2.7.6.16 国内 第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象オキシコドン塩酸塩併用オープンラベル試験 (V9239)

[添付資料 5.3.5.2-03]

2.7.6.16.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.16-1 に，スケジュールの概要図を図 2.7.6.16-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.16-2 に示す.

表 2.7.6.16-1 試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	[redacted]39V9239
目的	多施設共同オープン試験による，S-8117 (オキシコドン塩酸塩) を使用し，オピオイド誘発性便秘症 (OIC) が認められた日本人の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 非がん性の慢性疼痛に対して S-8117 を使用し，OIC が認められた日本人の非がん性慢性疼痛患者 2. 選択基準 スクリーニング期第 1 期 1) 年齢：満 20 歳以上 80 歳未満 (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以下のいずれかに該当する患者 ・ 仮登録日から遡って 14 日以上前から，経口，貼付，又は坐剤の非オピオイド鎮痛薬 (鎮痛目的で使用している鎮痛補助薬を含む)，経口トラマドール製剤，経口コデイン製剤，又はブプレノルフィン貼付剤で治療中にも関わらず，仮登録前 24 時間の BPI-疼痛重症度 (平均の痛み) が 4 以上の患者．ただし，経口コデイン製剤で治療中の患者は投与量が 800 mg/日以下の患者とする. ・ 仮登録日から遡って 14 日以上前から，経口モルヒネ製剤，又はフェンタニル貼付剤で治療中の患者 (BPI-疼痛重症度は問わない)．ただし，経口モルヒネ製剤で治療中の患者は投与量が 120 mg/日以下，フェンタニル貼付剤で治療中の患者は投与量が 1 時間あたりの放出量 100 μg 以下とする. 4) 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を許容する) 5) 経口薬剤，食事及び飲料の摂取が可能な患者 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 スクリーニング期第 2 期 1) スクリーニング期第 1 期に S-8117 の維持用量が決定した患者 スクリーニング期第 3 期 1) スクリーニング期第 2 期までに S-8117 投与による便秘症状 (患者訴えに基づく) が確認された患者 治療期 1) 本登録日前 14 日間の S-8117 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 2) 本登録日直前の 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

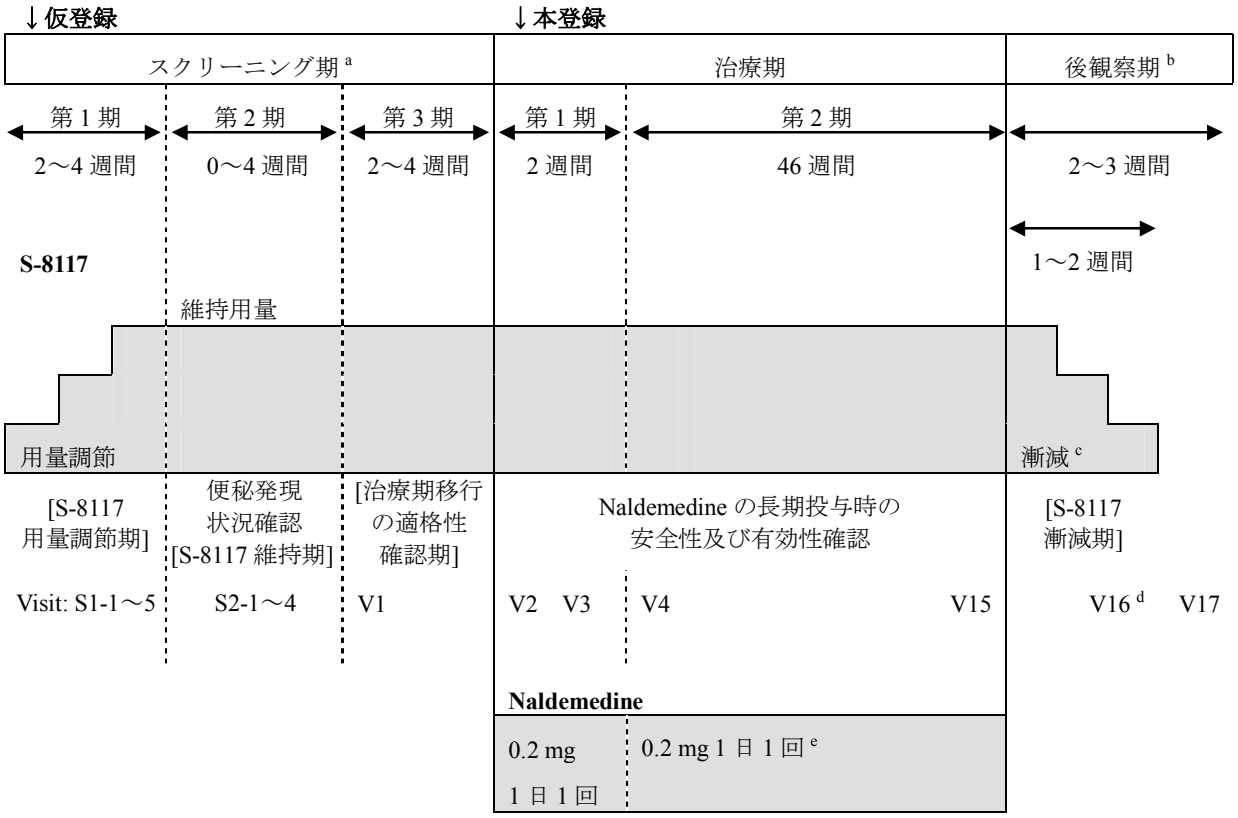
	便 (Spontaneous Bowel Movement : SBM) 回数が 5 回以下，かつすべての排便 [レスキュー緩下薬使用の有無に関わらないすべての排便 (Bowel Movement : BM)] の 25%以上で下記いずれか 1 つ以上の症状が確認できる患者 - 排便時のいきみ [いきみ症状スコアが 2 (中等度) 以上] - 残便感 - 硬便又は兎糞状便 [ブリストル便形状スケールが 1 又は 2] 3) オピオイド誘発性便秘症に対し，定時投与緩下薬で治療中の患者，あるいは定時投与緩下薬による治療経験はあるが，効果が不十分もしくは何らかの理由により定時投与緩下薬による治療を中止している患者 3. 除外基準 スクリーニング期第 1 期 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，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) 医師により判断されている患者 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 日以内に実施した患者，又はスクリーニング期及び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) 仮登録時に実施した臨床検査結果が下記のいずれかに該当する患者 (複数の結果がある場合には，最も直近の結果を採用する) - 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 7) 人工肛門を有する患者 8) 精神疾患 (うつ病，統合失調症等) と診断され，治療中の患者 9) 薬物乱用，薬物依存又はアルコール依存の既往がある，あるいはこれらの乱用又は依存が認められるか疑われる患者 10) 尿中薬物検査でフェンシクリジン類，コカイン系麻薬，覚せい剤，大麻が検出された患者 11) アヘンアルカロイドに対し，アレルギーの既往又は過敏症がある患者 12) オキシコドン製剤あるいはモルヒネ製剤を使用禁忌又は原則禁忌とされている以下の患者 - 重篤な呼吸抑制のある患者，重篤な慢性閉塞性肺疾患の患者 - 気管支喘息発作のある患者 - 慢性肺疾患に続発する心不全の患者 - 痙攣状態 (てんかん重積症，破傷風，ストリキニーネ中毒) にある患者 - 急性アルコール中毒の患者 - 出血性大腸炎の患者 - 細菌性下痢のある患者 13) 過去にオピオイド鎮痛薬と以下の薬剤を併用した際に重大な副作用を発現した患者で，以下の薬剤を投与中，又は治験期間中に投与する可能性のある患者 - 中枢神経抑制剤 (フェノチアジン誘導体，バルビツール酸誘導体，その他の抗精神病薬，催眠鎮静剤，抗てんかん剤)，吸入麻酔剤，MAO 阻害剤，三環系抗うつ剤，β 遮断剤，クマリン系抗凝血剤，抗コリン剤，シメチジン等 14) 強度のラクトース不耐性である患者 15) 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 16) 血糖コントロールが著しく不良な糖尿病を合併している患者 17) 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 18) 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の投与を治療期終了までに予定している患者 19) 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 20) 仮登録時から治験薬の最終服薬後 30 日まで，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 21) 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 22) 過去に S-8117 もしくは naldemedine (S-297995) の臨床試験に参加し，治験薬を投与された患者 23) 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 スクリーニング期第 3 期 1) 主たる便秘の原因がオピオイド鎮痛薬ではない患者 2) オピオイド誘発性便秘症に対して，定時投与緩下薬治療を一度も受けたことがない患者 治療期 1) 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 2) 摘便をスクリーニング期に実施，又は治療期に実施予定の患者
目標症例数	目標被験者数：10 例 設定根拠：治験の実施可能性の面から，naldemedine 投与例として約 10 名と設定した． 登録被験者数：12 例 FAS-1 (naldemedine の有効性評価対象集団)：10 例 FAS-2 (S-8117 の有効性評価対象集団)：12 例 安全性解析対象集団 1 (naldemedine の安全性評価対象集団)：10 例 安全性解析対象集団 2 (S-8117 の安全性評価対象集団)：12 例
使用薬剤	Naldemedine 0.2 mg 錠，naldemedine 0.1 mg 錠
投与方法	試験期間はスクリーニング期 (第 1 期，第 2 期，第 3 期)，治療期 (第 1 期，第 2 期)，及び後観察期から構成された． スクリーニング期 (4～12 週間)： ･スクリーニング期第 1 期 (S-8117 用量調節期：2～4 週間)：非がん性の慢性疼痛患者に対して S-8117 の投与を開始する．スクリーニング期第 2 期移行基準を満たすまで 2～4 週間用量調節を行い，S-8117 の維持用量を決定した． ･スクリーニング期第 2 期 (S-8117 維持期：0～4 週間)：便秘発現状況を確認しながら，S-8117 の維持用量をスクリーニング期第 3 期移行の適格性を満たすまで最大 4 週間投与した．なお，スクリーニング期第 1 期中に便秘症状 (患者の訴えに基づく) が確認された場合は，スクリーニング期第 3 期に直接移行してもよいこととした． ･スクリーニング期第 3 期 (治療期移行の適格性確認期：2～4 週間)：引き続き，S-8117 の維持用量を投与し，治療期移行の可否について候補患者の適格性を確認した． 治療期 (48 週間)： ･治療期第 1 期 (2 週間)：治療期移行の適格性を満たした患者に，naldemedine を 2 週間投与した． ･治療期第 2 期 (46 週間)：治療期第 1 期に引き続き，46 週間 naldemedine を投与した．第 2 期では naldemedine の休薬及び減量を可とした． 後観察期 (2～3 週間)： S-8117 を他のオピオイド鎮痛薬に切り替えない場合は S-8117 の漸減投与期を設けた．
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第 3 期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：Naldemedine 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	S-8117 以外のオピオイドは禁止とした.
評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 有効性の評価 ＜Naldemedine＞ 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ける 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 ＜S-8117＞ 1) 各時点における BPI-疼痛重症度 (過去 24 時間の平均の痛み) スコアのベースラインからの変化量 2) 各時点における BPI-機能障害の程度 (7 項目の平均) スコアのベースラインからの変化量 2. 安全性の評価 ＜Naldemedine＞ 1) 有害事象，副作用 (naldemedine 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) BPI-疼痛重症度 (過去 24 時間の平均の痛み) 6) S-8117 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 ＜S-8117＞ 1) 有害事象，副作用 (S-8117 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) 退薬症候評価 (COWS，SOWS) 4) 依存性評価 (D-2-A，D-2-B) 5) 臨床検査：血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査 6) バイタルサイン：血圧，脈拍数，呼吸数，体温 7) 心電図 3. 薬物動態の評価 血漿中 naldemedine 及びその代謝物 (nor-naldemedine) 濃度
統計解析方法	1. 有効性の解析 ＜Naldemedine＞ 有効性解析対象集団は FAS-1 とし，naldemedine 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. ベースラインは Visit 2 (本登録) 投与前とした. 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での 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. ＜S-8117＞ 有効性解析対象集団は FAS-2 とし，S-8117 を 1 回以上投与され，投与後の少なくとも 1 時点で BPI-疼痛重症度 (過去 24 時間の平均の痛み) 及び BPI-機能障害の程度が観測された者とした．ベースラインは仮登録時 (Visit S1-1) とした. 各観察日での，BPI-疼痛重症度 (過去 24 時間の平均の痛み) 及び BPI-機能障害の程度について，スコア及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出した. 2. 安全性の解析 Naldemedine の解析は安全性解析対象集団 1 (naldemedine を少なくとも 1 回投与された者) で，S-8117 の解析は安全性解析対象集団 2 (S-8117 を少なくとも 1 回投与された者) で行った．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．Naldemedine の安全性について，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，9 医療機関
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

図 2.7.6.16-1　スケジュールの概要図



a　スクリーニング期中に S-8117 投与を中止する場合は，後観察期に移行した．

b　治療期終了又は中止後 (スクリーニング期中止を含む) に S-8117 を他のオピオイド鎮痛薬に切り替えない場合は，S-8117 を漸減投与し，漸減投与終了後 1 週間までを後観察期とした．また，他のオピオイド鎮痛薬に切り替える場合は，治療期終了又は中止後 (スクリーニング期中止を含む) 2 週間を後観察期とした．

c　治療期終了又は中止後 (スクリーニング期中止を含む) に S-8117 を他のオピオイド鎮痛薬に切り替えない場合は，7 日間 S-8117 を漸減投与した．ただし，S-8117 の 1 日投与量が高用量等の理由で，漸減期間の延長が必要と治験責任 (分担) 医師が判断した場合は，14 日間までの延長を可とした．

d　S-8117 を漸減投与する場合は，漸減期終了時での検査・観察を行った．

e　Naldemedine 投与により下痢，腹痛等胃腸障害の有害事象 (目安として中等度以上) など QOL の低下が懸念される場合には，以下の手順により当該被験者に対する naldemedine を休薬，あるいは投与量を変更できることとした．

- レスキュー緩下薬は使用せず，定時投与緩下薬 (使用されている場合) を減量又は中止．
- 緩下薬の中止でも，症状が回復しない場合は，治験責任 (分担) 医師の判断により naldemedine 0.2 mg を休薬 (最大 2 週間) あるいは naldemedine 0.1 mg に減量．
- Naldemedine 0.1 mg に減量後も，症状が回復しない場合は，治験責任 (分担) 医師の判断により naldemedine 0.1 mg を休薬 (最大 2 週間)．
- 休薬後，休薬の理由となった有害事象が回復した場合には，治験責任 (分担) 医師の判断によりできるだけ速やかに naldemedine 0.1 mg 又は 0.2 mg で投与を再開．
- Naldemedine 0.1 mg 投与時に，便秘症状が悪化した場合は，減量・休薬の理由となった有害事象の回復後，治験責任 (分担) 医師の判断により naldemedine 0.2 mg に増量．

表 2.7.6.16-2　観察・検査項目及び実施時期

スクリーニング期第 1 期及び第 2 期 (中止する場合は各期の中止時及び後観察期の検査・観察を行うこととした)

項目	スクリーニング期第 1 期						スクリーニング期第 2 期				
Visit	S1-1	S1-2	S1-3	S1-4	S1-5	中止時	S2-1	S2-2	S2-3	S2-4	中止時
期間	14～28 日間						0～28 日間				
Day	S1-1	S1-8 (± 3)	S1-15 (± 3)	S1-22 (± 3)	S1-29 (± 3)	中止時 (+3)	S2-8 (± 3)	S2-15 (± 3)	S2-22 (± 3)	S2-29 (± 3)	中止時 (+3)
同意取得	X [d]										
登録	仮登録										
S-8117 処方	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
選択/除外基準確認	X	スクリーニング期第 2 期移行基準確認 [g]					スクリーニング期第 3 期移行基準確認 [h]				
背景因子	X										
病歴 [a]	X										
診察	X [e]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
妊娠検査 [b]	X					X					X
尿中薬物検査	X [f]										
臨床検査	X [f]	スクリーニング期第 1 期終了時又は中止時 X									X
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
心電図	X [f]					X					X
BPI-疼痛重症度	←										→
BPI-機能障害の程度	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
退薬症候評価 (COWS)						X					X
退薬症候評価 (SOWS) [c]						X					X
排便状況の確認		X	X	X	X		X	X	X	X	
D-2-A						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．同意取得後～仮登録前までに実施．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.

c　スクリーニング期で中止し，中止後に S-8117 を他のオピオイド鎮痛薬に切り替えない場合のみ実施.

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～仮登録前までに実施．仮登録時には AST，ALT，総ビリルビン，血清クレアチニンの検査結果が判明していること．ただし，仮登録前 7 日以内の結果は利用可とした.

g　スクリーニング期第 2 期移行基準を満たした場合，Visit S2-1 での検査・観察を行う．スクリーニング期第 1 期に第 2 期移行基準を満たし，便秘症状が確認された患者はスクリーニング期第 3 期に直接移行し，Visit 1 での検査・観察を行った.

h　スクリーニング期第 3 期選択基準を満たした場合，スクリーニング期第 3 期に移行し，Visit 1 での検査・観察を行った.

スクリーニング期第 3 期及び治療期 (中止する場合は各期の中止時及び後観察期の検査・観察を行う)

項目	スクリーニング期第 3 期		治療期															後観察期 2～3 週間	
			第 1 期			第 2 期													
Visit	1		2		3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16 漸減期終了時 [h]	17 後観察期終了時
期間	14～28 日間		2 週			46 週												1～2 週間	1 又は 2 週間 [i]
Day	−28～−14	中止時 (+3)	1 投与前	1 投与後	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)	344～351 (+3)	351～358, 又は中止 14 日後 (+7)
登録			本登録																
S-8117 処方	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Naldemedine 処方			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
選択/除外基準確認	X		X																
診察		X	X	X [f]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
妊娠検査 [a]	X [d]				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	X [e]		X			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	X	(X) [j]
心電図		X	X [e]		X						X						X	X	(X) [j]
BPI-疼痛重症度	←				→	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
BPI-機能障害の程度	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
退薬症候評価 (COWS)		X	X [e]	X [f]	X			X			X			X			X	X	X
退薬症候評価 (SOWS) [b]		X			X [g]												→		→
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	←				→														
血漿中薬物濃度採血 [c]				X	X														
D-2-A		X	X		X [g]		X		X		X		X		X		X		
D-2-B																			X
有害事象	←																		→

a　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.

b　治療期終了又は中止後 (スクリーニング期中止を含む) に S-8117 を他のオピオイド鎮痛薬に切り替えない場合のみ実施.

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.

d　投与 28 日前～本登録前に実施.

e 投与 7 日前～本登録前に実施．本登録時には AST，ALT，総ビリルビン，血清クレアチニンの検査結果が判明していること．
f Naldemedine 初回投与 1 時間後 (±30 分).
g 治療期第 1 期で中止する場合のみ実施.
h S-8117 を漸減投与する場合は，漸減期終了時での検査・観察を行った.
i 治療期終了又は中止後 (スクリーニング期中止を含む) に S-8117 を他のオピオイド鎮痛薬に切り替えない場合は，S-8117 を漸減投与し，漸減投与終了後 1 週間までを後観察期として規定の診察及び検査を実施し，有害事象等を調査した．また，他のオピオイド鎮痛薬に切り替える場合は，治療期終了又は中止後 (スクリーニング期中止を含む) 2 週間までを後観察期として，S-8117 を漸減した場合と同様に有害事象等を調査した.
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 17 の時点で継続している場合は必要に応じて実施.

[出典：添付資料 5.3.5.2-03，Table 9-4]

2.7.6.16.2 試験成績

2.7.6.16.2.1 被験者の内訳及び特性

(1) 被験者の内訳

仮登録例の被験者の内訳を表 2.7.6.16-3 に，本登録例の被験者の内訳を表 2.7.6.16-4 に示す．仮登録された 12 例のうち 10 例がスクリーニング期を完了し，本登録されて治療期へ進んだ．10 例全例が治療期第 1 期を完了し，7 例が治療期第 2 期を完了した．Naldemedine の有効性解析対象集団とした FAS-1 及び安全性解析対象集団とした安全性解析対象集団 1 はいずれも 10 例，S-8117 の有効性解析対象集団とした FAS-2 及び安全性解析対象集団とした安全性解析対象集団 2 はいずれも 12 例であった．Naldemedine を減量した被験者はいなかった．

表 2.7.6.16-3 被験者の内訳 (仮登録例)

	Overall N=12 n (%)
Completed Screening Period	10 (83.3)
Withdrawn Screening Period	2 (16.7)
Reason for withdrawal	
- Ineligibility	1 (8.3)
- Lost to follow up	---
- Withdrawal by subject	---
- Adverse event	1 (8.3)
- Poor response or aggravation	---
- Other	---

[出典：添付資料 5.3.5.2-03，Table 10-1]

表 2.7.6.16-4 被験者の内訳 (本登録例)

	Overall N=10 n (%)
Completed Treatment Period 1	10 (100.0)
Withdrawn Treatment Period 1	---
Reason for withdrawal	
- Ineligibility	---
- Lost to follow up	---
- Withdrawal by subject	---
- Adverse event	---
- Poor response or aggravation	---
- Other	---
Completed Treatment Period 2	7 (70.0)
Withdrawn Treatment Period 2	3 (30.0)
Reason for withdrawal	
- Ineligibility	---
- Lost to follow up	---
- Withdrawal by subject	1 (10.0)
- Adverse event	2 (20.0)
- Poor response or aggravation	---
- Other	---

[出典：添付資料 5.3.5.2-03，Table 14.1.1.2]

(2) 被験者特性

安全性解析対象集団 1 の被験者背景を表 2.7.6.16-5 に示す．安全性解析対象集団 1 の 10 例のうち，8 例が女性であった．平均年齢は 66.9 歳，平均体重は 53.80 kg，BMI は 22.69，SBM 回数は 1.30 回/週，S-8117 の使用量 (モルヒネ換算値) は 45.3 mg/日であった．S-8117 の使用理由はヘルペス後神経痛 (3 例)，線維筋痛 (2 例) などであった．前治療薬としての定時緩下薬は 9 例に投与されており，このうち 8 例が酸化マグネシウムを投与されていた．

表 2.7.6.16-5 被験者背景 (安全性解析対象集団 1)

		Naldemedine N=10 n (%)
Age (years)	n	10
	Mean	66.9
	SD	7.4
	Min	54
	Median	66.0
	Max	77
	>=20 to <40	---
	>=40 to <50	---
	>=50 to <65	3 (30.0)
	>=65 to <75	5 (50.0)
	>=75	2 (20.0)
Height (cm)	n	10
	Mean	153.99
	SD	5.76
	Min	147.2
	Median	153.75
	Max	167.1
	<150	3 (30.0)
	>=150 to <160	6 (60.0)
	>=160 to <170	1 (10.0)
	>=170	---
Weight (kg)	n	10
	Mean	53.80
	SD	8.21
	Min	45.2
	Median	52.90
	Max	69.8
	<50	5 (50.0)
	>=50 to <60	3 (30.0)
	>=60 to <70	2 (20.0)
	>=70 to <80	---
	>=80	---
BMI (kg/m^2)	n	10
	Mean	22.69
	SD	3.20
	Min	18.6
	Median	22.71
	Max	27.0
	<18.5	---
	>=18.5 to <25	7 (70.0)
	>=25 to <30	3 (30.0)

		Naldemedine N=10 n (%)
	>=30	---
Baseline SBM Frequency per Week (times)	n	10
	Mean	1.30
	SD	0.82
	Min	0.0
	Median	1.50
	Max	2.5
	<1	2 (20.0)
	>=1 to <2	5 (50.0)
	>=2 to <3	3 (30.0)
	>=3	---
Baseline S-8117 Administration per Day (mg) [a]	n	10
	Mean	45.3
	SD	20.4
	Min	15
	Median	45.0
	Max	82
	<15	1 (10.0)
	>=15 to <30	1 (10.0)
	>=30 to <60	4 (40.0)
	>=60 to <120	4 (40.0)
	>=120	---
Sex	Male	2 (20.0)
	Female	8 (80.0)
Pregnancy	Negative	8
	Positive	---
Lactation	Yes	---
	No	8
Ethnicity	Hispanic or Latino	---
	Not Hispanic or Latino	10 (100.0)
Race	American Indian or Alaska Native	---
	Asian	10 (100.0)
	Black or African American	---
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	---
	White	---
Inpatient/Outpatient	Inpatient	---
	Outpatient	10 (100.0)
Previous Medical Condition	Yes	1 (10.0)
	No	9 (90.0)
Concurrent Medical Condition	Yes	10 (100.0)
	No	---

[a] Dose of opioid was used by converting into equivalent oral morphine dose.

[出典：添付資料 5.3.5.2-03，Table 14.1.3.1.1]

2.7.6.16.2.2 Naldemedine の有効性

(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 2.7.6.16-6 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 90.0%及び 50.0%であった．

表 2.7.6.16-6 治療期第 1 期での SBM 及び CSBM レスポンダー率 (FAS-1)

Time Point		Naldemedine N=10	
		SBM	CSBM
2-Week Treatment Period 1	Proportion [a]	90.0% (9/10)	50.0% (5/10)
	95% Confidence Interval [b]	55.50% , 99.75%	18.71% , 81.29%

[a] Proportion = Proportion of SBM/CSBM Responders
[b] The 95% confidence interval was calculated by using the Clopper-Pearson method.

[出典：添付資料 5.3.5.2-03, 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 2.7.6.16-7 に示す. Week 1 及び Week 2 の SBM レスポンダー率はいずれも 90.0%, CSBM レスポンダー率はそれぞれ 50.0%及び 60.0%であった.

表 2.7.6.16-7 治療期第 1 期の各週の SBM 及び CSBM レスポンダー率 (FAS-1)

Time Point		Naldemedine N=10	
		SBM	CSBM
Week 1	Proportion [a]	90.0% (9/10)	50.0% (5/10)
	95% Confidence Interval [b]	55.50% , 99.75%	18.71% , 81.29%
Week 2 (LOCF)	Proportion [a]	90.0% (9/10)	60.0% (6/10)
	95% Confidence Interval [b]	55.50% , 99.75%	26.24% , 87.84%

[a] Proportion = Proportion of SBM/CSBM Responders
[b] The 95% confidence interval was calculated by using the Clopper-Pearson method.

[出典：添付資料 5.3.5.2-03, 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 2.7.6.16-8 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 5.45 回及び 3.55 回であった.

表 2.7.6.16-8 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-1)

Time Point	Statistic	Naldemedine N=10	
		SBM	CSBM
Baseline	n	10	10
	Mean	1.30	0.30
	SD	0.82	0.42
	Min	0.0	0.0
	Median	1.50	0.00
	Max	2.5	1.0
2-Week Treatment Period 1	n	10	10
	Mean	6.75	3.85
	SD	3.41	3.94
	Min	1.5	0.0

Time Point	Statistic	Naldemedine N=10	
		SBM	CSBM
	Median	6.50	2.50
	Max	13.0	10.5
- Change from Baseline	n	10	10
	Mean	5.45	3.55
	SD	3.03	4.07
	Min	1.5	0.0
	Median	5.50	1.75
	Max	11.0	10.5
	95% CI for Mean	3.28, 7.62	0.64, 6.46

[出典：添付資料 5.3.5.2-03，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 2.7.6.16-9 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 6.10 回及び 4.80 回，Week 1 及び Week 2 の CSBM 回数の変化量 (平均値) はそれぞれ 3.70 回及び 3.40 回であった．

表 2.7.6.16-9 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-1)

Time Point	Statistic	Naldemedine N=10	
		SBM	CSBM
Baseline	n	10	10
	Mean	1.30	0.30
	SD	0.82	0.42
	Min	0.0	0.0
	Median	1.50	0.00
	Max	2.5	1.0
Week 1	n	10	10
	Mean	7.40	4.00
	SD	4.09	4.19
	Min	1.0	0.0
	Median	7.00	2.50
	Max	15.0	12.0
- Change from Baseline	n	10	10
	Mean	6.10	3.70
	SD	3.70	4.34
	Min	1.0	0.0
	Median	5.75	1.50
	Max	13.0	12.0
	95% CI for Mean	3.46, 8.74	0.59, 6.81
Week 2	n	10	10
	Mean	6.10	3.70
	SD	2.88	3.89
	Min	2.0	0.0
	Median	6.50	3.00
	Max	11.0	11.0
- Change from Baseline	n	10	10

Time Point	Statistic	Naldemedine N=10	
		SBM	CSBM
	Mean	4.80	3.40
	SD	2.55	3.98
	Min	1.5	-0.5
	Median	5.00	2.25
	Max	9.0	11.0
	95% CI for Mean	2.97, 6.63	0.55, 6.25

[出典：添付資料 5.3.5.2-03，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 までの時間を表 2.7.6.16-10 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 3.35 時間及び 28.19 時間であった．

表 2.7.6.16-10 初回投与後最初の SBM 及び CSBM までの時間 (FAS-1)

	Naldemedine N=10 n (%)	
	SBM	CSBM
Patients with Event	10 (100.0)	9 (90.0)
Patients Censored	---	1 (10.0)
Median [a]	3.35	28.19
95% Confidence Interval for Median [a]	1.58, 14.83	1.58, 68.58

[a] Median and 95% CI for Median are based on Kaplan-Meier estimates of time to first event.

[出典：添付資料 5.3.5.2-03，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 2.7.6.16-11 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 0.31～1.71 回であった．

表 2.7.6.16-11 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-1)

Time Point	Statistic	Naldemedine N=10
Baseline	n	10
	Mean	0.19
	SD	0.12
Day 1	n	10
	Mean	1.90
	SD	1.66
- Change from baseline	n	10
	Mean	1.71
	SD	1.64
	95% CI for Mean	0.54, 2.89
Day 2	n	10
	Mean	1.30
	SD	0.82

Time Point	Statistic	Naldemedine N=10
- Change from baseline	n	10
	Mean	1.11
	SD	0.79
	95% CI for Mean	0.55, 1.68
Day 3	n	10
	Mean	1.20
	SD	1.03
- Change from baseline	n	10
	Mean	1.01
	SD	1.01
	95% CI for Mean	0.29, 1.74
Day 4	n	10
	Mean	0.50
	SD	0.71
- Change from baseline	n	10
	Mean	0.31
	SD	0.69
	95% CI for Mean	-0.18, 0.81
Day 5	n	10
	Mean	0.70
	SD	0.82
- Change from baseline	n	10
	Mean	0.51
	SD	0.77
	95% CI for Mean	-0.04, 1.07
Day 6	n	10
	Mean	0.80
	SD	0.79
- Change from baseline	n	10
	Mean	0.61
	SD	0.74
	95% CI for Mean	0.08, 1.15
Day 7	n	10
	Mean	1.00
	SD	0.94
- Change from baseline	n	10
	Mean	0.81
	SD	0.89
	95% CI for Mean	0.18, 1.45
Day 8	n	10
	Mean	0.90
	SD	0.88
- Change from baseline	n	10
	Mean	0.71
	SD	0.80
	95% CI for Mean	0.14, 1.29
Day 9	n	10
	Mean	0.90
	SD	0.74
- Change from baseline	n	10
	Mean	0.71
	SD	0.64
	95% CI for Mean	0.26, 1.17
Day 10	n	10
	Mean	0.90

Time Point	Statistic	Naldemedine N=10
	SD	0.74
- Change from baseline	n	10
	Mean	0.71
	SD	0.69
	95% CI for Mean	0.22, 1.20
Day 11	n	10
	Mean	1.10
	SD	0.57
- Change from baseline	n	10
	Mean	0.91
	SD	0.60
	95% CI for Mean	0.48, 1.34
Day 12	n	10
	Mean	0.60
	SD	0.70
- Change from baseline	n	10
	Mean	0.41
	SD	0.75
	95% CI for Mean	-0.12, 0.95
Day 13	n	10
	Mean	0.80
	SD	0.63
- Change from baseline	n	10
	Mean	0.61
	SD	0.64
	95% CI for Mean	0.16, 1.07
Day 14	n	10
	Mean	0.90
	SD	0.74
- Change from baseline	n	10
	Mean	0.71
	SD	0.71
	95% CI for Mean	0.21, 1.22

[出典：添付資料 5.3.5.2-03，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 2.7.6.16-12 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 3.55 日及び 2.60 日であった．

表 2.7.6.16-12 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-1)

Time Point	Statistic	Naldemedine N=10	
		SBM	CSBM
Baseline	n	10	10
	Mean	1.15	0.30
	SD	0.75	0.42
	Min	0.0	0.0
	Median	1.50	0.00

Time Point	Statistic	Naldemedine N=10	
		SBM	CSBM
2-Week Treatment Period 1 - Change from Baseline	Max	2.0	1.0
	n	10	10
	Mean	4.70	2.90
	SD	1.84	2.60
	Min	1.5	0.0
	Median	5.25	2.50
	Max	7.0	7.0
	n	10	10
	Mean	3.55	2.60
	SD	1.64	2.70
	Min	1.0	0.0
	Median	4.00	1.75
	Max	6.5	7.0
	95% CI for Mean	2.38, 4.72	0.67, 4.53

[出典：添付資料 5.3.5.2-03，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 2.7.6.16-13 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 60.0%, 70.0%, 70.0%, 80.0%，CSBM 発現率はそれぞれ 20.0%，30.0%，40.0%，40.0%であった.

