアミノフェン，アミノ酸・糖・電解質・ビタミン (3)，塩酸メトクロプラミド，リン酸チアミンジスルフィド・B6・B12，10%塩化ナトリウム，ダイズ油，リン酸チアミンジスルフィド・B6・B12，維持液 (ブドウ糖加) (2)，ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム，デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム，クロルフェニラミンマレイン酸塩，ファモチジン，パクリタキセル，レボフロキサシン水和物，塩化ナトリウム，液体ムヒアルファ EX

[経過]
四肢静脈血栓症 (worsening of venous thrombosis of the leg)
日付記載なし　オピオイド誘発性便秘症が発症.
*投与開始日（1日目）「オピオイド誘発性便秘症を有するがん患者を対象としたnaldemedine の第3 相臨床試験-継続投与試験-」治験薬naldemedine 投与開始 (*81日目 まで).
*32日目　(発現日)
D ダイマー24.7 μg/mL に上昇の所見あり．下肢静脈超音波検査実施し，右総大腿静脈～外腸骨静脈に血栓を認めた．ヘパリンの連日投与が必要と判断し，入院.
ヘパリン点滴静注投与及びヘパリン皮下注射 20000 μg/day で投与開始.
(「Worsening of venous thrombosis of the leg」が発現．)
*33日目　ウロキナーゼ注投与 (*35日目 まで).
*36日目　下肢静脈超音波検査にて，依然 DVT あり．回復が見込めず，本事象に対する入院による治療は不要と判断するが，化学療法を予定しているため入院継続．アブラキサン・アバスチンのレジメン開始.
*40日目　抗癌剤投与によるものと考えられる下肢及び陰茎の浮腫あり．ラシックス投与.
*43日目　下肢浮腫続くため，アルダクトン追加処方．Cre 値上昇も見られるため，アミグランド輸液，ビタメジン注，ビタシミン注，ラシックス注の補液の点滴開始.
*50日目　APTT 41.8 秒であるため，ヘパリン皮下注射を30000 μg/day に増量.
*53日目　ヘパリン皮下注射に伴う止血困難がみられるため，ヘパリン皮下注射は*54日目朝で中止し，リクシアナの経口投与に変更.
*57日目　パクリタキセル・ベバシズマブのレジメン1 コース目day 1 のパクリタキセル・ベバシズマブ投与.
*60日目　退院．下肢静脈血栓症の悪化は入院が必要なレベルではないことから軽快したものと判断した.
(「Worsening of venous thrombosis of the leg」が軽快．)
*94日目　死亡.
死因：worsening of carcinomatous meningitis
本剤と死亡との因果関係：なし
剖検：未記載

食欲減退 (worsening of anorexia) 感染 (Infection) 譫妄 (Delirium)
日付記載なし　オピオイド誘発性便秘症が発症.
*投与開始日（1日目）オピオイド誘発性便秘症を有するがん患者を対象としたnaldemedine の第3 相臨床試験-継続投与試験-治験薬naldemedine 0.2 mg/日投与開始.
*57日目　パクリタキセル・ベバシズマブのレジメン1 コース目day 1 のパクリタキセル・ベバシズマブ投与.
*60日目　退院．下肢静脈血栓症の悪化は入院が必要なレベルではないことから軽快したものと判断した.
*63日目　1 コース目day 8 のパクリタキセル投与目的で入院．入院時より食欲不振の症状あり.
T：36.9℃，BP：92/50，P：90 回/分.
*64日目　(発現日)
1 コース目 day 8 のパクリタキセル投与．被験者より食欲不振のため栄養剤の点滴の希望あり，アミグランド輸液，プリンペラン注，ビタメジン注投与.

＊新薬承認情報提供時に置き換え

T：37.4℃，BP：102/68，P：101 回/分.
(「Worsening of Anorexia」が発現．)

*65日目　倦怠感あり．アミグランド輸液，プリンペラン注，ビタメジン注投与.
T：36.7℃，BP：90/58，P：88 回/分.

*66日目　倦怠感持続．アミグランド輸液，プリンペラン注，ビタメジン注，イントラリピッド輸液投与.
T：37.1℃，BP：98/56，P：96 回/分.

*67日目　(発現日)
倦怠感増強し，呼吸苦あり．頻脈もみられた．CRP：9.9 mg/dL．感染，脱水，低ナトリウム血症が疑われ，アミグランド輸液，プリンペラン注，ビタメジン注，10%塩化ナトリウム，イントラリピッド輸液，クラビット点滴静注，フィジオ 35 輸液，塩化 Na 補正液投与.
T：37.6℃，BP：78/46，P：120 回/分.
(「Infection」が発現．)

*68日目　倦怠感及び食欲不振継続．CRP：21.8 mg/dL．アミグランド輸液，プリンペラン注，ビタメジン注，10%塩化ナトリウム，イントラリピツド輸液投与.
また，Hb：6.5 g/dL で貧血もみられ，輸血 2 単位実施.
T：36.8℃，BP：88/48，P：80 回/分.

*69日目　(発現日)
「布団の上にほこりが見える.」などの不明言動や，同じことを繰り返す行動がみられる．アミグランド輸液，10%塩化ナトリウム，ビタシミン注射液，イントラリピッド輸液，フィジオ 35 輸液，ビタメジン注，10%塩化ナトリウム投与.
T：37.5℃，BP：90/52，P：100 回/分.
(「Delirium」が発現．)

*70日目　昨日より，過度な掻痒感，手足の疼痛，幻視 (ほこり，雨漏り)などの訴えが目立つようになったと妻より申し出あり．会話は何とか成立しているが，突然うつむいていたり，落ち着きがない．せん妄が疑われるため，リスパダール内服開始.
アミグランド輸液，10%塩化ナトリウム，ビタシミン注射液，イントラリピッド輸液，クラビット点滴静注，フィジオ 35 輸液，ビタメジン注，10%塩化ナトリウム投与.
T：37.2℃，BP：94/52，P：90 回/分.

*71日目　ほこりが動いて見えるといった幻視や，水の漏れる音がするといった幻聴あり．これらの症状は，*70日目 の晩より特に症状強く出ている．全身状態不良のため，治験中止となる.
オピオイドはフェントステープ 4 mg からフェンタニル注射製剤 0.5 mL/h に変更・減量する.
T：37.5℃，BP：90/52，P：100 回/分．CRP：17.8 mg/dL に低下傾向.

*74日目　時折，不明言動みられるものの，会話は成立．*73日目 以前と比較すると改善傾向であるため，フェンタニル注射製剤からフェントステープに変更．感染について，炎症所見の改善がみられたため，抗生剤は投与中止し，軽快と判断した．せん妄について，以前と同様の意識レベルに回復 したことから，「回復」と判断した．(「Infection」，「Delirium」が回復．)
T：36.8℃，BP：108/58，P：88 回/分.

日付記載なし　「Wosening of Anorexia」は未回復.

*94日目　死亡.
死因：worsening of carcinomatous meningitis
治験薬と死亡との因果関係：なし
剖検：未記載

[担当医師コメント]
四肢静脈血栓症 (worsening of venous thrombosis of the leg)
*129日前 の超音波検査にて，下肢静脈に比較的器質化した血栓ありとの検査結果であった．今回の事象は原疾患の急激な悪化に伴い，以前から存在した血栓が増悪したと考えられる．以上のことより，治験薬との因果関係はないと判断した

食欲減退 (worsening of anorexia) 感染 (Infection) 譫妄 (Delirium)
食欲不振は二重盲検試験へ参加する時点で既に合併しており，化学療法や感染に伴い増強したと考えられ，治験薬との因果関係は否定できると考える．また，継続投与試験の治験薬の投与開始から約 10 週間経過しており，これまでせん妄や感染といった症状はみられず，治験薬が原因でせん妄や感染が起こるとは薬理作用的にも考えにくいため，せん妄と感染についても治験薬との因果関係は否定できると考える.

[治験依頼者の見解]
四肢静脈血栓症 (worsening of venous thrombosis of the leg)
本剤投与前より下肢静脈血栓と D ダイマー高値を認めており，事象はその自然経過と考えられ，本治験薬の

reasonable causality は認められないと考える.

食欲減退 (worsening of anorexia) 感染 (Infection) 譫妄 (Delirium)
消化器関連の有害事象は本治験薬の報告に認められるが，食欲不振は「二重盲検試験へ参加する時点ですでに合併している」とあり，その「悪化」の事象は発現前に投与された化学療法剤の影響が強いと考えられ，本治験薬の関与は考えにくい．Infection は化学療法剤による易感染性惹起と考えられ，薬理学的にも関与は否定的. Delirium は感染にともなう発熱，脱水，低ナトリウム血症，血圧低下，貧血からの影響と考えられ，薬理学的にも本治験薬の関与は否定的である.

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1. '+' sign shows that the adverse event did not recover and was not recovering until the day of outcome assessment.
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
* 重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

[出典：添付資料 5.3.5.2-01，Section 14.2.2.1]

被験者 ID：9LE001 (心不全)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness / Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
Placebo	9LE001	Female 82 84	**心不全** **(heart failure)**	52 23	Severe Serious Not related	Dose not changed Yes Recovering/resolving
			貧血 (anemia)	15 46	Severe Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
			血小板減少症 (thrombocytopenia)	15 8	Severe Not serious Not related	Dose not changed No Recovered/resolved
			発熱 (fever)	17 6	Mild Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
			譫妄 (delirium)	59 27	Mild Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
			褥瘡性潰瘍 (bedsore)	64 43	Mild Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
			膀胱炎 (cystitis)	66 4	Mild Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
			嘔吐 (vomiting)	83 1	Mild Not serious Not related	Dose not changed No Recovered/resolved

[病歴]
便秘，肝内胆管癌，胃潰瘍

[併用薬・併用療法]*
オキシコドン塩酸塩水和物，エソメプラゾールマグネシウム水和物，レバミピド，酸化マグネシウム，センノシド，フロセミド，スピロノラクトン，セレコキシブ，フドステイン

[経過]
日付記載なし　オピオイド誘発性便秘症が発症.
*2375日前　肝右葉尾状葉切除・肝外胆管切除・R-Y 再建術施行.
*84日前　本治験薬の二重盲検試験同意取得.
*77日前　スクリーニング期間中に胆管炎発症し入院加療．一旦治験中止となる.
*35日前　二重盲検試験再同意取得.
*14日前　二重盲検試験治験薬内服開始.
*投与開始日（1日目）　二重盲検試験終了．引き続き「オピオイド誘発性便秘症を有するがん患者を対象とした naldemedine の第3 相臨床試験-継続投与試験-」の同意取得し，治験薬内服開始する.
*15日目　このころより下肢浮腫訴えあり，リンパマッサージ，弾性ストッキング着用にて経過観察.
*52日目　(発現日)
「心不全」が発現.
*57日目　治験Visit 7 にて来院．5 日前からの倦怠感，呼吸苦，下肢浮腫の増強と顔面浮腫の出現訴えあり．歩行できず車いすにて来院．SpO_2：80 台後半.
胸部レントゲンにて胸水貯留，心拡大認められ，原疾患の進行によるリンパ管症疑われ入院加療となる.
入院後実施した CT 検査にて心不全所見認められ，循環器内科コンサルト.
心工コーにて著明な心機能低下認め，原因不明の心不全にて循環器内科転科の上，CCU 管理治療となる.
DOB，ハンプ投与にて自覚症状速やかに軽減.
*59日目　頻脈に対し，β ブロッカー開始となる.
*60日目　呼吸苦などの自覚症状軽減．画像上も両側胸水著明に減少．点滴加療から内服に切り替え.

	CCU 管理による不穏・せん妄症状出現．会話が成立しないことあり．メマリー内服開始．
*61日目	Af，PVC 等の不整脈に対し，低心機能であることも考慮され，アミオダロン投与開始．血管内脱水の進行で腎機能の悪化あり，ラシックス内服中止．
*65日目	不穏，せん妄も含め全身状態落ち付き，一般病棟に転床．クレアチニン低下，BNP の上昇あり，ラシックス再開．
*67日目	一日前から血尿あり，泌尿器科コンサルト．一時的に尿道カテーテル挿入されていたことによる膀胱炎の診断．クラビット投与開始．
*69日目	血尿消失．クレアチニン上昇傾向にて，ラシックス 40 mg/日から20 mg/日に減量．
*72日目	病状軽快後悪化なく横ばい．本人も退院希望あり，同日退院となる．
*74日目	「心不全」が軽快．
[担当医師コメント] 入院当初は治験薬との因果関係は不明であったが，CCU 入院し集中治療中もオキシコンチンと治験薬を併用投与したが 3 日後に軽快したこと，心不全の原因が治験薬である合理的な理由もないことより因果関係はないと判断した． 胸部レントゲン，心エコー検査より LVEF 21%と重篤心不全の診断であったため，死亡のおそれのある重篤な有害事象と判断した． しかし，その後も治験薬継続のまま心不全治療で症状改善し，速やかに退院できたことより，治験薬が今回の有害事象に及ぼした影響はないと判断した． 今後は原疾患の進行に伴い，終末期に心不全症状を呈することもあり得るが，上記経過より総合的に判断し，観察は継続するも報告の必要はないと考え，今回退院をもって最終報告とする．	
[治験依頼者の見解] 本剤継続のままでも治療奏功し軽快したこと，前臨床データからも薬理作用的に関与が考えにくいこと，投与前の心機能が不明であることから，本治験薬の関与の reasonable possibility は否定される．	

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
* 重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法．

[出典：添付資料 5.3.5.2-01，Section 14.2.2.1]

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：9NA003 (イレウス)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness/ Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
Placebo	9NA003	Female 75 53	**イレウス** **(Ileus)**	53 --- +	Severe Serious Not related	Drug withdrawn Yes Not recovered/not resolved
			膵癌 **(Primary disease (pancreatic cancer) aggravated)**	72 1 +	Severe Serious Not related	Not applicable No Fatal

[病歴]
便秘，膵癌

[併用薬・併用療法]*
セレコキシブ，オキシコドン塩酸塩水和物，メトプロロール酒石酸塩，一硝酸イソソルビド，ベニジピン塩酸塩，フルニトラゼパム，酸化マグネシウム，インスリン　アスパルト (遺伝子組換え)

[経過]
日付記載なし　オピオイド誘発性便秘症が発症.
*14日前　プラセボ又はnaldemedine 0.2 mg 服薬開始．適格性確認時のCT 検査結果 (*56日前) で播種病変疑いあるが，疑い程度の症状であり腹膜播種と確定診断せず.
*投与開始日（1日目）「オピオイド誘発性便秘症を有するがん患者を対象とした naldemedine の第 3 相臨床試験-継続投与試験-」へ移行．治験薬 naldemedine 0.2 mg/日投与開始.
*53日目　(発現日)
夕方から腹部膨満感あり，水分摂取もできず．最終排便が*52日目 朝にて，ビコスルファートを服用するが服用後すぐに嘔吐．その後，嘔気持続にて救急受診となる.
腹部 X-P 上，ニボー像認め，イレウスと診断.
GE 60 mL 施行後，排便中等量あり．DIV 後，嘔気・腹部膨満感軽快にて帰宅される.
(「Ileus (イレウス)」が発現．)
*54日目　帰宅後，腹部膨満感・腹痛・嘔気が再度出現.
5:45 再度来院し入院となる.
腹部 CT にて腹膜播種悪化によるイレウスと診断.
サンプチューブ留置し，絶飲食と持続補液，オピオイドもオキファスト注 7.2 mg/日持続注射とする．突出痛に対しては，オキファスト注フラッシュにてコントロール.
*61日目　サンドスタチン皮下持続注射開始.
*64日目　サンプチューブ抜去し，水分摂取開始となるが嘔気嘔吐なし.
日付記載なし　「Ileus (イレウス)」は未回復.
*72日目　18:45
原疾患の悪化のため死亡.
治験薬と死亡との因果関係：なし
剖検：未記載

[担当医師コメント]
原疾患の増悪によるイレウス症状のため，薬剤との因果関係は否定できる.

[治験依頼者の見解]
原疾患の経過による偶発症と考えられ，薬理作用上も本治験薬の関与は否定される.

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1. '+' sign shows that the adverse event did not recover and was not recovering until the day of outcome assessment.
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
* 重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

[出典：添付資料 5.3.5.2-01，Section 14.2.2.1]

被験者 ID：9NA004 (尿路感染)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness/ Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
Placebo	9NA004	Male 66 84	**尿路感染 (urinary tract infection)**	54 7	Severe Serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
			変形性関節症 (Knee osteoarthritis)	43 5	Mild Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved

[病歴]
便秘，前立腺癌，膀胱カテーテル留置

[併用薬・併用療法]*
グリメピリド，酸化マグネシウム，オキシコドン塩酸塩水和物，デキサメタゾン，エストラムスチンリン酸エステルナトリウム，セレコキシブ，ランソプラゾール，ブロチゾラム，フルニトラゼパム，リュープロレリン酢酸塩，ケトプロフェン

[経過]
日付記載なし　オピオイド誘発性便秘症が発症.
*14日前　プラセボ又は naldemedine 0.2 mg 初回服薬開始.
*投与開始日（1日目）「オピオイド誘発性便秘症を有するがん患者を対象としたnaldemedine の第3 相臨床試験-継続投与試験-」に移行．投与開始 (*84日目 まで).
*54日目　(発現日)
37.4 度の発熱，倦怠感あり．(「尿路感染」が発現．)
*55日目　20 時頃
38.1 度の熱発，関節痛あり，救急外来受診される.
受診時バイタル，BP = 124/55 mmHg，KT = 37.7 度，アセリオ静注液 1000 mg 点滴実施．胸部 XP，血液検査実施.
炎症反応高値，ハルンバッグ内尿混濁，浮遊物あり，尿路感染の疑いにて入院となる．セフトリアキソン注 1 g 点滴実施.
入院時のKT = 36,8 度と解熱.
*56日目　37.4 度の微熱あるが，上昇なく経過，その後平熱となる.
倦怠感もなく食事も摂取できている．脱水傾向にて補液 1000 mL，セフトリアキソン注 1g，1 日 2 回継続.
*57日目　本日の血液検査にて，炎症反応，脱水改善傾向.
*59日目　本日の血液検査で炎症所見更に軽快にて，点滴中止.
*60日目　本日よりクラビット錠 500 mg/日開始．経過良好にて本日退院．(「尿路感染」が回復．)

[担当医師コメント]
原疾患の影響により尿路感染症を発症したが，入院加療にて症状改善する.
入院加療中は治験薬を継続していたが，尿路感染症は改善したため，治験薬との因果関係は否定できる.

[治験依頼者の見解]
原疾患関連で尿道カテーテル留置されており，出血性膀胱炎と尿路感染症を発症したと考えられ，本治験薬の関与は否定される.