表 2.7.6.16-13 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-1)

Time Point		Naldemedine N=10	
		SBM	CSBM
Up to 4 hours	Proportion [a]	60.0% (6/10)	20.0% (2/10)
	95% Confidence Interval [b]	26.24% , 87.84%	2.52% , 55.61%
Up to 8 hours	Proportion [a]	70.0% (7/10)	30.0% (3/10)
	95% Confidence Interval [b]	34.75% , 93.33%	6.67% , 65.25%
Up to 12 hours	Proportion [a]	70.0% (7/10)	40.0% (4/10)
	95% Confidence Interval [b]	34.75% , 93.33%	12.16% , 73.76%
Up to 24 hours	Proportion [a]	80.0% (8/10)	40.0% (4/10)
	95% Confidence Interval [b]	44.39% , 97.48%	12.16% , 73.76%

[a] Proportion = Proportion of Patients with SBM/CSBM
[b] The 95% confidence interval was calculated by using the Clopper-Pearson method.

[出典：添付資料 5.3.5.2-03，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 2.7.6.16-14 及び表 2.7.6.16-15 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 2.05 回，Week 1 で 2.35 回，Week 2 で 1.75 回であった.

表 2.7.6.16-14 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-1)

Time Point	Statistic	Naldemedine N=10
Baseline	n	10
	Mean	0.75
	SD	0.49
	Min	0.0
	Median	1.00
	Max	1.5
2-Week Treatment Period 1	n	10
	Mean	2.80
	SD	1.70
	Min	0.0
	Median	2.50
	Max	5.5
- Change from Baseline	n	10
	Mean	2.05
	SD	1.64
	Min	0.0
	Median	2.25
	Max	4.5
	95% CI for Mean	0.88, 3.22

[出典：添付資料 5.3.5.2-03，Table 11-12]

表 2.7.6.16-15 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-1)

Time Point	Statistic	Naldemedine N=10
Baseline	n	10
	Mean	0.75
	SD	0.49
	Min	0.0
	Median	1.00
	Max	1.5
Week 1	n	10
	Mean	3.10
	SD	1.66
	Min	0.0
	Median	3.50
	Max	5.0
- Change from Baseline	n	10
	Mean	2.35
	SD	1.36
	Min	0.0
	Median	2.50
	Max	4.0
	95% CI for Mean	1.38, 3.32
Week 2	n	10
	Mean	2.50
	SD	2.32
	Min	0.0

Time Point	Statistic	Naldemedine N=10
	Median	2.00
	Max	6.0
- Change from Baseline	n	10
	Mean	1.75
	SD	2.43
	Min	-1.5
	Median	1.25
	Max	5.0
	95% CI for Mean	0.01, 3.49

[出典：添付資料 5.3.5.2-03，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 2.7.6.16-16 及び表 2.7.6.16-17 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 4.35 回，Week 1 で 4.90 回，Week 2 で 3.80 回であった.

表 2.7.6.16-16 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-1)

Time Point	Statistic	Naldemedine N=10
Baseline	n	10
	Mean	0.30
	SD	0.48
	Min	0.0
	Median	0.00
	Max	1.5
2-Week Treatment Period 1	n	10
	Mean	4.65
	SD	4.25
	Min	0.0
	Median	4.25
	Max	12.5
- Change from Baseline	n	10
	Mean	4.35
	SD	4.24
	Min	0.0
	Median	3.50
	Max	12.0
	95% CI for Mean	1.31, 7.39

[出典：添付資料 5.3.5.2-03，Table 11-14]

表 2.7.6.16-17　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-1)

Time Point	Statistic	Naldemedine N=10
Baseline	n	10
	Mean	0.30
	SD	0.48
	Min	0.0
	Median	0.00
	Max	1.5
Week 1	n	10
	Mean	5.20
	SD	4.66
	Min	0.0
	Median	4.00
	Max	14.0
- Change from Baseline	n	10
	Mean	4.90
	SD	4.65
	Min	0.0
	Median	3.75
	Max	13.5
	95% CI for Mean	1.57, 8.23
Week 2	n	10
	Mean	4.10
	SD	3.96
	Min	0.0
	Median	4.00
	Max	11.0
- Change from Baseline	n	10
	Mean	3.80
	SD	3.95
	Min	0.0
	Median	3.25
	Max	10.5
	95% CI for Mean	0.97, 6.63

[出典：添付資料 5.3.5.2-03，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 2.7.6.16-18 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−2.40 回であった．

表 2.7.6.16-18 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-1)

Time Point	Statistic	Naldemedine N=10
2-Week Treatment Period 1	n	10
	Mean	2.15
	SD	4.46
	Min	0.0
	Median	0.00
	Max	14.0
- Change from Baseline	n	10
	Mean	-2.40
	SD	3.60
	Min	-9.0
	Median	-1.50
	Max	4.5

[出典：添付資料 5.3.5.2-03，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 2.7.6.16-19 及び表 2.7.6.16-20 に示す．腹部膨満感スコアの変化量 (平均値) は，Week 1 で−0.17，Week 2 で−0.50，腹部不快感スコアの変化量 (平均値) は，Week 1 で−0.14，Week 2 で−0.51 であった．

表 2.7.6.16-19 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-1)

Time Point	Statistic	Naldemedine N=10
Baseline	n	10
	Mean	1.60
	SD	0.60
	Min	0.2
	Median	1.75
	Max	2.2
Week 1	n	10
	Mean	1.43
	SD	0.68
	Min	0.7
	Median	1.14
	Max	2.6
- Change from Baseline	n	10
	Mean	-0.17
	SD	0.69
	Min	-1.5
	Median	-0.07
	Max	0.6
Week 2	n	10
	Mean	1.10
	SD	0.84

Time Point	Statistic	Naldemedine N=10
	Min	0.0
	Median	1.21
	Max	2.1
- Change from Baseline	n	10
	Mean	-0.50
	SD	0.77
	Min	-2.2
	Median	-0.11
	Max	0.2

Abdominal Bloating Score: 0 = Absent, 1 = Mild, 2 = Moderate, 3 = Severe, 4 = Very severe

[出典：添付資料 5.3.5.2-03，Table 11-17]

表 2.7.6.16-20　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-1)

Time Point	Statistic	Naldemedine N=10
Baseline	n	10
	Mean	1.69
	SD	0.57
	Min	0.6
	Median	1.79
	Max	2.4
Week 1	n	10
	Mean	1.56
	SD	0.65
	Min	0.7
	Median	1.43
	Max	2.9
- Change from Baseline	n	10
	Mean	-0.14
	SD	0.64
	Min	-1.4
	Median	0.00
	Max	0.8
Week 2	n	10
	Mean	1.19
	SD	0.89
	Min	0.0
	Median	1.29
	Max	2.7
- Change from Baseline	n	10
	Mean	-0.51
	SD	0.74
	Min	-2.1
	Median	-0.29
	Max	0.4

Abdominal Discomfort Score: 0 = Absent, 1 = Mild, 2 = Moderate, 3 = Severe, 4 = Very severe

[出典：添付資料 5.3.5.2-03，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 2.7.6.16-21 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

2.7.6.16-22 に示す. PAC-SYM の腹部症状ドメイン及び PAC-QOL の満足度ドメインを除き, ベースラインと比較して，最終観測時 (48 週時又は中止時) を含めほぼすべての観測時点で有意な改善が認められた．PAC-SYM の腹部症状ドメイン及び PAC-QOL の満足度ドメインは，有意差が認められた観測時点は少なかったものの，数値は改善した.

表 2.7.6.16-21　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-1)

		Naldemedine N=10			
Time Point	Statistic	Abdominal Symptoms	Rectal Symptoms	Stool Symptoms	Overall
Baseline	n	10	10	10	10
	Mean	1.35	1.07	1.96	1.53
	SD	0.77	0.83	0.79	0.56
Visit 3	n	10	10	10	10
	Mean	0.93	0.33	1.24	0.91
	SD	0.65	0.47	0.88	0.57
- Change from Baseline	n	10	10	10	10
	Mean	-0.43	-0.73	-0.72	-0.63
	SD	0.50	0.80	0.77	0.51
	P-value (vs Baseline)	**0.0250**	**0.0174**	**0.0163**	**0.0038**
Last Observation (Treatment Period 1)	n	10	10	10	10
	Mean	0.93	0.33	1.24	0.91
	SD	0.65	0.47	0.88	0.57
- Change from Baseline	n	10	10	10	10
	Mean	-0.43	-0.73	-0.72	-0.63
	SD	0.50	0.80	0.77	0.51
	P-value (vs Baseline)	**0.0250**	**0.0174**	**0.0163**	**0.0038**
Visit 4	n	9	9	9	9
	Mean	0.64	0.19	1.00	0.68
	SD	0.59	0.24	0.69	0.47
- Change from Baseline	n	9	9	9	9
	Mean	-0.58	-0.93	-0.93	-0.81
	SD	0.53	0.86	0.68	0.48
	P-value (vs Baseline)	**0.0109**	**0.0122**	**0.0033**	**0.0009**
Visit 5	n	8	8	8	8
	Mean	0.94	0.29	0.83	0.73
	SD	0.82	0.70	0.99	0.70
- Change from Baseline	n	8	8	8	8
	Mean	-0.34	-0.96	-1.23	-0.86
	SD	0.69	0.70	0.43	0.48
	P-value (vs Baseline)	0.2037	**0.0061**	**<.0001**	**0.0013**
Visit 6	n	8	8	8	8
	Mean	0.63	0.50	1.00	0.75
	SD	0.52	0.59	0.94	0.59
- Change from Baseline	n	8	8	8	8
	Mean	-0.66	-0.75	-1.05	-0.84
	SD	0.52	0.61	0.51	0.32
	P-value (vs Baseline)	**0.0088**	**0.0104**	**0.0006**	**0.0001**
Visit 7	n	7	7	7	7

		Naldemedine N=10			
Time Point	Statistic	Abdominal Symptoms	Rectal Symptoms	Stool Symptoms	Overall
	Mean	0.54	0.48	0.91	0.68
	SD	0.53	0.84	0.92	0.63
- Change from Baseline	n	7	7	7	7
	Mean	-0.79	-0.90	-1.26	-1.01
	SD	0.59	0.85	0.60	0.43
	P-value (vs Baseline)	**0.0120**	**0.0311**	**0.0014**	**0.0008**
Visit 8	n	7	7	7	7
	Mean	0.79	0.48	1.09	0.83
	SD	0.91	0.63	1.02	0.68
- Change from Baseline	n	7	7	7	7
	Mean	-0.54	-0.90	-1.09	-0.86
	SD	0.60	0.53	0.56	0.51
	P-value (vs Baseline)	0.0569	**0.0042**	**0.0022**	**0.0044**
Visit 9	n	7	7	7	7
	Mean	0.71	0.43	0.74	0.65
	SD	1.00	0.50	0.67	0.53
- Change from Baseline	n	7	7	7	7
	Mean	-0.61	-0.95	-1.43	-1.04
	SD	0.63	0.52	0.35	0.35
	P-value (vs Baseline)	**0.0427**	**0.0030**	**<.0001**	**0.0002**
Visit 10	n	7	7	7	7
	Mean	0.68	0.67	0.94	0.79
	SD	0.87	1.20	0.97	0.77
- Change from Baseline	n	7	7	7	7
	Mean	-0.64	-0.71	-1.23	-0.90
	SD	0.78	0.99	0.64	0.65
	P-value (vs Baseline)	0.0707	0.1047	**0.0022**	**0.0102**
Visit 11	n	7	7	7	7
	Mean	0.61	0.43	0.71	0.61
	SD	0.73	0.74	0.97	0.60
- Change from Baseline	n	7	7	7	7
	Mean	-0.71	-0.95	-1.46	-1.08
	SD	0.39	0.62	0.22	0.30
	P-value (vs Baseline)	**0.0030**	**0.0067**	**<.0001**	**<.0001**
Visit 12	n	7	7	7	7
	Mean	0.86	0.57	0.71	0.73
	SD	0.69	1.10	1.29	0.85
- Change from Baseline	n	7	7	7	7
	Mean	-0.46	-0.81	-1.46	-0.96
	SD	0.68	0.84	0.62	0.60
	P-value (vs Baseline)	0.1225	**0.0427**	**0.0008**	**0.0055**
Visit 13	n	7	7	7	7
	Mean	0.96	0.81	1.03	0.95
	SD	1.20	1.17	1.43	1.09
- Change from Baseline	n	7	7	7	7
	Mean	-0.36	-0.57	-1.14	-0.74
	SD	0.97	1.15	1.05	0.97

Time Point	Statistic	Naldemedine N=10			
		Abdominal Symptoms	Rectal Symptoms	Stool Symptoms	Overall
	P-value (vs Baseline)	0.3661	0.2367	**0.0281**	0.0917
Visit 14	n	7	7	7	7
	Mean	0.89	0.62	0.97	0.86
	SD	1.19	0.97	1.09	0.90
- Change from Baseline	n	7	7	7	7
	Mean	-0.43	-0.76	-1.20	-0.83
	SD	0.90	0.98	0.69	0.76
	P-value (vs Baseline)	0.2536	0.0844	**0.0038**	**0.0278**
Visit 15	n	7	7	7	7
	Mean	0.75	0.57	0.86	0.75
	SD	0.83	0.79	0.96	0.63
- Change from Baseline	n	7	7	7	7
	Mean	-0.57	-0.81	-1.31	-0.94
	SD	0.53	0.81	0.59	0.50
	P-value (vs Baseline)	**0.0300**	**0.0389**	**0.0010**	**0.0026**
Last Observation (Overall Treatment Period)	n	10	10	10	10
	Mean	0.78	0.43	0.66	0.64
	SD	0.77	0.69	0.85	0.56
- Change from Baseline	n	10	10	10	10
	Mean	-0.58	-0.63	-1.30	-0.89
	SD	0.55	0.76	0.54	0.49
	P-value (vs Baseline)	**0.0094**	**0.0273**	**<.0001**	**0.0003**

Mean score = (Total score of PAC-SYM for each visit) / (Number of items entered for each visit).
P-values were from paired t-test.

[出典：添付資料 5.3.5.2-03，Table 11-19]

表 2.7.6.16-22 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-1)

Time Point	Statistic	Naldemedine N=10				
		Physical Discomfort	Psychological Discomfort	Worries and Concerns	Dissatisfaction	Overall
Baseline	n	10	10	10	10	10
	Mean	1.53	1.11	1.54	2.76	1.63
	SD	0.65	0.71	0.70	0.75	0.56
Visit 3	n	10	10	10	10	10
	Mean	0.70	0.48	0.99	1.52	0.90
	SD	0.56	0.46	0.73	1.16	0.53
- Change from Baseline	n	10	10	10	10	10
	Mean	-0.83	-0.64	-0.55	-1.24	-0.74
	SD	0.74	0.54	0.49	1.05	0.38
	P-value (vs Baseline)	**0.0063**	**0.0049**	**0.0063**	**0.0047**	**0.0002**
Last Observation (Treatment Period 1)	n	10	10	10	10	10
	Mean	0.70	0.48	0.99	1.52	0.90
	SD	0.56	0.46	0.73	1.16	0.53
- Change from Baseline	n	10	10	10	10	10
	Mean	-0.83	-0.64	-0.55	-1.24	-0.74
	SD	0.74	0.54	0.49	1.05	0.38

Time Point	Statistic	Naldemedine N=10				
		Physical Discomfort	Psychological Discomfort	Worries and Concerns	Dissatisfaction	Overall
	P-value (vs Baseline)	**0.0063**	**0.0049**	**0.0063**	**0.0047**	**0.0002**
Visit 4	n	9	9	9	9	9
	Mean	0.56	0.63	0.89	1.93	0.95
	SD	0.46	0.59	0.48	0.94	0.52
- Change from Baseline	n	9	9	9	9	9
	Mean	-0.94	-0.54	-0.61	-0.84	-0.68
	SD	0.61	0.58	0.70	0.68	0.54
	P-value (vs Baseline)	**0.0016**	**0.0231**	**0.0314**	**0.0060**	**0.0057**
Visit 5	n	8	8	8	8	8
	Mean	0.69	0.59	1.11	2.08	1.08
	SD	0.56	0.33	1.01	0.61	0.61
- Change from Baseline	n	8	8	8	8	8
	Mean	-0.94	-0.63	-0.42	-0.68	-0.60
	SD	0.59	0.57	0.50	0.90	0.49
	P-value (vs Baseline)	**0.0029**	**0.0179**	**0.0490**	0.0717	**0.0104**
Visit 6	n	8	8	8	8	8
	Mean	0.66	0.69	0.91	2.15	1.03
	SD	0.68	0.53	0.73	0.80	0.63
- Change from baseline	n	8	8	8	8	8
	Mean	-0.97	-0.53	-0.63	-0.60	-0.64
	SD	0.77	0.55	0.50	1.27	0.52
	P-value (vs Baseline)	**0.0094**	**0.0292**	**0.0092**	0.2245	**0.0098**
Visit 7	n	7	7	7	7	7
	Mean	0.64	0.43	0.70	1.97	0.84
	SD	0.50	0.31	0.66	1.08	0.50
- Change from Baseline	n	7	7	7	7	7
	Mean	-1.07	-0.95	-0.97	-0.89	-0.96
	SD	0.59	0.58	0.41	1.39	0.47
	P-value (vs Baseline)	**0.0030**	**0.0049**	**0.0008**	0.1427	**0.0015**
Visit 8	n	7	7	7	7	7
	Mean	1.00	0.54	1.06	2.11	1.09
	SD	0.76	0.34	0.78	0.99	0.52
- Change from Baseline	n	7	7	7	7	7
	Mean	-0.71	-0.84	-0.61	-0.74	-0.71
	SD	0.89	0.75	0.38	1.48	0.64
	P-value (vs Baseline)	0.0791	**0.0251**	**0.0052**	0.2318	**0.0259**
Visit 9	n	7	7	7	7	7
	Mean	0.57	0.46	0.62	1.94	0.81
	SD	0.47	0.37	0.39	1.07	0.41
- Change from Baseline	n	7	7	7	7	7
	Mean	-1.14	-0.91	-1.05	-0.91	-1.00
	SD	0.69	0.75	0.51	1.53	0.69
	P-value (vs Baseline)	**0.0047**	**0.0182**	**0.0015**	0.1642	**0.0084**
Visit 10	n	7	7	7	7	7
	Mean	0.89	0.45	0.84	1.86	0.92
	SD	0.83	0.37	0.63	0.81	0.52
- Change from Baseline	n	7	7	7	7	7
	Mean	-0.82	-0.93	-0.83	-1.00	-0.89
	SD	0.98	0.73	0.49	1.34	0.69
	P-value (vs Baseline)	0.0675	**0.0153**	**0.0042**	0.0951	**0.0142**
Visit 11	n	7	7	7	7	7
	Mean	0.61	0.55	0.81	1.86	0.89
	SD	0.48	0.48	0.70	0.88	0.56

Time Point	Statistic	Naldemedine N=10				
		Physical Discomfort	Psychological Discomfort	Worries and Concerns	Dissatisfaction	Overall
- Change from Baseline	n	7	7	7	7	7
	Mean	-1.11	-0.82	-0.87	-1.00	-0.91
	SD	0.63	0.68	0.37	0.99	0.53
	P-value (vs Baseline)	**0.0034**	**0.0187**	**0.0008**	**0.0365**	**0.0039**
Visit 12	n	7	7	7	7	7
	Mean	0.75	0.61	1.01	1.94	1.03
	SD	0.68	0.60	0.94	0.96	0.70
- Change from Baseline	n	7	7	7	7	7
	Mean	-0.96	-0.77	-0.66	-0.91	-0.78
	SD	0.93	0.89	0.40	1.54	0.69
	P-value (vs Baseline)	**0.0335**	0.0622	**0.0046**	0.1663	**0.0244**
Visit 13	n	7	7	7	7	7
	Mean	0.82	0.70	1.01	1.74	1.03
	SD	0.55	0.50	0.74	0.95	0.61
- Change from Baseline	n	7	7	7	7	7
	Mean	-0.89	-0.68	-0.66	-1.11	-0.78
	SD	0.85	0.82	0.70	1.57	0.80
	P-value (vs Baseline)	**0.0323**	0.0709	**0.0471**	0.1087	**0.0424**
Visit 14	n	7	7	7	7	7
	Mean	1.04	0.63	1.04	1.71	1.04
	SD	0.98	0.63	0.72	0.85	0.70
- Change from Baseline	n	7	7	7	7	7
	Mean	-0.68	-0.75	-0.64	-1.14	-0.77
	SD	1.10	0.95	0.81	1.38	0.91
	P-value (vs Baseline)	0.1527	0.0809	0.0828	0.0716	0.0681
Visit 15	n	7	7	7	7	7
	Mean	1.00	0.46	0.84	1.43	0.86
	SD	0.74	0.38	0.47	1.03	0.54
- Change from Baseline	n	7	7	7	7	7
	Mean	-0.71	-0.91	-0.83	-1.43	-0.94
	SD	0.97	0.77	0.66	1.52	0.76
	P-value (vs Baseline)	0.1001	**0.0207**	**0.0162**	**0.0470**	**0.0165**
Last Observation (Overall Treatment Period)	n	10	10	10	10	10
	Mean	0.80	0.48	0.80	1.56	0.84
	SD	0.71	0.41	0.58	1.09	0.58
- Change from Baseline	n	10	10	10	10	10
	Mean	-0.73	-0.64	-0.74	-1.20	-0.79
	SD	0.90	0.78	0.75	1.41	0.78
	P-value (vs Baseline)	**0.0315**	**0.0303**	**0.0125**	**0.0251**	**0.0105**

Mean score = (Total score of PAC-QOL for each visit) / (Number of items entered for each visit).
P-values were from paired t-test.

[出典：添付資料 5.3.5.2-03, 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 2.7.6.16-23 に, PAC-QOL レスポンダー率を表 2.7.6.16-24 に示す. 各時点の PAC-SYM レスポンダー率は 25.0%～71.4%, PAC-QOL レスポンダー率は 25.0%～71.4%であった.

表 2.7.6.16-23 PAC-SYM レスポンダー率 (FAS-1)

Time Point		Naldemedine N=10
Visit 3	Proportion [a]	40.0% (4/10)
	95% Confidence Interval [b]	12.16% , 73.76%
Last Observation (Treatment Period 1)	Proportion [a]	40.0% (4/10)
	95% Confidence Interval [b]	12.16% , 73.76%
Visit 4	Proportion [a]	33.3% (3/9)
	95% Confidence Interval [b]	7.49% , 70.07%
Visit 5	Proportion [a]	50.0% (4/8)
	95% Confidence Interval [b]	15.70% , 84.30%
Visit 6	Proportion [a]	25.0% (2/8)
	95% Confidence Interval [b]	3.19% , 65.09%
Visit 7	Proportion [a]	57.1% (4/7)
	95% Confidence Interval [b]	18.41% , 90.10%
Visit 8	Proportion [a]	28.6% (2/7)
	95% Confidence Interval [b]	3.67% , 70.96%
Visit 9	Proportion [a]	57.1% (4/7)
	95% Confidence Interval [b]	18.41% , 90.10%
Visit 10	Proportion [a]	57.1% (4/7)
	95% Confidence Interval [b]	18.41% , 90.10%
Visit 11	Proportion [a]	71.4% (5/7)
	95% Confidence Interval [b]	29.04% , 96.33%
Visit 12	Proportion [a]	71.4% (5/7)
	95% Confidence Interval [b]	29.04% , 96.33%
Visit 13	Proportion [a]	71.4% (5/7)
	95% Confidence Interval [b]	29.04% , 96.33%
Visit 14	Proportion [a]	71.4% (5/7)
	95% Confidence Interval [b]	29.04% , 96.33%
Visit 15	Proportion [a]	42.9% (3/7)
	95% Confidence Interval [b]	9.90% , 81.59%
Last Observation (Overall Treatment Period)	Proportion [a]	40.0% (4/10)
	95% Confidence Interval [b]	12.16% , 73.76%

[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 the Clopper-Pearson method.

[出典：添付資料 5.3.5.2-03，Table 11-21]

表 2.7.6.16-24 PAC-QOL レスポンダー率 (FAS-1)

Time Point		Naldemedine N=10
Visit 3	Proportion [a]	70.0% (7/10)
	95% Confidence Interval [b]	34.75% , 93.33%
Last Observation (Treatment Period 1)	Proportion [a]	70.0% (7/10)
	95% Confidence Interval [b]	34.75% , 93.33%
Visit 4	Proportion [a]	55.6% (5/9)
	95% Confidence Interval [b]	21.20% , 86.30%
Visit 5	Proportion [a]	25.0% (2/8)
	95% Confidence Interval [b]	3.19% , 65.09%
Visit 6	Proportion [a]	25.0% (2/8)
	95% Confidence Interval [b]	3.19% , 65.09%
Visit 7	Proportion [a]	28.6% (2/7)

Time Point		Naldemedine N=10
	95% Confidence Interval [b]	3.67% , 70.96%
Visit 8	Proportion [a]	42.9% (3/7)
	95% Confidence Interval [b]	9.90% , 81.59%
Visit 9	Proportion [a]	42.9% (3/7)
	95% Confidence Interval [b]	9.90% , 81.59%
Visit 10	Proportion [a]	42.9% (3/7)
	95% Confidence Interval [b]	9.90% , 81.59%
Visit 11	Proportion [a]	57.1% (4/7)
	95% Confidence Interval [b]	18.41% , 90.10%
Visit 12	Proportion [a]	28.6% (2/7)
	95% Confidence Interval [b]	3.67% , 70.96%
Visit 13	Proportion [a]	71.4% (5/7)
	95% Confidence Interval [b]	29.04% , 96.33%
Visit 14	Proportion [a]	42.9% (3/7)
	95% Confidence Interval [b]	9.90% , 81.59%
Visit 15	Proportion [a]	57.1% (4/7)
	95% Confidence Interval [b]	18.41% , 90.10%
Last Observation (Overall Treatment Period)	Proportion [a]	50.0% (5/10)
	95% Confidence Interval [b]	18.71% , 81.29%

[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 is calculated by using the Clopper-Pearson method.

[出典：添付資料 5.3.5.2-03，Table 11-22]

2.7.6.16.2.3 S-8117 の有効性

(1) BPI-疼痛重症度 (過去 24 時間の平均の痛み) スコアのベースラインからの変化量

FAS-2 での BPI-疼痛重症度 (過去 24 時間の平均の痛み) スコアのベースラインからの変化量 (平均値) は，スクリーニング期第 1 期では−2.75，スクリーニング期第 2 期又は第 3 期以降では −4.50～−0.71 であった.

(2) BPI-機能障害の程度スコアのベースラインからの変化量

FAS-2 での BPI-機能障害の程度スコアのベースラインからの変化量 (平均値) は, スクリーニング期第 1 期では−1.35，スクリーニング期第 2 期又は第 3 期以降では−2.07～−0.50 であった.

2.7.6.16.2.4 Naldemedine 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 17.92 (12.50 – 24.75) 時間であり，naldemedine の平均血漿中濃度 (最小 – 最大) は 1.01 (0.00 – 1.97) ng/mL，nor-naldemedine の平均血漿中濃度 (最小 – 最大) は 0.238 (0.00 – 0.466) ng/mL であった.

2.7.6.16.2.5 Naldemedine の安全性

(1) 投与期間

安全性解析対象集団 1 の投与期間を表 2.7.6.16-25 に示す. 平均投与期間は 254.9 日であった.

表 2.7.6.16-25 投与期間 (安全性解析対象集団 1)

Duration (days)	Naldemedine Overall [a] n (%)
<=3	---
>=4 to <=7	---
>=8 to <=14	---
>=15 to <=28	1 (10.0)
>=29 to <=56	1 (10.0)
>=57 to <=84	---
>=85 to <=168	1 (10.0)
>=169 to <=252	---
>=253 to <=336	6 (60.0)
>=337	1 (10.0)
n	10
Mean	254.9
SD	133.3
Min	28
Median	336.0
Max	342

[a] Duration of Exposure = (Date of final dosing of naldemedine) - (Date of initial dosing of naldemedine) +1.

[出典：添付資料 5.3.5.2-03，Table 14.1.6.1]

(2) 有害事象

有害事象及び副作用の概要をそれぞれ表 2.7.6.16-26 及び表 2.7.6.16-27 に，有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.7.6.16-28 及び表 2.7.6.16-29 に示す．いずれも naldemedine 投与開始後すべて及び治療期第 1 期の事象に分けて示す．

安全性解析対象集団 1 の 10 例のうち，naldemedine 投与開始後の有害事象は 9 例 (90.0%) に，治療期第 1 期では 5 例 (50.0%) に認められた．Naldemedine 投与開始後に多くみられた有害事象の SOC は胃腸障害 (50.0%)，感染症および寄生虫症 (30.0%) であり，主な有害事象は下痢 (40.0%)，鼻咽頭炎 (30.0%) 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 (40.0%) であった．

Naldemedine 投与開始後の副作用は 5 例 (50.0%) に，治療期第 1 期では 3 例 (30.0%) に認められた．Naldemedine 投与開始後にみられた副作用は下痢 (40.0%) 及び体重減少 (10.0%) であった．治療期第 1 期にみられた副作用は下痢 (30.0%) であった．

2 例が有害事象のため休薬し，このうち 1 例はそのまま中止した．残りの 1 例は 0.2 mg で投与を再開して治験を完了した．0.1 mg に減量した被験者はいなかった．

スクリーニング期の S-8117 投与中，12 例中 6 例に中等度の便秘が新規に発現した．この 6 例中 5 例が治療期に進み，本剤を投与された．5 例のうち 4 例は回復，1 例は未回復であった．未回復の 1 例は治療期第 1 期に SBM レスポンダーであり，治療期第 2 期も PAC-SYM, PAC-QOL の改善傾向が認められたものの，定時緩下薬の併用が続いたことから医師による判断は未回復となった．スクリーニング期に便秘が有害事象として報告されなかった残りの 6 例は，S-8117 投与前から他のオピオイドによる OIC が発現していた．この 6 例の便秘症状は S-8117 に切り替

え後も継続したが，悪化は認められなかった.

表 2.7.6.16-26 Naldemedine投与開始後すべて及び治療期第1期の有害事象の概要 (安全性解析対象集団 1)

	Naldemedine N=10	
	After the Initiation of Naldemedine Administration	Treatment Period 1
Adverse Events		
- Number of Patients	9	5
- (Number of Events)	(28)	(6)
- Percentage of Patients (%)	90.0	50.0
- 95% Confidence Interval (%) [a]	(55.5, 99.7)	(18.7, 81.3)
Deaths		
- Number of Patients	0	0
- (Number of Events)	(0)	(0)
- Percentage of Patients (%)	0.0	0.0
- 95% Confidence Interval (%) [a]	(0.0, 30.8)	(0.0, 30.8)
Serious Adverse Events Except Deaths		
- Number of Patients	0	0
- (Number of Events)	(0)	(0)
- Percentage of Patients (%)	0.0	0.0
- 95% Confidence Interval (%) [a]	(0.0, 30.8)	(0.0, 30.8)
Significant Adverse Events [b]		
- Number of Patients	2	0
- (Number of Events)	(3)	(0)
- Percentage of Patients (%)	20.0	0.0
- 95% Confidence Interval (%) [a]	(2.5, 55.6)	(0.0, 30.8)
Adverse Events Leading to Withdrawal [c]		
- Number of patients	1	0
- (Number of events)	(1)	(0)
- Percentage of patients (%)	10.0	0.0
- 95% Confidence interval (%) [a]	(0.3, 44.5)	(0.0, 30.8)

[a] The 95% confidence interval for incidence was calculated by using the Clopper-Pearson method.
[b] Significant adverse events: adverse events with 'severe' in terms of severity grade and/or with 'withdrawal' in terms of action taken with naldemedine except for serious adverse events.
[c] Adverse events leading to withdrawal: adverse events with 'withdrawal' in terms of action taken with naldemedine.

[出典：添付資料 5.3.5.2-03，Table 12-4]

表 2.7.6.16-27 Naldemedine投与開始後すべて及び治療期第1期の副作用の概要 (安全性解析対象集団 1)

	Naldemedine N=10	
	After the Initiation of Naldemedine Administration	Treatment Period 1
Adverse Drug Reactions [b]		
- Number of Patients	5	3
- (Number of Events)	(5)	(3)
- Percentage of Patients (%)	50.0	30.0
- 95% Confidence Interval (%) [a]	(18.7, 81.3)	(6.7, 65.2)
Deaths		
- Number of Patients	0	0
- (Number of Events)	(0)	(0)
- Percentage of Patients (%)	0.0	0.0
- 95% Confidence Interval (%) [a]	(0.0, 30.8)	(0.0, 30.8)
Serious ADRs		
- Number of Patients	0	0
- (Number of Events)	(0)	(0)
- Percentage of Patients (%)	0.0	0.0
- 95% Confidence Interval (%) [a]	(0.0, 30.8)	(0.0, 30.8)
Significant ADRs [c]		
- Number of Patients	0	0
- (Number of Events)	(0)	(0)
- Percentage of Patients (%)	0.0	0.0
- 95% Confidence Interval (%) [a]	(0.0, 30.8)	(0.0, 30.8)
ADRs Leading to Withdrawal [d]		
- Number of Patients	0	0
- (Number of Events)	(0)	(0)
- Percentage of Patients (%)	0.0	0.0
- 95% Confidence Interval (%) [a]	(0.0, 30.8)	(0.0, 30.8)

[a] The 95% confidence interval for incidence is calculated by using the Clopper-Pearson method.
[b] Adverse drug reactions (ADRs): adverse events with 'Definitely related', 'Probably related', 'Possibly related' in terms of causality with naldemedine.
[c] Significant ADRs: ADRs with 'severe' in terms of severity grade and/or with 'withdrawal' in terms of action taken with naldemedine except for serious ADRs.
[d] ADRs leading to withdrawal: ADRs with 'withdrawal' in terms of action taken with naldemedine.

[出典：添付資料 5.3.5.2-03，Table 12-5]

表 2.7.6.16-28 Naldemedine投与開始後すべて及び治療期第1期の有害事象 (安全性解析対象集団 1)

Naldemedine 投与開始後すべて：

System Organ Class - Preferred Term	Naldemedine N=10 n (number of events) %
Patients with any AEs	9 (28) 90.0
感染症および寄生虫症	3 (5) 30.0
- 鼻咽頭炎	3 (4) 30.0
- 蜂巣炎	1 (1) 10.0
精神障害	2 (2) 20.0
- 不安	2 (2) 20.0
神経系障害	1 (1) 10.0
- 傾眠	1 (1) 10.0
胃腸障害	5 (12) 50.0
- 下痢	4 (6) 40.0
- 上腹部痛	1 (1) 10.0
- 口唇炎	1 (1) 10.0
- 便秘	1 (1) 10.0
- 胃炎	1 (1) 10.0
- 悪心	1 (1) 10.0
- 嘔吐	1 (1) 10.0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2) 20.0
- 倦怠感	2 (2) 20.0
臨床検査	2 (4) 20.0
- 血中トリグリセリド増加	1 (1) 10.0
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1) 10.0
- 体重減少	1 (1) 10.0
- 尿中蛋白陽性	1 (1) 10.0
傷害，中毒および処置合併症	2 (2) 20.0
- 処置による疼痛	1 (1) 10.0
- 半月板損傷	1 (1) 10.0

治療期第 1 期：

System Organ Class - Preferred Term	Naldemedine N=10 n (number of events) %
Patients with any AEs	5 (6) 50.0
感染症および寄生虫症	2 (2) 20.0
- 蜂巣炎	1 (1) 10.0
- 鼻咽頭炎	1 (1) 10.0
胃腸障害	4 (4) 40.0
- 下痢	3 (3) 30.0
- 上腹部痛	1 (1) 10.0

[出典：添付資料 5.3.5.2-03，Table 12-6]

表 2.7.6.16-29 Naldemedine 投与開始後すべて及び治療期第 1 期の副作用 (安全性解析対象集団 1)

Naldemedine 投与開始後すべて：

System Organ Class - Preferred Term	Naldemedine N=10 n (number of events) %
Patients with any ADRs	5 (5) 50.0
胃腸障害	4 (4) 40.0
- 下痢	4 (4) 40.0
臨床検査	1 (1) 10.0
- 体重減少	1 (1) 10.0

治療期第 1 期：

System Organ Class - Preferred Term	Naldemedine N=10 n (number of events) %
Patients with any ADRs	3 (3) 30.0
胃腸障害	3 (3) 30.0
- 下痢	3 (3) 30.0

[出典：添付資料 5.3.5.2-03，Table 12-7]

(3) 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認められなかった.

(4) 重要な有害事象

高度な有害事象，naldemedine 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). Naldemedine 投与開始後すべての重要な有害事象を表 2.7.6.16-30 に示す. 重要な有害事象は 2 例に 3 件認められ, 1 例は naldemedine 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 naldemedine との因果関係は関連なしと判断された.

表 2.7.6.16-30 Naldemedine 投与開始後のすべての重要な有害事象の一覧 (安全性解析対象集団 1)

Group / 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 [c]	Action Taken [d] / Other Action Taken [e] / Outcome
Naldemedine	Female	一般・全身障害および投与部位の状態	倦怠感 (Malaise)	49	Mild	Drug withdrawn
5NN001	71			20	Not serious	No
	53				Not related	Recovered/resolved
Naldemedine	Female	臨床検査	血中トリグリセリド増加 (rise of TG)	169	Severe	Dose not changed
5NR002	66			169	Not serious	No
	336				Not related	Recovered/resolved
		臨床検査	尿中蛋白陽性 (Rise of urinary protein)	337	Severe	Not applicable
				15	Not serious	No
					Not related	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] Causality = Causal relationship with naldemedine.
[d] Action Taken = Action taken with naldemedine.
[e] Other Action Taken = Action taken with other than naldemedine or S-8117.

[出典：添付資料 5.3.5.2-03，Table 12-12]

(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は認められなかった.

(6) オピオイド退薬症候

オピオイド離脱症状は認められなかった．また，各観察日の COWS スコアの推移に臨床的に意義のある変化はみられず，COWS スコアが 5 以上の被験者も認められなかった.

(7) BPI-疼痛重症度 (過去 24 時間の平均の痛み) スコア

BPI-疼痛重症度 (過去 24 時間の平均の痛み) スコアのベースラインからの変化量 (平均値) は−0.21～2.02 であったが，ほとんどの時点で変化量 (平均値) は 1 を下回った．変化量 (平均値) が 2 を超えた Visit 9 では，2 例の BPI-疼痛重症度 (過去 24 時間の平均の痛み) スコアの変化量がそれぞれ 4.9 及び 3.7 となったため，平均変化量もやや大きくなったと考えられた．1 例は Visit 9 にレスキュー鎮痛薬としてジクロフェナクナトリウム (経腸及び経皮) を投与されたが, いずれの患者も S-8117 の増量は必要とせず, BPI-疼痛重症度 (過去 24 時間の平均の痛み) スコアは悪化することなく治験を完了した.

(8) S-8117 の投与量

S-8117 の投与量/日 (モルヒネ換算値) の推移に, 臨床的に意義のある変化はみられなかった.

(9) 臨床検査

臨床検査及び内分泌学パラメータの変化の推移に，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.

2.7.6.16.2.6 S-8117 の安全性

(1) 投与期間

安全性解析対象集団 2 のスクリーニング期第 1 期の平均投与期間 (S-8117 の維持用量に到達するまでの期間) は 21.00 日，スクリーニング期第 2 期及び第 3 期の平均投与期間 (OIC を確認するまでの期間) は 19.50 日，治療期の平均投与期間は 254.75 日であった.

(2) 有害事象

有害事象及び副作用の概要をそれぞれ表 2.7.6.16-31 及び表 2.7.6.16-32 に，有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.7.6.16-33 及び表 2.7.6.16-34 に示す．

安全性解析対象集団 2 の 12 例のうち，S-8117 投与開始後の有害事象は 12 例 (100.0%) 全例に認められた．S-8117 投与開始後に多くみられた有害事象の SOC は胃腸障害 (83.3%) であり，主な有害事象は悪心 (66.7%)，便秘 (50.0%)，傾眠及び下痢 (それぞれ 33.3%) であった．

S-8117 投与開始後の副作用は 10 例 (83.3%) に認められた．S-8117 投与開始後に多くみられた副作用の SOC は胃腸障害 (75.0%) であり，主な副作用は悪心 (66.7%)，便秘 (50.0%)，食欲減退，傾眠，嘔吐及び倦怠感 (それぞれ 25.0%) であり，いずれもオピオイド系鎮痛薬の副作用としてよく知られた事象であった．

表 2.7.6.16-31 S-8117 投与開始後すべての有害事象の概要 (安全性解析対象集団 2)

	S-8117 N=12
Adverse events	
- Number of patients	12
- (Number of events)	(61)
- Percentage of patients (%)	100.0
- 95% Confidence interval (%) [a]	(73.5, 100.0)
Deaths	
- Number of patients	0
- (Number of events)	(0)
- Percentage of patients (%)	0.0
- 95% Confidence interval (%) [a]	(0.0, 26.5)
Serious adverse events except deaths	
- Number of patients	0
- (Number of events)	(0)
- Percentage of patients (%)	0.0
- 95% Confidence interval (%) [a]	(0.0, 26.5)
Significant adverse events [b]	
- Number of patients	4
- (Number of events)	(7)
- Percentage of patients (%)	33.3
- 95% Confidence interval (%) [a]	(9.9, 65.1)
Adverse events leading to withdrawal [c]	
- Number of patients	3
- (Number of events)	(5)
- Percentage of patients (%)	25.0
- 95% Confidence interval (%) [a]	(5.5, 57.2)

[a] The 95% confidence interval for incidence is calculated by using the Clopper-Pearson method.
[b] Significant adverse events: adverse events with 'severe' in terms of severity grade and/or with 'withdrawal' in terms of action taken with S-8117 except for serious adverse events.
[c] Adverse events leading to withdrawal: adverse events with 'withdrawal' in terms of action taken with S-8117.

[出典：添付資料 5.3.5.2-03，Table 14.3.1.1.2.1]

表 2.7.6.16-32 S-8117 投与開始後すべての副作用の概要 (安全性解析対象集団 2)

	S-8117 N=12
Adverse drug reactions [a]	
- Number of patients	10
- (Number of events)	(33)
- Percentage of patients (%)	83.3
- 95% Confidence interval (%) [b]	(51.6, 97.9)
Deaths	
- Number of patients	0
- (Number of events)	(0)
- Percentage of patients (%)	0.0
- 95% Confidence interval (%) [b]	(0.0, 26.5)
Serious ADRs	
- Number of patients	0
- (Number of events)	(0)
- Percentage of patients (%)	0.0
- 95% Confidence interval (%) [b]	(0.0, 26.5)
Significant ADRs [c]	
- Number of patients	3
- (Number of events)	(5)
- Percentage of patients (%)	25.0
- 95% Confidence interval (%) [b]	(5.5, 57.2)
ADRs leading to withdrawal [d]	
- Number of patients	3
- (Number of events)	(5)
- Percentage of patients (%)	25.0
- 95% Confidence interval (%) [b]	(5.5, 57.2)

[a] Adverse drug reactions (ADRs): adverse events with 'Definitely related', 'Probably related', 'Possibly related' in terms of causality with S-8117.
[b] The 95% confidence interval for incidence is calculated by using the Clopper-Pearson method.
[c] Significant ADRs: ADRs with 'severe' in terms of severity grade and/or with 'withdrawal' in terms of action taken with S-8117 except for serious ADRs.
[d] ADRs leading to withdrawal: ADRs with 'withdrawal' in terms of action taken with S-8117.

[出典：添付資料 5.3.5.2-03，Table 14.3.1.1.2.2]

表 2.7.6.16-33 S-8117 投与開始後すべての有害事象 (安全性解析対象集団 2)

System Organ Class - Preferred Term	S-8117 N=12 n (number of events) %
Patients with any AEs	12 (61) 100.0
感染症および寄生虫症	3 (5) 25.0
- 鼻咽頭炎	3 (4) 25.0
- 蜂巣炎	1 (1) 8.3
代謝および栄養障害	3 (4) 25.0
- 食欲減退	3 (3) 25.0
- 脱水	1 (1) 8.3
精神障害	2 (2) 16.7
- 不安	2 (2) 16.7
神経系障害	4 (6) 33.3
- 傾眠	4 (4) 33.3
- 頭痛	2 (2) 16.7
耳および迷路障害	1 (1) 8.3
- 回転性めまい	1 (1) 8.3
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (1) 8.3

System Organ Class - Preferred Term	S-8117 N=12 n (number of events) %
- 咳嗽	1 (1) 8.3
胃腸障害	10 (28) 83.3
- 悪心	8 (9) 66.7
- 便秘	6 (7) 50.0
- 下痢	4 (6) 33.3
- 嘔吐	3 (3) 25.0
- 上腹部痛	1 (1) 8.3
- 口唇炎	1 (1) 8.3
- 胃炎	1 (1) 8.3
皮膚および皮下組織障害	1 (1) 8.3
- そう痒症	1 (1) 8.3
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (4) 33.3
- 倦怠感	3 (3) 25.0
- 疲労	1 (1) 8.3
臨床検査	4 (7) 33.3
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (2) 16.7
- 血中トリグリセリド増加	1 (1) 8.3
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1) 8.3
- 尿中ブドウ糖陽性	1 (1) 8.3
- 体重減少	1 (1) 8.3
- 尿中蛋白陽性	1 (1) 8.3
傷害，中毒および処置合併症	2 (2) 16.7
- 処置による疼痛	1 (1) 8.3
- 半月板損傷	1 (1) 8.3

[出典：添付資料 5.3.5.2-03，Table 14.3.1.2.3.1]

表 2.7.6.16-34　S-8117 投与開始後すべての副作用 (安全性解析対象集団 2)

System Organ Class - Preferred Term	S-8117 N=12 n (number of events) %
Patients with any ADRs	10 (33) 83.3
代謝および栄養障害	3 (4) 25.0
- 食欲減退	3 (3) 25.0
- 脱水	1 (1) 8.3
神経系障害	3 (3) 25.0
- 傾眠	3 (3) 25.0
耳および迷路障害	1 (1) 8.3
- 回転性めまい	1 (1) 8.3
胃腸障害	9 (19) 75.0
- 悪心	8 (9) 66.7
- 便秘	6 (7) 50.0
- 嘔吐	3 (3) 25.0
皮膚および皮下組織障害	1 (1) 8.3
- そう痒症	1 (1) 8.3
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (4) 33.3
- 倦怠感	3 (3) 25.0
- 疲労	1 (1) 8.3
臨床検査	1 (1) 8.3
- 体重減少	1 (1) 8.3

[出典：添付資料 5.3.5.2-03，Table 14.3.1.2.4.1]

(3) 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認められなかった.

(4) 重要な有害事象

高度な有害事象，S-8117 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). S-8117 投与開始後すべての重要な有害事象を表 2.7.6.16-35 に示す．重要な有害事象は 4 例に 7 件認められ，3 例は S-8117 の投与中止に至った．重要な有害事象はいずれも回復又は軽快した．倦怠感の 2 件及び便秘，脱水，食欲減退の各 1 件は，治験責任医師により S-8117 との因果関係は関連ありと判断された．血中トリグリセリド増加及び尿中蛋白陽性の各 1 件は，治験責任医師により S-8117 との因果関係は関連なしと判断された.

表 2.7.6.16-35 S-8117 投与開始後のすべての重要な有害事象の一覧 (安全性解析対象集団 2)

Group / 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 [c]	Action Taken [d] / Other Action Taken [e] / Outcome
S-8117 5NE002	Male 77 111	一般・全身障害および投与部位の状態	倦怠感 (Malaise)	10 174	Moderate Not serious Definitely related	Drug withdrawn No Recovering/resolving
S-8117 5NN001	Female 71 53	一般・全身障害および投与部位の状態	倦怠感 (Malaise)	93 20	Mild Not serious Possibly related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
S-8117 5NR002	Female 66 336	臨床検査	血中トリグリセリド増加 (rise of TG)	203 169	Severe Not serious Not related	Dose not changed No Recovered/resolved
		臨床検査	尿中蛋白陽性 (Rise of urinary protein)	371 15	Severe Not serious Not related	Not applicable No Recovered/resolved
S-8117 5NY001	Male 70	胃腸障害	便秘 (Constipation aggravated)	17 5	Moderate Not serious Definitely related	Drug withdrawn Yes Recovered/resolved
		代謝および栄養障害	脱水 (Dehydration)	17 5	Moderate Not serious Possibly related	Drug withdrawn Yes Recovered/resolved
		代謝および栄養障害	食欲減退 (Anorexia)	17 5	Moderate Not serious Possibly related	Drug withdrawn No Recovered/resolved

[a] Timing of Onset = (Date of onset) - (Date of initial dose of S-8117) +1.
[b] Duration = (Date of outcome) - (Date of onset) +1.
[c] Causality = Causal relationship with S-8117.
[d] Action Taken = Action taken with S-8117.
[e] Other Action Taken = Action taken with other than naldemedine or S-8117.

[出典：添付資料 5.3.5.2-03，Table 12-13]

(5) オピオイド退薬症候

薬剤離脱症候群は認められなかった. 各観察日の COWS スコア及び SOWS スコアの推移に臨床的に意義のある変化はみられず，COWS スコアが 5 以上の被験者も認められなかった.

(6) 依存性評価 (D-2-A，D-2-B)

2 例の D-2-A 又は D-2-B スコアが複数の評価時点で，治験実施計画書であらかじめ定めていた「薬物依存性の可能性があると判断される基準」に合致した．治験依頼者から独立した S-8117 効果安全性評価委員会で検討され，基準に合致したいずれの評価時点も生理的変動の範囲内，S-8117 の効果を反映したもの，S-8117 の鎮痛効果への期待に関連するものといった理由から，薬物依存の可能性は否定され，治験の継続は妥当と判断された．

(7) 臨床検査

臨床検査パラメータの変化の推移に，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．

(8) 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．

2.7.6.16.3 結論

(1) Naldemedine に関する結論

非がん性の慢性疼痛に対して S-8117 を使用し，OIC が認められた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，PAC-SYM の腹部症状ドメイン及び PAC-QOL の満足度ドメインを除き，ベースラインと比較して，最終観測時 (48 週時又は中止時) を含めほぼすべての観測時点で有意な改善が認められた．PAC-SYM の腹部症状ドメイン及び PAC-QOL の満足度ドメインは，有意差が認められた観測時点は少なかったものの，数値は改善し，有効性の持続性も確認された．

Naldemedine 投与開始後の有害事象及び副作用は，胃腸障害 (下痢) が多く認められた．死亡，重篤な有害事象，MACE に関する事象，及びオピオイド離脱症状は認められなかった．高度な有害事象及び naldemedine の投与中止に至った有害事象はいずれも治験責任医師により naldemedine 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，BPI-疼痛重症度 (過去 24 時間の平均の痛み) スコア及び S-8117 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，S-8117 による OIC が認められた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) S-8117 に関する結論

BPI-疼痛重症度 (過去 24 時間の平均の痛み) スコア及び BPI-機能障害の程度 (7 項目の平均) スコアのベースラインからの変化量は試験期間を通して 0 を下回り，S-8117 の鎮痛効果の持続が示された. 認められた副作用は, いずれもオピオイド系鎮痛薬でよく知られた事象であった. 死亡及び重篤な有害事象は認められなかった．臨床検査パラメータ，バイタルサイン，心電図所見，COWS 及び SOWS スコア，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．また，D-2-A 及び D-2-B による評価で依存性は認められなかった．以上の結果から，非がん性慢性疼痛患者に対する S-8117 長期投与の忍容性は概ね良好であり，非がん性慢性疼痛に対する有効性も認められた.

2.7.6.17 海外 第 2 相オピオイド誘発性消化管障害単回投与試験 (V9214)

[添付資料 5.3.5.1-03]

2.7.6.17.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.17-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.17-2 に示す.

表 2.7.6.17-1 試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	1007V9214
目的	オピオイド誘発性消化管障害 (OBD) を有しオピオイド慢性投与の米国人慢性疼痛患者を対象として，naldemedine 単回経口投与時の安全性，有効性及び忍容性を検討.
治験デザイン	無作為化，二重盲検，プラセボ対照
対象	18 歳以上 65 歳以下の OBD，オピオイド高度耐性の慢性疼痛患者
対象疾患及び主要な組み入れ基準	(1) 慢性疼痛に対して 3 ヵ月以上オピオイド治療を受けている患者 (モルヒネ換算 90 mg/日以上) (2) 治験期間中オピオイド治療を継続する患者 (3) 疼痛に対するオピオイド治療により OBD を有する患者で，排便前 24 時間以内に頓用緩下薬使用あるいは浣腸せず，2 週間あたりの自発的排便 (SBM) が 5 回以下で，かつ兎糞状便又は硬便，排便時のいきみ，排便困難感，残便感のいずれか 1 つ以上の症状が確認される患者
目標症例数	72 例 [本剤群：54 例 (各用量 9 例)，プラセボ群：18 例]
使用薬剤	0.1～3 mg 群：錠剤，0.01～0.03 mg 群：溶液製剤
投与方法	0.1 mg (Cohort 1)，0.3 mg (Cohort 2)，1 mg (Cohort 3)，3 mg (Cohort 4)，0.03 mg (Cohort 5)，0.01 mg (Cohort 6) 又はプラセボを空腹時単回経口投与 (Cohort ごとに安全性を確認し，Cohort 1 から順に増量) (3 mg で最大耐用量が確認できた場合，その後 0.03，0.01 mg で無影響量を検討)
投与期間	1 回 (単回投与)
観察・検査項目	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，内分泌学的検査，尿検査)，バイタルサイン (血圧，心拍数，呼吸数，体温)，心電図，SBM 回数，初回 SBM までの時間，排便時の症状 (いきみ，残便感，腹部膨満感，腹部不快感，便形状，頓用緩下薬使用回数)，退薬症候評価 (COWS)，疼痛強度 (VAS)，瞳孔径，ウェブスター退薬症候評価 (WOWS)
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 ベースラインから 24 時間後までの SBM 回数の変化量 2. 安全性の評価 1) 有害事象，副作用 (治験薬との因果関係あり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) バイタルサイン：血圧，心拍数，呼吸数，体温 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) 瞳孔径 7) COWS 8) VAS 9) WOWS 3. 薬物動態の評価 Naldemedine 及び代謝物 (nor-naldemedine，naldemedine 3-G，naldemedine 6-G，naldemedine カルボン酸体及びベンズアミジン) の各血漿中濃度から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)，MRT (平均滞留時間),

	CL/F (L/hr)，MR_{Cmax} (未変化体 C_{max} に対する代謝物の C_{max} のモル比)，MR_{AUC} (未変化体 $AUC_{0\text{-}inf}$ に対する代謝物の $AUC_{0\text{-}inf}$ のモル比)] を算出し，各投与量群間で比較.
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 ITT とし，治験薬を 1 回以上投与され，投与後の主要評価項目が 1 つ以上観察されている者とした. 有効性の主要評価項目とした投与後 24 時間の SBM 回数のベースラインからの変化量は，治療群，性別を固定効果，ベースラインの SBM 回数を共変量とする ANCOVA モデルを用いて，naldemedine の各用量群とプラセボ併合群間で比較した．主要評価項目の解析方法に準じて，投与 48 時間後までの SBM 回数の変化量についても同様に解析した. 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．COWS スコアが 8 を超えた被験者の割合及び 95%信頼区間を算出した．最初に COWS スコアが 8 を超えるまでの時間をカプランマイヤー推定値を用いて示した．WOWS スコアについても同様に解析した．瞳孔径及び VAS スコアは用量群ごとに要約統計量を示した. 3. 薬物動態の解析 用量群ごとの naldemedine 及び代謝物の薬物動態パラメータから，用量比例性を検討した.
実施地域及び施設数	米国，1 医療機関
治験期間	2010 年[redacted]月～2011 年[redacted]月

表 2.7.6.17-2 観察・検査項目及び実施時期

	Screening	Pre-admission	Study Drug Administration				Follow-up/End of Study	
	Days 1-13 (±7)	Day 14	Day 15 Pre-Dose	Day 15 Post-Dose	Day 16	Day 17	Day 18	Day 24(±2)
Informed Consent	X							
Medical History	X	X						
Inclusion and Exclusion Criteria	X	X						
Demographics	X							
Height, Weight, Body Mass Index	X							
Serum pregnancy test[a]	X	X						X
Serology [b]	X							
Abbreviated Physical Exam	X	X	X		X	X		X
Study Drug Administration			X					
COWS [c]	X	X	X	X [c]	X [c]	X [c]		X
WOWS Questionnaires[d]	X	X	X		X	X		X
Pupillometry [e]	X	X	X	X				X
PK Blood Sampling			X	X	X	X	X	
Clinical Laboratory Assessments[f]	X	X	X		X	X		X
Urine Drug Screen [g]	X	X						
12-lead ECG[h]	X	X	X	X	X	X		X
Vital Signs[i]	X	X	X	X	X	X	X	X
VAS Pain Measurement[j]	X	X	X	X				X
Concomitant Medication	X	X	X	X	X	X	X	X
Adverse Events Probe	X	X	X	X	X	X	X	X
Bowel Habits Questionnaire		X						
Bowel Movement Assessment, including Bristol Stool Scale	X	X	X		X	X		
Admission to Clinic		X						
Discharge from Clinic [k]						X		

a For females of childbearing potential only.

b Serology consisted of tests for Hepatitis B surface antigen (HBsAg), Hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV) antigen/antibody.

c The COWS assessment on Day 15 was at pre-dose 1, 2, 3, 4, 5, 6 and 8 hours post-dose. Unscheduled COWS were administered in minute intervals or more frequently as signs or symptoms indicate.

d The WOWS assessment on Days 15 to 17 was performed at pre-dose, at 24 and 48 hours post-dose.

e Pupillometry was measured at Screening, Day 14, Day 15 and on Day 24. On Day 15 pupillometry was measured at pre dose and at 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 hours post dose.

f Clinical laboratory assessments included: serum chemistry, hematology, endocrinology (prolactin, Screening, Day 14, 15, 16 and at FU/EOS), urinalysis, urine screen (at Screening and Day 14). Blood samples collected on Days 15 to 17 were collected within 30 minutes prior to dosing and 24 and 48 hours post-dose.

g Subject had to show evidence of a valid prescription for all positive opioid results

h ECG performed on Days 15 to 17 was performed at pre-dose (0 hours, within 30 minutes of dosing) and at approximately 1, 4, 8, 24, and 48 hours post-dose.

i Vital signs on Days 15 to 18 were measured at pre-dose (within 30 minutes of dosing) and at approximately 1, 4, 8, 24, 48 and 72 hours post-dose.

j The VAS on Day 15 was measured at pre-dose and at 1, 2, 3, 4, 5, 6 and 8 hours post-dose.

k After completion of the 3-day inpatient study drug administration period (Day 15-Day 17), subjects were discharged and followed for an additional 7 days (Days 18-24) until the Follow-up/End of Study visit. During that time, and if there were no safety concerns to report in any of the subjects, the trial proceeded to enroll additional subjects to the next higher dose cohort.

[出典：添付資料 5.3.5.1-03, Table 1]

2.7.6.17.2 試験成績

2.7.6.17.2.1 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 2.7.6.17-3 に示す．72 例が治験に組み入れられ，無作為に割り付けられた (本剤群 54 例，プラセボ併合群 18 例)．全例に治験薬が投与され (各用量群で実薬群 9 例，プラセボ群 3 例)，治験を完了した．有効性解析対象例及び安全性解析対象例は 72 例 (100%) で，薬物動態解析対象例は naldemedine が投与された 54 例全例であった．

表 2.7.6.17-3 被験者の内訳

	Placebo	0.1 mg S-297995	0.3 mg S-297995	1 mg S-297995	3 mg S-297995	0.03 mg S-297995	0.01 mg S-297995	Total
Subjects Enrolled								72
Subjects Randomized	18	9	9	9	9	9	9	72
Safety Population [1]	18 (100.0%)	9 (100.0%)	9 (100.0%)	9 (100.0%)	9 (100.0%)	9 (100.0%)	9 (100.0%)	72 (100.0%)
ITT Population [2]	18 (100.0%)	9 (100.0%)	9 (100.0%)	9 (100.0%)	9 (100.0%)	9 (100.0%)	9 (100.0%)	72 (100.0%)
PP Population [3]	18 (100.0%)	9 (100.0%)	9 (100.0%)	9 (100.0%)	9 (100.0%)	9 (100.0%)	9 (100.0%)	72 (100.0%)
PK Population [4]		9 (100.0%)	9 (100.0%)	9 (100.0%)	9 (100.0%)	9 (100.0%)	9 (100.0%)	54 (75.0%)
Completed Study								
Yes	18 (100.0%)	9 (100.0%)	9 (100.0%)	9 (100.0%)	9 (100.0%)	9 (100.0%)	9 (100.0%)	72 (100.0%)
No	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Primary Reason for Discontinuation								
Protocol Violation	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Lost to Follow-up	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Adverse Event	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Non Compliance	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Subject Withdrawal Consent	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Investigator Decision	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Other	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

[1] Received any amount of study drug. Treatment assignment based on treatment actually received.
[2] All randomized subjects who receive study drug and have at least 1 post-dose efficacy assessment completed. Treatment assignment based on treatment randomized.
[3] All completed subjects who do not have major protocol violations. Treatment assignment based on treatment randomized.
[4] All randomized subjects who receive study drug and have at least 1 post-dose PK assessment completed. Treatment assignment based on treatment actually received.