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
* 重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

[出典：添付資料 5.3.5.2-01，Section 14.2.2.1]

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：9VA003 (胃腸炎)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness/ Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
Placebo	9VA003	Male 63 83	**胃腸炎 (Infectious gastroenteritis)**	83 9	Moderate Serious Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved
			尿路感染 (Urinary tract infections)	90 --- +	Moderate Not serious Not related	Not applicable Yes Not recovered/not resolved

[病歴]
便秘，腎新生物，前立腺癌，糖尿病，糖尿病性腎症，憩室炎，十二指腸潰瘍，甲状腺機能低下症，腎摘除

[併用薬・併用療法]*
テプレノン，シタグリプチンリン酸塩水和物，アムロジピンベシル酸塩，レボチロキシンナトリウム水和物，ロキソプロフェンナトリウム水和物，ゾルピデム酒石酸塩，アジルサルタン，プロクロルペラジンマレイン酸塩，スニチニブリンゴ酸塩，オキシコドン塩酸塩水和物，センノシド，フルルビプロフェン，尿素

[経過]
*2442日前　右腎癌及び前立腺癌の診断.
*2411日前　上記にて治療開始.
日付記載なし　オピオイド誘発性便秘症が発症.
*42日前　Naldemedine 二重盲検比較試験に同意.
*14日前　Naldemedine 二重盲検比較試験治験薬服用開始.
*7日前　Naldemedine 継続投与試験に同意.
*投与開始日（1日目）　オピオイド誘発性便秘症を有するがん患者を対象としたnaldemedine の第3 相臨床試験-継続投与試験-治験薬 (naldemedine 0.2 mg)を服用開始 (*83日目 まで).
*83日目　(発現日)
下痢，嘔吐出現し近医胃腸科内科受診．胃腸炎の診断にて補液受け，整腸剤，制吐剤，抗菌薬の処方受け2 日間服用．(「Infectious gastroenteritis」が発現．)
*84日目　治験薬naldemedine 0.2 mg (服薬終了予定日)服用できず．他処方薬も調整し服用.
*87日目下痢，嘔吐は軽減したが，食思低下，倦怠感持続するため当院救急外来を受診.
BP 108/90 mmHg，P 84 回/分，T 36.3℃，採血結果Cr 3.39 mg/dL，BUN 64 mg/dL．胃腸炎に伴う脱水，急性腎不全の診断．ご本人，ご家族の希望もあり入院となる．入院後はラクテック+ ビタメジン，ソルデム1 等輸液を開始．下痢及び嘔吐症状は消失.
*88日目　気分不快及び食思低下回復．中止薬剤の服用再開．採血結果Cr：2.70 mg/dL，BUN：54 mg/dL.
*90日目　輸液終了．Cr：1.77 mg/dL，BUN：31 mg/dL.
*91日目　消化器症状及び倦怠感なし．退院となる．(「Infectious gastroenteritis」が回復．)
本報告を以て本事象の報告を終了する.

[担当医師コメント]
治験手順および治験薬との因果関係：否定できる.
判断根拠：治験薬開始の時期，事象発現時期，臨床症状から否定できると判断.

[治験依頼者の見解]
感染性の事象であり偶発症と考える．関連なし.

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1. '+' sign shows that the adverse event did not recover and was not recovering until the day of outcome assessment.
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
* 重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

[出典：添付資料 5.3.5.2-01，Section 14.2.2.1]

＊新薬承認情報提供時に置き換え

投与中止/終了後発現：

被験者 ID：9BF004 (慢性骨髄単球性白血病)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness/ Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
Naldemedine	9BF004	Male 70 53	**肝損傷** **(liver damage)**	55 5	Severe Serious Not related	Drug withdrawn No Recovering/resolving
			肺炎 **(pneumonia)**	55 3	Severe Serious Not related	Drug withdrawn Yes Recovered/resolved
			慢性骨髄単球性白血病 **(chronic myelomonocytic leukemia)**	67 --- +	Severe Serious Not related	Not applicable Yes Not recovered/not resolved
			気管支炎 (Bronchitis)	45 6	Mild Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovering/resolving
			血中ブドウ糖増加 (elevation of glycemia)	55 9	Moderate Not serious Not related	Not applicable Yes Recovering/resolving
			譫妄 (delirium)	55 9	Moderate Not serious Not related	Not applicable Yes Recovering/resolving
			尿道損傷 (urethral injury)	56 7	Mild Not serious Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved
			肺線維症 (pulmonary fibrosis exacerbation)	56 2	Moderate Not serious Not related	Not applicable Yes Recovering/resolving
			不眠症 (insomnia)	57 --- +	Mild Not serious Not related	Not applicable Yes Not recovered/not resolved
			腎症 (nephropathy)	66 --- +	Moderate Not serious Not related	Not applicable Yes Not recovered/not resolved
			貧血 (Anemia)	69 3	Severe Not serious Not related	Not applicable Yes Recovering/resolving

[病歴]
便秘，肺の悪性新生物，特発性肺線維症，慢性 C 型肝炎，肝機能検査異常，糖尿病

[併用薬・併用療法]*
ラクツロース，ヒドロキシカルバミド，フェブキソスタット，シタグリプチンリン酸塩水和物，
メトホルミン塩酸塩，メロキシカム，ランソプラゾール，オキシコドン塩酸塩水和物，アセトアミノフェン，
開始液(1)，ラメルテオン，リスペリドン，プレドニゾロン

[経過]
*812日前　肺がんに対して CBDCA＋PTX 治療を開始となる.
日付記載なし　オピオイド誘発性便秘症が発症.
*投与開始日（1日目）　「オピオイド誘発性便秘症を有するがん患者を対象としたnaldemedine の第3 相臨床試験-継続投与試験-」治験薬投与開始 (*53日目 まで).
*53日目　WBC　46900 /μL に上昇.

*55日目 WBC 35600 /μL *57日目 WBC 22400 /μL *59日目 WBC 36800 /μL *63日目 WBC 140600 /μL に上昇. *66日目 WBC 139400 /μL，骨髄穿刺施行，ハイドレア内服開始. *67日目 (発現日) 骨髄穿刺の結果，慢性骨髄単球性白血病の診断となる．(「慢性骨髄単球性白血病」が発現．) *69日目 WBC 90800 /μL *71日目 WBC 65700 /μL *73日目 WBC 52000 /μL 日付記載なし 「慢性骨髄単球性白血病」は未回復.
[担当医師コメント] 検体検査結果より類白血病反応あり，*66日目 骨髄穿刺を施行した結果，慢性骨髄単球性白血病(急性増悪)と考えられた．病因の一つとして，過去の抗がん剤治療が挙げられる．治験薬との因果関係に関して，本病態は治験薬との関連は無いと考えられる．未回復ではあるが，今後の回復が見込めない為，追跡調査は不要とする.
[治験依頼者の見解] 短期の治験薬投与が発症に影響するとは考えにくく，また薬理作用上も本治験薬の関与は否定される.

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1. '+' sign shows that the adverse event did not recover and was not recovering until the day of outcome assessment.
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
* 重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

[出典：添付資料 5.3.5.2-01，Section 14.2.2.2]

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：9ME003 (下気道の炎症)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness/ Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
Naldemedine	9ME003	Male 64 84	**肺炎球菌性肺炎 (pneumococcal pneumonia)**	20 31	Severe Serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
			下気道の炎症 (Lower respiratory tract inflammatory)	91 16	Severe Serious Not related	Not applicable Yes Recovering/resolving
			尿閉 (urinary retention)	27 2	Mild Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
			舌苔 (Tongue coated)	30 15	Mild Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
			帯状疱疹 (Herpes Zoster)	38 13	Mild Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
			細菌性気管炎 (bacterial tracheitis)	57 50	Moderate Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovering/resolving
			悪心 (nausea)	59 8	Mild Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
			嘔吐 (vomiting)	59 4	Mild Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
			食欲減退 (Appetite impaired)	59 8	Mild Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
			紫斑 (purpura of right forearm)	85 6	Mild Not serious Not related	Not applicable No Recovered/resolved
			食欲減退 (Appetite impaired)	90 17	Mild Not serious Not related	Not applicable Yes Recovering/resolving
			発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia)	91 4	Moderate Not serious Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved
			排尿困難 (Urination impaired)	91 16	Mild Not serious Not related	Not applicable Yes Recovering/resolving
			浮腫 (Edema)	92 5	Mild Not serious Not related	Not applicable No Recovered/resolved
			譫妄 (delirium)	93 14	Mild Not serious Not related	Not applicable No Recovering/resolving
			低リン酸血症 (hypophosphatemia)	94 3	Severe Not serious Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved
[病歴] 便秘，肺の悪性新生物，不眠症，うつ病，胃食道逆流性疾患，肺気腫						

[併用薬・併用療法]* オキシコドン塩酸塩水和物，酸化マグネシウム，ベタメタゾン，エソメプラゾールマグネシウム水和物，デュロキセチン塩酸塩，リルマザホン塩酸塩水和物，ロキソプロフェンナトリウム水和物，ゾレドロン酸水和物，Ｌ－メチルシステイン塩酸塩，アンブロキソール塩酸塩，グリセリン
[経過] 日付記載なし　オピオイド誘発性便秘症が発症. *30日前　「オピオイド誘発性便秘症を有するがん患者を対象としたnaldemedine の第3 相臨床試験-二重盲検並行群間比較試験-」同意取得. *16日前　本登録 (naldemedine 0.2 mg 又はプラセボを服用開始). *投与開始日（1日目）「オピオイド誘発性便秘症を有するがん患者を対象としたnaldemedine の第3 相臨床試験-継続投与試験-」本登録 (naldemedine 0.2 mg 服用開始). *14日目　化学療法施行 (TC 療法4 コース目). *27日目　Visit 6 の受診時に肺炎球菌性肺炎で入院. *44日目　軽快退院. *55日目　化学療法施行のため入院 (TC 療法PD のため). *56日目　DOC 単剤療法1 コース目施行．その後細菌性気管支炎を発症. *72日目　軽快退院. *84日目　化学僚法施行 (DOC 療法2 コース目) (naldemedine 0.2 mg 服用終了). *91日目　(発現日) 呼吸困難発症し化学療法施行後の好中球減少による下気道炎で入院．(「下気道炎」が発現．) *106日目　Visit 9 (後観察) 時に状態が落ち着いたため，軽快と判断する．(「下気道炎」が軽快．)
[担当医師コメント] *91日目 の夜間に突然呼吸困難発現し救急外来を受診する．そのため発現日を*91日目 とする. 化学療法に起因する事象であると考えられることから，治験薬との因果関係なしと判断する. 現在入院継続中であるが，原疾患 (肺癌) が進行している状況であり，完全な回復は見込めないことから，本報告の軽快判断をもって最終報告とする.
[治験依頼者の見解] 経過中同様の発現を繰り返している化学療法後の発現であり，好中球減少によるとされていることからも本剤の関与は否定される.

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
*　重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

[出典：添付資料 5.3.5.2-01，Section 14.2.2.2]

被験者 ID：9NA001 (細菌性肺炎)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness / Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
Naldemedine	9NA001	Male 80 85	**細菌性肺炎 (pneumonia bacterial aggravated)**	3 14	Severe Serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
			細菌性肺炎 (pneumonia bacterial)	71 8	Severe Serious Not related	Dose not changed Yes Recovering/resolving
			細菌性肺炎 (Pneumonia bacterial)	98 8	Severe Serious Not related	Not applicable Yes Recovering/resolving
			末梢性浮腫 (Leg edema)	31 13	Moderate Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovering/resolving
			高カリウム血症 (Hyperkalemia)	71 5	Moderate Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved

[病歴]
便秘，肺の悪性新生物

[併用薬・併用療法]*
アセトアミノフェン，ベタメタゾン，ラベプラゾールナトリウム，クエチアピンフマル酸塩，アルプラゾラム，フロセミド，酸化マグネシウム，オキシコドン塩酸塩水和物，経腸成分栄養剤 (9-2)，ジメチルイソプロピルアズレン，アズレンスルホン酸ナトリウム水和物，大腸菌死菌・ヒドロコルチゾン，ケトプロフェン，フェンタニルクエン酸塩

[経過]
日付記載なし　オピオイド誘発性便秘症が発症.
*投与開始日（1日目）「オピオイド誘発性便秘症を有するがん患者を対象としたnaldemedine の第3 相臨床試験-二重盲検並行群間比較試験-」治験薬naldemedine 1 錠/日投与開始 (*85日目 まで).
*98日目　(発現日)
訪問看護の際，意識レベル低下，尿失禁あり．救急搬送となる.
KT 38.4 度，酸素 6 L 使用にて SaO_2 = 99%，CRP = 19.39，WBC = 10000 と炎症反応高値.
胸部 X-P，CT にて「細菌性肺炎」と診断され入院の運びとなる.
ゾシン 4.5 g (12 時間毎) 開始．オキファスト注 40 mg 点滴にて開始.
(「細菌性肺炎」が発現．)
*99日目　KT 36.9 度，酸素4 L 使用にてSaO_2 = 95%．呼吸苦，冷汗，チアノーゼ等なし.
オキファスト注→オキシコンチン内服に切替．食事，内服全て再開．むせこみ等なし.
*101日目　誤嚥の危険性が高く，オピオイドは経口に戻さずフェントステープに切替えとし，レスキューはオキノームで対応とする.
*103日目　ゾシン中止し様子観察となる.
*104日目　CRP 7.71，WBC 12800．KT 36 度台後半を推移している.
*105日目　酸素4 L 使用にてSaO_2 97%と酸素化改善傾向にあり，活気もでてきている.
点滴中止し経口からの食事のみで様子観察となる.
(「細菌性肺炎」は軽快．)

[担当医師コメント]
[受領 3，4]
原疾患の進行により免疫力低下をきたし，細菌性肺炎を再燃したものと考えられる．このため，治験薬との因果関係は否定できる．本日，軽快をもって追跡を終了とする.
[受領 2]
臨床所見及び画像にて，「細菌性肺炎」と診断した．これにより，治験薬との因果関係は否定できる.
[受領 1]
有害事象と治験薬との因果関係は否定できる.

[治験依頼者の見解]
時間的経過からも薬理上も本治験薬の関与は否定される.

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
* 重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

[出典：添付資料 5.3.5.2-01，Section 14.2.2.2]

被験者 ID：9EC002 (うつ病)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness/ Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
Placebo	9EC002	Male 78 83	**うつ病 (Depression aggravated)**	105 21	Moderate Serious Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved
			下痢 (Diarrhea)	103 4	Mild Not serious Not related	Not applicable No Recovered/resolved

[病歴]
便秘，腎細胞癌，リンパ節転移，骨転移，肺転移，皮膚転移，うつ病

[併用薬・併用療法]*
酸化マグネシウム，大建中湯，センノシド，グリセリン，モサプリドクエン酸塩水和物，センナ・センナ実，フェンタニルクエン酸塩，オキシコドン塩酸塩水和物，メコバラミン，ナプロキセン，パロキセチン塩酸塩水和物，マプロチリン塩酸塩，ランソプラゾール，デキサメタゾン，フェルビナク，ケトプロフェン，ゲンタマイシン硫酸塩

[経過]
日付記載なし　オピオイド誘発性便秘症が発症.
*29日前　二重盲検並行群間試験の同意取得後，仮登録.
*15日前　本登録．治験薬 (naldemedine またはプラセボ) の服用を開始.
*投与開始日（1日目）継続試験へ移行．治験薬 (naldemedine 0.2 mg/日) の服用を開始.
*83日目　治験薬の服用を終了.
*84日目　Visit 8 検査を実施.
*105日目 (発現日)
*97日目頃より食欲不振が始まり，*99日目 より体動困難，*103日目より下痢がみられるようになった．食欲不振は今までも月に数回みられる症状であり，いつもは数日で回復するが，今回は食事が摂れない状態が続くため，受診.
経過観察のため，入院．採血結果異常なし．点滴治療開始.
点滴治療により食欲が回復し，疼痛コントロールがとれ次第退院予定.
(「うつ病の悪化」が発現．)
*106日目　疼痛なし．ミキサー食と点滴にて，水分及び栄養補給を継続中.
*108日目　食欲不振はうつ病の悪化によるものと判断し，有害事象名を変更.
*110日目　点滴治療終了.
*125日目　うつ病の悪化は回復し，本日退院．(「うつ病の悪化」が回復．)

[担当医師コメント]
うつ病の一時的悪化による食欲不振や活力低下は治験開始前からみられること，また，今回の事象は治験薬服用終了後 3 週間経過してから発現していることから，治験薬との因果関係はなしと判断する.

[治験依頼者の見解]
食欲不振とそれに続く下痢は両事象とも本治験薬にて報告のある事象であるが，本症例の合併既往症の患者背景，投与終了との時間的経過から本治験薬の関与は否定され，投与前から発現しているうつ病の悪化との関連は否定される.

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
* 重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

[出典：添付資料 5.3.5.2-01，Section 14.2.2.2]

被験者 ID：9RB003 (肝機能異常)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness / Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
Placebo	9RB003	Female 58 78	**肝機能異常** **(Hepatic dysfunction)**	84 --- +	Severe Serious Not related	Not applicable Yes Not recovered/not resolved
			神経因性膀胱 (Neurogenic bladder)	92 --- +	Mild Not serious Not related	Not applicable Yes Not recovered/not resolved

[病歴]
便秘，結腸癌，肝転移，骨転移，輸血

[併用薬・併用療法]*
フェンタニルクエン酸塩，オランザピン，デキサメタゾン，ラベプラゾールナトリウム，ロキソプロフェンナトリウム水和物，テプレノン，オキシコドン塩酸塩水和物

[経過]
*797日前　S 状結腸癌+肝転移に対して腹腔鏡補助下 S 状結腸切除+肝外側区域切除.
*757日前　化学療法開始．XELOX + Bmab×9 サイクル，FOLFIRI + Bmab×3 サイクル，CPT11 + Cmab×8 サイクル，レゴラフェニブを実施．いずれも PD にて中止となった．その間，頭蓋骨転移に対して腫瘍摘出+頭蓋形成術及び RT，γナイフを実施.
日付記載なし　オピオイド誘発性便秘症が発症.
*105日前　ロンサーフ開始.
*62日前　CT にて肝転移の増加増大を認める.
*34日前　Naldemedine 治験 (二重盲検並行群間比較試験) 同意あり．*14日前 本登録．*14日前 から治験薬内服開始.
*投与開始日（1日目）「オピオイド誘発性便秘症を有するがん患者を対象としたnaldemedine の第3 相臨床試験-継続投与試験-」同意あり．治験薬naldemedine 投与開始0.2 mg/日内服開始.
*78日目　Naldemedine 治験 (継続投与試験) Visit 8 終了．治験薬内服終了.
AST：80 U/L，ALT：53 U/L，総ビリルビン：2.5 mg/dL (B ML)
*84日目　(発現日)
全身倦怠感，黄疸にて救急外来受診．院内採血にて肝機能異常を認める．(「肝機能異常」が発現．)
AST：109 U/L，ALT：65 U/L，総ビリルビン：5.4 mg/dL (院内)
*92日目　入院にて左頭蓋底転移に対しRT 開始．36 Gy/12 回予定.
AST：134 U/L，ALT：76 U/L，総ビリルビン：4.3 mg/dL (院内)
*94日目　AST：184 U/L，ALT：87 U/L，総ビリルビン：7.6 mg/dL (院内)
*96日目　AST：286 U/L，ALT：104 U/L，総ビリルビン：13.1 mg/dL (院内)
肝機能異常はさらに悪化．RT は 9 Gy/3 回で中止となった.
*106日目　傾眠．病態の悪化に伴い今後の検査実施は困難．Naldemedine 治験 (継続投与試験) 後察期は終了とする.
日付記載なし　「肝機能異常」は未回復.
*108日目　原疾患 (S 状結腸癌) の悪化にて死亡.
死因：原疾患 (S 状結腸癌) の悪化
本剤と死亡との因果関係：なし
剖検：未記載

[担当医師コメント]
今回の肝機能異常は S 状結腸・肝転移による事象であり治験薬との因果関係は否定できる.

[治験依頼者の見解]
原疾患(S 状結腸癌　肝転移)の悪化による事象で説明可能と考える．(関連なし)

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1. '+' sign shows that the adverse event did not recover and was not recovering until the day of outcome assessment.
[c] 治験薬の処置

[d] 治験薬以外の処置
* 重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

[出典：添付資料 5.3.5.2-01，Section 14.2.2.2]

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 (V9238)

[添付資料 5.3.5.2-02]

2.7.6.15.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.15-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.15-2 に示す.