[出典：添付資料 5.3.5.1-03，Section 10.1 Table 1]

(2) 被験者特性

被験者背景を表 2.7.6.17-4 に示す．被験者背景は，女性 (52.8%) が男性 (47.2%) と比較して割合が高かったが，プラセボ併合群，1 mg 群，及び 3 mg 群では男性の割合が高かった．ほと

んどの被験者は白人 (97.2%) で，全体で年齢は 23～63 歳，各用量群での平均年齢は 36.6～46.7 歳であった.

表 2.7.6.17-4 人口統計学的特性及び他の基準値の特性の分布 (安全性解析対象集団)

	Pooled Placebo (N=18)	S-297995 0.01 mg (N=9)	0.03 mg (N=9)	0.1 mg (N=9)	0.3 mg (N=9)	1 mg (N=9)	3 mg (N=9)	Total (N=72)
Age (years)								
Mean	46.7	41.4	45.2	45.6	39.7	36.6	44.8	43.3
(SD)	(8.55)	(12.99)	(13.13)	(6.02)	(10.64)	(10.19)	(9.09)	(10.30)
Min, Max	30, 63	25, 63	23, 61	36, 54	23, 56	25, 55	28, 55	23, 63
Sex; n (%)								
Male	11 (61.1%)	2 (22.2%)	2 (22.2%)	4 (44.4%)	3 (33.3%)	5 (55.6%)	7 (77.8%)	34 (47.2%)
Female	7 (38.9%)	7 (77.8%)	7 (77.8%)	5 (55.6%)	6 (66.7%)	4 (44.4%)	2 (22.2%)	38 (52.8%)
Race; n (%)								
American Indian or Alaska Native	0 (0.0%)	1 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
White	18 (100.0%)	8 (88.9%)	9 (100.0%)	9 (100.0%)	8 (88.9%)	9 (100.0%)	9 (100.0%)	70 (97.2%)

[出典：添付資料 5.3.5.1-03，Table 2]

2.7.6.17.2.2 有効性

(1) 治療期の SBM 回数のベースラインから 24 時間後までの変化量

有効性の主要評価項目は，治療期の投与後 24 時間における SBM 回数のベースラインからの変化量とし，用量群ごとに表 2.7.6.17-5 に示す．このとき，ノンパラメトリックな ANCOVA モデルに基づいて，naldemedine の各用量群とプラセボ併合群を比較した．24 時間後では，0.3，1 及び 3 mg 群 (SBM 回数の変化量の平均値：それぞれ 1.83，3.76 及び 4.77) でプラセボ併合群 (SBM 回数の変化量の平均値：0.29) と比較して有意な増加がみられた (P＜0.0001).

表 2.7.6.17-5 ベースラインと投与後 24 時間の SBM 回数及びその変化量 (ITT 解析対象集団)

Number of SBMs per Day	Pooled Placebo (N=18)	S-297995 0.01 mg (N=9)	0.03 mg (N=9)	0.1 mg (N=9)	0.3 mg (N=9)	1 mg (N=9)	3 mg (N=9)
Baseline [1]							
N	18	9	9	9	9	9	9
Mean (SD)	0.15 (0.13)	0.20 (0.14)	0.24 (0.09)	0.13 (0.13)	0.17 (0.12)	0.13 (0.09)	0.23 (0.11)
Median	0.13	0.15	0.28	0.12	0.20	0.10	0.26
Min, Max	0.00, 0.42	0.00, 0.38	0.06, 0.33	0.00, 0.31	0.00, 0.38	0.00, 0.25	0.06, 0.38
Day 16 (0-24 hours Post-Dose)							
N	18	9	9	9	9	9	9
Mean (SD)	0.44 (0.51)	0.11 (0.33)	0.67 (0.71)	0.56 (0.73)	2.00 (1.32)	3.89 (3.06)	5.00 (2.12)
Median	0.00	0.00	1.00	0.00	2.00	3.00	5.00
Min, Max	0.00, 1.00	0.00, 1.00	0.00, 2.00	0.00, 2.00	0.00, 4.00	1.00, 10.00	2.00, 8.00
Change from Baseline to Day 16 (0-24 hours Post-Dose)							
N	18	9	9	9	9	9	9
Mean (SD)	0.29 (0.48)	-0.09 (0.41)	0.42 (0.72)	0.43 (0.68)	1.83* (1.34)	3.76* (3.06)	4.77* (2.15)
Median	0.00	-0.15	0.67	0.00	1.71	2.82	4.71
Min, Max	-0.35, 1.00	-0.38, 0.94	-0.28, 1.94	-0.27, 1.73	0.00, 4.00	0.75, 9.90	1.74, 7.85
Pairwise p-value vs. Pooled Placebo [2]	N/A	0.0767	0.8727	0.6373	**<0.0001**	**<0.0001**	**<0.0001**

* Statistically significant difference compared with pooled placebo.

[1] Baseline was defined as the average number of SBMs per day prior to receiving study drug (Day 1 to 15).

[2] P-values for pairwise comparisons were obtained from a non-parametric rank ANCOVA model with effects for dose group and gender, and baseline number of SBMs as a covariate.

[出典：添付資料 5.3.5.1-03, Table 3]

2.7.6.17.2.3 薬物動態

(1) Naldemedine の薬物動態

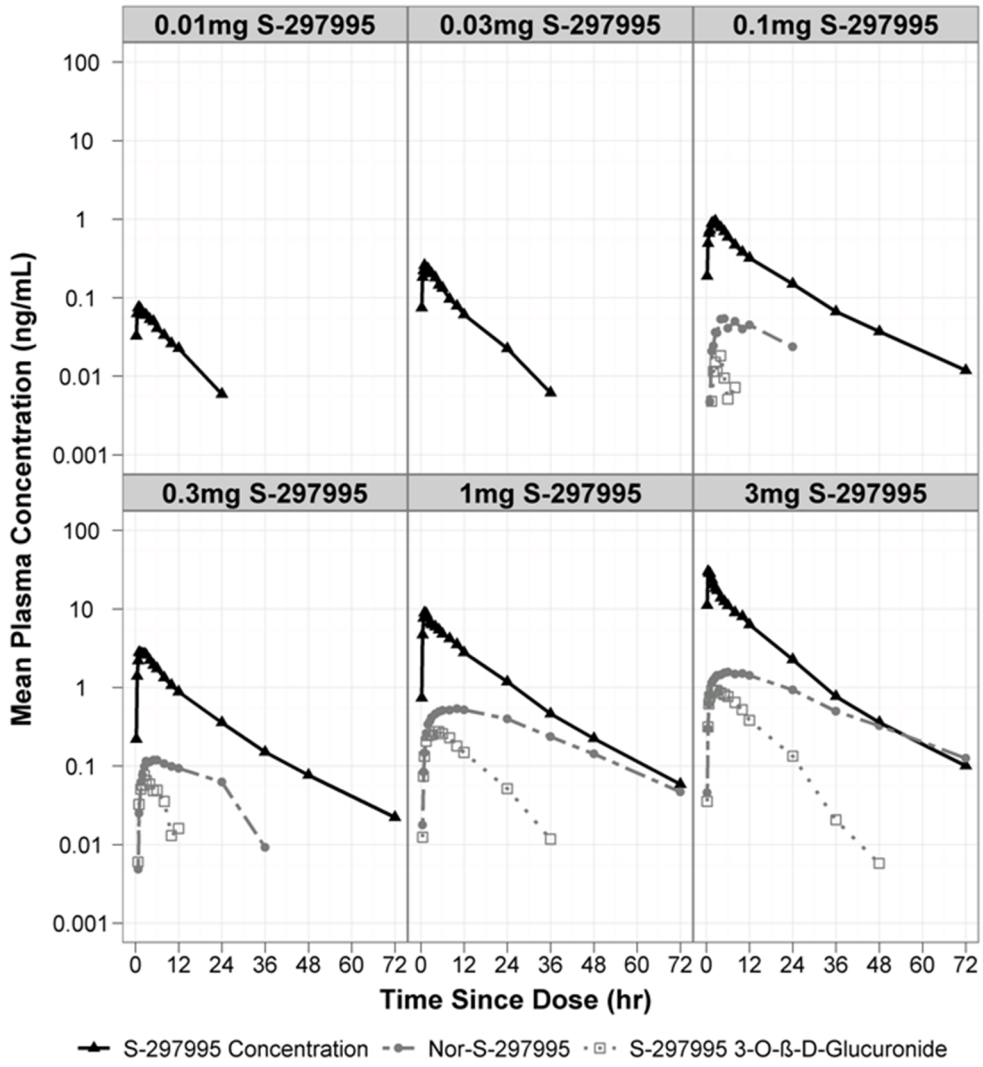
Naldemedine 0.01～3 mg を単回投与後 72 時間まで採血した. Naldemedine の薬物動態パラメータを表 2.7.6.17-6 に，naldemedine 及び代謝物 (nor-naldemedine 及び naldemedine 3-G) の平均血漿中濃度時間推移を図 2.7.6.17-1 に示す．血漿中には主に naldemedine がみられ，経口投与後比較的速やかに最高血漿中濃度に達した (T_{max} の中央値：0.75～2.5 時間)．Naldemedine の C_{max}, $AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ の幾何平均値は，投与された 0.01～3 mg の範囲で用量比例的に増大し，個体間変動は大きくなかった (幾何変動係数:約 21%～約 44%)．$t_{1/2,z}$ の幾何平均値は 7.46～12.6 時間であり，0.01 mg 群 (8.13 時間) 及び 0.03 mg 群 (7.46 時間) で短かった.

表 2.7.6.17-6 OBD を有する慢性疼痛患者での naldemedine 空腹時単回経口投与後の薬物動態パラメータ

	0.1 mg (N=9)	0.3 mg (N=9)	1 mg (N=9)	3 mg (N=9)	0.03 mg (N=9)	0.01 mg (N=9)
S-297995						
C_{max} (ng/mL)						
Geometric Mean (Geometric %CV)	1.00 (28.4)	3.12 (30.2)	9.68 (31.3)	30.9 (44.2)	0.290 (28.9)	0.0837 (29.6)
Min, Max	0.627, 1.44	2.27, 5.57	6.42, 15.0	18.0, 69.6	0.189, 0.401	0.0483, 0.119
T_{max} (hr)						
Median	2.5	1.0	1.0	0.75	1.0	0.75
Min, Max	0.50, 5.0	0.72, 3.0	0.75, 2.0	0.50, 1.0	0.50, 4.0	0.50, 3.0
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng•hr/mL)						
Geometric Mean (Geometric %CV)	11.71 (21.4)	31.29 (30.5)	93.60 (34.6)	218.2 (37.6)	2.111 (31.4)	0.5863 (34.3)
Min, Max	9.217, 16.33	18.84, 53.89	51.30, 155.4	118.1, 344.2	1.201, 3.226	0.3238, 0.9464
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng•hr/mL)						
Geometric Mean (Geometric %CV)	12.04 (21.7)	31.87 (29.9)	94.53 (34.8)	219.9 (37.8)	2.294 (30.2)	0.8023 (33.8)
Min, Max	9.474, 16.86	19.17, 54.30	51.65, 157.3	119.0, 347.6	1.308, 3.377	0.4454, 1.175
$t_{1/2,z}$ (hr)						
Geometric Mean (Geometric %CV)	12.6 (35.6)	12.2 (34.6)	10.8 (20.9)	11.6 (20.8)	7.46 (38.5)	8.13 (58.3)
Min, Max	7.89, 18.8	8.20, 26.1	7.80, 14.3	8.46, 16.0	3.57, 12.4	4.56, 25.3
Nor-S-297995						
C_{max} (ng/mL)						
Geometric Mean (Geometric %CV)	0.0713 (31.8)	0.134 (27.6)	0.526 (49.4)	1.50 (53.3)	NC	NC
Min, Max	0, 0.118	0.0918, 0.213	0.326, 1.01	0.666, 3.31	0, 0	0, 0
T_{max} (hr)						
Median	5.0	4.1	8.0	5.0	NC	NC
Min, Max	2.5, 12	3.0, 8.0	4.0, 12	3.0, 10	NC	NC
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng•hr/mL)						
Geometric Mean (Geometric %CV)	0.5856 (232.7)	1.869 (68.3)	14.97 (76.3)	41.94 (63.3)	NC	NC
Min, Max	0, 1.926	0.5998, 3.814	6.076, 38.69	14.86, 96.26	0, 0	0, 0
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng•hr/mL)						
Geometric Mean (Geometric %CV)	3.046 (63.0)	4.515 (58.8)	17.10 (73.4)	44.91 (63.6)	NC	NC
Min, Max	1.805, 6.303	1.512, 7.641	6.976, 43.22	16.19, 105.0	NC	NC
$t_{1/2,z}$ (hr)						
Geometric Mean (Geometric %CV)	24.6 (52.7)	25.7 (61.8)	16.0 (24.8)	17.0 (18.1)	NC	NC
Min, Max	15.0, 44.3	8.72, 49.4	11.3, 22.0	12.0, 21.3	NC	NC
MR_{AUC}						
Geometric Mean (Geometric %CV)	0.288 (96.4)	0.156 (64.5)	0.200 (61.9)	0.226 (53.2)	NC	NC
Min, Max	0.131, 0.734	0.052, 0.347	0.095, 0.473	0.096, 0.466	NC	NC

[出典：添付資料 5.3.5.1-03，Table 7]

図 2.7.6.17-1 OBD を有する慢性疼痛患者での naldemedine 空腹時単回経口投与後の血漿中濃度時間推移 (平均値)



[出典：添付資料 5.3.5.1-03，Figure 3]

(2) Naldemedine 代謝物の薬物動態

Nor-naldemedine の薬物動態パラメータを表 2.7.6.17-6 に示す．Nor-naldemedine 及び naldemedine 3-G の血漿中濃度は，naldemedine よりも明らかに低かった．その他の代謝物 (naldemedine 6-G，naldemedine カルボン酸体及びベンズアミジン) の血漿中濃度は，ほとんどが定量下限未満であった．また，nor-naldemedine の薬物動態パラメータは，0.01 及び 0.03 mg 群での血漿中濃度が定量下限未満であったため算出不能であった．Nor-naldemedine の T_{max} の中央値は，naldemedine よりも長かった (4.1～8 時間)．また，C_{max} 及び $AUC_{0\text{-last}}$ の幾何平均値はほぼ用量に比例して増大し，$t_{1/2,z}$ の幾何平均値は naldemedine と比較して長かった (16.0～25.7 時間)．

2.7.6.17.2.4 安全性

(1) 有害事象

発現頻度 10%超の有害事象及び副作用を表 2.7.6.17-7 に示す．有害事象はプラセボ併合群で 50.0%，本剤群で 81.5% (0.01 mg 群で 66.7%，0.03 mg 群で 66.7%，0.1 mg 群で 55.6%，0.3 mg 群で 100.0%，1 mg 群で 100.0%，3 mg 群で 100.0%) に認められた．最も発現頻度の高い有害事象は腹痛で, プラセボ併合群で 16.7%, 本剤群で 46.3% (0.01 mg 群で 22.2%, 0.03 mg 群で 11.1%, 0.1 mg 群で 11.1%，0.3 mg 群で 66.7%，1 mg 群で 66.7%，3 mg 群で 100.0%) にみられた．本剤のいずれかの用量群で 10%を超えて発現した有害事象は，腹痛の他に悪心，下痢，多汗症，嘔吐，悪寒，浮動性めまい，鼓腸及び頭痛で，下痢，嘔吐，悪寒，多汗症の発現率は用量依存的に増加したが，悪心，鼓腸，浮動性めまい及び頭痛は用量との関係はみられなかった．本剤のいずれかの用量群で 10%を超えて発現した有害事象のほとんどは，治験薬との関連ありと判断された．

副作用はプラセボ併合群で 33.3%, 本剤群で 64.8% (0.01 mg 群で 55.6%, 0.03 mg 群で 33.3%, 0.1 mg 群で 11.1%，0.3 mg 群で 100.0%，1 mg 群で 88.9%，3 mg 群で 100.0%) に認められた．本剤のいずれかの用量群で 10%超発現した副作用は，腹痛，悪心，下痢，嘔吐，多汗症，悪寒及び浮動性めまいで, これらの副作用の発現率はプラセボ併合群より高かった. 副作用のうち，腹痛は 0.3，1 及び 3 mg 群で，悪心，下痢，嘔吐及び多汗症は 1 及び 3 mg 群で，悪寒及び浮動性めまいは 3 mg 群で発現率が高かった．プラセボ併合群，0.01 及び 0.03 mg 群で発現した有害事象はすべて軽度で, 0.1 及び 0.3 mg 群で発現した有害事象はすべて軽度又は中等度であった．高度の有害事象が 1 mg 群で 1 例 (11.1%)，3 mg 群で 6 例 (66.7%) に発現した．1 mg 群では，高度な悪心及び胃痙攣に関する薬剤離脱症候群が発現した．また，3 mg 群では高度な腹痛 (66.7%)，下痢 (33.3%)，悪心，嘔吐及び酸素飽和度低下 (各 22.2%)，及び悪寒 (11.1%) が発現し，有害事象のほとんどは消化管症状であった．酸素飽和度低下は，消化管症状の有害事象に対してオピオイドやベンゾジアゼピンがレスキューとして投与され，それに伴い発現した．これらの有害事象は無処置又は有害事象に対する処置薬投与により，いずれも回復した．

投与後の COWS スコアの最大値の平均値は，1 及び 3 mg 群 (それぞれ 4.44 及び 10.89) でプラセボ併合群 (1.33) 及び低用量群 (0.56～2.11) よりも高かった. 7 例 [1 mg 群で 1 例 (11.1%), 3 mg 群で 6 例 (66.7%)] で COWS スコアが 8 を超えた．1 mg 群の被験者は投与後 1.5 時間に COWS スコアが上昇し，その数時間後に高度な悪心及び胃痙攣に関する薬剤離脱症候群が起こった．3 mg 群の 6 例は，COWS スコアの上昇までの時間の中央値が 4.1 時間であった．6 例中 5 例の被験者で COWS スコアが 8 を超えた最初の時点から 3 時間以内に，3 mg 群の 1 例は 8 時間以内に COWS スコアが 8 未満に戻った．

0.3 mg 群の 1 例のみ治験期間中に WOWS スコアが 8 を超え，軽度の発汗，鼻汁又は涙液や，下痢, 悪心及び腹部痙攣の複数の症状により, 24 時間後に WOWS スコアは 11 となった. WOWS スコアは投与後 48 時間には 0 に下がり，すべてのオピオイド離脱症候群は回復した．

瞳孔径 (mm) の平均変化量は小さく，0.01～1 mg 群とプラセボ併合群では投与後 1 時間 (−0.17 から 0.17)，2 時間 (−0.22 から 0.28)，3 時間 (−0.29 から 0.28) で類似していた．3 mg 群で，投与後 1，2 及び 3 時間 (それぞれ−1.00，−0.75 及び−0.61) にその他の群と比較して変化量

が大きかった．投与後 4～8 時間では，瞳孔径の平均変化量はすべての群で同様であった．

VAS スコアの平均変化量は，投与後 1～8 時間で用量依存的な変化はみられなかった．

表 2.7.6.17-7 海外 第 2 相オピオイド誘発性消化管障害単回投与試験の発現頻度 10%超の有害事象及び副作用

用量群	プラセボ併合群	S-297995						合計
		0.01 mg	0.03 mg	0.1 mg	0.3 mg	1 mg	3 mg	
評価例数	18	9	9	9	9	9	9	54
有害事象発現例数 (%)	9 (50.0)	6 (66.7)	6 (66.7)	5 (55.6)	9 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	44 (81.5)
有害事象発現件数	20	20	11	6	25	59	72	193
副作用発現例数 (%)	6 (33.3)	5 (55.6)	3 (33.3)	1 (11.1)	9 (100.0)	8 (88.9)	9 (100.0)	35 (64.8)
器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)								
10%を超えて発現した有害事象								
胃腸障害	7 (38.9)	5 (55.6)	3 (33.3)	1 (11.1)	9 (100.0)	8 (88.9)	9 (100.0)	35 (64.8)
腹痛	3 (16.7)	2 (22.2)	1 (11.1)	1 (11.1)	6 (66.7)	6 (66.7)	9 (100.0)	25 (46.3)
悪心	3 (16.7)	4 (44.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	7 (77.8)	6 (66.7)	18 (33.3)
下痢	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)	3 (33.3)	8 (88.9)	13 (24.1)
嘔吐	1 (5.6)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (33.3)	6 (66.7)	10 (18.5)
鼓腸	2 (11.1)	2 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)	1 (11.1)	1 (11.1)	6 (11.1)
一般・全身障害及び投与部位の状態	0 (0.0)	1 (11.1)	2 (22.2)	1 (11.1)	2 (22.2)	3 (33.3)	6 (66.7)	15 (27.8)
悪寒	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	2 (22.2)	6 (66.7)	9 (16.7)
皮膚及び皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)	0 (0.0)	1 (11.1)	4 (44.4)	6 (66.7)	13 (24.1)
多汗症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (11.1)	4 (44.4)	6 (66.7)	12 (22.2)
神経系障害	1 (5.6)	3 (33.3)	2 (22.2)	0 (0.0)	1 (11.1)	2 (22.2)	6 (66.7)	14 (25.9)
浮動性めまい	1 (5.6)	2 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)	3 (33.3)	7 (13.0)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	3 (33.3)	6 (11.1)
10%を超えて発現した副作用								
胃腸障害	5 (27.8)	5 (55.6)	1 (11.1)	0 (0.0)	9 (100.0)	8 (88.9)	9 (100.0)	32 (59.3)
腹痛	3 (16.7)	2 (22.2)	1 (11.1)	0 (0.0)	6 (66.7)	6 (66.7)	9 (100.0)	24 (44.4)
悪心	2 (11.1)	4 (44.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	5 (55.6)	6 (66.7)	16 (29.6)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)	3 (33.3)	8 (88.9)	13 (24.1)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (33.3)	6 (66.7)	9 (16.7)
一般・全身障害及び投与部位の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)	2 (22.2)	6 (66.7)	11 (20.4)
悪寒	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	6 (66.7)	8 (14.8)
皮膚及び皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	3 (33.3)	5 (55.6)	9 (16.7)
多汗症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	3 (33.3)	5 (55.6)	9 (16.7)
神経系障害	1 (5.6)	3 (33.3)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	6 (66.7)	12 (22.2)
浮動性めまい	1 (5.6)	2 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	3 (33.3)	6 (11.1)

MedDRA version: 13.0
例数 (%)

[出典：添付資料 5.3.5.1-03，Table 8，9，10]

(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

臨床検査値では，投与前正常から投与後高値あるいは低値への変動がプラセボ併合群を含めてすべての用量群でみられた．散発的な血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査の異常はほとんどの被験者でみられたが，臨床的に問題となる変動はみられなかった．2 例 (プラセボ併合群及び 0.1 mg 群で各 1 例) に軽度の血中ブドウ糖減少がみられたが，治験薬との関連なしと判断された．1 例 (0.1 mg 群) で中等度の血中プロラクチン増加がみられ，治験薬と関連あるかもしれないと判断され，臨床的に意義のある変動とされた.

(5) バイタルサイン及び心電図

バイタルサイン，心電図及び診察に関して，臨床的に意義のある異常はみられなかった．3 mg 群の 1 例 (被験者 ID : 0001081) で有害事象として不整脈が認められたが，処置を要することなく翌日に回復し，治験責任医師により治験薬との因果関係なしと判断された.

2.7.6.17.3 結論

OBD を有する患者を対象として，naldemedine 0.3，1 及び 3 mg を単回経口投与した際，プラセボと比較して用量依存的に投与後 24 時間における SBM 回数のベースラインからの変化量が有意に増加した ($P < 0.0001$)．Naldemedine 0.01，0.03，0.1 mg 単回経口投与では，プラセボと比較して有意な増加はみられなかった.

Naldemedine は経口投与後比較的速やかに最高血漿中濃度に達した (T_{max} の中央値 : 0.75～2.5 時間)．Naldemedine の C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$，及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は，0.01～3 mg の範囲で用量に比例して増大した．Nor-naldemedine の T_{max} の中央値は，naldemedine よりも長かった (T_{max} の中央値 : 4.1～8 時間). Nor-naldemedine の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ の幾何平均値は, ほぼ用量に比例して増大した．Naldemedine の $t_{1/2,z}$ の幾何平均値は 7.46～12.6 時間で，nor-naldemedine の $t_{1/2,z}$ の幾何平均値は naldemedine と比較して長かった (16.0～25.7 時間).

Naldemedine 3 mg までの単回経口投与は，OBD を有する患者に対して安全性及び忍容性は良好であった．安全性，忍容性，及び有効性を考慮して，本治験での投与量のうち，本剤 0.3 mg が OBD の治療において最適な投与量であることが示唆された.

2.7.6.18 海外 後期第 2 相非がん性慢性疼痛患者対象用量設定試験 (V9221)

[添付資料 5.3.5.1-04]

2.7.6.18.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.18-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.18-2 に示す.

表 2.7.6.18-1 試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	1107V9221
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) を有する米国人非がん性慢性疼痛患者を対象として，naldemedine を 28 日間反復経口投与した際の有効性，安全性及び忍容性，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 18 歳以上のオピオイド治療を受けている OIC を有する米国人非がん性慢性疼痛患者 2. 選択基準 1) 治療期開始前 2 週間での，1 週間あたりの自発的排便 (SBM) が 3 回未満，かつ以下の排便時の症状のいずれか 1 つ以上が 25%以上の排便でみられる者：排便時のいきみ，残便感，兎糞状便又は硬便. 2) 割付けの前 2 週間に 1) の基準を引き続き満たすことが患者日誌で確認される者. 3) 慢性非がん疼痛に対して 3 ヵ月以上オピオイド治療を受けている者. 4) 便秘症状がオピオイド治療開始後に始まった者. 5) モルヒネ換算 30 mg/日以上のオピオイドによる治療を安定的に 1 ヵ月以上受けている者. 6) 臨床的に重大な臨床検査の異常がないと治験責任医師に判断された者. 3. 除外基準 1) 臨床的に重大な胃腸疾患，消化管障害，腸閉塞，骨盤障害など便秘を引き起こす可能性がある疾患をもっている者. 2) 疼痛治療開始前から慢性便秘の既往がある者，又は便秘に大きく寄与すると考えられる非オピオイド性の消化管障害 (例：機械的腸閉塞) の素因がある者. 3) 適切にコントロールされておらず，便秘に伴う合併症に早急に進行すると思われる高度の便秘の者. 例えば，スクリーニング前もしくはスクリーニング中に 7 日間連続で，緩下薬の使用の有無に係わらず 1 回も排便が認められなかった者. 4) スクリーニング実施前 28 日以内に新規の便秘治療を開始した者. 5) スクリーニング実施前 5 年以内に，積極的がん治療の経験がある者 (ただし，タモキシフェン及びラロキシフェンによる発症抑制治療を受けている者を除く). 6) 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，ビンカ・アルカロイド，メペリジンを使用している者もしくは治療期間中の使用を予定している者. 7) スクリーニング実施前 5 年以内に違法薬物を使用した者，書面で薬物乱用が認められる者，又は薬物乱用スクリーニング陽性の者.
目標症例数	目標症例数：240 例 設定根拠：主要評価項目とした，最終 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を，プラセボ群と対比較することを考慮して設定した. SBM 回数のベースラインからの変化量のプラセボ群との差を 2.1，標準偏差を 3.8 と想定し，有意水準両側 0.05 の下，検出力 80%を確保するには 212 例 (各群 53 例) が必要と考えられた. mITT から約 10%の脱落を加味して 240 例 (各群 60 例) とした. 割付症例数：244 例 有効性評価例数 (mITT)：238 例 [naldemedine 投与群：177 例 (0.1 mg 群 61 例，0.2 mg 群 59 例，0.4 mg 群 57 例)，プラセボ投与群：61 例]

	安全性評価例数：243 例 [naldemedine 投与群：182 例 (0.1 mg 群 61 例，0.2 mg 群 60 例，0.4 mg 群 61 例)，プラセボ投与群：61 例]
使用薬剤	Naldemedine 0.1 mg 錠及びプラセボ錠
投与方法	15 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 28 日間反復投与した．後観察期は 29～56 日間とした．
投与期間	28 日間
緩下薬の制限	定時緩下薬：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． レスキュー緩下薬：いずれの緩下薬も許容した．
オピオイドの制限	原則スクリーニング開始時のオピオイド治療を変更しないこととした．
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 最終 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 ・副次評価項目 1) 各観察週の 1 週間あたりの SBM 回数のベースラインからの変化量 2) 最終 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 3) 治療期の最終 2 週間及び各観察週の 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，治療期の各観察週及び最終 2 週間における Complete Spontaneous Bowel Movement (CSBM) レスポンダー率 4) 最終 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 5) 最終 2 週間及び各観察週の 1 週間あたりの Bristol stool scale (BSS) 3 又は 4 の SBM 回数のベースラインからの変化量 6) 最終 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 7) 最終 2 週間及び各観察週の 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 8) 初回投与後最初の SBM/CSBM までの時間 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 10) 最終 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 11) 最終 2 週間及び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 12) Visit 6 又は中止時の Subject global satisfaction スコアの分布 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有り，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) 退薬症候評価 (COWS) 4) 疼痛強度評価 (NRS) 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) 定時オピオイドの投与量 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) の血漿中濃度から，C_{max}，T_{max}，$AUC_{0-\tau}$，AC_{0-inf}，$t_{1/2,z}$，CL/F，$MR_{M/U,Cmax}$ (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 mITT とし，治験薬を 1 回以上投与され，投与後の主要評価項目が 1 つ以上観察されている者とした． 主要評価項目とした最終 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，ベースラインの 1 週間あたりの SBM 回数を共変量とする ANCOVA モデルを用いて naldemedine の各用量群とプラセボ群間で比較した．Naldemedine 各用量群とプラセボ群との比較は用量が高い順から実施する固定順検定法を用いた． 各観察週の 1 週間あたりの BM/SBM/CSBM 回数及び SBM/CSBM 発現日数のベースライン

	からの変化量は mixed effects model repeated-measure (MMRM) を用いて群間比較した. 最終 2 週間の 1 週間あたりの BM/SBM/CSBM 回数及び SBM/CSBM 発現日数のベースラインからの変化量は，主要評価項目と同様の方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回数及び Subject global satisfaction は Wilcoxon rank sum 検定を用いて群間比較した. 最終 2 週間及び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 Welch の t 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 13.1) 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. 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	米国，55 医療機関
治験期間	2011 年 8 月～2012 年 8 月

表 2.7.6.18-2 観察・検査項目及び実施時期

Evaluation	Visit 1 Screening Up to 28 Days	Treatment Period					Follow-up
		Visit 2 Day 1	Visit 3 Day 8 ± 2	Visit 4 Day 15 ± 2	Visit 5 Day 22 ± 2	Visit 6 or ET Day 29 ± 2	Visit 7 Day 57 ± 3
Informed consent	X						
Inclusion/exclusion criteria and demographics	X						
Confirmation of eligibility per IVRS		X					
Medical history	X	X					
Physical examination	X[a]	X[b]				X[a]	X[b]
Urine drug screen	X	X					
Pregnancy test (females)	X[c]	X[d]				X[d]	X[d]
Laboratory tests	X	X				X	X
HBsAG, HCV	X						
Prolactin; DHEA-S; total and free testosterone (males); FSH, LH, estradiol (females)[e]		X				X	
Randomization		X					
Vital signs[f]	X	X			X	X	X
12-lead electrocardiogram[g]	X					X	
Pharmacokinetics sampling[h]		X				X[i]	
Dispensing of study drug		X					
Drug accountability assessment			X	X	X	X	
Adverse events assessment		X	X	X	X	X	X
Concomitant medications assessment	X	X	X	X	X	X	X
Clinical Opiate Withdrawal Scale	X	X[j]	X	X	X	X	
Subject Global Satisfaction						X	
Bowel Habits Questionnaire	X						
Review of BMCA compliance	X[k]	X	X	X	X	X	
11-Point Numeric Rating Scale	X	X[j]	X	X	X	X	

a. Complete examination.
b. Symptom-focused examination to update findings from the previous examination.
c. Serum pregnancy test at screening.
d. Urine pregnancy test at Visits 2, 6, and 7.
e. Endocrine laboratory draws collected at 8 am (± 1 hour).
f. Recorded after subject had been sitting for 3 minutes.
g. Recorded after subject had been in a supine position for at least 5 minutes.
h. Participation by selected study sites.
i. Subset of 16 subjects (from selected study sites) visited the study site on Day 28 for study drug dosing and serial pharmacokinetics blood draw.
j. During Visit 2, predose and 1 hour postdose; at all subsequent visits, predose only.
k. Subject called IVRS to complete BMCA (including Bristol Stool Scale) on a daily basis, starting on the day after screening through Day 28.
BMCA = Bowel Movement and Constipation Assessment Diary; DHEA-S = dehydroepiandrosterone sulfate; ET = Early Termination; FSH = follicle-stimulating hormone;
HBsAG = hepatitis B surface antigen; HCV = hepatitis C virus; IVRS = Interactive Voice Response System; LH = luteinizing hormone.

[出典：添付資料 5.3.5.1-04，Table 9-1]

2.7.6.18.2 試験成績

2.7.6.18.2.1 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 2.7.6.18-3 に示す.

計 244 例が無作為化され，216 例 (88.5%) が治験を完了し，28 例 (11.5%) が中止に至った.

主要な有効性解析対象集団とした mITT は，プラセボ群 61 例，0.1 mg 群 61 例，0.2 mg 群 59 例，0.4 mg 群 57 例であった. 安全性解析対象集団は，プラセボ群 61 例，0.1 mg 群 61 例，0.2 mg 群 60 例，0.4 mg 群 61 例であった.

プラセボ群に割付けられた 1 例が治験完了後に別の施設で 0.4 mg 群に割付けられたため，本症例はプラセボ群の mITT，PPS 及び安全性解析対象集団に含まれ，0.4 mg 群の安全性解析対象集団に含まれた.

表 2.7.6.18-3 被験者の内訳

	Placebo N = 61 n (%)	S-297995 0.1 mg N = 61 n (%)	S-297995 0.2 mg N = 61 n (%)	S-297995 0.4 mg N = 61 n (%)
Randomized	61 (100.0)	61 (100.0)	61 (100.0)	61 (100.0)
Untreated	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)
Completed study	55 (90.2)	55 (90.2)	54 (88.5)	52 (85.2)
Discontinued from study	6 (9.8)	6 (9.8)	7 (11.5)	9 (14.8)
Adverse event	1 (1.6)	1 (1.6)	4 (6.6)	5 (8.2)
Use of prohibited treatment	2 (3.3)	3 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Withdrew consent	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (3.3)	1 (1.6)
Lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
Protocol violation	2 (3.3)	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)
Other	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
Safety Population	61 (100.0)	61 (100.0)	60 (98.4)	61 (100.0)
mITT Population	61 (100.0)	61 (100.0)	59 (96.7)	57 (93.4)
Per-Protocol Population	54 (88.5)	51 (83.6)	53 (86.9)	45 (73.8)

One subject was randomized more than once. In this case, both data records for that subject were handled as if it were for 2 separate subjects.
mITT = Modified Intention-to-Treat.

[出典：添付資料 5.3.5.1-04，Table 10-1]

(2) 被験者特性

mITT の被験者背景を表 2.7.6.18-4 に，前治療薬として使用されていたオピオイド及び定時緩下薬を表 2.7.6.18-5 に示す. mITT の 238 例のうち，167 例 (70.2%) が女性，196 例 (82.4%) が白人であった. 各群の平均年齢は 49.5～54.1 歳, 平均体重は 82.18～90.53 kg, BMI は 29.57～32.04, SBM 回数は 1.20～1.52 回/週，定時オピオイドの使用量 (モルヒネ換算値) は 120.6～146.5 mg/日であり，有意水準 0.15 の下で，年齢，体重及び SBM 回数に有意差が認められた. 前治療薬として使用されていたオピオイドは，オキシコドンが最も多かった. 定時緩下薬は前治療薬として 177 例 (74.4%) に投与されており, 内訳はプラセボ群 44 例 (72.1%), 0.1 mg 群 46 例 (75.4%), 0.2 mg 群 46 例 (78.0%)，0.4 mg 群 41 例 (71.9%) であった.

表 2.7.6.18-4 被験者背景 (mITT)

	Placebo (N = 61)	S-297995 0.1 mg (N = 61)	S-297995 0.2 mg (N = 59)	S-297995 0.4 mg (N = 57)
Age (years)				
n	61	61	59	57
Mean (SD)	53.1 (10.88)	49.5 (9.71)	50.7 (11.40)	54.1 (11.19)
p-value [a]			**0.0813**	
Age category n (%)				
≥ 18 to < 40 years	6 (9.8)	10 (16.4)	13 (22.0)	7 (12.3)
≥ 40 to < 50 years	14 (23.0)	18 (29.5)	8 (13.6)	12 (21.1)
≥ 50 to < 65 years	33 (54.1)	31 (50.8)	34 (57.6)	29 (50.9)
≥ 65 to < 75 years	6 (9.8)	2 (3.3)	3 (5.1)	8 (14.0)
≥ 75 years	2 (3.3)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.8)
Sex n (%)				
Male	16 (26.2)	14 (23.0)	21 (35.6)	20 (35.1)
Female	45 (73.8)	47 (77.0)	38 (64.4)	37 (64.9)
p-value [b]			0.3280	
Race n (%)				
American Indian or Alaska Native	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Asian	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Black or African American	9 (14.8)	11 (18.0)	12 (20.3)	6 (10.5)
White	49 (80.3)	49 (80.3)	47 (79.7)	51 (89.5)
Other	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
p-value [b]			0.3619	
Ethnicity n (%)				
Hispanic or Latino	4 (6.6)	6 (9.8)	2 (3.4)	4 (7.0)
Not Hispanic or Latino	57 (93.4)	55 (90.2)	57 (96.6)	53 (93.0)
p-value [b]			0.5698	
Body weight (kg)				
n	61	61	59	57
Mean (SD)	84.60 (22.230)	82.18 (19.818)	90.53 (22.957)	88.46 (18.676)
p-value [a]			**0.1286**	
Height (cm)				
n	61	61	59	57
Mean (SD)	167.87 (8.783)	166.26 (9.703)	167.95 (10.460)	169.90 (10.692)
p-value [a]			0.2673	
Body mass index (kg/m^2)				
n	61	61	59	57
Mean (SD)	29.77 (7.157)	29.57 (6.345)	32.04 (8.062)	30.64 (5.640)
p-value [a]			0.1901	
Baseline SBM frequency per week (times)				
n	61	61	59	57
Mean (SD)	1.22 (0.720)	1.51 (0.820)	1.52 (0.916)	1.20 (0.948)
p-value [a]			**0.0569**	
Baseline daily dose of opioid analgesics (mg) [c]				
n	61	61	59	57
Mean (SD)	146.5 (212.48)	120.6 (206.66)	124.3 (158.59)	125.3(143.20)
p-value [a]			0.8635	

a. p-value was calculated using 1-way analysis of variance.
b. p-value was calculated using Fisher's Exact Test.
c. Dose of opioid analgesics was calculated by converting into equivalent oral morphine dose.
SBM = spontaneous bowel movement; SD = standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.5.1-04, Table 11-1]

表 2.7.6.18-5 前治療薬として使用されていたオピオイド及び定時緩下薬 (mITT)

Drug	Placebo N=61	S-297995 0.1mg N=61	S-297995 0.2mg N=59	S-297995 0.4mg N=57
Opiod Analgesics	61 (100.0)	61 (100.0)	59 (100.0)	57 (100.0)
OXYCODONE	9 (14.8)	9 (14.8)	6 (10.2)	12 (21.1)
HYDROCODONE/APAP	5 (8.2)	6 (9.8)	9 (15.3)	10 (17.5)
NORCO	6 (9.8)	6 (9.8)	11 (18.6)	4 (7.0)
MORPHINE SULFATE	5 (8.2)	8 (13.1)	6 (10.2)	6 (10.5)
PERCOCET	3 (4.9)	8 (13.1)	7 (11.9)	5 (8.8)
METHADONE	5 (8.2)	8 (13.1)	4 (6.8)	5 (8.8)
MORPHINE	11 (18.0)	5 (8.2)	3 (5.1)	6 (10.5)
OXYCODONE / ACETAMINOPHEN	5 (8.2)	4 (6.6)	3 (5.1)	7 (12.3)
OXYCONTIN	8 (13.1)	5 (8.2)	5 (8.5)	3 (5.3)
HYDROCODONE/ACETAMINOPHEN	4 (6.6)	4 (6.6)	5 (8.5)	2 (3.5)
HYDROCODONE W/ACETAMINOPHEN	1 (1.6)	4 (6.6)	5 (8.5)	0 (0.0)
LORTAB	1 (1.6)	2 (3.3)	4 (6.8)	3 (5.3)
MS CONTIN	2 (3.3)	4 (6.6)	1 (1.7)	2 (3.5)
DILAUDID	3 (4.9)	2 (3.3)	1 (1.7)	2 (3.5)
KADIAN	3 (4.9)	1 (1.6)	3 (5.1)	1 (1.8)
VICODIN	1 (1.6)	0 (0.0)	3 (5.1)	2 (3.5)
AVINZA	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.7)	1 (1.8)
FENTANYL	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (3.5)
OXYCODONE/APAP	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.7)	1 (1.8)
VICODIN ES	1 (1.6)	2 (3.3)	1 (1.7)	0 (0.0)
APAP CODEINE	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)
HYDROMORPHONE	2 (3.3)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.8)
INFUMORPH	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.8)
OPANA	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.7)	0 (0.0)
OXYCODONE HCL	3 (4.9)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.8)
ROXICODONE	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.8)
ACETAMINOPHEN W/OXYCODONE	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
APAP WITH CODEINE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
ENDOCET	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
HYDROCODONE	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)
HYDROCODONE/IBUPROFEN	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)
HYDROMORPHONE HCL	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
MEPERIDINE	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
METHADONE HCL	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
MORPHINE SULPHATE	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)
OXYMORPHONE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
PROMETHAZINE VC WITH CODEINE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
TRAMADOL HCL	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
TYLENOL WITH CODEIN #4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
TYLENOL WITH CODEINE NO.4	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
TYLOX	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)
VICODIN HP	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)
ACTIQ	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
DURAGESIC	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
FENTORA	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
HYCODAN	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
OXYCODONE AND ACETAMINOPHEN	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
TYLENOL WITH CODEINE	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Regular Laxative Agents	44 (72.1)	46 (75.4)	46 (78.0)	41 (71.9)
DULCOLAX	7 (11.5)	7 (11.5)	9 (15.3)	12 (21.1)

Drug	Placebo N=61	S-297995 0.1mg N=61	S-297995 0.2mg N=59	S-297995 0.4mg N=57
COLACE	3 (4.9)	2 (3.3)	5 (8.5)	7 (12.3)
DOCUSATE	1 (1.6)	5 (8.2)	5 (8.5)	4 (7.0)
MIRALAX	5 (8.2)	4 (6.6)	6 (10.2)	2 (3.5)
BISACODYL	2 (3.3)	1 (1.6)	5 (8.5)	5 (8.8)
SENNA	1 (1.6)	6 (9.8)	1 (1.7)	4 (7.0)
DOCUSATE SODIUM	3 (4.9)	2 (3.3)	4 (6.8)	2 (3.5)
BENEFIBER	1 (1.6)	1 (1.6)	4 (6.8)	0 (0.0)
POLYETHYLENE GLYCOL	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	2 (3.5)
UNSPECIFIED HERBAL	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.8)	0 (0.0)
FLEET ENEMA	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.7)	1 (1.8)
SENNOSIDES A&B	0 (0.0)	2 (3.3)	1 (1.7)	0 (0.0)
SENOKOT	7 (11.5)	0 (0.0)	2 (3.4)	1 (1.8)
AMITIZA	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.8)
BISCODYL	2 (3.3)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.8)
CORRECTOL	4 (6.6)	1 (1.6)	1 (1.7)	0 (0.0)
DOCUSATE SODIUM W/SENNOSIDE A+B	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.8)
EQUATE STOOL SOFTENER	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
LACTULOSE	3 (4.9)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)
LAXATIVES	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.7)	0 (0.0)
MAGNESIUM CITRATE	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
METAMUCIL	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.5)
MILK OF MAGNESIA	2 (3.3)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.8)
PROBIOTICS	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.7)	0 (0.0)
SENOKOT S	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.5)
ACIDOPHILIS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
BULK PRODUCERS	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)
CALCIUM	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
CASCARA SAGRADA	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
CITROMA	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
CITRUCEL	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
DOCUSATE CALCIUM	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
DOCUSATE SODIUM W/SENNA	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)
ENEMAS	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
EXLAX	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
FIBER	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
FIBERCON	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)
FIBRE, DIETARY	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)
FLAXSEED OIL	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
FLEET GLYCERINE	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
KONSYL FIBER	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
MAGNESIUM	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
PHILLIPS MILK OF MAGNESIA	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
POLYETHYLENE GLYCOL 3350	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
PSYLLIUM	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
PSYLLIUM HUSK	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
SENNA LAXATIVE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
SENNA-S	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)
SENOKOT-S	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
SODIUM SULFATE	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
WOMEN'S LAXATIVE	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)
BACILLUS COAGULANS	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
DULCOLAX STOOL SOFTENER	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
EPSOM SALT	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
GLYCERIN	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Drug	Placebo N=61	S-297995 0.1mg N=61	S-297995 0.2mg N=59	S-297995 0.4mg N=57
GLYCEROL	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PERI-COLACE	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[出典：添付資料 5.3.5.1-04，Table 14.1-9.1]

2.7.6.18.2.2 有効性

(1) 主要評価項目：最終 2 週間の 1 週間あたりの SBM 回数のベースラインからの変化量

治療期終了前 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 2.7.6.18-6 に示す．最終 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，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 (P = 0.0014, P = 0.0003)，0.1 mg 群では認められなかった．さらに，0.1 mg 群と比較して，0.2 mg 群及び 0.4 mg 群との間に有意差が認められた (P = 0.0213，P = 0.0071).

表 2.7.6.18-6 最終 2 週間の 1 週間あたりの SBM 回数のベースラインからの変化量 (mITT)

Time Point / Statistic	Placebo (N = 61)	S-297995 0.1 mg (N = 61)	S-297995 0.2 mg (N = 59)	S-297995 0.4 mg (N = 57)
Last 2 weeks of treatment period				
n [a]	61	61	59	57
Baseline mean (SD) [b]	1.22 (0.720)	1.51 (0.820)	1.52 (0.916)	1.20 (0.948)
Endpoint mean (SD) [c]	2.64 (2.234)	3.50 (2.511)	4.90 (4.768)	4.83 (3.526)
Mean change (SD)	1.42 (2.195)	1.99 (2.230)	3.38 (4.725)	3.63 (3.346)
LS mean change (SE) [d]	1.42 (0.422)	1.98 (0.422)	3.37 (0.429)	3.64 (0.437)
Treatment comparison vs. placebo				
Difference in LS mean change (SE) [d]		0.56 (0.599)	1.95 (0.604)	2.22 (0.605)
95% CI for difference [d]		(-0.62, 1.74)	(0.76, 3.14)	(1.02, 3.41)
p-value [d]		0.3504	**0.0014**	**0.0003**
Treatment comparison vs. S-297995 0.1 mg				
Difference in LS mean change (SE) [d]			1.39 (0.599)	1.66 (0.610)
95% CI for difference [d]			(0.21, 2.57)	(0.45, 2.86)
p-value [d]			**0.0213**	**0.0071**
Treatment comparison vs. S-297995 0.2 mg				
Difference in LS mean change (SE) [d]				0.27 (0.615)
95% CI for difference [d]				(-0.95, 1.48)
p-value [d]				0.6657

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. Last 2 weeks of the treatment period is the period from 14 days before the last administration day of study drug to the final administration day of study drug.
d. Statistics are from an ANCOVA model with treatment group as a term 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 5.3.5.1-04，Table 11-3]

(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 2.7.6.18-7 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 群では認められなかった．

表 2.7.6.18-7 各観察週の SBM 回数のベースラインからの変化量 (mITT)

Time Point Statistic	Placebo (N = 61)	S-297995 0.1 mg (N = 61)	S-297995 0.2 mg (N = 59)	S-297995 0.4 mg (N = 57)
Baseline				
Baseline mean (SD) [a]	1.22 (0.720)	1.51 (0.820)	1.52 (0.916)	1.20 (0.948)
Week 1				
n [b]	61	61	59	57
Week 1 mean (SD)	2.84 (2.471)	3.71 (2.575)	5.56 (5.130)	5.72 (5.194)
Mean change (SD)	1.62 (2.275)	2.20 (2.497)	4.04 (5.074)	4.53 (5.128)
LS mean change (SE) [c]	1.61 (0.507)	2.21 (0.507)	4.05 (0.516)	4.52 (0.525)
Treatment comparison vs. placebo				
Difference in LS mean change (SE) [c]		0.60 (0.718)	2.44 (0.725)	2.91 (0.728)
95% CI for difference [c]		(-0.81, 2.02)	(1.01, 3.87)	(1.47, 4.34)
p-value [c]		0.4022	**0.0009**	**< 0.0001**
vs. S-297995 0.1 mg				
Difference of LS Mean (SE)			1.84 (0.722)	2.30 (0.731)
95% CI for Difference			0.41, 3.26	0.86, 3.74
P-value			**0.0116**	**0.0018**
vs. S-297995 0.2 mg				
Difference of LS Mean (SE)				0.47 (0.737)
95% CI for Difference				-0.99, 1.92
P-value				0.5276
Week 2				
n [b]	61	60	59	56
Week 2 mean (SD)	2.80 (2.519)	3.58 (2.334)	4.75 (4.849)	5.23 (4.259)
Mean change (SD)	1.58 (2.502)	2.08 (2.075)	3.23 (4.794)	4.05 (4.059)
LS mean change (SE) [c]	1.53 (0.402)	2.06 (0.402)	2.99 (0.410)	3.87 (0.416)
Treatment comparison vs. placebo				
Difference in LS mean change (SE) [c]		0.53 (0.570)	1.46 (0.576)	2.34 (0.577)
95% CI for difference [c]		(-0.59, 1.66)	(0.32, 2.59)	(1.20, 3.48)
p-value [c]		0.3522	**0.0123**	**< 0.0001**
vs. S-297995 0.1 mg				
Difference of LS Mean (SE)			0.92 (0.572)	1.81 (0.581)
95% CI for Difference			-0.20, 2.05	0.66, 2.95
P-value			0.1077	**0.0021**
vs. S-297995 0.2 mg				
Difference of LS Mean (SE)				0.88 (0.587)
95% CI for Difference				-0.27, 2.04
P-value				0.1333
Week 3				
n [b]	60	60	59	57
Week 3 mean (SD)	2.61 (2.268)	3.79 (2.810)	4.85 (4.858)	4.68 (3.373)
Mean change (SD)	1.40 (2.241)	2.29 (2.599)	3.32 (4.757)	3.48 (3.267)
LS mean change (SE) [b]	1.32 (0.374)	2.27 (0.372)	3.07 (0.380)	3.33 (0.384)
Treatment comparison vs. placebo				
Difference in LS mean change (SE) [c]		0.95 (0.529)	1.76 (0.535)	2.01 (0.534)
95% CI for difference [c]		(-0.09, 2.00)	(0.70, 2.81)	(0.96, 3.06)
p-value [c]		0.0726	**0.0012**	**0.0002**
vs. S-297995 0.1 mg				
Difference of LS Mean (SE)			0.80 (0.530)	1.06 (0.537)
95% CI for Difference			-0.24, 1.85	0.00, 2.12
P-value			0.1318	**0.0500**
vs. S-297995 0.2 mg				
Difference of LS Mean (SE)				0.26 (0.543)
95% CI for Difference				-0.81, 1.33
P-value				0.6369

Week 4				
n [b]	60	60	59	57
Week 4 mean (SD)	2.66 (2.632)	3.25 (2.700)	5.08 (5.077)	4.76 (3.727)
Mean change (SD)	1.44 (2.589)	1.75 (2.381)	3.56 (5.078)	3.57 (3.580)
LS mean change (SE) [c]	1.36 (0.409)	1.69 (0.409)	3.30 (0.415)	3.41 (0.420)
Treatment comparison vs. placebo				
Difference in LS mean change (SE) [c]		0.33 (0.580)	1.94 (0.585)	2.05 (0.584)
95% CI for difference [c]		(-0.81, 1.47)	(0.79, 3.10)	(0.90, 3.21)
p-value [c]		0.5696	**0.0011**	**0.0005**
vs. S-297995 0.1 mg				
Difference of LS Mean (SE)			1.61 (0.581)	1.72 (0.588)
95% CI for Difference			0.47, 2.76	0.57, 2.88
P-value			**0.0060**	**0.0037**
vs. S-297995 0.2 mg				
Difference of LS Mean (SE)				0.11 (0.593)
95% CI for Difference				-1.06, 1.28
P-value				0.8535

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 5.3.5.1-04，Table 11-8，Table 14.2-3.2.1]

(3) 最終 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

最終 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 2.7.6.18-8 及び表 2.7.6.18-9 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 群では認められなかった．

表 2.7.6.18-8 最終 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 (mITT)

Time Point Statistic	Placebo (N = 61)	S-297995 0.1 mg (N = 61)	S-297995 0.2 mg (N = 59)	S-297995 0.4 mg (N = 57)
Last 2 weeks of treatment period				
n [a]	61	61	59	57
Baseline mean (SD) [b]	0.38 (0.526)	0.49 (0.698)	0.52 (0.699)	0.39 (0.668)
Endpoint mean (SD) [c]	1.38 (1.655)	1.98 (2.012)	3.21 (4.151)	2.83 (2.549)
Mean change (SD)	1.00 (1.651)	1.49 (1.868)	2.69 (4.088)	2.44 (2.470)
LS mean change (SE) [d]	0.99 (0.345)	1.49 (0.344)	2.69 (0.351)	2.44 (0.356)
Treatment comparison vs. placebo				
Difference in LS mean change (SE) [d]		0.50 (0.488)	1.70 (0.492)	1.44 (0.495)
95% CI for difference [d]		(-0.46, 1.46)	(0.73, 2.67)	(0.47, 2.42)
p-value [d]		0.3077	**0.0007**	**0.0039**
vs. S-297995 0.1 mg				
Difference of LS Mean (SE)			1.20 (0.491)	0.95 (0.496)
95% CI for Difference			(0.23, 2.17)	(-0.03, 1.92)
- P-value			**0.0152**	0.0576
vs. S-297995 0.2 mg				
Difference of LS Mean (SE)				-0.25 (0.501)
95% CI for Difference				(-1.24, 0.73)
P-value				0.6117

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. Last 2 weeks of the treatment period is the period from 14 days before the last administration day of study drug to the final administration day of study drug.
d. Statistics are from an ANCOVA model with treatment group as a term and baseline value as a covariate. Fixed-sequence testing approach was used and an S-297995 dose group was compared with the placebo group sequentially in descending order of its dose.

ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LS = least squares; SD = standard deviation; SE = standard error. [出典：添付資料 5.3.5.1-04，Table 11-11，Table 14.2-1.2.3]

表 2.7.6.18-9 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 (mITT)

Time Point		Placebo N=61	S-297995 0.1 mg N=61	S-297995 0.2 mg N=59	S-297995 0.4 mg N=57
Baseline	Mean	0.69	0.71	0.96	0.63
	SD	0.38	0.49	0.52	0.39
	Min	0.526	0.698	0.699	0.668
	Median	0.0	0.0	0.0	0.0
	Max	0.00	0.00	0.00	0.00
Week 1	LS Mean (SE)	0.71 (0.386)	1.31 (0.386)	2.63 (0.393)	2.99 (0.399)
	vs. Placebo				
	- Difference of LS Mean (SE)		0.60 (0.546)	1.92 (0.551)	2.28 (0.555)
	- 95% CI for Difference		-0.47, 1.68	0.83, 3.01	1.19, 3.37
	- P-value		0.2705	**0.0006**	**<.0001**
Week 2	LS Mean (SE)	1.09 (0.326)	1.41 (0.326)	2.08 (0.332)	2.50 (0.337)
	vs. Placebo				
	- Difference of LS Mean (SE)		0.32 (0.461)	0.99 (0.465)	1.41 (0.468)
	- 95% CI for Difference		-0.59, 1.23	0.07, 1.91	0.49, 2.33
	- P-value		0.4872	**0.0350**	**0.0029**
Week 3	LS Mean (SE)	1.02 (0.303)	1.53 (0.301)	2.28 (0.307)	2.21 (0.311)
	vs. Placebo				
	- Difference of LS Mean (SE)		0.51 (0.427)	1.26 (0.432)	1.19 (0.433)
	- 95% CI for Difference		-0.33, 1.35	0.41, 2.11	0.34, 2.05
	- P-value		0.2337	**0.0039**	**0.0064**
Week 4	LS Mean (SE)	0.90 (0.340)	1.51 (0.340)	2.77 (0.345)	2.58 (0.349)
	vs. Placebo				
	- Difference of LS Mean (SE)		0.61 (0.481)	1.87 (0.485)	1.68 (0.487)
	- 95% CI for Difference		-0.34, 1.56	0.91, 2.82	0.72, 2.64
	- P-value		0.2072	**0.0002**	**0.0007**

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 5.3.5.1-04，Table 14.2-3.1.4，14.2-3.2.4]

(4) 最終 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

最終 2 週間及び各観察週の SBM レスポンダー率をそれぞれ表 2.7.6.18-10 及び表 2.7.6.18-11 に，最終 2 週間及び各観察週の CSBM レスポンダー率をそれぞれ表 2.7.6.18-12 及び表 2.7.6.18-13 に示す．最終 2 週間及び各観察週のいずれの時点でも，SBM レスポンダー率及び CSBM レスポンダー率のいずれも，プラセボ群と比較して 0.2 mg 及び 0.4 mg 群で有意に高かったが，0.1 mg 群では有意差は認められなかった．

表 2.7.6.18-10 最終 2 週間の SBM レスポンダー率 (mITT)

Time Point Statistic	Placebo (N = 61)	S-297995 0.1 mg (N = 61)	S-297995 0.2 mg (N = 59)	S-297995 0.4 mg (N = 57)
Last 2 weeks of treatment period				
Proportion % (number of responders/number in mITT Population)	39.3 (24/61)	52.5 (32/61)	71.2 (42/59)	66.7 (38/57)
Treatment comparison vs. placebo				
Difference in proportion % 95% CI for difference p-value [a]		13.1 (-4.4, 30.6) 0.1461	31.8 (15.0, 48.7) **0.0005**	27.3 (10.0, 44.6) **0.0030**
Treatment comparison vs. S-297995 0.1 mg				
Difference in proportion % 95% CI for difference p-value [a]			18.7 (1.7, 35.8) **0.0349**	14.2 (-3.3, 31.7) 0.1164
Treatment comparison vs. S-297995 0.2 mg				
Difference in proportion % 95% CI for difference p-value [a]				-4.5 (-21.4, 12.3) 0.5989

Proportion = Proportion of SBM responders.
a. p-values are from chi-square test.
CI = confidence interval; mITT = Modified Intention-to-Treat; SBM = spontaneous bowel movement.
[出典：添付資料 5.3.5.1-04，Table 11-12]

表 2.7.6.18-11 各観察週の SBM レスポンダー率 (mITT)

Time Point			Placebo N=61	S-297995 0.1 mg N=61	S-297995 0.2 mg N=59	S-297995 0.4 mg N=57
Week 1	Proportion		45.9% (28/61)	62.3% (38/61)	72.9% (43/59)	70.2% (40/57)
	Comparison with placebo	Difference of Proportion		16.4%	27.0%	24.3%
		95% CI for Difference		(-1.1%, 33.8%)	(10.1%, 43.9%)	(7.0%, 41.5%)
		P-value		0.0692	**0.0026**	**0.0077**
	Pairwise treatment comparisons	- vs. S-297995 0.1 mg				
		Difference of Proportion			10.6%	7.9%
		95% CI for Difference			(-6.0%, 27.2%)	(-9.1%, 24.9%)
		P-value			0.2158	0.3662
		- vs. S-297995 0.2 mg				
		Difference of Proportion				-2.7%
		95% CI for Difference				(-19.1%, 13.7%)
		P-value				0.7467
Week 2	Proportion		45.9% (28/61)	55.7% (34/61)	69.5% (41/59)	70.2% (40/57)
	Comparison with placebo	Difference of Proportion		9.8%	23.6%	24.3%
		95% CI for Difference		(-7.8%, 27.5%)	(6.4%, 40.7%)	(7.0%, 41.5%)

Time Point			Placebo N=61	S-297995 0.1 mg N=61	S-297995 0.2 mg N=59	S-297995 0.4 mg N=57
		P-value		0.2772	**0.0090**	**0.0077**
	Pairwise treatment comparisons	- vs. S-297995 0.1 mg				
		Difference of Proportion			13.8%	14.4%
		95% CI for Difference			(-3.4%, 30.9%)	(-2.8%, 31.7%)
		P-value			0.1197	0.1051
		- vs. S-297995 0.2 mg				
		Difference of Proportion				0.7%
		95% CI for Difference				(-16.0%, 17.4%)
		P-value				0.9361
Week 3	Proportion		45.9% (28/61)	55.7% (34/61)	74.6% (44/59)	73.7% (42/57)
	Comparison with placebo	Difference of Proportion		9.8%	28.7%	27.8%
		95% CI for Difference		(-7.8%, 27.5%)	(11.9%, 45.4%)	(10.8%, 44.7%)
		P-value		0.2772	**0.0013**	**0.0021**
	Pairwise treatment comparisons	- vs. S-297995 0.1 mg				
		Difference of Proportion			18.8%	18.0%
		95% CI for Difference			(2.1%, 35.5%)	(1.0%, 34.9%)
		P-value			**0.0305**	**0.0419**
		- vs. S-297995 0.2 mg				
		Difference of Proportion				-0.9%
		95% CI for Difference				(-16.8%, 15.0%)
		P-value				0.9127
Week 4 (LOCF)	Proportion		39.3% (24/61)	42.6% (26/61)	64.4% (38/59)	64.9% (37/57)
	Comparison with placebo	Difference of Proportion		3.3%	25.1%	25.6%
		95% CI for Difference		(-14.2%, 20.7%)	(7.8%, 42.4%)	(8.1%, 43.0%)
		P-value		0.7127	**0.0060**	**0.0055**
	Pairwise treatment comparisons	- vs. S-297995 0.1 mg				
		Difference of Proportion			21.8%	22.3%
		95% CI for Difference			(4.4%, 39.2%)	(4.8%, 39.8%)
		P-value			**0.0168**	**0.0153**
		- vs. S-297995 0.2 mg				
		Difference of Proportion				0.5%
		95% CI for Difference				(-16.9%, 17.9%)
		P-value				0.9546

P-values are from chi-square test.