表 2.7.6.15-1 試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	[redacted]36V9238
目的	多施設共同オープン試験による，日本人のオピオイド誘発性便秘症 (OIC) を有する非がん性慢性疼痛患者での naldemedine 長期投与時の安全性及び有効性の評価.
治験デザイン	多施設共同，オープン
対象疾患及び主要な組み入れ基準	1. 対象 日本人の OIC を有する非がん性慢性疼痛患者 2. 選択基準 1) 年齢：20 歳以上 (同意取得時) 2) 性別：不問，外来患者 3) 3 ヵ月以上痛みが継続し，非がん性の慢性疼痛と診断された患者 4) オピオイド (定時投与) を仮登録日から遡って 2 週間以上使用しており，本登録日前 14 日間のオピオイドの投与量が安定している (本登録日から 14 日前の定時投与の投与量を基準として，100%～150%) オピオイド誘発性便秘症患者 5) オピオイド誘発性便秘症に対し，既存緩下薬で治療中の患者，あるいは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投与緩下薬による治療を中止している患者 6) 本登録日直前の 14 日間 (本登録時刻を起点として，14 日前の同時刻まで) におけるレスキュー緩下薬投与後 24 時間以内の排便を除く排便 (Spontaneous Bowel Movement：SBM) 回数が 5 回以下，かつすべての排便 [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 (Bowel Movement：BM)] の 25%以上で下記いずれか 1 つ以上の症状が確認できる患者 - 排便時のいきみ [いきみ症状スコアが 2 (中等度) 以上] - 残便感 - 硬便又は兎糞状便 [ブリストル便形状スケールが 1 又は 2] 7) 経口薬剤，食事及び飲料の摂取が可能な患者 8) 患者日誌による評価が可能な患者 (患者自身による評価が可能な場合に限り，患者日誌への代理記録は許容する) 9) 本治験について説明を受けた上で，被験者となることについて文書により同意した患者 3. 除外基準 1) 仮登録日から遡って 2 年以内に，積極的がん治療の経験がある患者 (ただし，皮膚の基底細胞がん又は皮膚の扁平上皮細胞がんで適切に切除された患者を除く) 2) 重大な消化管の構造異常 (例：機械的イレウス)，腸管輸送に影響を与える疾患 (例：麻痺性イレウス，コントロールされていない甲状腺機能低下症又は亢進症)，過敏性大腸症候群 (IBS)，炎症性腸疾患 (例：潰瘍性大腸炎，クローン病)，活動性の憩室疾患，又は便秘を引き起こす骨盤障害 (子宮脱，直腸脱，排便に影響を及ぼす子宮筋腫等) を有している患者．また，これらの疾患が現在治癒していても，消化管機能に影響を与えると治験責任 (分担) 医師が判断した患者 3) 消化管機能に影響を与える手術あるいは処置 (例：神経ブロック) を仮登録日から遡って 28 日以内又はスクリーニング期に実施した患者，又は治療期終了までに実施予定の患者 4) 疼痛部位に対し仮登録日から遡って 28 日以内に根治目的の手術を実施した患者，又は

	スクリーニング期及び治療期中に予定している患者 5) 仮登録日から遡って 1 年以内にイレウスの既往のある患者 6) 主たる便秘の原因がオピオイド投与に伴うものではない患者 7) オピオイド誘発性便秘症に対して，緩下薬治療を一度も受けたことがない患者 8) 本登録日直前の 7 日間に 1 回も排便が認められなかった患者 9) 本登録日前 7 日以内の臨床検査結果が下記のいずれかに該当する患者 - AST，ALT：基準値上限の 2 倍を超える - 総ビリルビン：基準値上限の 1.5 倍を超える - 血清クレアチニン：基準値上限の 1.5 倍を超える 10) 摘便をスクリーニング期に実施，又は治療期終了までに実施予定の患者 11) 人工肛門を有する患者 12) 医学的に重大な心血管，呼吸器，肝又は腎機能障害が既往歴や臨床検査値，心電図，身体所見から認められ，治験参加が不適当と判断された患者 13) Naldemedine，ナルトレキソン，メチルナルトレキソン，ナロキソン等のオピオイド受容体アンタゴニストに対する過敏症が疑われる患者 14) オピオイド受容体アンタゴニスト，パーシャルアゴニストを現在投与中又は治療期終了までに投与を予定している患者 15) 妊娠又は授乳中の患者，治験中に妊娠を希望する患者，又は治験中にパートナーの妊娠を希望する患者 16) 仮登録時から治験薬の服薬終了 30 日後まで，適切な避妊方法を用いることができない，又はその意思のない患者 17) 仮登録日から遡って 28 日以内に他の治験薬を投与された患者 18) 過去に naldemedine (S-297995) の臨床試験に参加し，治験薬を投与された患者 19) その他，併用療法や医学所見に基づき，治験責任 (分担) 医師により治験参加が不適当と判断された患者
目標症例数	目標被験者数：40 例 設定根拠：OIC を有する非がん性慢性疼痛患者での naldemedine 長期投与時 (48 週間) の安全性を評価する被験者数として，治験の実施可能性の面から設定した． 登録被験者数：43 例 有効性解析対象集団：42 例 安全性解析対象集団：43 例
使用薬剤	Naldemedine 0.2 mg 錠及び naldemedine 0.1 mg 錠
投与方法	14～28 日間のスクリーニング期の後，適格と判断された患者に naldemedine を 1 日 1 回 48 週間経口投与した．治療期最初の 2 週間を第 1 期，その後 46 週間を第 2 期とした．第 2 期では naldemedine の休薬及び減量を可とした．後観察期は 14 日間とした．
投与期間	48 週間
緩下薬の制限	定時緩下薬：治療期第 1 期はスクリーニング開始時の便秘に対する治療を継続することとした．治療期第 2 期では，被験者の排便状況に応じて定時投与緩下薬の投与を許容した． レスキュー緩下薬：治験薬初回投与を基点として前後 24 時間は併用禁止とした．
オピオイドの制限	定時オピオイド：スクリーニング期及び治療期第 1 期中は，本登録日から 14 日前の投与量を基準として，定時投与オピオイドの減量，薬剤変更あるいは剤形変更は不可とした．ただし，患者より痛みが増強したとの訴えがあり，治験責任 (分担) 医師が必要と判断した場合は増量可とした．治療期第 2 期中は，被験者の状態に応じ治験責任 (分担) 医師の判断により増減量，薬剤変更あるいは剤形変更，28 日を上限とした休薬を可とした． レスキューオピオイド：突発痛に対しては追加治療を許可した．
評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 有効性の評価 1) SBM レスポンダー率：治療期第 1 期 (2 週間) における 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) に該当する被験者の割合 2) 治療期第 1 期 (2 週間) における残便感を伴わない SBM (complete spontaneous bowel movement：CSBM) レスポンダー率 3) 治療期第 1 期 (2 週間) の観察週ごとの SBM レスポンダー率，CSBM レスポンダー率 4) 治療期第 1 期 (2 週間) における 1 週間あたりの SBM 及び CSBM 回数のベースライン

	からの変化量 5) 治療期第 1 期 (2 週間) の観察週ごとの SBM 及び CSBM 回数のベースラインからの変化量 6) 初回投与後最初の SBM，CSBM までの時間 7) 治療期第 1 期 (2 週間) における各観察日の SBM 回数のベースラインからの変化量 8) 治療期第 1 期 (2 週間) における 1 週間あたりの SBM 及び CSBM 発現日数のベースラインからの変化量 9) 初回投与後 24 時間以内の各時点において SBM があった被験者の割合 (SBM 発現率)，同様に CSBM 発現率 10) 治療期第 1 期 (2 週間) における 1 週間あたりのブリストル便形状スケール (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 11) 治療期第 1 期 (2 週間) における 1 週間あたりのいきみを伴わない (排便時いきみスコアが 0 又は 1) SBM 回数のベースラインからの変化量 12) 治療期第 1 期 (2 週間) における 1 週間あたりのレスキュー緩下薬使用回数のベースラインからの変化量 13) 治療期第 1 期 (2 週間) の観察週における腹部膨満感スコアの平均値のベースラインからの変化量，同様に腹部不快感スコア変化量 14) 各時点における PAC-SYM 及び PAC-QOL スコアのベースラインからの変化量 15) PAC-SYM 及び PAC-QOL レスポンダー率：PAC-SYM 及び PAC-QOL レスポンダー (PAC-SYM の全体及び PAC-QOL の区分「満足」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) に該当する被験者の割合 2. 安全性の評価 1) 有害事象，副作用 (治験薬との因果関係が明らかに関連あり，おそらく関連あり，又は関連あるかもしれないと治験責任医師に判断された事象を副作用と定義した．) 2) 自覚症状及び他覚所見 3) Major Adverse Cardiac Events (MACE) 4) 退薬症候評価 (COWS) 5) 疼痛強度評価 (NRS) 6) 定時オピオイドの投与量 7) 臨床検査：血液学的検査，血液生化学的検査，内分泌学的検査，尿検査 8) バイタルサイン：血圧，脈拍数，呼吸数，体温 9) 心電図 3. 薬物動態の評価 Naldemedine 及びその代謝物 (nor-naldemedine) の血漿中濃度を測定した．
統計解析方法	1. 有効性の解析 有効性解析対象集団は FAS とし，治験薬を 1 回以上投与され，投与後の少なくとも 1 時点で排便時評価が観測された者とした． 治療期第 1 期 (2 週間) 及び各観察週での SBM/CSBM レスポンダー率を算出し，その 95%信頼区間を算出した． 治療期第 1 期 (2 週間) 及び各観察週での 1 週間あたりの SBM/CSBM 回数とベースラインからの変化量について要約統計量を算出し，その変化量の平均値の 95%信頼区間を求めた． 初回投与後最初の SBM/CSBM が発現するまでの時間について，Kaplan-Meier 曲線を描き，中央値とその 95%信頼区間を算出した． 治療期第 1 期 (2 週間) の各観察日の SBM 回数とベースラインからの変化量について，要約統計量を算出し，その変化量の平均値の 95%信頼区間を求めた． 治療期第 1 期 (2 週間) の 1 週間あたりの SBM/CSBM 発現日数及びベースラインからの変化量について，要約統計量を算出し，その変化量の平均値の 95%信頼区間を求めた． 初回投与後の各時点において SBM/CSBM があった被験者の例数とその割合 (各時点での SBM/CSBM 発現率) を求めた． 治療期第 1 期 (2 週間) の 1 週間あたりのレスキュー緩下薬使用回数，腹部膨満感スコア，及び腹部不快感スコアについて，要約統計量を算出し，ベースラインからの変化量を算出した． 各時点における PAC-SYM/PAC-QOL の全体の平均及び各区分の平均スコアについて，要約統計量を算出し，ベースラインと各観測時点の平均スコアを対応のある t 検定にて比較し

	た. 各時点における PAC-SYM/PAC-QOL レスポンダー率を算出し，その 95%信頼区間を算出した. 2. 安全性の解析 有害事象を MedDRA (バージョン 16.1) に読み替え，器官別大分類 (system organ class) 及び基本語 (preferred term) 別に集計した. 心血管系死亡, 心筋梗塞, 脳血管発作 (脳卒中) を MACE とし，Standardised MedDRA Queries (SMQ) スプレッドシート (バージョン 16.0) により，いずれかの事象が発現した症例を算出した.
実施地域及び施設数	日本，21 医療機関
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

表 2.7.6.15-2　観察・検査項目及び実施時期

項目	スクリーニング期	治療期															後観察期
		第 1 期			第 2 期												
Visit	1	2		3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16 [i]
期間	14～28 日間	2 週			46 週												2 週間
Day	−28～−14	1		15 又は中止時 (+ 2)	29 (± 7)	57 (± 7)	85 (± 7)	113 (± 7)	141 (± 7)	169 (± 7)	197 (± 7)	225 (± 7)	253 (± 7)	281 (± 7)	309 (± 7)	337 又は中止時 (± 7)	351 又は中止 14 日後 (±7)
		投与前	投与後														
同意取得	X [d]																
登録	仮登録	本登録															
選択除外基準確認	X	X															
背景因子	X																
病歴 [a]	X	X															
診察	X [e]	X	X [h]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
妊娠検査 [b]	X [f]			X	治験期間中に妊娠が疑われた場合に実施											X	
臨床検査		X [g]		X			X			X			X			X	(X) [j]
バイタルサイン		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	(X) [j]
心電図		X [g]		X						X						X	(X) [j]
疼痛強度評価 (NRS)	←			→			X			X			X			X	
退薬症候評価 (COWS)		X [g]	X [h]	X			X			X			X			X	
PAC-SYM PAC-QOL		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
排便時評価 腹部症状評価	←			→													
治験薬投与			←													→	
血漿中薬物濃度採血 [c]			X	X													
有害事象	←																→

a　前治療や併用治療の調査も含む.
b　女性のみ．ただし，閉経後 1 年以上経過，又は外科的処置施行後の女性は除く．妊娠が疑われる場合には随時実施する.
c　Visit 2 は治験薬投与後 30 分～4 時間以内，Visit 3 は来院時に採血を実施する.
d　仮登録 28 日前まで可能.
e　身長，体重測定も実施.
f　同意取得後 (ただし投与 28 日前)～本登録前に実施.
g　投与 7 日前～本登録前に実施．本登録時には結果が判明していること.
h　治験薬投与 1 時間後 (±30 分).
i　Visit 15 又は中止時点で継続している有害事象がない場合，Visit 15 又は中止時以降有害事象が発生しなかった場合，及び Visit 15 又は中止時以降 Visit 16 までの間に規定外の検査・診察により回復又は軽快が確認されている場合は，電話による確認も可とする.
j　臨床検査，バイタルサイン，心電図に関連した有害事象が発生し，Visit 16 の時点で継続している場合は実施.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02，Table 9-4]

2.7.6.15.2 試験成績

2.7.6.15.2.1 被験者の内訳及び特性

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.15-3 に示す．43 例が組入れられ，31 例が治験を完了した．治療期第 1 期を完了した被験者は 42 例であった．有効性解析対象集団とした FAS は，有効性評価項目未観測例 1 例を除いた 42 例であった．安全性解析対象集団は，治験薬が投与された 43 例全例であった．0.1 mg に減量した被験者は 1 例であり，本被験者は減量したまま治験を完了した．

表 2.7.6.15-3 被験者の内訳

Status of Final Administration	Dose Reduction 0.1 mg N=1 n (%)	Overall N=43 n (%)
Completed Treatment Period 1	1 (100.0)	42 (97.7)
Withdrawn Treatment Period 1	---	1 (2.3)
Reason for Withdrawal		
- Ineligibility	---	---
- Lost to Follow Up	---	---
- Withdrawal by Subject	---	1 (2.3)
- Adverse Event	---	---
- Poor Response or Aggravation	---	---
- Other	---	---
Completed Treatment Period	1 (100.0)	31 (72.1)
Withdrawn Treatment Period	---	12 (27.9)
Reason for Withdrawal		
- Ineligibility	---	1 (2.3)
- Lost to Follow Up	---	---
- Withdrawal by Subject	---	7 (16.3)
- Adverse Event	---	3 (7.0)
- Poor Response or Aggravation	---	1 (2.3)
- Other	---	---

[出典：添付資料 5.3.5.2-02，Table 10-1]

(2) 被験者特性

安全性解析対象集団の被験者背景を表 2.7.6.15-4 に，10%以上の被験者で前治療薬として使用されていた定時オピオイド，レスキューオピオイド，及び定時緩下薬を表 2.7.6.15-5 に示す．安全性解析対象集団の 43 例のうち，24 例 (55.8%) が女性であった．平均年齢は 64.3 歳，平均体重は 55.42 kg，BMI は 22.15，SBM 回数は 1.21 回/週，定時オピオイドの使用量 (モルヒネ換算値) は 73.7 mg/日であった．前治療薬として使用されていた定時オピオイドは，フェンタニルが最も多く，使用理由は腰部脊柱管狭窄症 [6 例 (14.0%)]，背部痛 [4 例 (9.3%)]，変形性脊椎症 [3 例 (7.0%)] などであった．前治療薬としての定時緩下薬は 37 例 (86.0%) に投与されていた．

表 2.7.6.15-4 被験者背景 (安全性解析対象集団)

		Naldemedine N=43 n (%)
Age (years)	n	43
	Mean	64.3
	SD	14.6
	Min	31
	Median	67.0
	Max	90
	>=20 to <40	2 (4.7)
	>=40 to <50	6 (14.0)
	>=50 to <65	12 (27.9)
	>=65 to <75	10 (23.3)
	>=75	13 (30.2)
Height (cm)	n	43
	Mean	158.27
	SD	8.87
	Min	138.0
	Median	158.80
	Max	178.0
	<150	8 (18.6)
	>=150 to <160	15 (34.9)
	>=160 to <170	17 (39.5)
	>=170	3 (7.0)
Weight (kg)	n	43
	Mean	55.42
	SD	9.91
	Min	34.4
	Median	55.60
	Max	75.0
	<50	13 (30.2)
	>=50 to <60	16 (37.2)
	>=60 to <70	11 (25.6)
	>=70	3 (7.0)
BMI (kg/m^2)	n	43
	Mean	22.15
	SD	3.80
	Min	14.4
	Median	22.42
	Max	34.1
	<18.5	8 (18.6)
	>=18.5 to <25	26 (60.5)
	>=25 to <30	8 (18.6)
	>=30	1 (2.3)
Baseline SBM Frequency per Week (times)	n	43
	Mean	1.21
	SD	0.89
	Min	0.0
	Median	1.50
	Max	2.5
	<1	15 (34.9)
	>=1 to <2	14 (32.6)
	>=2 to <3	14 (32.6)
	>=3	---

		Naldemedine N=43 n (%)
Baseline Regular Use Opioid per Day (mg) [a]	n	43
	Mean	73.7
	SD	68.1
	Min	5
	Median	60.0
	Max	360
	<15	5 (11.6)
	>=15 to <30	4 (9.3)
	>=30 to <60	10 (23.3)
	>=60 to <120	15 (34.9)
	>=120	9 (20.9)
Sex	Male	19 (44.2)
	Female	24 (55.8)
Pregnancy	Negative	24
	Positive	---
Lactation	Yes	---
	No	24
Ethnicity	Hispanic or Latino	---
	Not Hispanic or Latino	43 (100.0)
Race	American Indian or Alaska Native	---
	Asian	43 (100.0)
	Black or African American	---
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	---
	White	---
Inpatient/Outpatient	Inpatient	---
	Outpatient	43 (100.0)
Previous Medical Condition	Yes	14 (32.6)
	No	29 (67.4)
Concurrent Medical Condition	Yes	43 (100.0)
	No	---

[a] Dose of opioid was used by converting into equivalent oral morphine dose.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02，Table 14.1.3.1]

表 2.7.6.15-5　10%以上の被験者で前治療薬として使用されていた定時オピオイド，レスキューオピオイド，及び定時緩下薬 (安全性解析対象集団)

	Drug	Naldemedine N=43 n (%)
Prior Drugs (Regular-Use Opioid)	FENTANYL	28 (65.1)
	- TRANSDERMAL	28 (65.1)
	MORPHINE	10 (23.3)
	- ORAL	10 (23.3)
	CODEINE	9 (20.9)
	- ORAL	9 (20.9)
Prior Drugs (Rescue Use Opioid)	MORPHINE	8 (18.6)
	- ORAL	8 (18.6)
Prior Drugs (Regular-Use Laxatives)	MAGNESIUM OXIDE	31 (72.1)
	SENNOSIDE A+B	11 (25.6)