[出典：添付資料 5.3.5.1-04，Table 14.2-2.3]

表 2.7.6.18-12 CSBM レスポンダー率 (mITT)

Time Point Statistic	Placebo (N = 61)	S-297995 0.1 mg (N = 61)	S-297995 0.2 mg (N = 59)	S-297995 0.4 mg (N = 57)
Last 2 weeks of treatment period				
Proportion %	21.3	29.5	45.8	45.6
(number of responders/number in mITT Population)	(13/61)	(18/61)	(27/59)	(26/57)
Treatment comparison vs. placebo				
Difference in proportion %		8.2	24.5	24.3
95% CI for difference		(-7.2, 23.6)	(8.1, 40.8)	(7.8, 40.8)
p-value [a]		0.2984	**0.0045**	**0.0050**
- vs. S-297995 0.1 mg				
Difference in proportion %			16.3%	16.1%
95% CI for difference			(-0.9%, 33.4%)	(-1.2%, 33.4%)
p-value [a]			0.0660	0.0706
- vs. S-297995 0.2 mg				
Difference in proportion %				-0.2%
95% CI for difference				(-18.3%, 18.0%)
p-value [a]				0.9872

Proportion = Proportion of CSBM Responders.
a. p-values are from chi-square test.
CI = confidence interval; CSBM = complete spontaneous bowel movement; mITT = Modified Intention-to-Treat.
[出典：添付資料 5.3.5.1-04，Table 11-13]

表 2.7.6.18-13 各観察週の CSBM レスポンダー率 (mITT)

Time Point			Placebo N=61	S-297995 0.1 mg N=61	S-297995 0.2 mg N=59	S-297995 0.4 mg N=57
Week 1	Proportion		21.3% (13/61)	31.1% (19/61)	42.4% (25/59)	50.9% (29/57)
	Comparison with placebo	Difference of Proportion		9.8%	21.1%	29.6%
		95% CI for Difference		(-5.7%, 25.3%)	(4.8%, 37.3%)	(13.0%, 46.1%)
		P-value		0.2169	**0.0132**	**0.0008**
	Pairwise treatment comparisons	- vs. S-297995 0.1 mg				
		Difference of Proportion			11.2%	19.7%
		95% CI for Difference			(-5.9%, 28.4%)	(2.3%, 37.2%)
		P-value			0.2021	**0.0292**
		- vs. S-297995 0.2 mg				
		Difference of Proportion				8.5%
		95% CI for Difference				(-9.6%, 26.6%)
		P-value				0.3586
Week 2	Proportion		23.0% (14/61)	29.5% (18/61)	42.4% (25/59)	40.4% (23/57)
	Comparison with placebo	Difference of Proportion		6.6%	19.4%	17.4%
		95% CI for Difference		(-9.0%, 22.1%)	(3.0%, 35.9%)	(0.9%, 33.9%)
		P-value		0.4104	**0.0232**	**0.0418**
	Pairwise treatment comparisons	- vs. S-297995 0.1 mg				
		Difference of Proportion			12.9%	10.8%
		95% CI for Difference			(-4.2%, 29.9%)	(-6.3%, 28.0%)
		P-value			0.1418	0.2164
		- vs. S-297995 0.2 mg				
		Difference of Proportion				-2.0%
		95% CI for Difference				(-19.9%, 15.9%)
		P-value				0.8250
Week 3	Proportion		24.6% (15/61)	37.7% (23/61)	44.1% (26/59)	45.6% (26/57)

Time Point			Placebo N=61	S-297995 0.1 mg N=61	S-297995 0.2 mg N=59	S-297995 0.4 mg N=57
	Comparison with placebo	Difference of Proportion		13.1%	19.5%	21.0%
		95% CI for Difference		(-3.2%, 29.4%)	(2.8%, 36.1%)	(4.2%, 37.9%)
		P-value		0.1178	**0.0245**	**0.0165**
	Pairwise treatment comparisons	- vs. S-297995 0.1 mg				
		Difference of Proportion			6.4%	7.9%
		95% CI for Difference			(-11.2%, 23.9%)	(-9.8%, 25.7%)
		P-value			0.4784	0.3836
		- vs. S-297995 0.2 mg				
		Difference of Proportion				1.6%
		95% CI for Difference				(-16.6%, 19.6%)
		P-value				0.8670
Week 4 (LOCF)	Proportion		21.3% (13/61)	27.9% (17/61)	45.8% (27/59)	43.9% (25/57)
	Comparison with placebo	Difference of Proportion		6.6%	24.5%	22.6%
		95% CI for Difference		(-8.7%, 21.8%)	(8.1%, 40.8%)	(6.1%, 39.0%)
		P-value		0.4004	**0.0045**	**0.0088**
	Pairwise treatment comparisons	- vs. S-297995 0.1 mg				
		Difference of Proportion			17.9%	16.0%
		95% CI for Difference			(0.9%, 34.9%)	(-1.1%, 33.1%)
		P-value			**0.0420**	0.0698
		- vs. S-297995 0.2 mg				
		Difference of Proportion				-1.9%
		95% CI for Difference				(-20.0%, 16.2%)
		P-value				0.8368

P-values are from chi-square test.

[出典：添付資料 5.3.5.1-04，Table 14.2-2.4]

(5)　最終 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

最終 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 2.7.6.18-14 及び表 2.7.6.18-15 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 3 を除き認められなかった．

表 2.7.6.18-14 最終 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 (mITT)

Time Point Statistic	Placebo (N = 61)	S-297995 0.1 mg (N = 61)	S-297995 0.2 mg (N = 59)	S-297995 0.4 mg (N = 57)
Last 2 weeks of treatment period				
n [a]	61	61	59	57
Baseline mean (SD) [b]	1.98 (1.277)	2.17 (1.346)	2.64 (2.047)	2.17 (1.271)
Endpoint mean (SD) [c]	3.46 (2.240)	4.25 (2.869)	5.92 (4.610)	5.54 (3.126)
Mean change (SD)	1.48 (2.349)	2.08 (2.262)	3.28 (4.480)	3.38 (2.752)
LS mean change (SE) [d]	1.43 (0.396)	2.07 (0.394)	3.35 (0.404)	3.36 (0.408)
Treatment comparison vs. placebo				
Difference in LS mean change (SE) [d]		0.63 (0.558)	1.91 (0.569)	1.93 (0.568)
95% CI for difference [d]		(-0.47, 1.73)	(0.79, 3.04)	(0.81, 3.05)
p-value [d]		0.2572	**0.0009**	**0.0008**

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. Last 2 weeks of the treatment period is the period from 14 days before the last administration day of study drug to the final administration day of study drug.
d. Statistics are from an ANCOVA model with treatment group as a term and baseline value as a covariate. Fixed-sequence testing approach was used and an S-297995 dose group was compared with the placebo group sequentially in descending order of its dose.

ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LS = least squares; SD = standard deviation; SE = standard error.

[出典：添付資料 5.3.5.1-04，Table 11-9]

表 2.7.6.18-15 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 (mITT)

Time Point		Placebo N=61	S-297995 0.1 mg N=61	S-297995 0.2 mg N=59	S-297995 0.4 mg N=57
Baseline	Mean	1.98	2.17	2.64	2.17
	SD	1.277	1.346	2.047	1.271
	Min	0.5	0.0	0.5	0.0
	Median	2.00	2.00	2.50	2.00
	Max	8.5	9.3	15.1	7.0
Week 1	LS Mean (SE)	1.67 (0.457)	2.27 (0.456)	4.25 (0.466)	4.60 (0.472)
	vs. Placebo				
	- Difference of LS Mean (SE)		0.60 (0.645)	2.58 (0.654)	2.92 (0.657)
	- 95% CI for Difference		-0.68, 1.87	1.29, 3.87	1.63, 4.22
	- P-value		0.3565	**0.0001**	**<.0001**
Week 2	LS Mean (SE)	1.65 (0.361)	1.97 (0.360)	2.96 (0.369)	3.75 (0.373)
	vs. Placebo				
	- Difference of LS Mean (SE)		0.32 (0.510)	1.31 (0.518)	2.10 (0.519)
	- 95% CI for Difference		-0.69, 1.32	0.29, 2.34	1.07, 3.12
	- P-value		0.5325	**0.0121**	**<.0001**
Week 3	LS Mean (SE)	1.36 (0.347)	2.36 (0.344)	3.02 (0.352)	2.93 (0.354)
	vs. Placebo				
	- Difference of LS Mean (SE)		1.00 (0.488)	1.66 (0.496)	1.57 (0.495)
	- 95% CI for Difference		0.04, 1.96	0.68, 2.64	0.59, 2.55
	- P-value		**0.0412**	**0.0010**	**0.0018**
Week 4	LS Mean (SE)	1.52 (0.373)	1.68 (0.372)	3.06 (0.379)	3.16 (0.381)
	vs. Placebo				
	- Difference of LS Mean (SE)		0.15 (0.526)	1.54 (0.533)	1.64 (0.533)
	- 95% CI for Difference		-0.88, 1.19	0.49, 2.59	0.59, 2.69
	- P-value		0.7689	**0.0043**	**0.0024**

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 5.3.5.1-04，Table 14.2-3.1.2.1，14.2-3.2.2.1]

(6) 最終 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

最終 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 2.7.6.18-16 及び表 2.7.6.18-17 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 群では認められなかった.

表 2.7.6.18-16 最終 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 (mITT)

Time Point Statistic	Placebo (N = 61)	S-297995 0.1 mg (N = 61)	S-297995 0.2 mg (N = 59)	S-297995 0.4 mg (N = 57)
Last 2 weeks of treatment period				
n [a]	61	61	59	57
Baseline mean (SD) [b]	0.28 (0.522)	0.33 (0.501)	0.50 (0.675)	0.24 (0.450)
Endpoint mean (SD) [c]	0.84 (1.377)	1.42 (1.575)	2.47 (2.512)	2.15 (2.193)
Mean change (SD)	0.56 (1.467)	1.09 (1.593)	1.97 (2.387)	1.91 (2.261)
LS mean change (SE) [d]	0.54 (0.249)	1.08 (0.249)	2.05 (0.256)	1.87 (0.259)
Treatment comparison vs. placebo				
Difference in LS mean change (SE) [d]		0.55 (0.352)	1.51 (0.359)	1.33 (0.358)
95% CI for difference [d]		(-0.15, 1.24)	(0.80, 2.22)	(0.62, 2.03)
p-value [d]		0.1211	**< 0.0001**	**0.0003**

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. Last 2 weeks of the treatment period is the period from 14 days before the last administration day of study drug to the final administration day of study drug.
d. Statistics are from an ANCOVA model with treatment group as a term and baseline value as a covariate. Fixed-sequence testing approach was used and an S-297995 dose group was compared with the placebo group sequentially in descending order of its dose.

ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LS = least squares; SD = standard deviation; SE = standard error.

[出典：添付資料 5.3.5.1-04，Table 11-20]

表 2.7.6.18-17 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 (mITT)

Time Point		Placebo N=61	S-297995 0.1 mg N=61	S-297995 0.2 mg N=59	S-297995 0.4 mg N=57
Baseline	Mean	0.28	0.33	0.50	0.24
	SD	0.522	0.501	0.675	0.450
	Min	0.0	0.0	0.0	0.0
	Median	0.00	0.00	0.00	0.00
	Max	2.3	1.8	2.7	2.5
Week 1	LS Mean (SE)	0.60 (0.278)	0.97 (0.278)	2.16 (0.285)	1.76 (0.288)
	vs. Placebo				
	- Difference of LS Mean (SE)		0.37 (0.393)	1.56 (0.399)	1.16 (0.400)
	- 95% CI for Difference		-0.41, 1.14	0.78, 2.35	0.37, 1.94
	- P-value		0.3511	**0.0001**	**0.0042**
Week 2	LS Mean (SE)	0.62 (0.271)	1.19 (0.270)	2.03 (0.278)	1.98 (0.281)
	vs. Placebo				
	- Difference of LS Mean (SE)		0.57 (0.383)	1.41 (0.389)	1.36 (0.389)
	- 95% CI for Difference		-0.19, 1.32	0.64, 2.18	0.59, 2.12
	- P-value		0.1392	**0.0004**	**0.0006**
Week 3	LS Mean (SE)	0.58 (0.262)	1.08 (0.261)	2.03 (0.268)	1.91 (0.270)
	vs. Placebo				
	- Difference of LS Mean (SE)		0.50 (0.370)	1.46 (0.377)	1.33 (0.376)
	- 95% CI for Difference		-0.22, 1.23	0.71, 2.20	0.59, 2.07
	- P-value		0.1738	**0.0001**	**0.0005**
Week 4	LS Mean (SE)	0.50 (0.307)	1.10 (0.307)	2.01 (0.313)	1.94 (0.315)
	vs. Placebo				
	- Difference of LS Mean (SE)		0.60 (0.434)	1.52 (0.440)	1.44 (0.439)
	- 95% CI for Difference		-0.25, 1.46	0.65, 2.38	0.57, 2.31
	- P-value		0.1674	**0.0007**	**0.0012**

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 5.3.5.1-04，Table 14.2-3.1.7，14.2-3.2.7]

(7) 最終 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

最終 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 2.7.6.18-18 及び表 2.7.6.18-19 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 群では認められなかった.

表 2.7.6.18-18 最終 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 (mITT)

Time Point Statistic	Placebo (N = 61)	S-297995 0.1 mg (N = 61)	S-297995 0.2 mg (N = 59)	S-297995 0.4 mg (N = 57)
Last 2 weeks of treatment period				
n [a]	61	61	59	57
Baseline mean (SD) [b]	0.25 (0.468)	0.33 (0.596)	0.44 (0.647)	0.33 (0.586)
Endpoint mean (SD) [c]	1.09 (1.467)	1.87 (2.318)	3.36 (4.206)	3.54 (3.513)
Mean change (SD)	0.84 (1.556)	1.54 (2.232)	2.92 (4.071)	3.21 (3.474)
LS mean change (SE) [d]	0.85 (0.384)	1.54 (0.383)	2.92 (0.391)	3.21 (0.396)
Treatment comparison vs. placebo				
Difference in LS mean change (SE) [d]		0.69 (0.542)	2.07 (0.549)	2.36 (0.551)
95% CI for difference [d]		(-0.37, 1.76)	(0.99, 3.15)	(1.28, 3.45)
p-value [d]		0.2022	**0.0002**	**< 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. Last 2 weeks of the treatment period is the period from 14 days before the last administration day of study drug to the final administration day of study drug.
d. Statistics are from an ANCOVA model with treatment group as a term and baseline value as a covariate. Fixed-sequence testing approach was used and an S-297995 dose group was compared with the placebo group sequentially in descending order of its dose.

ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LS = least squares; SD = standard deviation; SE = standard error.

[出典：添付資料 5.3.5.1-04，Table 11-21]

表 2.7.6.18-19 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 (mITT)

Time Point		Placebo N=61	S-297995 0.1 mg N=61	S-297995 0.2 mg N=59	S-297995 0.4 mg N=57
Baseline	Mean	0.25	0.33	0.44	0.33
	SD	0.468	0.596	0.647	0.586
	Min	0.0	0.0	0.0	0.0
	Median	0.00	0.00	0.00	0.00
	Max	2.0	2.9	2.2	2.3
Week 1	LS Mean (SE)	0.97 (0.443)	1.42 (0.442)	3.23 (0.451)	3.46 (0.457)
	vs. Placebo				
	- Difference of LS Mean (SE)		0.44 (0.626)	2.26 (0.633)	2.48 (0.636)
	- 95% CI for Difference		-0.79, 1.68	1.01, 3.51	1.23, 3.74
	- P-value		0.4777	**0.0004**	**0.0001**
Week 2	LS Mean (SE)	0.97 (0.382)	1.43 (0.382)	2.54 (0.390)	3.27 (0.394)
	vs. Placebo				
	- Difference of LS Mean (SE)		0.47 (0.540)	1.57 (0.547)	2.30 (0.549)
	- 95% CI for Difference		-0.60, 1.53	0.49, 2.65	1.22, 3.39
	- P-value		0.3893	**0.0045**	**<.0001**
Week 3	LS Mean (SE)	0.94 (0.371)	1.70 (0.369)	2.67 (0.377)	3.06 (0.381)
	vs. Placebo				
	- Difference of LS Mean (SE)		0.76 (0.524)	1.72 (0.531)	2.12 (0.532)
	- 95% CI for Difference		-0.27, 1.80	0.68, 2.77	1.07, 3.17
	- P-value		0.1468	**0.0014**	**<.0001**
Week 4	LS Mean (SE)	0.61 (0.359)	1.39 (0.358)	2.82 (0.365)	2.84 (0.368)
	vs. Placebo				
	- Difference of LS Mean (SE)		0.78 (0.507)	2.22 (0.514)	2.23 (0.514)
	- 95% CI for Difference		-0.22, 1.78	1.20, 3.23	1.22, 3.24
	- P-value		0.1267	**<.0001**	**<.0001**

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 5.3.5.1-04，Table 14.2-3.1.8，14.2-3.2.8]

(8) 最終 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

最終 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 2.7.6.18-20 及び表 2.7.6.18-21 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 3 を除き認められなかった．

表 2.7.6.18-20 最終 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 (mITT)

Time Point Statistic	Placebo (N = 61)	S-297995 0.1 mg (N = 61)	S-297995 0.2 mg (N = 59)	S-297995 0.4 mg (N = 57)
Last 2 weeks of treatment period				
n [a]	61	61	59	57
Baseline mean (SD) [b]	1.19 (0.695)	1.44 (0.751)	1.45 (0.888)	1.09 (0.858)
Endpoint mean (SD) [c]	2.10 (1.632)	2.85 (1.713)	3.51 (1.940)	3.56 (2.012)
Mean change (SD)	0.91 (1.576)	1.42 (1.452)	2.06 (2.046)	2.47 (1.877)
LS mean change (SE) [d]	0.88 (0.223)	1.46 (0.223)	2.10 (0.227)	2.42 (0.232)
Treatment comparison vs. placebo				
Difference in LS mean change (SE) [d]		0.58 (0.317)	1.22 (0.320)	1.54 (0.320)
95% CI for difference [d]		(-0.05, 1.20)	(0.59, 1.85)	(0.90, 2.17)
p-value [d]		0.0698	**0.0002**	**< 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. Last 2 weeks of the treatment period is the period from 14 days before the last administration day of study drug to the final administration day of study drug.
d. Statistics are from an ANCOVA model with treatment group as a term and baseline value as a covariate. Fixed-sequence testing approach was used and an S-297995 dose group was compared with the placebo group sequentially in descending order of its dose.

ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LS = least squares; SD = standard deviation; SE = standard error.

[出典：添付資料 5.3.5.1-04，Table 11-14]

表 2.7.6.18-21 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 (mITT)

Time Point		Placebo N=61	S-297995 0.1 mg N=61	S-297995 0.2 mg N=59	S-297995 0.4 mg N=57
Baseline	Mean	1.19	1.44	1.45	1.09
	SD	0.695	0.751	0.888	0.858
	Min	0.0	0.0	0.0	0.0
	Median	1.08	1.50	1.50	1.08
	Max	2.7	3.0	3.0	3.5
Week 1	LS Mean (SE)	1.12 (0.250)	1.62 (0.251)	2.35 (0.255)	2.38 (0.260)
	vs. Placebo				
	- Difference of LS Mean (SE)		0.50 (0.355)	1.23 (0.358)	1.26 (0.360)
	- 95% CI for Difference		-0.20, 1.20	0.53, 1.94	0.55, 1.97
	- P-value		0.1624	**0.0007**	**0.0006**
Week 2	LS Mean (SE)	1.03 (0.240)	1.56 (0.240)	2.03 (0.245)	2.45 (0.250)
	vs. Placebo				
	- Difference of LS Mean (SE)		0.53 (0.341)	1.00 (0.344)	1.43 (0.345)
	- 95% CI for Difference		-0.14, 1.20	0.32, 1.68	0.75, 2.11
	- P-value		0.1211	**0.0039**	**<.0001**

Time Point		Placebo N=61	S-297995 0.1 mg N=61	S-297995 0.2 mg N=59	S-297995 0.4 mg N=57
Week 3	LS Mean (SE)	0.89 (0.233)	1.57 (0.232)	2.07 (0.237)	2.37 (0.240)
	vs. Placebo				
	- Difference of LS Mean (SE)		0.68 (0.330)	1.17 (0.333)	1.48 (0.334)
	- 95% CI for Difference		0.03, 1.33	0.52, 1.83	0.83, 2.14
	- P-value		**0.0411**	**0.0005**	**<.0001**
Week 4	LS Mean (SE)	0.75 (0.274)	1.27 (0.274)	2.20 (0.278)	2.52 (0.281)
	vs. Placebo				
	- Difference of LS Mean (SE)		0.53 (0.388)	1.45 (0.391)	1.77 (0.391)
	- 95% CI for Difference		-0.24, 1.29	0.68, 2.22	1.00, 2.54
	- P-value		0.1767	**0.0003**	**<.0001**

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 5.3.5.1-04，Table 14.2-3.1.5，14.2-3.2.5]

(9) 最終 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

最終 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 2.7.6.18-22 及び表 2.7.6.18-23 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 群では認められなかった．

表 2.7.6.18-22 最終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 (mITT)

Time Point Statistic	Placebo (N = 61)	S-297995 0.1 mg (N = 61)	S-297995 0.2 mg (N = 59)	S-297995 0.4 mg (N = 57)
Last 2 weeks of treatment period				
n [a]	61	61	59	57
Baseline mean (SD) [b]	0.37 (0.489)	0.48 (0.673)	0.51 (0.680)	0.37 (0.608)
Endpoint mean (SD) [c]	1.20 (1.405)	1.73 (1.655)	2.44 (2.083)	2.39 (1.867)
Mean change (SD)	0.84 (1.434)	1.25 (1.537)	1.93 (1.890)	2.02 (1.765)
LS mean change (SE) [d]	0.83 (0.214)	1.25 (0.213)	1.93 (0.217)	2.02 (0.221)
Treatment comparison vs. placebo				
Difference in LS mean change (SE) [d]		0.42 (0.302)	1.10 (0.305)	1.19 (0.307)
95% CI for difference [d]		(-0.17, 1.02)	(0.49, 1.70)	(0.58, 1.79)
p-value [d]		0.1648	**0.0004**	**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. Last 2 weeks of the treatment period is the period from 14 days before the last administration day of study drug to the final administration day of study drug.
d. Statistics are from an ANCOVA model with treatment group as a term and baseline value as a covariate. Fixed-sequence testing approach was used and an S-297995 dose group was compared with the placebo group sequentially in descending order of its dose.

ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LS = least squares; SD = standard deviation; SE = standard error.

[出典：添付資料 5.3.5.1-04，Table 11-15]

表 2.7.6.18-23 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 (mITT)

Time Point		Placebo N=61	S-297995 0.1 mg N=61	S-297995 0.2 mg N=59	S-297995 0.4 mg N=57
Baseline	Mean	0.37	0.48	0.51	0.37
	SD	0.489	0.673	0.680	0.608
	Min	0.0	0.0	0.0	0.0
	Median	0.00	0.00	0.00	0.00
	Max	1.5	2.3	2.0	2.3
Week 1	LS Mean (SE)	0.65 (0.234)	1.17 (0.234)	1.74 (0.238)	2.14 (0.242)
	vs. Placebo				
	- Difference of LS Mean (SE)		0.53 (0.331)	1.09 (0.334)	1.50 (0.337)
	- 95% CI for Difference		-0.13, 1.18	0.43, 1.75	0.83, 2.16
	- P-value		0.1128	**0.0012**	**<.0001**
Week 2	LS Mean (SE)	0.90 (0.226)	1.18 (0.226)	1.65 (0.230)	1.93 (0.234)
	vs. Placebo				
	- Difference of LS Mean (SE)		0.28 (0.319)	0.75 (0.322)	1.04 (0.324)
	- 95% CI for Difference		-0.35, 0.91	0.12, 1.39	0.40, 1.67
	- P-value		0.3801	**0.0208**	**0.0016**
Week 3	LS Mean (SE)	0.86 (0.224)	1.26 (0.223)	1.71 (0.228)	1.98 (0.230)
	vs. Placebo				
	- Difference of LS Mean (SE)		0.40 (0.317)	0.85 (0.320)	1.12 (0.321)
	- 95% CI for Difference		-0.22, 1.02	0.22, 1.49	0.49, 1.76
	- P-value		0.2081	**0.0082**	**0.0006**
Week 4	LS Mean (SE)	0.71 (0.256)	1.31 (0.256)	2.17 (0.260)	2.10 (0.262)
	vs. Placebo				
	- Difference of LS Mean (SE)		0.61 (0.362)	1.46 (0.365)	1.40 (0.366)
	- 95% CI for Difference		-0.11, 1.32	0.74, 2.18	0.68, 2.12
	- P-value		0.0947	**<.0001**	**0.0002**

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 5.3.5.1-04，Table 14.2-3.1.6，14.2-3.2.6]

(10) 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 までの時間を群間で比較した結果を表 2.7.6.18-24 に，CSBM までの時間を表 2.7.6.18-25 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．

表 2.7.6.18-24 初回投与後最初の SBM までの時間 (mITT)

	Placebo (N = 61)	S-297995 0.1 mg (N = 61)	S-297995 0.2 mg (N = 59)	S-297995 0.4 mg (N = 57)
Subjects with event n (%)	53 (86.9)	59 (96.7)	54 (91.5)	53 (93.0)
Subjects censored n (%)	8 (13.1)	2 (3.3)	5 (8.5)	4 (7.0)
Median [a]	49.57	28.15	11.08	21.33
95% CI for median [a]	(34.70, 71.25)	(15.75, 45.02)	(4.15, 25.25)	(4.67, 26.92)
p-value (vs. placebo) [b]		**0.0118**	**< 0.0001**	**0.0004**

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

[出典：添付資料 5.3.5.1-04，Table 11-16]

表 2.7.6.18-25 初回投与後最初の CSBM までの時間 (mITT)

	Placebo (N = 61)	S-297995 0.1 mg (N = 61)	S-297995 0.2 mg (N = 59)	S-297995 0.4 mg (N = 57)
Subjects with event n (%)	43 (70.5)	50 (82.0)	49 (83.1)	49 (86.0)
Subjects censored n (%)	18 (29.5)	11 (18.0)	10 (16.9)	8 (14.0)
Median [a]	223.92	82.50	44.83	32.93
95% CI for median [a]	(101.25, 350.40)	(49.30, 140.40)	(25.58, 107.17)	(18.00, 55.08)
p-value (vs. placebo) [b]		**0.0079**	**0.0011**	**< 0.0001**

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

[出典：M5.3.5.1-04，Table 11-17]

(11) 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 発現率を群間で比較した結果をそれぞれ表 2.7.6.18-26 及び表 2.7.6.18-27 に示す．プラセボ群と比較して，いずれの時点でも 0.2 mg 及び 0.4 mg 群で有意差が認められたが，0.1 mg 群では初回投与後 12 時間を除き有意差は認められなかった．

表 2.7.6.18-26 初回投与後の各時点 (4，8，12，24 時間) での SBM 発現率 (mITT)

Time Point Statistic	Placebo (N = 61)	S-297995 0.1 mg (N = 61)	S-297995 0.2 mg (N = 59)	S-297995 0.4 mg (N = 57)
Up to 4 hours				
Proportion %	8.2	18.0	35.6	31.6
(number of subjects with SBM/number in mITT Population)	(5/61)	(11/61)	(21/59)	(18/57)
Treatment comparison vs. placebo				
Difference in proportion %		9.8	27.4	23.4
95% CI for difference		(-2.0, 21.7)	(13.4, 41.4)	(9.5, 37.3)
p-value [a]		0.1076	**0.0003**	**0.0014**
Up to 8 hours				
Proportion %	16.4	29.5	47.5	42.1
(number of subjects with SBM/number in mITT Population)	(10/61)	(18/61)	(28/59)	(24/57)
Treatment comparison vs. placebo				
Difference in proportion %		13.1	31.1	25.7
95% CI for difference		(-1.6, 27.9)	(15.3, 46.8)	(9.9, 41.5)
p-value [a]		0.0850	**0.0003**	**0.0021**
Up to 12 hours				
Proportion %	18.0	34.4	50.8	43.9
(number of subjects with SBM/number in mITT Population)	(11/61)	(21/61)	(30/59)	(25/57)
Treatment comparison vs. placebo				
Difference in proportion %		16.4	32.8	25.8
95% CI for difference		(1.1, 31.7)	(16.8, 48.8)	(9.7, 41.9)
p-value [a]		**0.0396**	**0.0002**	**0.0023**
Up to 24 hours				
Proportion %	27.9	44.3	59.3	59.6
(number of subjects with SBM/number in mITT Population)	(17/61)	(27/61)	(35/59)	(34/57)
Treatment comparison vs. placebo				
Difference in proportion %		16.4	31.5	31.8
95% CI for difference		(-0.4, 33.2)	(14.6, 48.3)	(14.8, 48.8)
p-value [a]		0.0594	**0.0005**	**0.0005**

Proportion = Proportion of SBM responders.
a. p-values are from chi-square test.
CI = confidence interval; mITT = Modified Intention-to-Treat; SBM = spontaneous bowel movement.

[出典：添付資料 5.3.5.1-04，Table 11-18]

表 2.7.6.18-27 初回投与後の各時点 (4，8，12，24 時間) での CSBM 発現率 (mITT)

Time Point			Placebo N=61	S-297995 0.1 mg N=61	S-297995 0.2 mg N=59	S-297995 0.4 mg N=57
Up to 4 hours	Proportion		1.6% (1/61)	11.5% (7/61)	18.6% (11/59)	12.3% (7/57)
	Comparison with placebo	Difference of Proportion		9.8%	17.0%	10.6%
		95% CI for Difference		(1.2%, 18.4%)	(6.6%, 27.4%)	(1.5%, 19.7%)
		P-value		0.0282	0.0019	0.0216
Up to 8 hours	Proportion		6.6% (4/61)	16.4% (10/61)	20.3% (12/59)	24.6% (14/57)
	Comparison with placebo	Difference of Proportion		9.8%	13.8%	18.0%
		95% CI for Difference		(-1.3%, 21.0%)	(1.8%, 25.8%)	(5.2%, 30.8%)
		P-value		0.0883	0.0264	0.0066
Up to 12 hours	Proportion		6.6% (4/61)	21.3% (13/61)	23.7% (14/59)	33.3% (19/57)
	Comparison with placebo	Difference of Proportion		14.8%	17.2%	26.8%
		95% CI for Difference		(2.7%, 26.8%)	(4.7%, 29.7%)	(13.1%, 40.5%)
		P-value		0.0186	0.0084	0.0002
Up to 24 hours	Proportion		14.8% (9/61)	27.9% (17/61)	30.5% (18/59)	43.9% (25/57)
	Comparison with placebo	Difference of Proportion		13.1%	15.8%	29.1%
		95% CI for Difference		(-1.2%, 27.5%)	(1.0%, 30.5%)	(13.4%, 44.8%)
		P-value		0.0769	0.0388	0.0005

Note: Proportion = Proportion of CSBM Responders
P-values are from chi-square test.