[出典：添付資料 5.3.5.2-02，Table 11-3，Table 14.1.9.1.4，Table 11-4]

2.7.6.15.2.2 有効性

(1) 治療期第 1 期での SBM 及び CSBM レスポンダー率

治療期第 1 期での SBM 及び CSBM レスポンダー率を表 2.7.6.15-6 に示す．治療期第 1 期での SBM 及び CSBM レスポンダー率はそれぞれ 81.0%及び 42.9%であった．

表 2.7.6.15-6 治療期第 1 期での SBM 及び CSBM レスポンダー率 (FAS)

Time Point		Naldemedine N=42	
		SBM	CSBM
2-Week Treatment Period 1	Proportion [a]	81.0% (34/42)	42.9% (18/42)
	95% Confidence Interval [b]	65.88% , 91.40%	27.72% , 59.04%

[a] Proportion = Proportion of SBM/CSBM Responders
[b] The 95% confidence interval was calculated by using Clopper-Pearson method.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02, Table 11-5]

(2) 治療期第 1 期の各週の SBM 及び CSBM レスポンダー率

治療期第 1 期の各週の SBM 及び CSBM レスポンダー率を表 2.7.6.15-7 に示す．Week 1 及び Week 2 の SBM レスポンダー率はそれぞれ 85.7%及び 76.2%, CSBM レスポンダー率はそれぞれ 52.4%及び 40.5%であった．

表 2.7.6.15-7 治療期第 1 期の各週の SBM 及び CSBM レスポンダー率 (FAS)

Time Point		Naldemedine N=42	
		SBM	CSBM
Week 1	Proportion [a]	85.7% (36/42)	52.4% (22/42)
	95% Confidence Interval [b]	71.46% , 94.57%	36.42% , 68.00%
Week 2 (LOCF)	Proportion [a]	76.2% (32/42)	40.5% (17/42)
	95% Confidence Interval [b]	60.55% , 87.95%	25.63% , 56.72%

[a] Proportion = Proportion of SBM/CSBM Responders
[b] The 95% confidence interval was calculated by using Clopper-Pearson method.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02, Table 11-6]

(3) 治療期第 1 期での 1 週間あたりの SBM 及び CSBM 回数のベースラインからの変化量

治療期第 1 期での 1 週間あたりの SBM 及び CSBM 回数のベースラインからの変化量を表 2.7.6.15-8 に示す．治療期第 1 期での 1 週間あたりの SBM 及び CSBM 回数のベースラインからの変化量 (平均値) はそれぞれ 5.42 回及び 2.74 回であった．

表 2.7.6.15-8 治療期第 1 期での 1 週間あたりの SBM 及び CSBM 回数のベースラインからの変化量 (FAS)

Time Point	Statistic	Naldemedine N=42	
		SBM	CSBM
Baseline	n	42	42
	Mean	1.21	0.33
	SD	0.90	0.55
	Min	0.0	0.0
	Median	1.50	0.00
	Max	2.5	2.0
2-Week Treatment Period 1	n	42	42
	Mean	6.63	3.07
	SD	4.45	3.35
	Min	0.5	0.0
	Median	6.00	2.00
	Max	19.0	12.5
- Change from Baseline	n	42	42
	Mean	5.42	2.74
	SD	4.46	3.18
	Min	-0.5	-0.5
	Median	4.50	2.00
	Max	16.5	12.5
	95% CI for Mean	4.03, 6.81	1.75, 3.73

[出典：添付資料 5.3.5.2-02, Table 11-7]

(4) 治療期第 1 期の各週の 1 週間あたりの SBM 及び CSBM 回数のベースラインからの変化量

治療期第 1 期の各週の 1 週間あたりの SBM 及び CSBM 回数のベースラインからの変化量を表 2.7.6.15-9 に示す．Week 1 及び Week 2 の SBM 回数の変化量 (平均値) はそれぞれ 6.24 回及び 4.60 回，CSBM 回数の変化量 (平均値) はそれぞれ 3.19 回及び 2.29 回であった．

表 2.7.6.15-9 治療期第 1 期の各週の 1 週間あたりの SBM 及び CSBM 回数のベースラインからの変化量 (FAS)

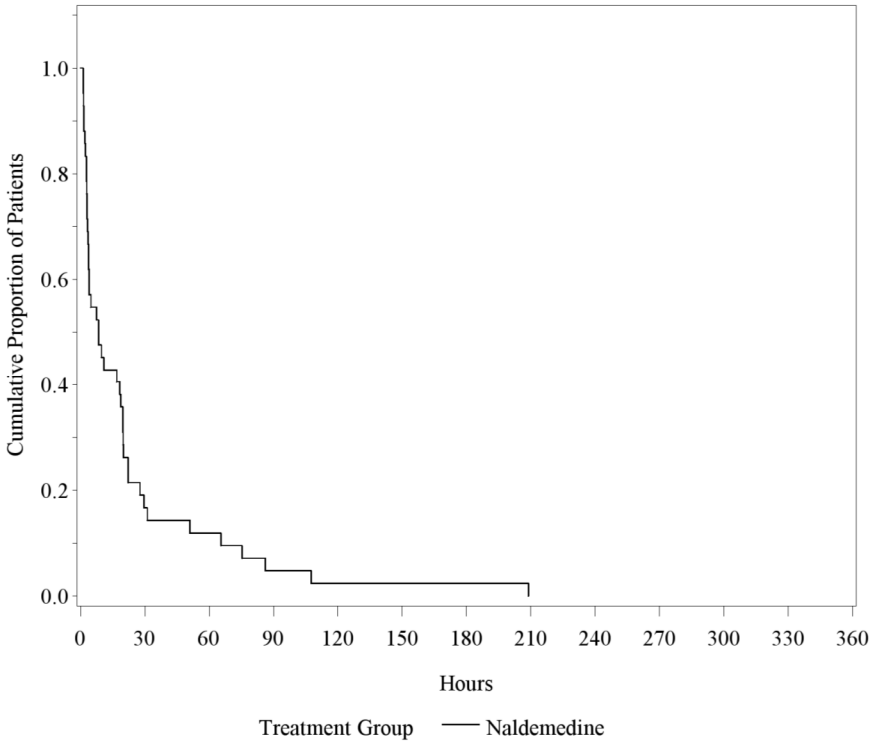
Time Point	Statistic	Naldemedine N=42	
		SBM	CSBM
Baseline	n	42	42
	Mean	1.21	0.33
	SD	0.90	0.55
	Min	0.0	0.0
	Median	1.50	0.00
	Max	2.5	2.0
Week 1	n	42	42
	Mean	7.45	3.52
	SD	5.32	4.00
	Min	0.0	0.0
	Median	6.00	3.00
	Max	22.0	17.0
- Change from Baseline	n	42	42
	Mean	6.24	3.19
	SD	5.40	3.84
	Min	-1.5	-0.5
	Median	5.00	2.25
	Max	22.0	17.0
	95% CI for Mean	4.56, 7.92	1.99, 4.39
Week 2	n	42	42
	Mean	5.81	2.62
	SD	4.07	3.02
	Min	0.0	0.0
	Median	5.00	1.00
	Max	18.0	10.0
- Change from Baseline	n	42	42
	Mean	4.60	2.29
	SD	3.98	2.85
	Min	-1.5	-1.0
	Median	4.00	1.00
	Max	15.5	9.5
	95% CI for Mean	3.36, 5.84	1.40, 3.17

[出典：添付資料 5.3.5.2-02，Table 11-8]

(5) 初回投与後最初の SBM 及び CSBM までの時間

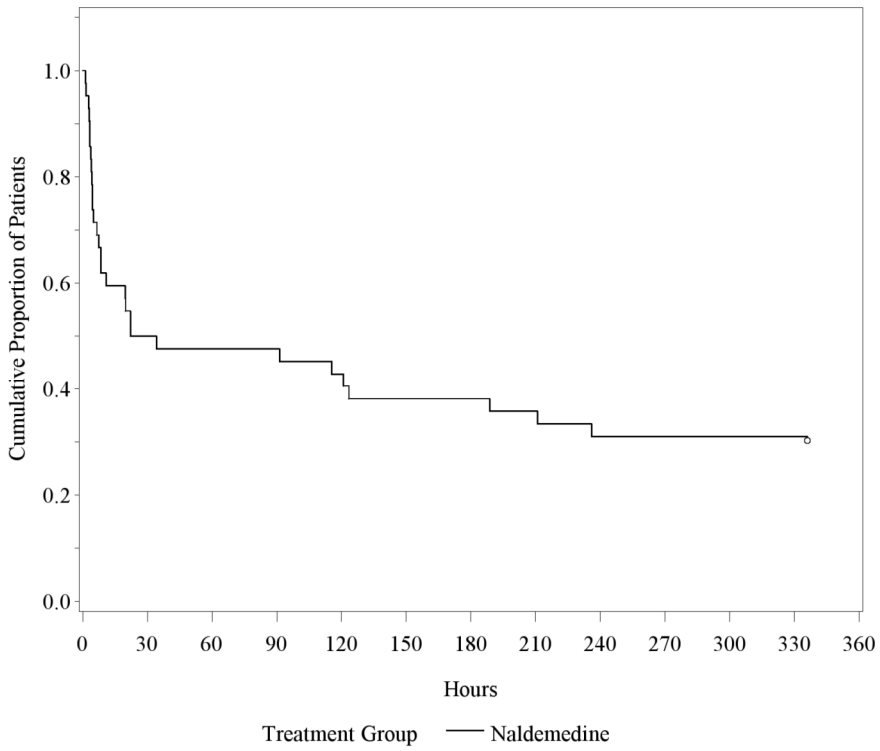
初回投与後最初の SBM 及び CSBM までの時間について，投与群ごとの Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ図 2.7.6.15-1 及び図 2.7.6.15-2 に，解析結果を表 2.7.6.15-10 に示す．初回投与後最初の SBM 及び CSBM までの時間 (中央値) はそれぞれ 8.41 時間及び 28.22 時間であった．

図 2.7.6.15-1 初回投与後最初の SBM までの Kaplan-Meier 曲線 (FAS)



[出典：添付資料 5.3.5.2-02，Figure 11-1]

図 2.7.6.15-2 初回投与後最初の CSBM までの Kaplan-Meier 曲線 (FAS)



[出典：添付資料 5.3.5.2-02，Figure 11-2]

表 2.7.6.15-10 初回投与後最初の SBM 及び CSBM までの時間 (FAS)

	Naldemedine N=42 n (%)	
	SBM	CSBM
Patients with Event	42 (100.0)	29 (69.0)
Patients Censored	---	13 (31.0)
Median [a]	8.41	28.22
95% Confidence Interval for Median [a]	3.67, 18.75	8.33, 188.67

[a] Median and 95% CI for Median are based on Kaplan-Meier estimates of time to first event.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02, Table 11-9]

(6) 治療期第 1 期の各観察日の SBM 回数のベースラインからの変化量

治療期第 1 期の各観察日の SBM 回数のベースラインからの変化量を表 2.7.6.15-11 に示す. 治療期第 1 期の各観察日の SBM 回数 (平均値) のベースラインからの変化量は 0.47～1.49 回であった.

表 2.7.6.15-11 治療期第 1 期の各観察日の SBM 回数のベースラインからの変化量 (FAS)

Time Point	Statistic	Naldemedine N=42
Baseline	Mean	0.17
	SD	0.13
Day 1	Mean	1.67
	SD	1.60
- Change from baseline	Mean	1.49
	SD	1.62
	95% CI for Mean	0.99, 2.00
Day 2	Mean	1.17
	SD	1.56
- Change from baseline	Mean	0.99
	SD	1.56
	95% CI for Mean	0.51, 1.48
Day 3	Mean	0.98
	SD	1.05
- Change from baseline	Mean	0.80
	SD	1.05
	95% CI for Mean	0.48, 1.13
Day 4	Mean	0.98
	SD	1.02
- Change from baseline	Mean	0.80
	SD	1.03
	95% CI for Mean	0.48, 1.12
Day 5	Mean	0.81
	SD	0.77
- Change from baseline	Mean	0.64
	SD	0.78
	95% CI for Mean	0.39, 0.88
Day 6	Mean	0.98
	SD	1.07
- Change from baseline	Mean	0.80
	SD	1.08

Time Point	Statistic	Naldemedine N=42
	95% CI for Mean	0.47, 1.14
Day 7	Mean	0.88
	SD	0.92
- Change from baseline	Mean	0.71
	SD	0.92
	95% CI for Mean	0.42, 0.99
Day 8	Mean	0.76
	SD	0.79
- Change from baseline	Mean	0.59
	SD	0.78
	95% CI for Mean	0.35, 0.83
Day 9	Mean	0.86
	SD	0.87
- Change from baseline	Mean	0.68
	SD	0.83
	95% CI for Mean	0.42, 0.94
Day 10	Mean	0.98
	SD	0.84
- Change from baseline	Mean	0.80
	SD	0.86
	95% CI for Mean	0.54, 1.07
Day 11	Mean	0.95
	SD	1.06
- Change from baseline	Mean	0.78
	SD	1.08
	95% CI for Mean	0.44, 1.11
Day 12	Mean	0.74
	SD	0.73
- Change from baseline	Mean	0.56
	SD	0.72
	95% CI for Mean	0.34, 0.79
Day 13	Mean	0.88
	SD	0.89
- Change from baseline	Mean	0.71
	SD	0.88
	95% CI for Mean	0.43, 0.98
Day 14	Mean	0.64
	SD	1.03
- Change from baseline	Mean	0.47
	SD	1.00
	95% CI for Mean	0.16, 0.78

[出典：添付資料 5.3.5.2-02，Table 14.2.3.7]

(7) 治療期第 1 期での 1 週間あたりの SBM 及び CSBM 発現日数のベースラインからの変化量

治療期第 1 期での 1 週間あたりの SBM 及び CSBM 発現日数のベースラインからの変化量を表 2.7.6.15-12 に示す．治療期第 1 期での 1 週間あたりの SBM 及び CSBM 発現日数のベースラインからの変化量 (平均値) はそれぞれ 3.20 日及び 1.98 日であった．

表 2.7.6.15-12 治療期第 1 期での 1 週間あたりの SBM 及び CSBM 発現日数のベースラインからの変化量 (FAS)

Time Point	Statistic	Naldemedine N=42	
		SBM	CSBM
Baseline	n	42	42
	Mean	1.08	0.33
	SD	0.84	0.55
	Min	0.0	0.0
	Median	1.00	0.00
	Max	2.5	2.0
2-Week Treatment Period 1	n	42	42
	Mean	4.29	2.31
	SD	1.93	2.21
	Min	0.5	0.0
	Median	4.25	2.00
	Max	7.0	6.5
- Change from Baseline	n	42	42
	Mean	3.20	1.98
	SD	1.93	2.04
	Min	-0.5	-0.5
	Median	3.25	1.75
	Max	6.5	6.0
	95% CI for Mean	2.60, 3.80	1.34, 2.61

[出典：添付資料 5.3.5.2-02, Table 11-10]

(8) 初回投与後の各時点 (4，8，12，24 時間) での SBM 及び CSBM 発現率

初回投与後の各時点 (4，8，12，24 時間) での SBM 及び CSBM 発現率を表 2.7.6.15-13 に示す. 初回投与後の各時点 (4, 8, 12, 24 時間) での SBM 発現率はそれぞれ 40.5%, 47.6%, 57.1%, 78.6%，CSBM 発現率はそれぞれ 19.0%，33.3%，40.5%，50.0%であった.

表 2.7.6.15-13 初回投与後の各時点 (4，8，12，24 時間) での SBM 及び CSBM 発現率 (FAS)

Time Point		Naldemedine N=42	
		SBM	CSBM
Up to 4 hours	Proportion [a]	40.5% (17/42)	19.0% (8/42)
	95% Confidence Interval [b]	25.63% , 56.72%	8.60% , 34.12%
Up to 8 hours	Proportion [a]	47.6% (20/42)	33.3% (14/42)
	95% Confidence Interval [b]	32.00% , 63.58%	19.57% , 49.55%
Up to 12 hours	Proportion [a]	57.1% (24/42)	40.5% (17/42)
	95% Confidence Interval [b]	40.96% , 72.28%	25.63% , 56.72%
Up to 24 hours	Proportion [a]	78.6% (33/42)	50.0% (21/42)
	95% Confidence Interval [b]	63.19% , 89.70%	34.19% , 65.81%

[a] Proportion = Proportion of Patients with SBM/CSBM
[b] The 95% confidence interval was calculated by using Clopper-Pearson method.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02, Table 11-11]

(9) 治療期第 1 期及び各週での 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

治療期第 1 期及び各週での 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をそれぞれ表 2.7.6.15-14 及び表 2.7.6.15-15 に示す．治療期第 1 期及び各週での 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 (平均値) は，治療期第 1 期で 1.93 回，Week 1 で 1.86 回，Week 2 で 2.00 回であった．

表 2.7.6.15-14 治療期第 1 期での 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 (FAS)

Time Point	Statistic	Naldemedine N=42
Baseline	n	42
	Mean	0.36
	SD	0.46
	Min	0.0
	Median	0.00
	Max	2.0
2-Week Treatment Period 1	n	42
	Mean	2.29
	SD	2.16
	Min	0.0
	Median	1.75
	Max	7.5
- Change from Baseline	n	42
	Mean	1.93
	SD	2.17
	Min	-1.0
	Median	1.50
	Max	7.0
	95% CI for Mean	1.25, 2.61

[出典：添付資料 5.3.5.2-02，Table 11-12]

表 2.7.6.15-15 治療期第 1 期の各週の 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 (FAS)

Time Point	Statistic	Naldemedine N=42
Baseline	n	42
	Mean	0.36
	SD	0.46
	Min	0.0
	Median	0.00
	Max	2.0
Week 1	n	42
	Mean	2.21
	SD	2.21
	Min	0.0
	Median	2.00
	Max	8.0
- Change from Baseline	n	42

Time Point	Statistic	Naldemedine N=42
	Mean	1.86
	SD	2.26
	Min	-1.0
	Median	1.25
	Max	7.5
	95% CI for Mean	1.15, 2.56
Week 2	n	42
	Mean	2.36
	SD	2.43
	Min	0.0
	Median	2.00
	Max	9.0
- Change from Baseline	n	42
	Mean	2.00
	SD	2.40
	Min	-1.0
	Median	1.00
	Max	9.0
	95% CI for Mean	1.25, 2.75

[出典：添付資料 5.3.5.2-02，Table 11-13]

(10) 治療期第 1 期及び各週での 1 週間あたり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

治療期第 1 期及び各週での 1 週間あたり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をそれぞれ表 2.7.6.15-16 及び表 2.7.6.15-17 に示す. 治療期第 1 期及び各週での 1 週間あたり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 (平均値) は，治療期第 1 期で 2.86 回，Week 1 で 3.24 回，Week 2 で 2.48 回であった.

表 2.7.6.15-16 治療期第 1 期での 1 週間あたり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 (FAS)

Time Point	Statistic	Naldemedine N=42
Baseline	n	42
	Mean	0.40
	SD	0.66
	Min	0.0
	Median	0.00
	Max	2.0
2-Week Treatment Period 1	n	42
	Mean	3.26
	SD	3.53
	Min	0.0
	Median	2.50
	Max	15.5
- Change from Baseline	n	42
	Mean	2.86
	SD	3.37
	Min	-0.5
	Median	2.25

Time Point	Statistic	Naldemedine N=42
	Max	15.5
	95% CI for Mean	1.81, 3.91

[出典：添付資料 5.3.5.2-02，Table 11-14]

表 2.7.6.15-17　治療期第 1 期の各週の 1 週間あたり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 (FAS)

Time Point	Statistic	Naldemedine N=42
Baseline	n	42
	Mean	0.40
	SD	0.66
	Min	0.0
	Median	0.00
	Max	2.0
Week 1	n	42
	Mean	3.64
	SD	4.20
	Min	0.0
	Median	2.00
	Max	22.0
- Change from Baseline	n	42
	Mean	3.24
	SD	4.08
	Min	-1.5
	Median	2.00
	Max	22.0
	95% CI for Mean	1.97, 4.51
Week 2	n	42
	Mean	2.88
	SD	3.31
	Min	0.0
	Median	2.00
	Max	15.0
- Change from Baseline	n	42
	Mean	2.48
	SD	3.12
	Min	-1.0
	Median	1.75
	Max	14.0
	95% CI for Mean	1.50, 3.45

[出典：添付資料 5.3.5.2-02，Table 11-15]

(11) 治療期第 1 期の 1 週間あたりのレスキュー緩下薬使用回数のベースラインからの変化量

治療期第 1 期の 1 週間あたりのレスキュー緩下薬使用回数のベースラインからの変化量を表 2.7.6.15-18 に示す．治療期第 1 期の 1 週間あたりのレスキュー緩下薬使用回数のベースラインからの変化量 (平均値) は−2.08 回であった．

表 2.7.6.15-18 治療期第 1 期の 1 週間あたりのレスキュー緩下薬使用回数のベースラインからの変化量 (FAS)

Time Point	Statistic	Naldemedine N=42
2-Week Treatment Period 1	n	42
	Mean	1.06
	SD	1.49
	Min	0.0
	Median	0.50
	Max	7.0
- Change from Baseline	n	42
	Mean	-2.08
	SD	2.46
	Min	-13.0
	Median	-1.50
	Max	1.5

[出典：添付資料 5.3.5.2-02，Table 11-16]

(12) 治療期第 1 期の各週の腹部膨満感スコア及び腹部不快感スコアのベースラインからの変化量

治療期第 1 期の各週の腹部膨満感スコア及び腹部不快感スコアのベースラインからの変化量をそれぞれ表 2.7.6.15-19 及び表 2.7.6.15-20 に示す．腹部膨満感スコアの変化量 (平均値) は，Week 1 で−0.33，Week 2 で−0.37，腹部不快感スコアの変化量 (平均値) は，Week 1 で−0.21，Week 2 で−0.35 であった．

表 2.7.6.15-19 治療期第 1 期の各週の腹部膨満感スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

Time Point	Statistic	Naldemedine N=42
Baseline	n	42
	Mean	1.72
	SD	1.00
	Min	0.0
	Median	1.71
	Max	4.0
Week 1	n	42
	Mean	1.39
	SD	1.02
	Min	0.0
	Median	1.43
	Max	3.6
- Change from Baseline	n	42
	Mean	-0.33
	SD	0.58
	Min	-1.6
	Median	-0.32
	Max	1.1
Week 2	n	42
	Mean	1.35
	SD	1.04

Time Point	Statistic	Naldemedine N=42
	Min	0.0
	Median	1.29
	Max	3.9
- Change from baseline	n	42
	Mean	-0.37
	SD	0.61
	Min	-1.6
	Median	-0.29
	Max	1.1

Abdominal Bloating Score: 0 = Absent, 1 = Mild, 2 = Moderate, 3 = Severe, 4 = Very severe

[出典：添付資料 5.3.5.2-02，Table 11-17]

表 2.7.6.15-20　治療期第 1 期の各週の腹部不快感スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

Time Point	Statistic	Naldemedine N=42
Baseline	n	42
	Mean	1.66
	SD	0.94
	Min	0.0
	Median	1.64
	Max	3.9
Week 1	n	42
	Mean	1.44
	SD	0.95
	Min	0.0
	Median	1.43
	Max	3.9
- Change from Baseline	n	42
	Mean	-0.21
	SD	0.66
	Min	-1.6
	Median	-0.21
	Max	1.1
Week 2	n	42
	Mean	1.30
	SD	0.93
	Min	0.0
	Median	1.07
	Max	3.6
- Change from Baseline	n	42
	Mean	-0.35
	SD	0.68
	Min	-1.9
	Median	-0.29
	Max	0.9

Abdominal Discomfort Score: 0 = Absent, 1 = Mild, 2 = Moderate, 3 = Severe, 4 = Very severe

[出典：添付資料 5.3.5.2-02，Table 11-18]

(13) 各時点の PAC-SYM，PAC-QOL スコアのベースラインからの変化量

各時点における PAC-SYM 全体及び各ドメインのスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.15-21 に，PAC-QOL 全体及び各ドメインのスコアのベースラインからの変化量を表

2.7.6.15-22 に示す．いずれの時点でも，すべての項目でベースラインと比較して有意な改善が認められた．

表 2.7.6.15-21 PAC-SYM 全体及び各ドメインのスコアのベースラインからの変化量 (FAS)

		Naldemedine N=42			
Time Point	Statistic	Abdominal Symptoms	Rectal Symptoms	Stool Symptoms	Overall
Baseline	n	42	42	42	42
	Mean	1.50	1.08	2.01	1.61
	SD	0.84	1.01	0.97	0.81
Visit 3	n	41	41	41	41
	Mean	1.22	0.57	1.18	1.04
	SD	0.88	0.75	0.86	0.67
- Change from Baseline	n	41	41	41	41
	Mean	-0.29	-0.51	-0.85	-0.58
	SD	0.63	0.84	0.78	0.59
	P-value (vs Baseline)	**0.0052**	**0.0004**	**<.0001**	**<.0001**
Last Observation (Treatment Period 1)	n	42	42	42	42
	Mean	1.20	0.56	1.18	1.03
	SD	0.88	0.75	0.85	0.67
- Change from Baseline	n	42	42	42	42
	Mean	-0.30	-0.52	-0.84	-0.58
	SD	0.63	0.83	0.78	0.58
	P-value (vs Baseline)	**0.0033**	**0.0002**	**<.0001**	**<.0001**
Visit 4	n	40	40	40	40
	Mean	1.00	0.43	1.10	0.90
	SD	0.80	0.60	0.74	0.59
- Change from Baseline	n	40	40	40	40
	Mean	-0.51	-0.66	-0.96	-0.73
	SD	0.67	0.84	0.74	0.58
	P-value (vs Baseline)	**<.0001**	**<.0001**	**<.0001**	**<.0001**
Visit 5	n	39	39	39	39
	Mean	0.91	0.46	1.08	0.87
	SD	0.88	0.75	0.86	0.72
- Change from Baseline	n	39	39	39	39
	Mean	-0.61	-0.65	-0.95	-0.76
	SD	0.74	0.89	0.86	0.67
	P-value (vs Baseline)	**<.0001**	**<.0001**	**<.0001**	**<.0001**
Visit 6	n	37	37	37	37
	Mean	0.86	0.46	1.03	0.83
	SD	0.84	0.78	0.86	0.71
- Change from Baseline	n	37	37	37	37
	Mean	-0.68	-0.68	-1.03	-0.83
	SD	0.70	0.90	0.85	0.69
	P-value (vs Baseline)	**<.0001**	**<.0001**	**<.0001**	**<.0001**
Visit 7	n	35	35	35	35
	Mean	0.79	0.44	1.11	0.84
	SD	0.90	0.90	0.86	0.74
- Change from Baseline	n	35	35	35	35
	Mean	-0.78	-0.76	-0.99	-0.86
	SD	0.72	1.00	0.89	0.72
	P-value (vs Baseline)	**<.0001**	**<.0001**	**<.0001**	**<.0001**
Visit 8	n	35	35	35	35

		Naldemedine N=42			
Time Point	Statistic	Abdominal Symptoms	Rectal Symptoms	Stool Symptoms	Overall
	Mean	0.84	0.48	1.14	0.88
	SD	0.82	0.82	1.01	0.80
- Change from Baseline	n	35	35	35	35
	Mean	-0.73	-0.72	-0.97	-0.83
	SD	0.63	0.86	0.85	0.62
	P-value (vs Baseline)	**<.0001**	**<.0001**	**<.0001**	**<.0001**
Visit 9	n	35	35	35	35
	Mean	0.81	0.60	1.13	0.89
	SD	0.79	0.89	0.90	0.77
- Change from Baseline	n	35	35	35	35
	Mean	-0.76	-0.60	-0.98	-0.81
	SD	0.76	0.91	0.87	0.70
	P-value (vs Baseline)	**<.0001**	**0.0005**	**<.0001**	**<.0001**
Visit 10	n	35	35	35	35
	Mean	0.79	0.60	1.18	0.90
	SD	0.83	0.86	0.89	0.75
- Change from Baseline	n	35	35	35	35
	Mean	-0.79	-0.60	-0.93	-0.80
	SD	0.69	0.94	0.92	0.73
	P-value (vs Baseline)	**<.0001**	**0.0006**	**<.0001**	**<.0001**
Visit 11	n	33	33	33	33
	Mean	0.69	0.48	1.08	0.80
	SD	0.81	0.79	0.80	0.71
- Change from Baseline	n	33	33	33	33
	Mean	-0.86	-0.70	-0.98	-0.87
	SD	0.69	0.88	0.88	0.68
	P-value (vs Baseline)	**<.0001**	**<.0001**	**<.0001**	**<.0001**
Visit 12	n	33	33	33	33
	Mean	0.73	0.59	1.07	0.83
	SD	0.90	0.90	0.93	0.80
- Change from Baseline	n	33	33	33	33
	Mean	-0.83	-0.60	-0.99	-0.84
	SD	0.82	0.90	1.00	0.79
	P-value (vs Baseline)	**<.0001**	**0.0006**	**<.0001**	**<.0001**
Visit 13	n	33	33	33	33
	Mean	0.67	0.53	1.04	0.79
	SD	0.84	0.92	0.95	0.80
- Change from Baseline	n	33	33	33	33
	Mean	-0.88	-0.66	-1.02	-0.88
	SD	0.76	1.07	0.97	0.79
	P-value (vs Baseline)	**<.0001**	**0.0013**	**<.0001**	**<.0001**
Visit 14	n	31	31	31	31
	Mean	0.58	0.45	0.88	0.67
	SD	0.78	0.71	0.75	0.67
- Change from Baseline	n	31	31	31	31
	Mean	-1.00	-0.76	-1.23	-1.04
	SD	0.78	0.94	0.96	0.76
	P-value (vs Baseline)	**<.0001**	**<.0001**	**<.0001**	**<.0001**
Visit 15	n	31	31	31	31
	Mean	0.74	0.53	0.99	0.79
	SD	0.85	0.83	0.80	0.73
- Change from Baseline	n	31	31	31	31
	Mean	-0.84	-0.69	-1.12	-0.92

Time Point	Statistic	Naldemedine N=42			
		Abdominal Symptoms	Rectal Symptoms	Stool Symptoms	Overall
	SD	0.79	0.99	1.02	0.82
	P-value (vs Baseline)	**<.0001**	**0.0005**	**<.0001**	**<.0001**
Last Observation (Overall Treatment Period)	n	40	40	40	40
	Mean	0.76	0.48	1.00	0.79
	SD	0.83	0.80	0.79	0.71
- Change from Baseline	n	40	40	40	40
	Mean	-0.76	-0.59	-0.99	-0.81
	SD	0.77	0.91	1.03	0.80
	P-value (vs Baseline)	**<.0001**	**0.0002**	**<.0001**	**<.0001**

Mean score = (Total score of PAC-SYM for each visit) / (Number of items entered for each visit).
P-values are from paired t-test.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02，Table 11-19]

表 2.7.6.15-22 PAC-QOL 全体及び各ドメインのスコアのベースラインからの変化量 (FAS)

Time Point	Statistic	Naldemedine N=42				
		Physical Discomfort	Psychological Discomfort	Worries and Concerns	Dissatisfaction	Overall
Baseline	n	42	42	42	42	42
	Mean	1.77	1.10	1.47	2.90	1.66
	SD	1.01	0.83	0.86	0.54	0.70
Visit 3	n	41	41	41	41	41
	Mean	0.93	0.53	0.86	1.80	0.94
	SD	0.78	0.60	0.71	1.03	0.60
- Change from Baseline	n	41	41	41	41	41
	Mean	-0.87	-0.59	-0.63	-1.12	-0.74
	SD	0.93	0.69	0.83	1.08	0.69
	P-value (vs Baseline)	**<.0001**	**<.0001**	**<.0001**	**<.0001**	**<.0001**
Last Observation (Treatment Period 1)	n	42	42	42	42	42
	Mean	0.92	0.52	0.86	1.80	0.94
	SD	0.77	0.59	0.70	1.01	0.59
- Change from Baseline	n	42	42	42	42	42
	Mean	-0.85	-0.58	-0.61	-1.10	-0.72
	SD	0.93	0.69	0.82	1.07	0.69
	P-value (vs Baseline)	**<.0001**	**<.0001**	**<.0001**	**<.0001**	**<.0001**
Visit 4	n	40	40	40	40	40
	Mean	0.83	0.39	0.81	1.80	0.87
	SD	0.80	0.48	0.74	0.95	0.60
- Change from Baseline	n	40	40	40	40	40
	Mean	-0.99	-0.74	-0.68	-1.13	-0.82
	SD	1.03	0.72	0.91	1.03	0.79
	P-value (vs Baseline)	**<.0001**	**<.0001**	**<.0001**	**<.0001**	**<.0001**
Visit 5	n	39	39	39	39	39
	Mean	0.83	0.41	0.71	1.78	0.83
	SD	0.88	0.52	0.66	1.08	0.61
- Change from Baseline	n	39	39	39	39	39
	Mean	-1.01	-0.73	-0.76	-1.13	-0.85
	SD	1.11	0.85	0.90	1.10	0.84

Time Point	Statistic	Naldemedine N=42				
		Physical Discomfort	Psychological Discomfort	Worries and Concerns	Dissatisfaction	Overall
	P-value (vs Baseline)	**<.0001**	**<.0001**	**<.0001**	**<.0001**	**<.0001**
Visit 6	n	37	37	37	37	37
	Mean	0.74	0.35	0.67	1.76	0.78
	SD	0.73	0.51	0.68	1.01	0.58
- Change from baseline	n	37	37	37	37	37
	Mean	-1.14	-0.82	-0.81	-1.16	-0.92
	SD	0.90	0.78	0.87	1.05	0.80
	P-value (vs Baseline)	**<.0001**	**<.0001**	**<.0001**	**<.0001**	**<.0001**
Visit 7	n	35	35	35	35	35
	Mean	0.76	0.44	0.76	1.74	0.84
	SD	0.84	0.51	0.70	0.95	0.62
- Change from Baseline	n	35	35	35	35	35
	Mean	-1.19	-0.75	-0.78	-1.21	-0.91
	SD	1.01	0.87	0.95	1.10	0.87
	P-value (vs Baseline)	**<.0001**	**<.0001**	**<.0001**	**<.0001**	**<.0001**
Visit 8	n	35	35	35	35	35
	Mean	0.79	0.41	0.71	1.69	0.81
	SD	0.90	0.55	0.72	1.07	0.65
- Change from Baseline	n	35	35	35	35	35
	Mean	-1.16	-0.77	-0.83	-1.25	-0.94
	SD	0.97	0.77	0.94	1.04	0.80
	P-value (vs Baseline)	**<.0001**	**<.0001**	**<.0001**	**<.0001**	**<.0001**
Visit 9	n	35	35	35	35	35
	Mean	0.75	0.38	0.67	1.62	0.77
	SD	0.82	0.52	0.67	0.88	0.60
- Change from Baseline	n	35	35	35	35	35
	Mean	-1.20	-0.80	-0.87	-1.32	-0.98
	SD	1.00	0.84	0.94	0.95	0.81
	P-value (vs Baseline)	**<.0001**	**<.0001**	**<.0001**	**<.0001**	**<.0001**
Visit 10	n	35	35	35	35	35
	Mean	0.70	0.36	0.69	1.73	0.78
	SD	0.79	0.50	0.75	1.03	0.61
- Change from Baseline	n	35	35	35	35	35
	Mean	-1.25	-0.82	-0.85	-1.22	-0.97
	SD	1.04	0.84	0.98	1.07	0.85
	P-value (vs Baseline)	**<.0001**	**<.0001**	**<.0001**	**<.0001**	**<.0001**
Visit 11	n	33	33	33	33	33
	Mean	0.67	0.39	0.58	1.65	0.73
	SD	0.74	0.61	0.73	0.82	0.63
- Change from Baseline	n	33	33	33	33	33
	Mean	-1.26	-0.71	-0.87	-1.29	-0.95
	SD	0.98	0.87	0.95	0.92	0.85
	P-value (vs Baseline)	**<.0001**	**<.0001**	**<.0001**	**<.0001**	**<.0001**
Visit 12	n	33	33	33	33	33
	Mean	0.77	0.45	0.66	1.64	0.79
	SD	0.88	0.60	0.84	1.07	0.73

Time Point	Statistic	Naldemedine N=42				
		Physical Discomfort	Psychological Discomfort	Worries and Concerns	Dissatisfaction	Overall
- Change from Baseline	n	33	33	33	33	33
	Mean	-1.16	-0.66	-0.79	-1.30	-0.89
	SD	1.13	0.86	1.11	1.26	0.98
	P-value (vs Baseline)	**<.0001**	**0.0001**	**0.0003**	**<.0001**	**<.0001**
Visit 13	n	33	33	33	33	33
	Mean	0.67	0.45	0.67	1.66	0.78
	SD	0.86	0.65	0.81	1.10	0.73
- Change from Baseline	n	33	33	33	33	33
	Mean	-1.26	-0.66	-0.78	-1.28	-0.90
	SD	1.11	0.89	1.10	1.30	1.00
	P-value (vs Baseline)	**<.0001**	**0.0002**	**0.0003**	**<.0001**	**<.0001**
Visit 14	n	31	31	31	31	31
	Mean	0.55	0.37	0.55	1.41	0.65
	SD	0.76	0.60	0.74	0.99	0.67
- Change from Baseline	n	31	31	31	31	31
	Mean	-1.41	-0.74	-0.94	-1.55	-1.06
	SD	1.01	0.86	0.98	1.12	0.89
	P-value (vs Baseline)	**<.0001**	**<.0001**	**<.0001**	**<.0001**	**<.0001**
Visit 15	n	31	31	31	31	31
	Mean	0.65	0.36	0.56	1.46	0.68
	SD	0.79	0.59	0.77	1.03	0.67
- Change from Baseline	n	31	31	31	31	31
	Mean	-1.31	-0.75	-0.93	-1.50	-1.03
	SD	1.10	0.84	0.99	1.15	0.90
	P-value (vs Baseline)	**<.0001**	**<.0001**	**<.0001**	**<.0001**	**<.0001**
Last Observation (Overall Treatment Period)	n	40	40	40	40	40
	Mean	0.71	0.43	0.65	1.62	0.77
	SD	0.87	0.64	0.78	1.05	0.71
- Change from Baseline	n	40	40	40	40	40
	Mean	-1.04	-0.63	-0.78	-1.29	-0.86
	SD	1.18	0.81	0.96	1.16	0.90
	P-value (vs Baseline)	**<.0001**	**<.0001**	**<.0001**	**<.0001**	**<.0001**

Mean score = (Total score of PAC-QOL for each visit) / (Number of items entered for each visit).
P-values are from paired t-test.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02, Table 11-20]

(14) PAC-SYM, PAC-QOL レスポンダー率

各時点における PAC-SYM レスポンダー率を表 2.7.6.15-23 に, PAC-QOL レスポンダー率を表 2.7.6.15-24 に示す. 各時点の PAC-SYM レスポンダー率は 23.8%～48.5%, PAC-QOL レスポンダー率は 48.6%～66.7%であった.