[出典：添付資料 5.3.5.1-04，Table 14.2-2.6]

(12) 最終 2 週間での 1 週間あたりのレスキュー緩下薬の使用回数のベースラインからの変化量

最終 2 週間での 1 週間あたりのレスキュー緩下薬の使用回数のベースラインからの変化量を群間で比較した結果を表 2.7.6.18-28 に示す. プラセボ群と比較して 0.4 mg 群で有意差が認められたが，0.1 mg 群及び 0.2 mg 群では認められなかった.

表 2.7.6.18-28 最終 2 週間での 1 週間あたりのレスキュー緩下薬の使用回数のベースラインからの変化量 (mITT)

Time Point Statistic	Placebo (N = 61)	S-297995 0.1 mg (N = 61)	S-297995 0.2 mg (N = 59)	S-297995 0.4 mg (N = 57)
Last 2 weeks of treatment period				
n [a]	61	61	59	57
Baseline mean (SD) [b]	1.88 (3.364)	1.39 (2.179)	2.81 (5.821)	2.99 (5.302)
Endpoint mean (SD) [c]	2.82 (7.751)	0.92 (2.172)	2.95 (8.144)	1.74 (5.045)
Mean change (SD)	0.94 (6.068)	-0.47 (1.691)	0.15 (7.211)	-1.24 (2.847)
p-value [d] vs. placebo		0.3689	0.1355	**0.0272**

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. Last 2 weeks of the treatment period is the period from 14 days before the last administration day of study drug to the final administration day of study drug.
d. p-values were from the Wilcoxon rank sum test.
SD = standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.5.1-04，Table 11-22]

(13) 最終 2 週間及び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

最終 2 週間及び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 2.7.6.18-29 及び表 2.7.6.18-30 に示す．0.4 mg の一部を除き，プラセボと各用量群との間に有意差は認められなかった．

表 2.7.6.18-29 最終 2 週間及び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 (mITT)

Time Point / Statistic	Placebo (N = 61)	S-297995 0.1 mg (N = 61)	S-297995 0.2 mg (N = 59)	S-297995 0.4 mg (N = 57)
Week 1				
n [a]	61	61	59	57
Week 1 mean (SD)	1.81 (1.014)	1.65 (0.915)	1.38 (1.056)	1.41 (0.861)
Mean change (SD) from baseline	-0.20 (0.592)	-0.30 (0.621)	-0.34 (0.760)	-0.48 (0.692)
p-value (vs. placebo) [b]		0.3595	0.2753	**0.0196**
Week 2				
n [a]	61	61	59	56
Week 2 mean (SD)	1.64 (1.187)	1.50 (0.895)	1.32 (1.014)	1.21 (0.933)
Mean change (SD) from baseline	-0.36 (0.654)	-0.45 (0.812)	-0.40 (0.839)	-0.68 (0.745)
p-value (vs. placebo) [b]		0.5212	0.7892	**0.0173**
Week 3				
n [a]	61	61	59	57
Week 3 mean (SD)	1.67 (1.115)	1.55 (0.981)	1.28 (1.023)	1.33 (0.984)
Mean change (SD) from baseline	-0.33 (0.666)	-0.40 (0.874)	-0.44 (0.933)	-0.57 (0.818)
p-value (vs. placebo) [b]		0.6495	0.4698	0.0897
Week 4				
n [a]	61	61	59	57
Week 4 mean (SD)	1.60 (1.107)	1.44 (0.899)	1.25 (0.963)	1.27 (1.003)
Mean change (SD) from baseline	-0.41 (0.652)	-0.51 (0.769)	-0.47 (0.903)	-0.63 (0.784)
p-value (vs. placebo) [b]		0.4344	0.6567	0.1003
Last 2 weeks of treatment period				
n [a]	60	61	58	57
Last 2 weeks mean (SD)	1.60 (1.128)	1.49 (0.886)	1.20 (0.903)	1.33 (0.948)
Mean change (SD) from baseline	-0.40 (0.689)	-0.46 (0.759)	-0.54 (0.719)	-0.57 (0.773)
p-value (vs. placebo) [b]		0.6466	0.2799	0.2126

a. n is the number of subjects with a value at both baseline and the specified time point.
b. p-values are from Welch's t-test.
SD = standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.5.1-04，Table 11-23]

表 2.7.6.18-30 最終 2 週間及び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 (mITT)

Time Point / Statistic	Placebo (N = 61)	S-297995 0.1 mg (N = 61)	S-297995 0.2 mg (N = 59)	S-297995 0.4 mg (N = 57)
Week 1				
n [a]	61	61	59	57
Week 1 mean (SD)	1.79 (1.030)	1.61 (0.938)	1.50 (1.082)	1.71 (1.031)
Mean change (SD) from baseline	-0.22 (0.652)	-0.35 (0.609)	-0.24 (0.755)	-0.23 (0.652)
p-value (vs. placebo) [b]		0.2446	0.8501	0.9097
Week 2				
n [a]	61	61	59	56
Week 2 mean (SD)	1.74 (1.164)	1.49 (0.873)	1.36 (1.025)	1.45 (1.001)
Mean change (SD) from baseline	-0.27 (0.705)	-0.48 (0.752)	-0.39 (0.825)	-0.49 (0.713)
p-value (vs. placebo) [b]		0.1222	0.4208	0.0975
Week 3				
n [a]	61	61	59	57
Week 3 mean (SD)	1.65 (1.178)	1.53 (0.988)	1.32 (1.048)	1.50 (1.057)
Mean change (SD) from baseline	-0.36 (0.741)	-0.43 (0.859)	-0.42 (0.884)	-0.45 (1.001)
p-value (vs. placebo) [b]		0.6336	0.6936	0.5919
Week 4				
n [a]	61	61	59	57
Week 4 mean (SD)	1.61 (1.094)	1.39 (0.961)	1.30 (1.018)	1.48 (1.110)
Mean change (SD) from baseline	-0.40 (0.684)	-0.58 (0.800)	-0.44 (0.836)	-0.46 (1.034)
p-value (vs. placebo) [b]		0.1944	0.7840	0.7031
Last 2 weeks of treatment period				
n [a]	60	61	58	57
Last 2 weeks mean (SD)	1.59 (1.149)	1.45 (0.937)	1.25 (0.950)	1.52 (1.060)
Mean change (SD) from baseline	-0.42 (0.730)	-0.51 (0.787)	-0.50 (0.703)	-0.42 (0.991)
p-value (vs. placebo) [b]		0.5029	0.5188	0.9826

a. n is the number of subjects with a value at both baseline and the specified time point.
b. p-values are from Welch's t-test.
SD = standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.5.1-04，Table 11-25]

(14) Subject Global Satisfaction スコア

Visit 6 又は中止時の Subject Global Satisfaction スコアの分布を群間で比較した結果を表 2.7.6.18-31 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 2.7.6.18-31 Visit 6 又は中止時の Subject Global Satisfaction スコア (mITT)

	Placebo (N = 61) n (%)	S-297995 0.1 mg (N = 61) n (%)	S-297995 0.2 mg (N = 59) n (%)	S-297995 0.4 mg (N = 57) n (%)
Markedly worsened	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
Moderately worsened	2 (3.4)	2 (3.4)	0 (0.0)	2 (3.8)
Slightly worsened	3 (5.2)	2 (3.4)	1 (1.8)	0 (0.0)
Unchanged	23 (39.7)	12 (20.7)	4 (7.0)	6 (11.3)
Slightly improved	12 (20.7)	18 (31.0)	17 (29.8)	8 (15.1)
Moderately improved	14 (24.1)	17 (29.3)	21 (36.8)	13 (24.5)
Markedly improved	3 (5.2)	7 (12.1)	14 (24.6)	23 (43.4)
Total	58 (100.0)	58 (100.0)	57 (100.0)	53 (100.0)
Missing	3	3	2	4
p-value (vs. placebo) [a]		**0.0290**	**< 0.0001**	**< 0.0001**

a. p-values are from Wilcoxon rank sum test.

[出典：添付資料 5.3.5.1-04，Table 11-27]

2.7.6.18.2.3 薬物動態

Naldemedine を 0.1～0.4 mg 反復投与した際の投与 1 日目及び 28 日目の，naldemedine 及び nor-naldemedine の薬物動態パラメータを表 2.7.6.18-32 に，naldemedine の平均血漿中濃度時間推移をそれぞれ図 2.7.6.18-1 及び図 2.7.6.18-2 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 2.7.6.18-33 に示す．

Naldemedine の C_{max} と $AUC_{0-\tau}$ 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．

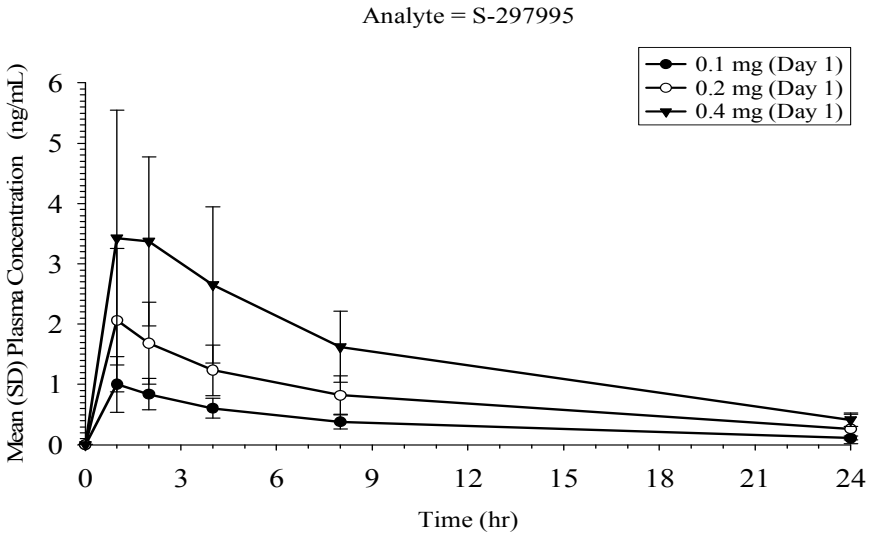
表 2.7.6.18-32 OIC を有する非がん性慢性疼痛患者での naldemedine 反復経口投与時の薬物動態パラメータ

	Day	S-297995 dose (mg/day)	N	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2,z}$ (hr)
S-297995	1	0.1	9	0.987 (41.1)	1.00 (0.97, 2.27)	8.491[a] (24.5)	8.38[a] (19.9)
	1	0.2	9	1.89 (48.2)	1.03 (0.97, 4.02)	15.95[b] (42.6)	8.47[c] (35.9)
	1	0.4	10	3.67 (41.3)	1.03 (0.95, 4.00)	30.58[c] (26.9)	8.04[d] (14.4)
	28	0.1	4	1.15 (25.8)	1.03 (1.00, 1.97)	9.677[e] (33.7)	8.64[e] (16.4)
	28	0.2	4	2.00 (22.7)	1.00 (1.00, 1.03)	16.94 (46.6)	7.11 (28.7)
	28	0.4	4	4.03 (32.3)	1.00 (1.00, 1.08)	31.72[e] (11.4)	10.8[e] (31.5)
Nor-S-297995	1	0.1	9	NC (NC)	NC (NC, NC)	NC (NC)	NC (NC)
	1	0.2	9	0.107 (7.8)	4.00[d] (2.00, 8.00)	0.5106[b] (55.5)	NC (NC)
	1	0.4	10	0.184 (30.9)	4.03[f] (2.00, 8.00)	2.950[c] (53.8)	NC (NC)
	28	0.1	4	0.111 (27.1)	2.02[e] (2.00, 4.00)	0.3522[e] (896.9)	NC (NC)
	28	0.2	4	0.148 (59.9)	4.00 (3.97, 8.03)	0.8158[g] (463.1)	NC (NC)
	28	0.4	4	0.218 (58.3)	3.00 (2.00, 4.00)	2.256[e] (140.0)	NC (NC)

Values listed as geometric mean (%CV geometric mean)
Values for T_{max} listed as median (minimum, maximum)
[a] n=6, [b] n=8, [c] n=7, [d] n=5, [e] n=3, [f] n=9, [g] n=4
$AUC_{0-\tau}$ = Area under the concentration-time curve from hour 0 to the time point of the last measurable concentration within the dose interval (τ = 24 hours); C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; NC = not calculable; $t_{1/2,z}$ = apparent terminal elimination half-life, where $t_{1/2,z} = (\ln 2)/\lambda_z$; T_{max} = time to maximum concentration.

[出典：添付資料 5.3.5.1-04，Table 11-28]

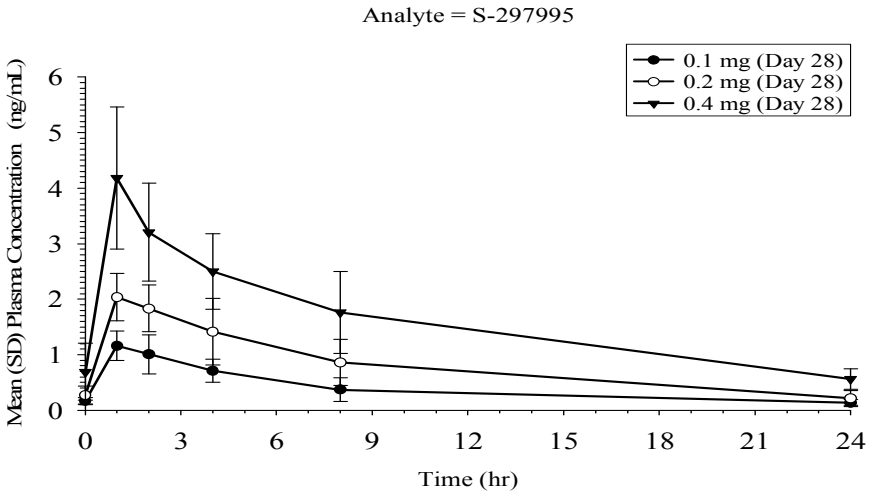
図 2.7.6.18-1 OIC を有する非がん性慢性疼痛患者での naldemedine 投与時の血漿中濃度推移 (1 日目，平均 ± SD)



SD = standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.5.1-04，Figure 11-3]

図 2.7.6.18-2 OIC を有する非がん性慢性疼痛患者での naldemedine の 28 日間反復経口投与時の血漿中濃度推移 (28 日目，平均 ± SD)



SD = standard deviation.

[出典：添付資料 5.3.5.1-04，Figure 11-4]

表 2.7.6.18-33 Naldemedine の C_{max} 及び AUC の用量比例性の検討結果

PK Parameter	Day	Equations of PK Parameters	95% Confidence Interval for Slope
C_{max}	1	$\ln(C_{max}) = 2.17 + 0.948 \times \ln(dose)$	(0.670, 1.23)
$AUC_{0-\tau}$	1	$\ln(AUC_{0-\tau}) = 4.26 + 0.925 \times \ln(dose)$	(0.661, 1.19)
C_{max}	28	$\ln(C_{max}) = 2.20 + 0.903 \times \ln(dose)$	(0.611, 1.19)
$AUC_{0-\tau}$	28	$\ln(AUC_{0-\tau}) = 4.23 + 0.856 \times \ln(dose)$	(0.418, 1.29)

$AUC_{0-\tau}$ = Area under the concentration-time curve from hour 0 to the time point of the last measurable concentration within the dose interval (τ = 24 hours); C_{max} = maximum observed concentration; PK = pharmacokinetic.

[出典：添付資料 5.3.5.1-04，Table 11-29]

2.7.6.18.2.4 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 2.7.6.18-34 に，naldemedine のいずれかの投与群あるいはプラセボ群で 3%以上に認められた有害事象を表 2.7.6.18-35 に，副作用を表 2.7.6.18-36 に示す.

Naldemedine 投与群全体で 89 例 (48.9%) の患者に有害事象が認められ，0.1 mg 群では 25 例 (41.0%)，0.2 mg 群では 30 例 (50.0%)，0.4 mg 群では 34 例 (55.7%) に認められた．プラセボ群では 31 例 (50.8%) に有害事象が認められた．Naldemedine 投与群全体で最も多く報告された有害事象は腹痛と下痢 (各 17 例，9.3%) で，続いて鼓腸，悪心及び尿路感染 (各 8 例，4.4%)，上腹部痛 (7 例，3.8%)，及び頭痛 (6 例，3.3%) であった．プラセボ群で多く認められた有害事象は関節痛と背部痛 (各 4 例，6.6%)，及び下痢 (3 例，4.9%) であった.

Naldemedine 投与群全体で 49 例 (26.9%) の患者に副作用が認められ，0.1 mg 群では 10 例 (16.4%)，0.2 mg 群では 15 例 (25.0%)，0.4 mg 群では 24 例 (39.3%) に認められた．プラセボ群では 10 例 (16.4%) に副作用が認められた．0.4 mg 群の副作用発現率は，プラセボ群と比較して有意に高かった．Naldemedine 投与群全体で多く認められた副作用は，腹痛 (16 例，8.8%)，下痢 (12 例，6.6%)，鼓腸及び悪心 (各 8 例，4.4%) であった．プラセボ群で多く認められた副作用は，下痢及び鼓腸 (各 2 例，3.3%) であった.

表 2.7.6.18-34 有害事象，副作用及び重篤な有害事象の概要

	Placebo (N = 61)	S-297995 0.1 mg (N = 61)	S-297995 0.2 mg (N = 60)	S-297995 0.4 mg (N = 61)	S-297995 Total (N = 182)
TEAEs					
Number of subjects: n (%)	31 (50.8)	25 (41.0)	30 (50.0)	34 (55.7)	89 (48.9)
Number of events	50	52	54	79	185
p-value (vs. placebo) [a]		0.3637	1.0000	0.7168	0.8825
Treatment-related adverse events [b]					
Number of subjects: n (%)	10 (16.4)	10 (16.4)	15 (25.0)	24 (39.3)	49 (26.9)
Number of events	11	14	28	47	89
p-value (vs. placebo) [a]		1.0000	0.2688	0.0081	0.1205
Serious TEAEs					
Number of subjects: n (%)	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	1 (1.6)	3 (1.6)
Number of events	0	2	0	1	3
p-value (vs. placebo) [a]		0.4959	1.0000	1.0000	0.5746

One subject was randomized more than once. In this case, both data records for that subject were handled as if it were for 2 separate subjects.

a. p-values are from Fisher's exact test.

b. Treatment-related adverse events were defined as TEAEs that were considered by the Investigator to be definitely, probably, or possibly related to study drug.

TEAE = treatment-emergent adverse event.

[出典：添付資料 5.3.5.1-04，Table 12-1]

表 2.7.6.18-35 プラセボ群又は naldemedine のいずれかの群で 3%以上に発現した有害事象

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	プラセボ (N=61)		Naldemedine 0.1 mg (N=61)		Naldemedine 0.2 mg (N=60)		Naldemedine 0.4 mg (N=61)		Naldemedine 合計 (N=182)	
	例数 n (%)	件数	例数 n (%)	件数	例数 n (%)	件数	例数 n (%)	件数	例数 n (%)	件数
有害事象発現例数 (%) 及び件数	31 (50.8)	50	25 (41.0)	52	30 (50.0)	54	34 (55.7)	79	89 (48.9)	185
胃腸障害	8 (13.1)	10	13 (21.3)	19	15 (25.0)	23	21 (34.4)	35	49 (26.9)	77
腹痛	1 (1.6)	1	3 (4.9)	3	5 (8.3)	5	9 (14.8)	11	17 (9.3)	19
下痢	3 (4.9)	3	3 (4.9)	3	3 (5.0)	4	11 (18.0)	12	17 (9.3)	19
鼓腸	2 (3.3)	2	3 (4.9)	3	3 (5.0)	3	2 (3.3)	2	8 (4.4)	8
悪心	1 (1.6)	1	1 (1.6)	1	4 (6.7)	4	3 (4.9)	3	8 (4.4)	8
上腹部痛	0 (0.0)	0	1 (1.6)	1	2 (3.3)	2	4 (6.6)	4	7 (3.8)	7
腹部膨満	1 (1.6)	1	2 (3.3)	2	2 (3.3)	2	0 (0.0)	0	4 (2.2)	4
嘔吐	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (3.3)	2	2 (1.1)	2
肛門直腸不快感	0 (0.0)	0	2 (3.3)	2	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (1.1)	2
下腹部痛	2 (3.3)	2	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
感染症及び寄生虫症	7 (11.5)	7	7 (11.5)	8	9 (15.0)	10	10 (16.4)	12	26 (14.3)	30
尿路感染	1 (1.6)	1	1 (1.6)	1	3 (5.0)	3	4 (6.6)	4	8 (4.4)	8
インフルエンザ	2 (3.3)	2	1 (1.6)	1	1 (1.7)	1	0 (0.0)	0	2 (1.1)	2
鼻咽頭炎	2 (3.3)	2	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (3.3)	2	2 (1.1)	2
筋骨格系及び結合組織障害	9 (14.8)	10	4 (6.6)	4	3 (5.0)	3	5 (8.2)	5	12 (6.6)	12
関節痛	4 (6.6)	4	1 (1.6)	1	1 (1.7)	1	1 (1.6)	1	3 (1.6)	3
背部痛	4 (6.6)	4	1 (1.6)	1	0 (0.0)	0	1 (1.6)	1	2 (1.1)	2
一般・全身障害及び投与部位の状態	2 (3.3)	2	6 (9.8)	7	0 (0.0)	0	3 (4.9)	4	9 (4.9)	11
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	0	2 (3.3)	2	0 (0.0)	0	1 (1.6)	1	3 (1.6)	3
疲労	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (3.3)	2	2 (1.1)	2
神経系障害	0 (0.0)	0	2 (3.3)	2	2 (3.3)	2	3 (4.9)	3	7 (3.8)	7
頭痛	0 (0.0)	0	1 (1.6)	1	2 (3.3)	2	3 (4.9)	3	6 (3.3)	6
呼吸器，胸郭及び縦隔障害	4 (6.6)	4	2 (3.3)	3	2 (3.3)	3	3 (4.9)	3	7 (3.8)	9

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	プラセボ (N=61)		Naldemedine 0.1 mg (N=61)		Naldemedine 0.2 mg (N=60)		Naldemedine 0.4 mg (N=61)		Naldemedine 合計 (N=182)	
	例数 n (%)	件数	例数 n (%)	件数	例数 n (%)	件数	例数 n (%)	件数	例数 n (%)	件数
呼吸困難	1 (1.6)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (3.3)	2	2 (1.1)	2
臨床検査	3 (4.9)	4	1 (1.6)	2	3 (5.0)	4	1 (1.6)	1	5 (2.7)	7
γ－GTP 増加	2 (3.3)	2	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
皮膚及び皮下組織障害	2 (3.3)	2	0 (0.0)	0	1 (1.7)	1	2 (3.3)	4	3 (1.6)	5
多汗症	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.7)	1	2 (3.3)	2	3 (1.6)	3
血管障害	1 (1.6)	1	0 (0.0)	0	2 (3.3)	2	0 (0.0)	0	2 (1.1)	2
ほてり	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (3.3)	2	0 (0.0)	0	2 (1.1)	2

1 例の患者が 2 つの群に割り付けられた．当該患者の両方のデータを 2 例の別の患者として集計した．

[出典：添付資料 5.3.5.1-04，Table 12-2]

表 2.7.6.18-36　副作用

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	プラセボ (N=61)		Naldemedine 0.1 mg (N=61)		Naldemedine 0.2 mg (N=60)		Naldemedine 0.4 mg (N=61)		Naldemedine Total (N=182)	
	例数 n (%)	件数	例数 n (%)	件数	例数 n (%)	件数	例数 n (%)	件数	例数 n (%)	件数
副作用現例数 (%) 及び件数	10 (16.4)	11	10 (16.4)	14	15 (25.0)	28	24 (39.3)	47	49 (26.9)	89
感染症及び寄生虫症	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	1	1 (0.5)	1
尿路感染	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	1	1 (0.5)	1
代謝及び栄養障害	0	0	0	0	0	0	2 (3.3)	2	2 (1.1)	2
脱水	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	1	1 (0.5)	1
2 型糖尿病	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	1	1 (0.5)	1
精神障害	0	0	0	0	3 (5.0)	3	0	0	3 (1.6)	3
不安	0	0	0	0	1 (1.7)	1	0	0	1 (0.5)	1
不眠症	0	0	0	0	1 (1.7)	1	0	0	1 (0.5)	1
早朝覚醒型不眠症	0	0	0	0	1 (1.7)	1	0	0	1 (0.5)	1
神経系障害	0	0	0	0	1 (1.7)	1	3 (4.9)	3	4 (2.2)	4
頭痛	0	0	0	0	1 (1.7)	1	3 (4.9)	3	4 (2.2)	4
眼障害	0	0	1 (1.6)	1	0	0	0	0	1 (0.5)	1
複視	0	0	1 (1.6)	1	0	0	0	0	1 (0.5)	1
血管障害	0	0	0	0	2 (3.3)	2	0	0	2 (1.1)	2
ほてり	0	0	0	0	2 (3.3)	2	0	0	2 (1.1)	2
呼吸器，胸郭及び縦隔障害	0	0	0	0	1 (1.7)	1	1 (1.6)	1	2 (1.1)	2
呼吸困難	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	1	1 (0.5)	1
鼻漏	0	0	0	0	1 (1.7)	1	0	0	1 (0.5)	1
胃腸障害	5 (8.2)	6	7 (11.5)	11	12 (20.0)	19	19 (31.1)	31	38 (20.9)	61
腹痛	1 (1.6)	1	2 (3.3)	2	5 (8.3)	5	9 (14.8)	11	16 (8.8)	18
下痢	2 (3.3)	2	1 (1.6)	1	2 (3.3)	2	9 (14.8)	10	12 (6.6)	13
鼓腸	2 (3.3)	2	3 (4.9)	3	3 (5.0)	3	2 (3.3)	2	8 (4.4)	8
悪心	0	0	1 (1.6)	1	4 (6.7)	4	3 (4.9)	3	8 (4.4)	8
上腹部痛	0	0	1 (1.6)	1	2 (3.3)	2	2 (3.3)	2	5 (2.7)	5
腹部膨満	1 (1.6)	1	2 (3.3)	2	2 (3.3)	2	0	0	4 (2.2)	4
嘔吐	0	0	0	0	0	0	2 (3.3)	2	2 (1.1)	2
腹部硬直	0	0	1 (1.6)	1	0	0	0	0	1 (0.5)	1
便秘	0	0	0	0	1 (1.7)	1	0	0	1 (0.5)	1
胃腸音異常	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	1	1 (0.5)	1
皮膚及び皮下組織障害	1 (1.6)	1	0	0	0	0	2 (3.3)	3	2 (1.1)	3
多汗症	0	0	0	0	0	0	2 (3.3)	2	2 (1.1)	2
寝汗	1 (1.6)	1	0	0	0	0	1 (1.6)	1	1 (0.5)	1
筋骨格系及び結合組織障害	1 (1.6)	1	0	0	0	0	2 (3.3)	2	2 (1.1)	2
背部痛	1 (1.6)	1	0	0	0	0	1 (1.6)	1	1 (0.5)	1
筋痙縮	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	1	1 (0.5)	1

腎及び尿路障害	1 (1.6)	1	0	0	0	0	1 (1.6)	1	1 (0.5)	1
頻尿	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	1	1 (0.5)	1
尿閉	1 (1.6)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害及び投与部位の状態	0	0	1 (1.6)	1	0	0	3 (4.9)	3	4 (2.2)	4
悪寒	0	0	1 (1.6)	1	0	0	1 (1.6)	1	2 (1.1)	2
疲労	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	1	1 (0.5)	1
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	1	1 (.05)	1
臨床検査	2 (3.3)	2	1 (1.6)	1	1 (1.7)	2	0	0	2 (1.1)	3
血中 CK 増加	0	0	0	0	1 (1.7)	1	0	0	1 (0.5)	1
血中ブドウ糖増加	0	0	1 (1.6)	1	0	0	0	0	1 (0.5)	1
心電図異常	0	0	0	0	1 (1.7)	1	0	0	1 (0.5)	1
尿中結晶陽性	1 (1.6)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
γ－GTP 増加	1 (1.6)	1	0	0	0	0	0	0	0	0

1 例の患者が 2 つの群に割り付けられた．当該患者の両方のデータを 2 例の別の患者として集計した．

[出典：添付資料 5.3.5.1-04，Table 12-3]

(2)　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡例は認められなかった．重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.18-37 に示す．3 例で重篤有害事象が認められ，2 例は 0.1 mg 群 (胸痛及び虫垂炎)，1 例は 0.4 mg 群 (左室機能不全) であった．胸痛は治験の中止に至った．これら重篤有害事象に治験薬との因果関係があると判断されたものはなかった．

表 2.7.6.18-37　重篤有害事象の一覧

Group	Subject ID	Sex / Age (years)/ Race	System Organ Class	Preferred Term (Reported Term)	Rel. Day of Onset [a]	Duration [b]	Severity / Serious?/ Relationship	Action Taken [a] / Concomitant [b] / Outcome
0.1 mg	019007	Male 56 White	一般・全身障害及び投与部位の状態	胸痛 (CHEST PAIN)	5	4	Moderate Yes Not related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
0.1 mg	043005	Female 48 White	感染症及び寄生虫症	虫垂炎 (WORSENING OF CHRONIC APPENDICITIS)	35	5	Severe Yes Not related	Not applicable Yes Recovering/resolving
0.4 mg	013008	Female 54 White	心臓障害	左室機能不全 (DECREASED LEFT VENTRICULAR FUNCTION)	1	2	Moderate Yes Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved

[a] Relative Day of Onset = (AE start date) - (Date of initial dose of study drug) + 1[days].
[b] Duration = (AE end date) - (AE start date) + 1[days].

[出典：添付資料 5.3.5.1-04，Listing 16.2.5-1，16.2.7-3]

(3)　中止に至った有害事象

治験の中止に至った有害事象を表 2.7.6.18-38 に示す. 治験の中止に至った有害事象は, 0.1 mg 群で 1 例 (胸痛)，0.2 mg 群で 4 例 (鼓腸，上腹部痛，下痢及び腹痛)，0.4 mg 群で 5 例 (下痢 3 例，呼吸困難 1 例，及び腹痛 2 件と下痢 2 件が認められた 1 例) であった．胸痛の 1 例を除き，治験の中止に至ったこれらの有害事象は治験薬との関連性があると判断された．

表 2.7.6.18-38 治験の中止に至った有害事象

Treatment Subject Number	Preferred Term	Related to Study Drug	Serious Adverse Event	Outcome
Placebo				
003004	背部痛	Possibly	No	Recovered/resolved
S-297995 0.1 mg				
019007	胸痛	Not related	Yes	Recovered/resolved
S-297995 0.2 mg				
016010	鼓腸	Possibly	No	Recovered/resolved
022014	上腹部痛	Probably	No	Recovered/resolved
057017	下痢	Definitely	No	Recovered/resolved
060005	腹痛	Definitely	No	Recovered/resolved
S-297995 0.4 mg				
013008	下痢	Definitely	No	Recovered/resolved
033002	下痢	Probably	No	Recovered/resolved
044011	下痢	Definitely	No	Recovering/resolving
057015	下痢	Definitely	No	Recovered/resolved
060018	腹痛	Definitely	No	Recovered/resolved
	下痢	Definitely	No	Recovered/resolved
	腹痛	Definitely	No	Recovered/resolved
	下痢	Definitely	No	Recovered/resolved

[出典：添付資料 5.3.5.1-04，Table 12-5]

(4) COWS スコア

各測定時点での COWS スコア平均値は，治験薬投与前後での変動は小さく，各群とも臨床的に意義のある差は認められなかった. Naldemedine 群の 4 例に mild withdrawal に該当する患者が，1 例に moderate withdrawal に該当する患者が認められた.