表 2.7.6.15-23 PAC-SYM レスポンダー率 (FAS)

Time Point		Naldemedine N=42
Visit 3	Proportion [a]	24.4% (10/41)
	95% Confidence Interval [b]	12.36% , 40.30%
Last Observation (Treatment Period 1)	Proportion [a]	23.8% (10/42)
	95% Confidence Interval [b]	12.05% , 39.45%
Visit 4	Proportion [a]	40.0% (16/40)
	95% Confidence Interval [b]	24.86% , 56.67%
Visit 5	Proportion [a]	43.6% (17/39)
	95% Confidence Interval [b]	27.81% , 60.38%
Visit 6	Proportion [a]	37.8% (14/37)
	95% Confidence Interval [b]	22.46% , 55.24%
Visit 7	Proportion [a]	40.0% (14/35)
	95% Confidence Interval [b]	23.87% , 57.89%
Visit 8	Proportion [a]	34.3% (12/35)
	95% Confidence Interval [b]	19.13% , 52.21%
Visit 9	Proportion [a]	42.9% (15/35)
	95% Confidence Interval [b]	26.32% , 60.65%
Visit 10	Proportion [a]	40.0% (14/35)
	95% Confidence Interval [b]	23.87% , 57.89%
Visit 11	Proportion [a]	48.5% (16/33)
	95% Confidence Interval [b]	30.80% , 66.46%
Visit 12	Proportion [a]	39.4% (13/33)
	95% Confidence Interval [b]	22.91% , 57.86%
Visit 13	Proportion [a]	42.4% (14/33)
	95% Confidence Interval [b]	25.48% , 60.78%
Visit 14	Proportion [a]	48.4% (15/31)
	95% Confidence Interval [b]	30.15% , 66.94%
Visit 15	Proportion [a]	48.4% (15/31)
	95% Confidence Interval [b]	30.15% , 66.94%
Last Observation (Overall Treatment Period)	Proportion [a]	42.5% (17/40)
	95% Confidence Interval [b]	27.04% , 59.11%

[a] Proportion of patients with a decrease from baseline of 1 or more in the mean overall score for PAC-SYM at each observation point. Mean Overall Score = (Total Score of PAC-SYM in each Observation Time Point) / (Number of Items Entered in each Observation Time Point).

[b] The 95% confidence interval was calculated by using Clopper-Pearson method.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02, Table 11-21]

表 2.7.6.15-24 PAC-QOL レスポンダー率 (FAS)

Time Point		Naldemedine N=42
Visit 3	Proportion [a]	51.2% (21/41)
	95% Confidence Interval [b]	35.13% , 67.12%
Last Observation (Treatment Period 1)	Proportion [a]	50.0% (21/42)
	95% Confidence Interval [b]	34.19% , 65.81%
Visit 4	Proportion [a]	60.0% (24/40)
	95% Confidence Interval [b]	43.33% , 75.14%
Visit 5	Proportion [a]	51.3% (20/39)
	95% Confidence Interval [b]	34.78% , 67.58%
Visit 6	Proportion [a]	48.6% (18/37)
	95% Confidence Interval [b]	31.92% , 65.60%
Visit 7	Proportion [a]	51.4% (18/35)

Time Point		Naldemedine N=42
	95% Confidence Interval [b]	33.99% , 68.62%
Visit 8	Proportion [a]	51.4% (18/35)
	95% Confidence Interval [b]	33.99% , 68.62%
Visit 9	Proportion [a]	65.7% (23/35)
	95% Confidence Interval [b]	47.79% , 80.87%
Visit 10	Proportion [a]	57.1% (20/35)
	95% Confidence Interval [b]	39.35% , 73.68%
Visit 11	Proportion [a]	66.7% (22/33)
	95% Confidence Interval [b]	48.17% , 82.04%
Visit 12	Proportion [a]	63.6% (21/33)
	95% Confidence Interval [b]	45.12% , 79.60%
Visit 13	Proportion [a]	60.6% (20/33)
	95% Confidence Interval [b]	42.14% , 77.09%
Visit 14	Proportion [a]	61.3% (19/31)
	95% Confidence Interval [b]	42.19% , 78.15%
Visit 15	Proportion [a]	61.3% (19/31)
	95% Confidence Interval [b]	42.19% , 78.15%
Last Observation (Overall Treatment Period)	Proportion [a]	57.5% (23/40)
	95% Confidence Interval [b]	40.89% , 72.96%

[a] Proportion of patients with a decrease from baseline of 1 or more in the mean score for dissatisfaction domain of PAC-QOL at each observation point. Mean score = (total score of PAC-QOL in each observation time point) / (number of items entered in each observation time point).

[b] The 95% confidence interval was calculated by using Clopper-Pearson method.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02，Table 11-22]

2.7.6.15.2.3 薬物動態

Visit 3 (Day 15) において，投与から薬物動態用採血までの経過時間の平均 (最小 – 最大) は 18.49 (2.53 – 35.77) 時間であり，naldemedine の平均血漿中濃度 (最小 – 最大) は 1.02 (0.0256 – 3.27) ng/mL，nor-naldemedine の平均血漿中濃度 (最小 – 最大) は 0.200 (0.00 – 0.397) ng/mL であった.

2.7.6.15.2.4 安全性

(1) 投与期間

安全性解析対象集団の投与期間を表 2.7.6.15-25 に示す．平均投与期間は 276.7 日であった．0.1 mg への減量例 1 例の投与期間は 266 日であった.

表 2.7.6.15-25 投与期間 (安全性解析対象集団)

Duration (days)	Dose Reduction 0.1 mg n (%)	Overall [a] N=43 n (%)
<=3	---	---
>=4 to <=7	---	---
>=8 to <=14	---	2 (4.7)
>=15 to <=28	---	1 (2.3)
>=29 to <=56	---	---
>=57 to <=84	---	3 (7.0)
>=85 to <=168	---	2 (4.7)

Duration (days)	Dose Reduction 0.1 mg n (%)	Overall [a] N=43 n (%)
>=169 to <=336	1 (100.0)	32 (74.4)
>=337	---	3 (7.0)
n	1	43
Mean	266.0	276.7
SD	---	109.4
Min	266	14
Median	266.0	335.0
Max	266	343

[a] Duration of Exposure = (Date of final dosing of naldemedine) - (Date of initial dosing of naldemedine) +1.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02, Table 12-2]

(2) 有害事象

有害事象及び副作用の概要をそれぞれ表 2.7.6.15-26 及び表 2.7.6.15-27 に, 有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.7.6.15-28 及び表 2.7.6.15-29 に示す. いずれも本剤投与開始後すべての事象及び治療期第 1 期の事象に分けて示す. また, 本剤の休薬又は減量を要した有害事象一覧を表 2.7.6.15-30 に示す.

安全性解析対象集団 43 例のうち, 本剤投与開始後の有害事象は 38 例 (88.4%) に, 治療期第 1 期では 12 例 (27.9%) に認められた. 本剤投与開始後に多くみられた有害事象の SOC は胃腸障害 (53.5%), 感染症および寄生虫症 (41.9%) であり, 主な有害事象は鼻咽頭炎 (25.6%), 下痢 (23.3%) であった. 治療期第 1 期に多くみられた有害事象の SOC は胃腸障害 (18.6%) であった.

本剤投与開始後の副作用は 12 例 (27.9%) に, 治療期第 1 期では 10 例 (23.3%) に認められた. 本剤投与開始後に多くみられた副作用の SOC は胃腸障害 (20.9%) であり, 主な副作用は下痢 (14.0%), 腹痛 (7.0%) であった. 治療期第 1 期に多くみられた副作用の SOC は胃腸障害 (16.3%) であった.

5 例が有害事象のため休薬し, このうち 4 例は 0.2 mg で, 残りの 1 例は 0.1 mg で投与を再開した. 0.2 mg で投与を再開した 4 例のうち 2 例は治験を完了し, 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 (詳細は表 2.7.6.15-39 参照). 0.1 mg で投与を再開した 1 例は治験を完了した.

表 2.7.6.15-26　本剤投与開始後すべての有害事象及び治療期第 1 期の有害事象の概要

	Naldemedine N=43	
	After the First Administration of the Study Drug	Treatment Period 1
Adverse events		
- Number of Patients	38	12
- (Number of Events)	(136)	(16)
- Percentage of Patients (%)	88.4	27.9
- 95% Confidence Interval (%)	(74.9, 96.1)	(15.3, 43.7)
Deaths		
- Number of Patients	1	0
- (Number of Events)	(1)	(0)
- Percentage of Patients (%)	2.3	0.0
- 95% Confidence Interval (%)	(0.1, 12.3)	(0.0, 8.2)
Serious Adverse Events Except Deaths		
- Number of Patients	4	0
- (Number of Events)	(5)	(0)
- Percentage of Patients (%)	9.3	0.0
- 95% Confidence Interval (%)	(2.6, 22.1)	(0.0, 8.2)
Significant Adverse Events		
- Number of Patients	3	1
- (Number of Events)	(3)	(1)
- Percentage of Patients (%)	7.0	2.3
- 95% Confidence Interval (%)	(1.5, 19.1)	(0.1, 12.3)
Adverse Events Leading to Withdrawal		
- Number of Patients	3	0
- (Number of Events)	(3)	(0)
- Percentage of Patients (%)	7.0	0.0
- 95% Confidence Interval (%)	(1.5, 19.1)	(0.0, 8.2)

The 95% confidence interval for incidence was calculated by using Clopper-Pearson method.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02，Table 12-3]

表 2.7.6.15-27　本剤投与開始後すべての副作用及び治療期第 1 期の副作用の概要

	Naldemedine N=43	
	After the First Administration of the Study Drug	Treatment Period 1
Adverse Drug Reactions		
- Number of Patients	12	10
- (Number of Events)	(20)	(14)
- Percentage of Patients (%)	27.9	23.3
- 95% Confidence Interval (%)	(15.3, 43.7)	(11.8, 38.6)
Deaths		
- Number of Patients	0	0
- (Number of Events)	(0)	(0)
- Percentage of Patients (%)	0.0	0.0
- 95% Confidence Interval (%)	(0.0, 8.2)	(0.0, 8.2)

	Naldemedine N=43	
	After the First Administration of the Study Drug	Treatment Period 1
Serious ADRs Except Deaths		
- Number of Patients	0	0
- (Number of Events)	(0)	(0)
- Percentage of Patients (%)	0.0	0.0
- 95% Confidence Interval (%)	(0.0, 8.2)	(0.0, 8.2)
Significant ADRs		
- Number of Patients	0	0
- (Number of Events)	(0)	(0)
- Percentage of Patients (%)	0.0	0.0
- 95% Confidence Interval (%)	(0.0, 8.2)	(0.0, 8.2)
ADRs Leading to Withdrawal		
- Number of Patients	0	0
- (Number of Events)	(0)	(0)
- Percentage of Patients (%)	0.0	0.0
- 95% Confidence Interval (%)	(0.0, 8.2)	(0.0, 8.2)

The 95% confidence interval for incidence was calculated by using Clopper-Pearson method.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02，Table 12-4]

表 2.7.6.15-28　本剤投与開始後すべての有害事象及び治療期第 1 期の有害事象

本剤投与開始後すべての有害事象：

System Organ Class - Preferred Term	Naldemedine N=43 n (number of events) %
Patients with any AEs	38 (136) 88.4
感染症および寄生虫症	18 (30) 41.9
- 鼻咽頭炎	11 (16) 25.6
- 胃腸炎	2 (2) 4.7
- インフルエンザ	2 (2) 4.7
- 気管支炎	1 (1) 2.3
- 膀胱炎	1 (1) 2.3
- 爪真菌症	1 (1) 2.3
- 中耳炎	1 (1) 2.3
- 慢性中耳炎	1 (1) 2.3
- 歯周炎	1 (1) 2.3
- 足部白癬	1 (1) 2.3
- 尿路感染	1 (1) 2.3
- 手白癬	1 (1) 2.3
- 感染性皮膚嚢腫	1 (1) 2.3
血液およびリンパ系障害	1 (1) 2.3
- 貧血	1 (1) 2.3
代謝および栄養障害	4 (4) 9.3
- 食欲減退	3 (3) 7.0
- 高脂血症	1 (1) 2.3
精神障害	2 (2) 4.7
- 不安	2 (2) 4.7
神経系障害	8 (9) 18.6
- 傾眠	3 (3) 7.0
- 浮動性めまい	2 (2) 4.7
- 手根管症候群	1 (1) 2.3
- 脳梗塞	1 (1) 2.3
- 頭痛	1 (1) 2.3
- 意識消失	1 (1) 2.3
眼障害	3 (4) 7.0
- 白内障	1 (1) 2.3
- アレルギー性結膜炎	1 (1) 2.3
- 眼脂	1 (1) 2.3
- 硝子体浮遊物	1 (1) 2.3
心臓障害	1 (1) 2.3
- 動悸	1 (1) 2.3
血管障害	1 (2) 2.3
- 高血圧	1 (2) 2.3
呼吸器，胸郭および縦隔障害	4 (4) 9.3
- 喘息	1 (1) 2.3
- 息詰まり感	1 (1) 2.3
- 咳嗽	1 (1) 2.3
- 減呼吸	1 (1) 2.3
胃腸障害	23 (44) 53.5
- 下痢	10 (17) 23.3
- 悪心	5 (6) 11.6
- 腹痛	4 (5) 9.3
- 嘔吐	4 (8) 9.3
- 上腹部痛	1 (2) 2.3
- 裂肛	1 (1) 2.3

System Organ Class - Preferred Term	Naldemedine N=43 n (number of events) %
- 胃炎	1 (1) 2.3
- 胃食道逆流性疾患	1 (1) 2.3
- イレウス	1 (1) 2.3
- 肛門出血	1 (1) 2.3
- 痔出血	1 (1) 2.3
肝胆道系障害	1 (1) 2.3
- 胆石症	1 (1) 2.3
皮膚および皮下組織障害	4 (4) 9.3
- 湿疹	2 (2) 4.7
- 脱毛症	1 (1) 2.3
- 発疹	1 (1) 2.3
筋骨格系および結合組織障害	6 (7) 14.0
- 関節痛	1 (1) 2.3
- 背部痛	1 (1) 2.3
- 筋痙縮	1 (1) 2.3
- 結節性変形性関節症	1 (1) 2.3
- 変形性関節症	1 (1) 2.3
- 筋膜疼痛症候群	1 (1) 2.3
- 筋骨格系胸痛	1 (1) 2.3
腎および尿路障害	3 (3) 7.0
- 排尿困難	1 (1) 2.3
- 血尿	1 (1) 2.3
- 尿道狭窄	1 (1) 2.3
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (5) 11.6
- 死亡	1 (1) 2.3
- 薬剤離脱症候群	1 (1) 2.3
- 歩行障害	1 (1) 2.3
- 倦怠感	1 (1) 2.3
- 口渇	1 (1) 2.3
臨床検査	5 (5) 11.6
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (2) 4.7
- 血中カリウム減少	1 (1) 2.3
- 血中尿酸増加	1 (1) 2.3
- 尿中蛋白陽性	1 (1) 2.3
傷害，中毒および処置合併症	6 (10) 14.0
- 挫傷	3 (3) 7.0
- 転倒	2 (4) 4.7
- 靭帯捻挫	2 (2) 4.7
- 熱傷	1 (1) 2.3

治療期第 1 期の有害事象：

System Organ Class - Preferred Term	Naldemedine N=43 n (number of events) %
Patients with any AEs	12 (16) 27.9
精神障害	1 (1) 2.3
- 不安	1 (1) 2.3
神経系障害	2 (2) 4.7
- 浮動性めまい	1 (1) 2.3
- 傾眠	1 (1) 2.3
胃腸障害	8 (12) 18.6
- 下痢	6 (6) 14.0
- 腹痛	2 (3) 4.7

System Organ Class - Preferred Term	Naldemedine N=43 n (number of events) %
- 悪心	1 (1) 2.3
- 嘔吐	1 (2) 2.3
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1) 2.3
- 口渇	1 (1) 2.3

[出典：添付資料 5.3.5.2-02，Table 12-4，Table 14.3.1.2.1.1，Table 14.3.1.2.1.3]

表 2.7.6.15-29　本剤投与開始後すべての副作用及び治療期第 1 期の副作用

本剤投与開始後すべての副作用：

System Organ Class - Preferred Term	Naldemedine N=43 n (number of events) %
Patients with any ADRs	12 (20) 27.9
精神障害	1 (1) 2.3
- 不安	1 (1) 2.3
神経系障害	1 (1) 2.3
- 浮動性めまい	1 (1) 2.3
胃腸障害	9 (17) 20.9
- 下痢	6 (10) 14.0
- 腹痛	3 (4) 7.0
- 悪心	1 (1) 2.3
- 嘔吐	1 (2) 2.3
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1) 2.3
- 口渇	1 (1) 2.3

治療期第 1 期の副作用：

System Organ Class - Preferred Term	Naldemedine N=43 n (number of events) %
Patients with any ADRs	10 (14) 23.3
精神障害	1 (1) 2.3
- 不安	1 (1) 2.3
神経系障害	1 (1) 2.3
- 浮動性めまい	1 (1) 2.3
胃腸障害	7 (11) 16.3
- 下痢	5 (5) 11.6
- 腹痛	2 (3) 4.7
- 悪心	1 (1) 2.3
- 嘔吐	1 (2) 2.3
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1) 2.3
- 口渇	1 (1) 2.3

[出典：添付資料 5.3.5.2-02，Table 12-4，Table 12-6]

表 2.7.6.15-30 本剤の休薬又は減量を要した有害事象の一覧

Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (days)	Naldemedine Dose at Onset (mg)	System Organ Class	Preferred Term / (Reported Term)	Timing of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness / Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
2NB002	Female 31 335	0.2	精神障害	不安 (Anxiety)	2 4	Moderate Not serious Possibly related	Drug interrupted No Recovered/resolved
2NK002	Male 57 336	0.2	胃腸障害	下痢 (Diarrhea)	4 5	Mild Not serious Definitely related	Drug interrupted Yes Recovered/resolved
		0.2	胃腸障害	下痢 (Diarrhea)	17 2	Mild Not serious Definitely related	Drug interrupted No Recovered/resolved
		0.2	胃腸障害	下痢 (Diarrhea)	23 2	Mild Not serious Definitely related	Drug interrupted No Recovered/resolved
		0.2	胃腸障害	下痢 (Diarrhea)	31 2	Mild Not serious Definitely related	Drug interrupted No Recovered/resolved
		0.2	胃腸障害	下痢 (Diarrhea)	51 9	Mild Not serious Definitely related	Drug interrupted No Recovered/resolved
		0.2	胃腸障害	下痢 (Diarrhea)	62 4	Mild Not serious Not related	Drug interrupted No Recovered/resolved
		0.1	胃腸障害	下痢 (Diarrhea)	84 3	Mild Not serious Not related	Drug interrupted No Recovered/resolved
		0.1	胃腸障害	下痢 (Diarrhea)	98 4	Mild Not serious Not related	Drug interrupted No Recovered/resolved
2NS001	Female 79 111	0.2	胃腸障害	下痢 (diarrhea)	71 4	Moderate Not serious Not related	Drug interrupted No Recovered/resolved
2NW002	Male 50 308	0.2	胃腸障害	下痢 (Diarrhea)	2 4	Severe Not serious Not related	Drug interrupted Yes Recovered/resolved
2NW003	Male 33 335	0.2	胃腸障害	下痢 (Diarrhea)	1 14	Moderate Not serious Probably related	Drug interrupted No Recovered/resolved

[a] Timing of Onset = (Date of onset) - (Date of initial dose of naldemedine) +1.
[b] Duration = (Date of outcome) - (Date of onset) +1.
[c] Action Taken = Action taken with the study drug.
[d] Other Action Taken = Action taken with drugs other than the study drug.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02，Table 12-9]

(3) 死亡及びその他の重篤な有害事象

本剤投与開始後の死亡及びその他の重篤な有害事象を表 2.7.6.15-31 に，死亡例の詳細は表 2.7.6.15-39 に，その他の重篤有害事象の詳細は表 2.7.6.15-40 に示す．

死亡した 1 例は，死因の特定には至らなかったものの，下肢静脈血栓症と肺塞栓症の既往を有していたこと，すでに naldemedine を長期投与されていたこと，及び naldemedine の作用機序から，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，治験依頼者も同様の見解であった (表 2.7.6.15-39).

その他重篤な有害事象は 4 例に 5 件認められたが，いずれも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．このうち，胃腸障害であるイレウスは，当該被験者にイレウスの既往があること，胃の全摘出によるものと考えられたことから，治験責任医師により治験薬との因果関係は関連なしと判断された．

死亡及びその他の重篤有害事象の 5 例中，死亡例及びイレウス発現例は治験薬の投与中止に至り，残りの 3 例は治験薬の投与を継続したまま回復した．また，死亡及びその他の重篤な有害事象の SOC はいずれも異なるものであった．

表 2.7.6.15-31 本剤投与開始後の死亡及びその他の重篤有害事象の一覧

Group	Study Center / Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (days)	System Organ Class	Preferred Term / (Reported Term) [a]	Timing of Onset [b] / Duration [c]	Severity / Seriousness / Causality	Action Taken [d] / Other Action Taken [e] / Outcome
Naldemedine	2NW 2NW002	Male 50 308	一般・全身障害および投与部位の状態	死亡 (Death)	309 1 +	Severe Serious Not related	Drug withdrawn No Fatal
Naldemedine	2NC 2NC001	Male 75 336	腎および尿路障害	尿道狭窄 (Urethral stricture)	77 93	Severe Serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
Naldemedine	2NL 2NL001	Male 77 330	神経系障害	脳梗塞 (Cerebral infarction) M	265 52	Severe Serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
			肝胆道系障害	胆石症 (Gallbladder stone)	278 67	Severe Serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
Naldemedine	2NR 2NR003	Male 75 207	胃腸障害	イレウス (Ileus)	208 54	Severe Serious Not related	Drug withdrawn Yes Recovered/resolved
Naldemedine	2NY 2NY002	Female 90 329	感染症および寄生虫症	尿路感染 (Urinary tract infection)	253 78	Severe Serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved

[a] If major adverse cardiac event related to SMQ, 'M' is displayed.
[b] Timing of Onset = (Date of onset) - (Date of initial dose of naldemedine) +1.
[c] Duration = (Date of outcome) - (Date of onset) +1. Plus sign shows that the adverse event did not recover and was not recovering until the day of outcome assessment.
[d] Action Taken = Action taken with study drug.
[e] Other Action Taken = Action taken with other than study drug.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02, Table 12-13, Table 12-14]

(4) 重要な有害事象

高度な有害事象，治験薬の投与中止の原因と考えられた有害事象を，重要な有害事象とした(ただし，重篤な有害事象は除く)．本剤投与開始後の重要な有害事象を表 2.7.6.15-32 に示す．重要な有害事象は 3 例に 3 件認められ，1 例は治験薬の投与中止に至ったが，いずれも回復した．重要な有害事象は，いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係は関連なしと判断された．

表 2.7.6.15-32 本剤投与開始後の重要な有害事象の一覧

Group	Study Center / Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (days)	System Organ Class	Preferred Term / (Reported Term)	Timing of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness / Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
Naldemedine	2NE 2NE004	Male 64 77	胃腸障害	裂肛 (Anal fissure aggravated)	55 31	Moderate Not serious Not related	Drug withdrawn Yes Recovered/resolved
Naldemedine	2NW 2NW002	Male 50 308	胃腸障害	下痢 (Diarrhea)	2 4	Severe Not serious Not related	Drug interrupted Yes Recovered/resolved
Naldemedine	2NY 2NY002	Female 90 329	臨床検査	血中カリウム減少 (Blood potassium decreased)	253 22	Severe Not serious Not related	Dose not changed No Recovered/resolved

[a] Timing of Onset = (Date of onset) - (Date of initial dose of naldemedine) +1.
[b] Duration = (Date of outcome) - (Date of onset) +1.
[c] Action Taken = Action taken with study drug.
[d] Other Action Taken = Action taken with other than study drug.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02，Table 12-15]

(5) MACE に関する事象

MACE に該当する事象もしくは該当する可能性がある事象の一覧を表 2.7.6.15-33 に示す．血中クレアチンホスホキナーゼ増加の 2 例及び脳梗塞の 1 例が MACE に該当する事象，動悸及び意識消失の各 1 例が MACE に該当する可能性がある事象であった．いずれも回復し，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 2.7.6.15-33 MACE に該当する事象もしくは該当する可能性がある事象の一覧

Group	Study Center/ Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (days)	System Organ Class	Preferred Term / (Reported Term) [a] / SMQ Number */ SMQ Scope	Timing of Onset [b] / Duration [c]	Severity / Seriousness/ Causality	Action Taken [d] / Other Action Taken [e]/ Outcome
Naldemedine	2NA 2NA003	Female 46 336	臨床検査	血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (CK increased) M 17 Broad	254 56	Mild Not serious Not related	Dose not changed No Recovered/resolved

Group	Study Center/ Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (days)	System Organ Class	Preferred Term / (Reported Term) [a] / SMQ Number */ SMQ Scope	Timing of Onset [b] / Duration [c]	Severity / Seriousness/ Causality	Action Taken [d] / Other Action Taken [e]/ Outcome
Naldemedine	2NP 2NP002	Female 70 63	臨床検査	血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (CK increased) M 17 Broad	64 36	Mild Not serious Not related	Not applicable No Recovered/resolved
Naldemedine	2NL 2NL001	Male 77 330	神経系障害	脳梗塞 (Cerebral infarction) M 10, 15 Narrow, Narrow	265 52	Severe Serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
Naldemedine	2NE 2NE004	Male 64 77	心臓障害	動悸 (Palpitation) 2, 5 Broad, Broad	27 52	Moderate Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
Naldemedine	2NH 2NH001	Female 60 336	神経系障害	意識消失 (Loss of Consciousness) 2, 20 Broad, Broad	95 1	Moderate Not serious Not related	Dose not changed No Recovered/resolved

* SMQ Number: 1=Cardiac arrhythmias (SMQ), 2=Arrhythmia related investigations, signs and symptoms (SMQ), 3=Cardiac arrhythmia terms (incl bradyarrhythmias and tachyarrhythmias) (SMQ), 4=Cardiac failure (SMQ), 5=Cardiomyopathy (SMQ), 6=Cerebrovascular disorders (SMQ), 7=Central nervous system haemorrhages and cerebrovascular conditions (SMQ), 8=Conditions associated with central nervous system haemorrhages and cerebrovascular accidents (SMQ), 9=Haemorrhagic cerebrovascular conditions (SMQ), 10=Ischaemic cerebrovascular conditions (SMQ), 11=Cerebrovascular disorders, not specified as haemorrhagic or ischaemic (SMQ), 12=Embolic and thrombotic events (SMQ), 13=Embolic and thrombotic events, arterial (SMQ), 14= Embolic and thrombotic events, venous (SMQ), 15=Embolic and thrombotic events, vessel type unspecified and mixed arterial and venous (SMQ), 16= Ischaemic heart disease (SMQ), 17=Myocardial infarction (SMQ), 18=Other ischaemic heart disease (SMQ), 19= Shock (SMQ), 20=Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ). The lowest level of SMQ is displayed.
[a] If major adverse cardiac event related to cardiovascular death, myocardial infarction and cerebrovascular accident (stroke), 'M' is displayed.
[b] Timing of Onset = (Date of onset) - (Date of initial dose of naldemedine) +1.
[c] Duration = (Date of outcome) - (Date of onset) +1.
[d] Action Taken = Action taken with study drug.
[e] Other Action Taken = Action taken with other than study drug.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02，Listing 16.3.1.7]

(6) オピオイド退薬症候

オピオイド離脱症候群の一覧を表 2.7.6.15-34 に示す．1 例に認められた薬剤離脱症候群は併用していた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．

また，各観察日の COWS 合計スコアを表 2.7.6.15-35 に，本剤投与開始後に COWS 合計スコアが 5 以上となった被験者のスコアの推移を表 2.7.6.15-36 に示す．COWS 合計スコアの推移に臨床的に意義のある変化はみられなかった．1 例が COWS 合計スコア 6 を示したが，被験者の生理的変動の範囲内であり，環境によるものであるため，オピオイド離脱症候群ではないと治験責任医師により判断された．

表 2.7.6.15-34 オピオイド離脱症候群の一覧

Group	Study Center / Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (days)	System Organ Class	Preferred Term (Reported Term)	Timing of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness / Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
Naldemedine	2NV 2NV001	Female 61 301	一般・全身障害および投与部位の状態	薬剤離脱症候群 (Withdrawal symptom)	284 19	Moderate Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved

[a] Timing of Onset = (Date of onset) - (Date of initial dose of naldemedine) +1.
[b] Duration = (Date of outcome) - (Date of onset) +1.
[c] Action Taken = Action taken with study drug.
[d] Other Action Taken = Action taken with other than study drug.

[出典：添付資料 5.3.5.2-02，Listing 16.3.1.1.1]

表 2.7.6.15-35 各観察日の COWS 合計スコア

Time Point	Statistic	Naldemedine N=43
Baseline (Visit 2, Predose)	n	43
	Mean	0.6
	SD	0.9
Visit 2 (Post Dose)	n	43
- Change from Baseline	Mean	-0.1
	SD	0.6
Visit 3	n	41
- Change from Baseline	Mean	0.0
	SD	0.8
Last Observation (Treatment Period 1)	n	42
- Change from Baseline	Mean	0.0
	SD	0.8
Visit 6	n	37
- Change from Baseline	Mean	-0.1
	SD	0.8
Visit 9	n	35
- Change from Baseline	Mean	-0.1
	SD	0.9
Visit 12	n	33
- Change from Baseline	Mean	0.0
	SD	0.7
Visit 15	n	31
- Change from Baseline	Mean	0.1
	SD	0.7
Last Observation (Overall Treatment Period)	n	40
- Change from Baseline	Mean	0.0
	SD	0.8

[出典：添付資料 5.3.5.2-02，Table 12-12]

表 2.7.6.15-36 本剤投与開始後に COWS 合計スコアが 5 以上を示した被験者のスコアの推移

Group	Patient ID	Time Point	Each Item of COWS											Total COWS Score			Total COWS Score without GI Upset	
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Value	Change from Baseline	Category	Value	Change from Baseline
Naldemedine	2NB002	Baseline (Visit 2, predose)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	---	< 5	1	---
		Visit 2 (post dose)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	< 5	2	1
		Day 5 (Unscheduled)	4	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	6	5	Mild	6	5
		Visit 3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	< 5	2	1
		Visit 6	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	< 5	2	1
		Visit 9	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	< 5	1	0
		Visit 12	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	< 5	2	1
		Visit 15	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	< 5	2	1

Time Point: Baseline = before administration on Day 1, Visit 2 (post dose) = 1 hour after administration on Day 1
1. Resting Pulse Rate (0 = pulse rate 80 or below, 1 = pulse rate 81-100, 2 = pulse rate 101-120, 4 = pulse rate greater than 120), 2. Sweating (0 = no report of chills or flushing, 1 = subjective report of chills or flushing, 2 = flushed or observable moistness on face, 3 = beads of sweat on brow or face, 4 = sweat streaming off face), 3. Restlessness (0 = able to sit still, 1 = reports difficulty sitting still, but is able to do so, 3 = frequent shifting or extraneous movements of legs/arms, 5 = Unable to sit still for more than a few seconds), 4. Pupil Size (0 = pupils pinned or normal size for room light, 1 = pupils possibly larger than normal for room light, 2 = pupils moderately dilated, 5 = pupils so dilated that only the rim of the iris is visible), 5. Bone or Joint aches (0 = not present, 1 = mild diffuse discomfort, 2 = patient reports severe diffuse aching of joints/ muscles, 4 = patient is rubbing joints or muscles and is unable to sit still because of discomfort), 6. Runny Nose or Tearing (0 = not present, 1 = nasal stuffiness or unusually moist eyes, 2 = nose running or tearing, 4 = nose constantly running or tears streaming down cheeks), 7. GI Upset (0 = no GI symptoms, 1 = stomach cramps, 2 = nausea or loose stool, 3 = vomiting or diarrhea, 5 = Multiple episodes of diarrhea or vomiting), 8. Tremor (0 = No tremor, 1 = tremor can be felt, but not observed, 2 = slight tremor observable, 4 = gross tremor or muscle twitching), 9. Yawning (0 = no yawning, 1 = yawning once or twice during assessment, 2 = yawning three or more times during assessment, 4 = yawning several times/minute), 10. Anxiety or Irritability (0 = none, 1 = patient reports increasing irritability or anxiousness, 2 = patient obviously irritable anxious, 4 = patient so irritable or anxious that participation in the assessment is difficult), 11. Gooseflesh Skin (0 = skin is smooth, 3 = piloerrection of skin can be felt or hairs standing up on arms, 5 = prominent piloerrection)

[出典：添付資料 5.3.5.2-02，Section 14.2.3]

(7) NRS スコア

各観察日の NRS スコアを表 2.7.6.15-37 に示す．NRS スコアの推移に臨床的に意義のある変化はみられなかった．

表 2.7.6.15-37 各観察日の NRS スコア

Time Point	Statistic	Naldemedine N=43
Baseline	n	43
	Mean	5.37
Day 2	n	42
- Change from Baseline	Mean	-0.16
	SD	1.03
Day 3	n	42
- Change from Baseline	Mean	-0.09
	SD	0.98
Day 4	n	42
- Change from Baseline	Mean	0.03

Time Point	Statistic	Naldemedine N=43
	SD	0.82
Day 5	n	42
- Change from Baseline	Mean	0.05
	SD	0.88
Day 6	n	42
- Change from Baseline	Mean	0.22
	SD	0.83
Day 7	n	42
- Change from Baseline	Mean	-0.02
	SD	0.84
Day 8	n	42
- Change from Baseline	Mean	0.24
	SD	0.97
Day 9	n	42
- Change from Baseline	Mean	0.24
	SD	0.84
Day 10	n	42
- Change from Baseline	Mean	0.01
	SD	0.66
Day 11	n	42
- Change from Baseline	Mean	0.13
	SD	0.91
Day 12	n	42
- Change from Baseline	Mean	0.15
	SD	1.01
Day 13	n	42
- Change from Baseline	Mean	0.22
	SD	1.20
Day 14	n	42
- Change from Baseline	Mean	0.05
	SD	1.00
Day 15	n	42
- Change from Baseline	Mean	-0.02
	SD	0.92
Visit 6	n	37
- Change from Baseline	Mean	0.26
	SD	1.38
Visit 9	n	35
- Change from Baseline	Mean	0.44
	SD	1.45
Visit 12	n	33
- Change from Baseline	Mean	0.45
	SD	1.26
Visit 15	n	31
- Change from Baseline	Mean	0.31
	SD	1.41

[出典：添付資料 5.3.5.2-02，Table 12-17]

(8) 定時オピオイドの投与量

各観察日の定時投与オピオイド (モルヒネ換算値) 投与量/日を表 2.7.6.15-38 に示す．定時投与オピオイド (モルヒネ換算値) の投与量/日の推移に，臨床的に意義のある変化はみられなかった．

表 2.7.6.15-38 各観察日の定時投与オピオイド (モルヒネ換算値) 投与量/日

Time Point	Statistic	Naldemedine N=43
Baseline	n	43
	Mean	73.68
	SD	68.10
Week 1	n	43
	Mean	73.68
	SD	68.10
- Change from Baseline	n	43
	Mean	0.00
	SD	0.00
Week 2	n	43
	Mean	73.68
	SD	68.10
- Change from Baseline	n	43
	Mean	0.00
	SD	0.00
Overall Treatment Period	n	43
	Mean	75.52
	SD	68.35
- Change from Baseline	n	43
	Mean	1.85
	SD	10.71

Dose of opioid was used by converting into equivalent oral morphine dose.
Regular Use Opioid per day = (Total doses of all the regular opioid during observation period) / (The number of observation days)

[出典：添付資料 5.3.5.2-02，Table 14.3.3]

(9) 臨床検査

臨床検査及び内分泌学パラメータの推移に，臨床的に意義のある変化はみられなかった．肝機能検査値について，AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍超かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超に該当する症例はみられなかった．

(10) バイタルサイン及び心電図

バイタルサイン及び心電図所見に，臨床的に意義のある安全性上の所見あるいは傾向はみられなかった．

2.7.6.15.3 結論

オピオイド治療を受けている OIC を有する日本人非がん性慢性疼痛患者に対して，naldemedine 0.2 mg を 1 日 1 回 48 週間投与したときの安全性及び有効性を評価した．

治療期第 1 期 (投与開始後 2 週間) で評価した評価項目 (SBM 及び CSBM レスポンダー率，SBM 及び CSBM 回数の変化量，初回投与後最初の SBM 及び CSBM までの時間など) から，naldemedine の有効性が認められた．また，投与期間 48 週間にわたって評価した PAC-SYM 及び PAC-QOL は，いずれの時点でも，全体スコア及び各ドメインのすべての項目でベースラインと比較して有意差が認められ，有効性の持続性も確認された．

有害事象及び副作用は，胃腸障害 (下痢及び腹痛) が多く認められた．死亡が 1 例に，その他の重篤有害事象が 4 例に 5 件認められたが，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．高度な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，MACE に関する事象，オピオイド離脱症候群の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．臨床検査及び内分泌学パラメータ，バイタルサイン及び心電図所見に，臨床的に意義のある変化，安全性上の所見あるいは傾向はみられなかった．COWS スコア，NRS スコア及びオピオイドの投与量のいずれの評価指標にも意義のある変化はみられなかった．

以上の結果から，OIC を有する非がん性慢性疼痛患者に対する naldemedine 0.2 mg の 1 日 1 回 48 週間経口投与の忍容性は概ね良好であり，OIC に対する有効性も認められた．

2.7.6.15.4 付録

表 2.7.6.15-39 死亡例の詳細

Naldemedine 群

被験者 ID：2NW002 (死亡)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness / Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
S-297995 0.2 mg	2NW002	Male 50 308	**死亡** **(Death)**	309 1 +	Severe Serious Not related	Drug withdrawn No Fatal
			下痢 (Diarrhea)	2 4	Severe Not serious Not related	Drug interrupted Yes Recovered/resolved
			血中尿酸増加 (blood uric acid increased)	15 243	Mild Not serious Not related	Dose not changed No Recovered/resolved
			嘔吐 (Vomiting)	114 1	Mild Not serious Not related	Dose not changed No Recovered/resolved
			挫傷 (Bruise(forehead))	223 35	Mild Not serious Not related	Dose not changed No Recovered/resolved
			筋痙縮 (Cramps in the calves)	225 24	Moderate Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved

[病歴]
便秘，外傷後頚部症候群，変形性脊椎症，半月板損傷，靭帯損傷，関節痛，椎間板突出，肺塞栓症，深部静脈血栓症，不眠症，耳鳴

[併用薬・併用療法]*
芍薬甘草湯，プレガバリン，エペリゾン塩酸塩，ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液，フルニトラゼパム，モルヒネ塩酸塩水和物，セレコキシブ，ゾルピデム酒石酸塩，ラメルテオン，エチゾラム，ミソプロストール，ロキソプロフェンナトリウム水和物，トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合錠，ロキソプロフェンナトリウム水和物，フェンタニルクエン酸塩，エドキサバントシル酸塩水和物，ブピバカイン塩酸塩水和物

[経過]
日付記載なし　オピオイド誘発性便秘症が発症.
*28日前　「オピオイド誘発性便秘症を有する非がん性の慢性疼痛患者を対象とした Naldemedine の第 3 相臨床試験-オープンラベル試験-」に同意される．(仮登録)
*投与開始日（1日目）治験薬S-297995 (Naldemedine 0.2 mg/day) 内服開始．(本登録)
*2日目　*2～*5日目 まで下痢のため内服できず．*6日目 以降は，同量で内服継続.
*218日目　塞栓予防に対して，ワーファリン 2.5 mg/day で内服中であったが，PT-INR 延長のため休薬.
*225日目　ワーファリン 1.5 mg/day で内服再開.
*248日目　ワーファリンより，リクシアナ 60 mg/day へ内服切り替え.
*285日目　規定来院日 (Visit 13) 来院．Naldemedine 0.2 mg/day 内服継続.
*309日目　(発現日) 規定来院日 (Visit 14) 予約時間を過ぎても来院されず．ご本人に連絡するも連絡取れないため，ご家族に連絡し確認頂いた．警察より自宅で死亡の連絡あり．(「Death」)
*310日目　A 院にて行政解剖したが，死因は不詳と判断された.

[担当医師コメント]
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ることからそれに関連する死亡を疑った．行政解剖するも死因の特定には至らず，不詳との判断であった．治験薬の作用機序及び投与期間より，死亡の原因が治験薬であることは合理的に説明できない．そのため，治験薬との因果関係はなしと判断する．

[治験依頼者の見解]
既往歴では血管障害による急死も考察できるが，レポートでは孤独死の状態で発見され，かつ行政解剖でも原因不詳である．また，治験薬の薬効が急死を招いたとも考えにくい．したがって，現時点では本事象に治験薬が関与しなかったと考える．

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1. Plus sign shows that the adverse event did not recover and was not recovering until the day of outcome assessment.
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
* 重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

表 2.7.6.15-40 重篤有害事象の詳細

Naldemedine 群

被験者 ID：2NC001 (尿道狭窄)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness/ Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
S-297995 0.2 mg	2NC001	Male 75 336	**尿道狭窄 (Urethral stricture)**	77 93	Severe Serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
			眼脂 (Eye discharge)	140 198	Moderate Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
			鼻咽頭炎 (common cold)	166 108	Moderate Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
			肛門出血 (Anal Haemorrhage)	202 7	Moderate Not serious Not related	Dose not changed No Recovered/resolved
			鼻咽頭炎 (common cold)	287 72	Mild Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovering/resolving

[病歴]
便秘，良性前立腺肥大症，神経因性膀胱

[併用薬・併用療法]*
ロキソプロフェンナトリウム水和物，メコバラミン，フェンタニル，桂枝茯苓丸，パラフレボン・センナ末配合剤，麻子仁丸，酸化マグネシウム，レバミピド，牛車腎気丸，シロドシン，プロピベリン塩酸塩，アピキサバン，ジゴキシン，フロセミド

[経過]
*3471日前 腰部脊柱管狭窄症のため保存療法を開始した．
*1980日前 排尿障害の増悪が認められ，腰椎除圧・固定術を施行した．
*1940日前 腰椎除圧・固定術後に排尿障害の改善が認められず，神経因性膀胱のため自己導尿を開始した．
*1484日前 脊椎手術後疼痛症候群のため，デュロテップ 2.1 mg の貼付を開始した．
日付記載なし オピオイド誘発性便秘症が発症．
*14日前 オピオイド誘発性便秘と判断し，「オピオイド誘発性便秘症を有する非がん性の慢性疼痛患者を対象とした naldemedine の第 3 相臨床試験-オープンラベル試験-」の同意取得，仮登録した．スクリーニング期を開始した．
*投与開始日（1日目）本登録．治験薬S-297995 (Naldemedine 0.2 mg 錠1 日1 回投与) 投与開始 (*336日前 まで).
*77日目 (発現日) 自己導尿時にカテーテル挿入ができず，A 院にて尿道ブジーを施行された．(「尿道狭窄」が発現．)
*79日目 再度，自己導尿施行できず，A 院受診．膀胱内留置カテーテルを留置され，自己導尿困難の診断での尿道狭窄内視鏡手術施行予定となる．
*107日目 内視鏡的尿道切開術の施行目的で入院となる．
*112日目 内視鏡的尿道切開術施行の旨，本人より電話で聴取．
*114日目 膀胱内留置カテーテルを留置し，退院となる．
*142日目 膀胱内留置カテーテルを抜去し，自己導尿を開始された．同日ユリーフ，バップフォーを再開された．
*169日目 当院来院し自己導尿の回数等，有害事象発現前と同程度である旨を確認した．回復と判断する．(「尿道狭窄」は回復．)

[担当医師コメント]
神経因性膀胱のため，治験開始前より長期に渡って自己導尿を実施していることから尿道狭窄を引き起こしたと考えられる．治験薬との因果関係はないと判断した．*107日目内視鏡的尿道切開術目的で入院となったため，重篤と判断し報告する．

*142日目 に膀胱内留置カテーテルを抜去，*169日目 に有害事象発現前と自己導尿の回数等に変わりなく，経過安定

＊新薬承認情報提供時に置き換え

していることを確認したため，本事象を回復と判断する．
[治験依頼者の見解] 長期に渡る自己導尿が招いた事象と考える．治験薬との因果なし．

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
* 重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

被験者 ID：2NL001 (脳梗塞)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term) [a]	Day of Onset [b]/ Duration [c]	Severity / Seriousness/ Causality	Action Taken [d] / Other Action Taken [e] / Outcome
S-297995 0.2 mg	2NL001	Male 77 330	**脳梗塞 (Cerebral infarction) M**	265 52	Severe Serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
			胆石症 (Gallbladder stone)	278 67	Severe Serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
			傾眠 (Somnolence)	288 43	Moderate Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved

[病歴]
便秘，不眠症，心筋梗塞，高血圧，高脂血症，高尿酸血症，坐骨神経痛，急性心筋梗塞

[併用薬・併用療法]*
センノシド，フェンタニル，モルヒネ塩酸塩水和物，クロナゼパム，ゾピクロン，カルバマゼピン，ケトプロフェン，ファモチジン，シンバスタチン，バルサルタン，アロプリノール，アスピリン，チクロピジン塩酸塩，酸化マグネシウム

[経過]
*3425日前　急性心筋梗塞発症．他院にて入院．
*3263日前　退院後，他院にて治療継続
日付記載なし　オピオイド誘発性便秘症が発症．
*14日前　治験参加に同意取得．仮登録．
*投与開始日（1日目）本登録．「オピオイド誘発性便秘症を有する非がん性の慢性疼痛患者を対象とした naldemedine の第 3 相臨床試験-オープンラベル試験-」治験薬 S-297995 0.2 mg/日投与開始．
ECG 実施:III，aVF，ST の低下あり．
*15日目　ECG 実施:III，aVF，ST の低下あり．
*165日目　ECG 実施:PR 延長，ST-T 変化，左室肥大．
*260日目　治験薬投与後36 週目来院．異常なく治験継続と判断．
*265日目　(発現日)「脳梗塞」が発現．
*266日目　*265日目 に脳梗塞を発症し同日入院された旨，被験者の家族より電話にて聴取．重篤な有害事象と判断．
*274日目　被験者の家族より電話にて軽快の旨確認．
*265日目 以降も治験薬継続．本日40 週の来院予定日であったが，入院中のため来院できず，治験薬の処方なし．手持ちの治験薬がないため，本日より治験薬休薬開始．
*288日目　退院後，当院受診．治験継続に問題ないと判断し，治験薬投与後40 週目規定検査を実施．
*289日目　治験薬服用再開．
*302日目　食事も歩行も普通にしている．傾眠の訴えあり．オピオイドによるものと判断し，デュロテップMT パッチ 16.4 mg/3 日に減量．
*316日目　治験薬投与44 週目来院．脳梗塞の後遺症もなく，有害事象発現前と同様の生活を送っているため，脳梗塞は回復と判断．(「脳梗塞」が回復．)

[担当医師コメント]
陳旧性心筋梗塞，高血圧症及び高コレステロール血症を合併していること，治験薬の継続に問題なく，服薬継続するも軽快していることより，治験薬との因果関係はないと判断した．
後遺症もなく，食事や歩行等も脳梗塞発症前と変わりないため，本事象を回復と判断する．

[治験依頼者の見解]
高齢で高脂血症・高血圧を合併し心筋梗塞の既往を有するという患者背景より本剤との因果関係はないと考える．

[a] If major adverse cardiac event related to SMQ, 'M' is displayed.
[b] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[c] 転帰確認日−発現日+1
[d] 治験薬の処置
[e] 治験薬以外の処置
* 重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：2NL001 (胆石症)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term) [a]	Day of Onset [b] / Duration [c]	Severity / Seriousness/ Causality	Action Taken [d] / Other Action Taken [e] / Outcome
S-297995 0.2 mg	2NL001	Male 77 330	**胆石症 (Gallbladder stone)**	278 67	Severe Serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
			脳梗塞 (Cerebral infarction) M	265 52	Severe Serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
			傾眠 (Somnolence)	288 43	Moderate Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved

[病歴]
便秘，不眠症，心筋梗塞，高血圧，高脂血症，高尿酸血症，坐骨神経痛，急性心筋梗塞

[併用薬・併用療法]*
センノシド，フェンタニル，モルヒネ塩酸塩水和物，クロナゼパム，ゾピクロン，カルバマゼピン，ケトプロフェン，ファモチジン，シンバスタチン，バルサルタン，アロプリノール，アスピリン，チクロピジン塩酸塩，酸化マグネシウム

[経過]
*14日前 「オピオイド誘発性便秘症を有する非がん性の慢性疼痛患者を対象とした naldemedine の第 3 相臨床試験-オープンラベル試験-」治験参加に同意取得．仮登録．
*投与開始日（1日目） 本登録．治験薬S-297995 0.2 mg/日投与開始 (*330日目 まで).
*269日目 治験薬投与後 36 週目来院．異常なく治験継続と判断．
*265日目 脳梗塞を発症し，同日入院．
*266日目 入院した旨を被験者の家族より電話にて聴取．
*274日目 被験者の家族より電話にて軽快の旨確認．
*265日目 以降も治験薬継続．本日40 週の来院予定日であったが，入院中のため来院できず，治験薬の処方なし．手持ちの治験薬がないため，*274日目より治験薬休薬開始．
*278日目 (発現日) 臨床検査肝機能値異常につき，CT 検査を実施．胆嚢結石が認められ，*285日目 に胆嚢結石除去が決定したことを，被験者の家族より電話にて確認．入院の延長が必要であるため，重篤な有害事象と判断．(「胆嚢結石」が発現．)
*285日目 ERCP を実施し，胆嚢結石を除去．
*288日目 退院後，当院受診．治療継続に問題ないと判断し，治験薬投薬後 40 週目規定検査を実施．
*289日目 治験薬服用再開．
*330日目 治験薬投薬後48 週目規定検査を実施．治験薬投与終了．
*344日目 後観察のため当院受診．有害事象発現前と同様の生活を送っているため，胆嚢結石は回復と判断．(「胆嚢結石」が回復．)

[担当医師コメント]
突発的に発症する事象のため，治験薬との因果関係はないと判断した．
症状等もなく，肝機能検査値も事象発現前と同程度まで改善していることから本事象を回復と判断した．

[治験依頼者の見解]
胆嚢結石は頻度の高い疾患であり，又，本剤の薬理作用からは説明し難いため reasonable possibility はないと考える．

[a] If major adverse cardiac event related to SMQ, 'M' is displayed.
[b] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[c] 転帰確認日−発現日+1
[d] 治験薬の処置
[e] 治験薬以外の処置
* 重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：2NR003 (イレウス)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness / Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
S-297995 0.2 mg	2NR003	Male 75 207	**イレウス (Ileus)**	208 54	Severe Serious Not related	Drug withdrawn Yes Recovered/resolved
			下痢 (Diarrhea)	29 1	Moderate Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
			咳嗽 (Cough)	216 5	Moderate Not serious Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved

[病歴]
便秘，腰部脊柱管狭窄症，糖尿病，C 型肝炎抗体陽性，胃癌，狭心症，徐脈性不整脈，イレウス，高尿酸血症，不眠症，足部白癬，眼乾燥，悪心，高脂血症，骨粗鬆症，胃切除，冠動脈ステント挿入，心臓ペースメーカー挿入

[併用薬・併用療法]*
フェンタニルクエン酸塩，ルビプロストン，センノシド，クロピドグレル硫酸塩，アロプリノール，メコバラミン，トコフェロールニコチン酸エステル，インドメタシン，エスゾピクロン，テルビナフィン塩酸塩，ヒアルロン酸ナトリウム，酸化マグネシウム，大建中湯，乾燥硫酸鉄 (3)

[経過]
*4165日前　オピオイド誘発性便秘症が発症.
*14日前　同意取得．仮登録．スクリーニング期開始.
*投与開始日（1日目）本登録．「オピオイド誘発性便秘症を有する非がん性の慢性疼痛を対象としたnaldemedine の第3相臨床試験-オープンラベル試験-」治験薬S-297995 (Naldemedine 0.2 mg 錠1 日1 回) 投与開始 (*207日目 まで).
*208日目 (発現日) 腰痛出現し，他院を受診．腸閉塞と診断され他院・外科に入院．一部絞扼性の疑いあり緊急手術となる．(「腸閉塞」が発現．)
胃全摘術後部位の腹壁への癒着，小腸同士が閉塞起点となり大きなClosed loop 様を呈しており，大腸全体にわたり硬便が存在していたが，腸管に血流障害はなく，癒着剥離を行い腸管整復終了．プロスタルモン・F 注射液使用開始.
*211日目 治験中止を判断．腰部脊柱管狭窄症に伴う腰痛増悪にてフェントステープ再開．桃核承気湯エキス G，テレミンソフト坐薬使用.
*212日目　ツムラ大建中湯エキス顆粒・マグミット錠使用開始.
*222日目　モサプリドクエン酸塩錠・ラグノスゼリー分包使用開始.
*228日目　術後，麻痺性イレウス繰り返されたが状態安定にて他院・外科を退院.
*232日目　後観察にて当院受診.
*233日目　他院・外科を受診し，経過順調．新たな治療はなし.
*261日目　追跡調査にて当院受診．責任医師の診察にて回復と判断．(「腸閉塞」が回復．)

[担当医師コメント]
4165日前にもイレウスの既往のある患者であり，オピオイドを使用していること，胃癌の既往により胃が全摘出されていることがイレウスの発現と関連があると考えられるため，治験薬との因果関係は関連なしと判断する.

[治験依頼者の見解]
胃がん術後に腸閉塞 (癒着性イレウス) の既往があり，また手術所見より癒着によることが明白であったため，本剤との因果関係は否定する.

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
* 重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.

被験者 ID：2NY002 (尿路感染)

Treatment Group	Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness/ Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
S-297995 0.2 mg	2NY002	Female 90 329	**尿路感染 (Urinary tract infection)**	253 78	Severe Serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
			下痢 (Diarrhea)	26 1	Moderate Not serious Possibly related	Dose not changed No Recovered/resolved
			傾眠 (Sleepiness)	79 37	Moderate Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
			鼻咽頭炎 (common cold)	194 4	Moderate Not serious Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
			血中カリウム減少 (Blood potassium decreased)	253 22	Severe Not serious Not related	Dose not changed No Recovered/resolved

[病歴]
便秘，緊張性膀胱

[併用薬・併用療法]*
コデインリン酸塩水和物 (1 %以下)，アムロジピンベシル酸塩，プレガバリン，リマプロスト アルファデクス，レバミピド，当帰四逆加呉茱萸生姜湯，センノシド，ケトプロフェン

[経過]
日付記載なし　オピオイド誘発性便秘症が発症.
*投与開始日（1日目）　「オピオイド誘発性便秘症を有する非がん性の慢性疼痛患者を対象としたnaldemedineの第3 相臨床試験-オープンラベル試験-」治験薬S-297995 投与開始.
*253日目　(発現日) 36 週目規定来院．来院時，頻尿の訴えあるが，以前より過活動膀胱のため同様の訴えあったため，増悪はないとのことを聴取. 同日の尿一般検査にて，尿中に潜血 (3+)，白血球 (3+) を認めたため，膀胱炎をおこしていると判断，自覚症状が強くないため経過観察とした．(「尿路感染症」が発現．)
*262日目　自宅でぼんやりとして返答がなく，意識がないような時があった．ろれつも回らなくなった．症状はしばらくして回復するため様子をみていたが，その後も数回あった.
*264日目　前記症状繰り返し，改善ないため，当院内科来院．来院時，構語障害あり，麻痺，神経兆候はなし．頭部 CT 上，新規出血や梗塞なし．臨床検査にて，CRP と白血球の上昇あり．胸部レントゲン上はっきりした肺炎像なし．自宅では発熱はなかったようだ，との家族からの情報あり.
*253日目　の尿検査より，尿路感染疑いとして，当院入院となった．責任医師に上記状態報告あり，治験薬はそのまま継続指示．内科担当医指示にて，抗生剤・輸液の静脈内投与開始．入院後，38.6 °C発熱あり，クーリングおよび消炎鎮痛剤投与にて解熱がはかられた.
*265日目　血液培養検体提出，結果，グラム陰性桿菌 (+)，発熱あるが37.0 °C 台.
*267日目　抗生剤静脈投与に加え，経口クラビット錠開始．発熱あるが37.0 °C 台で経過.
*268日目　発熱なく，改善傾向と判断.
*269日目　*269日目夕の分までで抗生剤・輸液の静脈内投与終了.
*270日目　経口クラビット錠継投与中にて，その後も発熱なし.
*274日目　臨床症状は消失し，CRP 0.5 と炎症所見ほぼ消退したため，軽快退院となる．尿中白血球(3+)のため尿路感染症は回復とは言えず，以後は外来で経過観察となった.
*278日目　V13 来院時，自宅でも発熱なし．体調かわりないとのこと聴取.
*300日目　かかりつけ医で尿検査実施．沈渣の結果，白血球 3-4 個/視野，赤血球は0 個/視野.
*329日目　治験薬最終投与.
*330日目　V15 来院．尿検査にて，白血球 (±)，尿潜血 (+) と改善し，臨床症状も特になし．尿路感染症は回復したと判断．(「尿路感染症」が回復．)

[担当医師コメント] 治験薬の投与開始から時間が経過しており，因果関係は考えにくい．高齢の女性であり，易感染状態であったと推察されることから，尿路の逆行性感染による事象であると考えられる．上記より，治験薬と本事象との因果関係はなしと判断した． 「意識がないような時があった．」や「構語障害」については，一過性の事象であり，本件に付随する症状であると判断した． 臨床症状，尿検査の所見より，尿路感染症は「回復」と判断した．
[治験依頼者の見解] 偶発症と考えられ，関連性なし，と判断する．

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1
[c] 治験薬の処置
[d] 治験薬以外の処置
* 重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法.