(5) NRS スコア

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

(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は小さく，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 21 例認められた (10 例が 0.1 mg 群，4 例が 0.2 mg 群，1 例が 0.4 mg 群，6 例がプラセボ群であった). 0.1 mg 群と 0.4 mg 群では血中プロラクチンの平均値はわずかに上昇したが，0.2 mg 群とプラセボ群ではわずかに低下した.

(8) バイタルサイン及び心電図

心電図パラメータは，変動の平均値は小さく，いずれの群でも臨床的に明らかな変化は認められなかった．治験中に心電図での QT が 500 ms を超える被験者は認められなかった．QT がベースラインから 30 ms 超 60 ms 以下の範囲で増加した被験者は 11 例であった．内訳はプラセボ群に 3 例 (4.9%)，0.1 mg 群に 3 例 (4.9%)，0.4 mg 群に 5 例 (8.2%) であった．QT がベースラインから 60 ms を超えて増加した被験者は認められなかった．QTcB がベースラインから 30 ms 超 60 ms 以下の範囲で増加した被験者は 17 例であった．内訳はプラセボ群に 4 例 (6.6%)，0.1 mg 群に 6 例 (9.8%)，0.2 mg 群に 2 例 (3.3%)，0.4 mg 群に 5 例 (8.2%) であった．QTcB がベースラインから 60 ms を超えて増加した被験者が 2 例認められ, 0.1 mg に 1 例 (1.6%), 0.4 mg に 1 例 (1.6%) であった．QTcF がベースラインから 30 ms 超 60 ms 以下の範囲で増加した被験者は 7 例であった．内訳は，プラセボ群に 1 例 (1.6%)，0.1 mg 群に 3 例 (4.9%)，0.4 mg 群に 3 例 (4.9%) であった．QTcF がベースラインから 60 ms を超えて増加した被験者は認められなかった．

バイタルサイン及び心電図パラメータに，臨床的に意義のある安全性上の所見あるいは傾向は認められなかった．

2.7.6.18.3 結論

オピオイド治療を受けている OIC を有する米国人非がん性慢性疼痛患者に対して，naldemedine を 1 日 1 回 28 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最終 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，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 (P = 0.0014, P = 0.0003)，0.1 mg 群では認められなかった．

副作用は 0.4 mg 群で高い傾向が認められ，プラセボ群では 10 例 (16.4%)，0.1 mg 群では 10 例 (16.4%)，0.2 mg 群では 15 例 (25.0%)，0.4 mg 群では 24 例 (39.3%) に認められた．3 例の重篤有害事象が認められたが，いずれも治験薬との因果関係は否定された．0.2 mg 及び 0.4 mg 群で治験の中止に至った事象の多くは胃腸障害によるものであった．COWS スコアでは，naldemedine 群の 4 例に mild withdrawal に該当する患者が，1 例に moderate withdrawal に該当する患者が認められたが，平均値の推移に臨床的に意義のある変化はみられず，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．また，NRS スコア及びオピオイド投与量にも各群間で臨床的に意義のある差はみられなかった．

Naldemedine の C_{max} と $AUC_{0-\tau}$ 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 の範囲で用量依存的に増大した．

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．

2.7.6.19 海外 第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象検証試験-1 (V9231)

[添付資料 5.3.5.1-05]

2.7.6.19.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.19-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.19-2 に示す.

表 2.7.6.19-1 試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	1314V9231
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) を有する非がん性慢性疼痛患者を対象として，naldemedine を 12 週間反復経口投与した際の有効性，安全性及び忍容性，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 18 歳以上 80 歳以下のオピオイド治療を受けている OIC を有する非がん性慢性疼痛患者 2. 選択基準 1) スクリーニング期間中の 14 日間の適格性確認期間の自発的排便 (SBM) が 4 回以下，かつ適格性確認期間の 1 週間あたりの SBM が 3 回以下の者. 2) 以下の排便時の症状のいずれか 1 つ以上が 25%以上の排便でみられる者：排便時のいきみ，残便感，兎糞状便又は硬便，直腸肛門の閉塞感/つまった感じ. 3) 治療期開始前 2 週間の患者日誌を 14 日中 11 日以上入力した者. 4) 慢性非がん疼痛に対して 3 ヵ月以上オピオイド治療を受けている者. 5) モルヒネ換算 30 mg/日以上のオピオイドによる治療を安定的に 1 ヵ月以上受けている者. 6) すべての緩下薬を中止できる者. 7) 男性は，無精子症か，スクリーニング時から最終投与 28 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することができる者. 8) 女性は，妊娠しておらず，授乳中でない者．また，閉経後又は不妊であるか，スクリーニング時から最終投与 28 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することができる者.
目標症例数	目標症例数：540 例 設定根拠：主要評価項目とした，SBM レスポンダー率 (「1 週間の SBM 回数が 3 回以上かつ SBM 回数のベースラインからの変化量が 1 以上」を満たした週が治療期 12 週間のうち 9 週間以上，かつ，最終 4 週間のうち 3 週間以上ある被験者の割合) をプラセボ群とピアソンのカイ二乗検定を用いて比較することを考慮して設定した．Naldemedine 群のレスポンダー率を 45%，プラセボ群のレスポンダー率を 30%と想定し，この差 15%を有意水準両側 0.05 の下，検出力 95%を確保するには 540 例 (各群 270 例) が ITT として必要と考えられた. 割付症例数：547 例 (naldemedine 群 274 例，プラセボ群 273 例) 有効性評価例数 (ITT)：545 例 (naldemedine 群 273 例，プラセボ群 272 例) 安全性評価例数：543 例 (naldemedine 群 271 例，プラセボ群 272 例)
使用薬剤	Naldemedine 0.2 mg 錠及びプラセボ錠
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を naldemedine 群又はプラセボ群に，スクリーニング期間中の 14 日間の適格性確認期間におけるオピオイドの平均投与量を割付因子 (モルヒネ換算で 30～100 mg/日又は 100 mg/日以上) として割付け，1 日 1 回 12 週間反復投与した．後観察期は 4 週間とした.
投与期間	12 週間
緩下薬の制限	定時緩下薬：スクリーニング開始時の便秘に対する治療はすべて中止させた. レスキュー緩下薬：72 時間以内に排便がみられない場合のみ，ビサコジルの単回投与を許

	容し，その後 24 時間以内に排便がみられない場合にはビサコジルの追加投与及び/又は生理食塩水浣腸を許容した.
オピオイドの制限	原則スクリーニング開始時のオピオイド治療を変更しないこととした.
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：SBM レスポンダーを「1 週間の SBM 回数が 3 回以上かつ SBM 回数のベースラインからの変化量が 1 以上」を満たした週 (レスポンダー週) が治療期 12 週間のうち 9 週間以上，かつ，最終 4 週間のうち 3 週間以上ある被験者と定義し，その割合とした. ・副次評価項目 1) 最終 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 2) Week 1 の 1 週間あたりの SBM 回数のベースラインからの変化量 3) 最終 2 週間での 1 週間あたりの CSBM 回数のベースラインからの変化量 4) 最終 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 ・探索的評価項目 1) CSBM レスポンダー率 2) 治療期のいずれか 6 週間，いずれか 9 週間，及び各月に SBM レスポンダーであった被験者の割合 3) 各観察週の 1 週間あたりの Bristol stool scale (BSS) 3 又は 4 の SBM 回数のベースラインからの変化量 4) 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 5) 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 6) 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 7) 初回投与後最初の SBM，CSBM までの時間 8) 初回投与後の各時点 (4，8，12，24，48 時間) での SBM 及び CSBM 発現率 9) 各観察週の 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 10) 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 11) 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 12) Visit 7 又は中止時の Subject Global Satisfaction スコアの分布 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 及び SOWS) 5) 疼痛強度評価 (NRS) 6) 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 主要な有効性解析対象集団は ITT とし，割付けられたすべての被験者とした. 主要評価項目と 4 つの副次評価項目については，全体の第一種の過誤率を 0.05 以下にコントロールするため, 固定順検定を用いて主要評価項目, 副次評価項目 1～4 の順に検定した. 主要評価項目とした SBM レスポンダー率は，オピオイド投与量の層で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて群間比較した．排便に関する評価が 4 日未満の週は評価不能週とし，ノンレスポンス週と扱った．評価可能週が 9 週未満の場合や，治療期 12 週間の最終 4 週間のうち 3 週間未満の場合はノンレスポンダーとして扱った．また，感度分析として mITT，PPS，4 種類の欠測値補完方法 (1. Observed Case：排便に関する評価が 4 日以上ある週を評価可能週とし，評価可能週のうち 9 週間以上がレスポンス週，かつ，評価可能週の最終 4 週間のうち 3 週間以上がレスポンス週である被験者をレスポンダーと

	する．2. Complete Case：排便に関する評価が 4 日未満である評価不能週が 1 週でもある被験者を除いて解析する．3. Worst Case : 排便に関する評価が実施されていない日がある週は評価不能週とし，ノンレスポンス週と扱う．4. Modified Worst Case : 排便に関する評価が実施されていない日は SBM 回数を 0 として扱う．ただし，排便に関する評価が 4 日未満の週は評価不能週とし，ノンレスポンス週と扱う．) を用いて解析した． 最終 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及び Week 1 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，オピオイド投与量の層を共変量とする ANCOVA モデルを用いて群間比較した． CSBM レスポンダー率，治療期最後の 2 週間/各月/治療期のいずれか 6 週間/治療期のいずれか 9 週間に SBM レスポンダーであった被験者の割合，及び初回投与後の各時点での SBM/CSBM 発現率は，主要評価項目と同様の方法を用いて群間比較した． 各観察週の 1 週間あたりの SBM/CSBM 回数及び SBM/CSBM 発現日数，レスキュー緩下薬の使用回数，並びに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，オピオイド投与量の層を共変量とする mixed effects model repeated-measure (MMRM) 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 Kaplan-Meier 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． 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は，MMRM を用いて群間比較した． Subject Global Satisfaction スコアの分布は 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 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．治験責任医師又はスポンサーは MACE の疑いがあると考えられた徴候又は有害事象を Cardiovascular Adjudication Committee に報告し，Cardiovascular Adjudication Committee により心血管系死亡，心筋梗塞，又は脳血管発作 (脳卒中) に分類されたものを MACE とした．MACE が発現した症例を算出した．
実施地域及び施設数	米国，オーストリア，チェコ共和国，ドイツ，スペイン，ポーランド，イギリス，計 68 医療機関
治験期間	2013 年 8 月～2015 年 1 月

表 2.7.6.19-2 観察・検査項目及び実施時期

Evaluation	Screening Period	Treatment Period						Follow-up Period		
	Visit 1; Up to -28 days prior to randomization (minimum 14 days)	Visit 2; Day 1	Visit 3; Week 1 (±3 days)	Visit 4; Week 2 (±3 days)	Visit 5; Week 4 (±3 days)	Visit 6; Week 8 (±3 days)	Visit 7; Week 12 (+3 days)	Visit 8; Week 16 (±7 days)	Early Termination Visit [t]	Unscheduled Visit [u]
Informed consent	X									
Inclusion/exclusion criteria	X	X								
Demographics	X									
Medical history	X	X								
Physical examination	X[a]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[a]	X[b]	X[a]	X[b]
Vital signs[c]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12-lead electrocardiogram[d]	X						X		X	
Hematology[e,f]	X	X			X	X	X	X	X	
Serum chemistry[e,g,k]	X	X			X	X	X	X	X	
Urinalysis[e,h]	X	X			X	X	X	X	X	
Urine drug screen[e,i]	X									
Pregnancy test[e,j] Serum or Urine	S	U					U	U	U	
Serum endocrine[k]	X	X					X	X	X	
HAV, HBsAg, HCV[e]	X									
Pharmacokinetics					X	X	X		X	
Randomization[l]		X								
Study drug dispensation		X			X	X				
Drug accountability			X	X	X	X	X		X	
Rescue laxative dispensation[m]	X	X	X	X	X	X				
eDiary training/compliance assessment	X	X	X	X	X	X	X			
BMCA eDiary completion[n]	X	X	X	X	X	X	X		X	X
Adverse event assessment	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CV assessment		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Conmed assessment	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Subject Global Satisfaction							X		X	
COWS[o]		X	X	X	X	X	X		X	
SOWS[p]		X	X	X	X	X	X		X	
PAC-SYM/PAC-QOL[q]		X		X	X		X		X	
11-Point NRS[r]		X	X	X	X	X	X		X	
Short Form 36 [s]		X					X		X	
Early Termination/Study Completion CRF							X		X	

a. Complete physical examination including weight (height at Screening only).
b. Symptom-focused examination to update findings from previous examination.
c. Recorded after subject had been sitting for at least 3 minutes.
d. Recorded after subject had been resting in a supine position for at least 5 minutes.
e. Screening laboratory assessments were repeated once if outside inclusion/exclusion criteria.
f. Hematology: hematocrit, hemoglobin, red blood cell count, platelet count, white blood cell count with differential. Prothrombin time/partial thromboplastin time/international normalized ratio samples were collected at Visit 2 (Day 1) and Visit 7 (Week 12) or Early Termination.
g. Serum chemistry: albumin, alkaline phosphatase, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, blood urea

nitrogen, bicarbonate, calcium, chloride, creatinine, gamma-glutamyl transferase, glucose, phosphorus, potassium, sodium, total bilirubin, total cholesterol, total protein, triglycerides, uric acid, and creatine kinase (isomers only if >10 × ULN at the Investigator's discretion).

h. Urinalysis: pH, specific gravity, color, bilirubin, glucose, ketones, nitrite, occult blood, protein, urobilinogen, and microscopic examination of sediment.
i. Urine Drug Screen: amphetamines, barbiturates, cocaine, marijuana, methamphetamine, methylenedioxymethamphetamine.
j. Pregnancy Test: Serum (Screening only) or urine (at other applicable visits) beta human chorionic gonadotropin (females of child-bearing potential only).
k. Serum endocrine: follicle-stimulating hormone at Screening (as needed) for post-menopausal women (defined as cessation of regular menstrual periods for at least 1 year if ≥50 years old or 2 years if <50 years old with follicle-stimulating hormone confirmation). Prolactin (all subjects) and Free and Total Testosterone (males only) at Visit 2 (Day 1), Visit 7 (Week 12), and Visit 8 (Week 16) or Early Termination.
l. Dispensed study drug for the Treatment Period at randomization.
m. Rescue laxatives dispensed at Screening Visit and as needed at subsequent visits.
n. BMCA performed by subject daily through Screening and Treatment Periods. Baseline was the 14-consecutive-day qualification period.
o. COWS performed at Visit 2 (Day 1) (at pre-dose and 60, 90,120 minutes post-dose [± 10 minutes]), Visit 3 (Week 1) to Visit 7 (Week 12) at any time during the visit.
p. SOWS performed at Visit 2 (Day 1) (at pre-dose and 1 hour post-dose [± 10 minutes]), between Visit 2 (Day 1) and Visit 4 (Week 2) daily (approximately 1 hour post-dose); Visit 4 (Week 2) to Visit 7 (Week 12) at any time during the visit. SOWS was collected via eDiary.
q. PAC-SYM/QOL performed at Visit 2 (Day 1) (at pre-dose [baseline value]), Visit 4 (Week 2), Visit 5 (Week 4), and Visit 7 (Week 12) at any time during the visit.
r. NRS performed at Visit 2 (Day 1) (at pre-dose [baseline value]) and Visit 3 (Week 1) to Visit 7 (Week 12) at any time during the visit.
s. Short Form 36 performed at Visit 2 (Day 1) (at pre-dose [baseline value]) and Visit 7 (Week 12) at any time during the visit.
t. Subjects that terminated early were to have a follow-up period visit (Visit 8) 4 weeks after their last dose of study drug.
u. Unscheduled visit assessments were at the discretion of the Investigator.

BMCA = Bowel Movement and Constipation Assessment; Conmed = concomitant medication; COWS = Clinical Opiate Withdrawal Scale; CRF = Case Report Form; CV = cardiovascular; eDiary = electronic diary; HAV = hepatitis A virus; HBsAg = hepatitis B surface antigen; HCV = hepatitis C virus; NRS = Numeric Rating Scale; PAC-SYM/PAC-QOL = Patient Assessment of Constipation-Symptom Questionnaire/Patient Assessment of Constipation-Quality of Life; SOWS = Subjective Opiate Withdrawal Scale; ULN = upper limit of normal.

[出典：添付資料 5.3.5.1-05，Table 9-2]

2.7.6.19.2 試験成績

2.7.6.19.2.1 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 2.7.6.19-3 に，解析対象集団を表 2.7.6.19-4 に示す.

計 547 例が無作為化され，274 例が naldemedine 群に，273 例がプラセボ群に割付けられた. Naldemedine 群 233 例 (85.0%) 及びプラセボ群 238 例 (87.2%) が治験を完了した.

主要な有効性解析対象集団とした ITT は, naldemedine 群 273 例, プラセボ群 272 例であった. 安全性解析対象集団は，naldemedine 群 271 例，プラセボ群 272 例であった.

表 2.7.6.19-3 被験者の内訳

	Naldemedine 0.2 mg N=274 n (%)	Placebo N=273 n (%)
Subjects Completed	233 (85.0)	238 (87.2)
Subjects Discontinued	41 (15.0)	35 (12.8)
Primary Reason for Discontinuation		
- Adverse Event	14 (5.1)	5 (1.8)
- Pregnancy	0	0
- Withdrawal by Subject	16 (5.8)	24 (8.8)
- Lost to Follow-up	7 (2.6)	5 (1.8)
- Protocol Violation	1 (0.4)	1 (0.4)
- Study Terminated by Sponsor	0	0
- Other	3 (1.1)	0

[出典：添付資料 5.3.5.1-05，Table 14.1-1.2]

表 2.7.6.19-4 解析対象集団

	Naldemedine 0.2 mg N=274 n (%)	Placebo N=273 n (%)
Subjects included in ITT	273 (99.6)	272 (99.6)
Subjects excluded from ITT	1 (0.4)	1 (0.4)
Reason for exclusion		
- Double enrollment at different sites per subject	1 (0.4)	1 (0.4)
Subjects included in Safety Population	271 (98.9)	272 (99.6)
Subjects excluded from Safety Population	3 (1.1)	1 (0.4)
Reason for exclusion		
- Double enrollment at different sites per subject	1 (0.4)	1 (0.4)
- No study drug administration during treatment period	2 (0.7)	0
Subjects included in mITT	241 (88.0)	254 (93.0)
Subjects excluded from mITT	33 (12.0)	19 (7.0)
Reason for exclusion		
- Double enrollment at different sites per subject	1 (0.4)	1 (0.4)
- No study drug administration during treatment period	2 (0.7)	0
- Did not complete the first 4 weeks of the study with at least 4 days per week of diary entries	32 (11.7)	18 (6.6)

[出典：添付資料 5.3.5.1-05，Table 14.1-3]

(2) 被験者特性

ITT の被験者背景を表 2.7.6.19-5 に, 前治療薬として使用されていたオピオイド及び緩下薬を表 2.7.6.19-6 に示す. ITT の 545 例のうち, 329 例 (60.4%) が女性, 436 例 (80.0%) が白人であった．平均年齢は 53.4 歳，平均体重は 89.91 kg，BMI は 31.32，SBM 回数は 1.31 回/週，オピオイドの使用量 (モルヒネ換算値) は 132.42 mg/日であった．前治療薬として使用されていたオピオイドは，Vicodin®が最も多かった．前治療薬としての緩下薬は naldemedine 群 240 例 (87.9%) 及びプラセボ群 240 例 (88.2%) に投与されていた．被験者背景に群間で意味のある差は認められなかった．

表 2.7.6.19-5 被験者背景 (ITT)

		Naldemedine 0.2 mg N=273	Placebo N=272	Total N=545
Age (years)	n	273	272	545
	Mean	53.3	53.4	53.4
	SD	10.44	11.03	10.73
	Min	19	26	19
	Median	53.0	53.0	53.0
	Max	79	78	79
Age Category (years), n (%)	<40	25 (9.2)	26 (9.6)	51 (9.4)
	>=40 to <65	209 (76.6)	199 (73.2)	408 (74.9)
	>=65	39 (14.3)	47 (17.3)	86 (15.8)
	>=75	6 (2.2)	8 (2.9)	14 (2.6)
Gender, n (%)	Male	112 (41.0)	104 (38.2)	216 (39.6)
	Female	161 (59.0)	168 (61.8)	329 (60.4)
Height (cm)	n	272	271	543
	Mean	168.80	169.27	169.03
	SD	9.998	10.150	10.067
	Min	149.9	142.0	142.0
	Median	167.60	170.00	168.00
	Max	193.0	198.1	198.1
Body Weight (kg)	n	272	272	544
	Mean	89.66	90.16	89.91
	SD	23.832	22.950	23.375
	Min	47.7	48.0	47.7
	Median	86.40	88.80	87.85
	Max	188.1	169.0	188.1
BMI (kg/m^2)	n	272	271	543
	Mean	31.35	31.30	31.32
	SD	7.373	6.772	7.073
	Min	18.7	16.7	16.7
	Median	30.35	30.30	30.30
	Max	57.1	63.8	63.8
BMI Category (kg/m^2), n (%)	<18.5	0	1 (0.4)	1 (0.2)
	>=18.5 to <25.0	55 (20.1)	54 (19.9)	109 (20.0)
	>=25.0 to <30.0	69 (25.3)	64 (23.5)	133 (24.4)
	>=30.0	148 (54.2)	152 (55.9)	300 (55.0)
	Missing	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Region, n (%)	North America	230 (84.2)	229 (84.2)	459 (84.2)
	Rest of the World	43 (15.8)	43 (15.8)	86 (15.8)

		Naldemedine 0.2 mg N=273	Placebo N=272	Total N=545
Race, n (%)	American Indian or Alaska Native	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
	Asian	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.6)
	Black or African American	53 (19.4)	48 (17.6)	101 (18.5)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.6)
	White	216 (79.1)	220 (80.9)	436 (80.0)
Ethnicity, n (%)	Hispanic or Latino	26 (9.5)	27 (9.9)	53 (9.7)
	Not Hispanic or Latino	247 (90.5)	245 (90.1)	492 (90.3)
SBM per Week at Baseline	n	273	272	545
	Mean	1.31	1.30	1.31
	SD	0.746	0.713	0.729
	Min	0.0	0.0	0.0
	Median	1.50	1.50	1.50
	Max	2.5	2.5	2.5
SBM per Week Category at Baseline, n (%)	<1	69 (25.3)	71 (26.1)	140 (25.7)
	>=1 to <2	116 (42.5)	111 (40.8)	227 (41.7)
	>=2 to <3	88 (32.2)	90 (33.1)	178 (32.7)
	>=3	0	0	0
Average Total Daily Dose of Opioid at Baseline (mg) [a]	n	273	272	545
	Mean	125.21	139.66	132.42
	SD	118.026	153.668	137.043
	Min	0.0	7.5	0.0
	Median	90.00	90.00	90.00
	Max	730.0	1080.0	1080.0
	Q1	40.00	40.00	40.00
	Q3	180.00	180.00	180.00
Average Total Daily Dose of Opioid Category at Baseline (mg), n (%)	<30	5 (1.8)	1 (0.4)	6 (1.1)
	>=30 to <=100	148 (54.2)	145 (53.3)	293 (53.8)
	>100 to <=200	68 (24.9)	72 (26.5)	140 (25.7)
	>200 to <=400	43 (15.8)	39 (14.3)	82 (15.0)
	>400	9 (3.3)	15 (5.5)	24 (4.4)
Stratification by Opioid Dose (mg), n (%) [a], [b]	30-100	155 (56.8)	153 (56.3)	308 (56.5)
	>100	118 (43.2)	119 (43.8)	237 (43.5)

a Dose of opioid was calculated using maintenance and breakthrough morphine equivalent dose.

b If any subjects were treated with <30 mg, the subjects were counted in '30-100'.

Q1 = first quartile; Q3 = third quartile.

[出典：添付資料 5.3.5.1-05，Table 10-2～Table 10-5]

表 2.7.6.19-6 前治療薬として使用されていたオピオイド及び緩下薬 (ITT)

Medication Category/ - Generic Name	Naldemedine 0.2 mg N=273 n (%)	Placebo N=272 n (%)
OPIOID ANALGESICS	273 (100.0)	272 (100.0)
- ASPIRIN W/OXYCODONE	1 (0.4)	1 (0.4)
- BUPRENORPHINE	1 (0.4)	1 (0.4)
- CODEINE	0	1 (0.4)
- CODEINE SULFATE	1 (0.4)	0
- COMBUNOX	0	1 (0.4)
- DIHYDROCODEINE	1 (0.4)	1 (0.4)
- DIHYDROCODEINE BITARTRATE	2 (0.7)	2 (0.7)
- FENTANYL	19 (7.0)	24 (8.8)
- FENTANYL CITRATE	1 (0.4)	0
- FIORINAL-C 1/4	1 (0.4)	0
- HYDROMORPHONE	7 (2.6)	10 (3.7)
- HYDROMORPHONE HYDROCHLORIDE	4 (1.5)	8 (2.9)
- LEVOMETHADONE HYDROCHLORIDE	4 (1.5)	0
- METHADONE	9 (3.3)	13 (4.8)
- METHADONE HYDROCHLORIDE	0	2 (0.7)
- MORPHINE	17 (6.2)	20 (7.4)
- MORPHINE HYDROCHLORIDE	2 (0.7)	1 (0.4)
- MORPHINE SULFATE	50 (18.3)	41 (15.1)
- MORPHINE SULFATE PENTAHYDRATE	1 (0.4)	2 (0.7)
- OXYCOCET	66 (24.2)	59 (21.7)
- OXYCODONE	57 (20.9)	60 (22.1)
- OXYCODONE HYDROCHLORIDE	48 (17.6)	43 (15.8)
- OXYMORPHONE	1 (0.4)	1 (0.4)
- OXYMORPHONE HYDROCHLORIDE	10 (3.7)	8 (2.9)
- PANADEINE CO	10 (3.7)	10 (3.7)
- PARAMOL-118	0	1 (0.4)
- SUFENTANIL	0	1 (0.4)
- TAPENTADOL	1 (0.4)	0
- TAPENTADOL HYDROCHLORIDE	4 (1.5)	3 (1.1)
- TRAMADOL	15 (5.5)	10 (3.7)
- TRAMADOL HYDROCHLORIDE	5 (1.8)	3 (1.1)
- ULTRACET	4 (1.5)	1 (0.4)
- VICODIN	80 (29.3)	72 (26.5)
- VICOPROFEN	0	2 (0.7)
Laxatives	240 (87.9)	240 (88.2)
BULK-FORMING LAXATIVES	8 (2.9)	6 (2.2)
- FIBRE, DIETARY	1 (0.4)	0
- METHYLCELLULOSE	0	1 (0.4)
- POLYCARBOPHIL CALCIUM	3 (1.1)	1 (0.4)
- PSYLLIUM HYDROPHILIC MUCILLOID	4 (1.5)	4 (1.5)
CONTACT LAXATIVES	233 (85.3)	227 (83.5)
- BISACODYL	233 (85.3)	227 (83.5)
- COLOXYL WITH SENNA	3 (1.1)	1 (0.4)
- DOCUSATE W/SENNA	1 (0.4)	0
- DOCUSATE W/SENNOSIDE A+B	1 (0.4)	0
- DORBANEX	0	1 (0.4)
- PHENOLPHTHALEIN	1 (0.4)	1 (0.4)
- SENNOSIDE A+B	12 (4.4)	10 (3.7)
- SENOKOT-S	1 (0.4)	2 (0.7)

Medication Category/ - Generic Name	Naldemedine 0.2 mg N=273 n (%)	Placebo N=272 n (%)
- SODIUM PICOSULFATE	1 (0.4)	3 (1.1)
ENEMAS	3 (1.1)	5 (1.8)
- EMTIX	0	1 (0.4)
- ENEMAS	0	1 (0.4)
- FLEET	2 (0.7)	0
- MICROKLIST	0	1 (0.4)
- SODIUM PHOSPHATE	0	1 (0.4)
- TRAVAD PHOSPHATE	1 (0.4)	1 (0.4)
OSMOTICALLY ACTING LAXATIVES	44 (16.1)	56 (20.6)
- ELECTROLYTES NOS W/MACROGOL 3350	1 (0.4)	0
- LACTULOSE	11 (4.0)	14 (5.1)
- MACROGOL	22 (8.1)	35 (12.9)
- MACROGOL 3350	3 (1.1)	2 (0.7)
- MAGNESIUM CARBONATE	1 (0.4)	0
- MAGNESIUM CITRATE	2 (0.7)	2 (0.7)
- MAGNESIUM HYDROXIDE	3 (1.1)	3 (1.1)
- MAGNESIUM OXIDE	1 (0.4)	0
- MAGNESIUM SULFATE	1 (0.4)	1 (0.4)
- MOVICOL	1 (0.4)	2 (0.7)
- POLYETHYL. GLYC. W/POTAS. CHLOR./SOD. BICARB.	0	1 (0.4)
- SUPREP BOWEL PREP	0	1 (0.4)
OTHER DRUGS FOR CONSTIPATION	8 (2.9)	6 (2.2)
- GLYCEROL	3 (1.1)	0
- LINACLOTIDE	2 (0.7)	1 (0.4)
- LUBIPROSTONE	3 (1.1)	4 (1.5)
- PRUCALOPRIDE SUCCINATE	0	1 (0.4)
PERIPHERAL OPIOID RECEPTOR ANTAGONISTS	2 (0.7)	0
- METHYLNALTREXONE BROMIDE	2 (0.7)	0
SOFTENERS, EMOLLIENTS	27 (9.9)	37 (13.6)
- DOCUSATE	9 (3.3)	14 (5.1)
- DOCUSATE SODIUM	18 (6.6)	22 (8.1)
- SOFTENERS, EMOLLIENTS	0	1 (0.4)

[出典：添付資料 5.3.5.1-05，Table 14.1-9.1.1，Table 14.1-9.1.2]

2.7.6.19.2.2 有効性

(1) 主要評価項目：SBM レスポンダー率

SBM レスポンダー率を表 2.7.6.19-7 に示す．SBM レスポンダー率は，0.2 mg 群で 47.6%，プラセボ群で 34.6%，群間差は 13.0%であり，0.2 mg 群で有意に高かった (P = 0.0020)．感度分析として実施した mITT 及び PPS での解析，並びに Observed Case，Complete Case，Worst Case，及び Modified Worst Case のいずれの欠測値補完方法を用いた解析でも，同様の結果が得られた．

表 2.7.6.19-7 SBM レスポンダー率 (ITT)

		Naldemedine 0.2 mg N=273	Placebo N=272
Responder	Total	47.6 % (130/273)	34.6 % (94/272)
	95% Confidence Interval (%) [a]	41.6, 53.7	28.9, 40.5
Comparison with Placebo	Difference of Proportion (SE) [b]	13.0 (4.19)	
	95% Confidence Interval for Difference	4.8, 21.3	
	P-value [c]	**0.0020**	

SBM responders were defined as having >=3 SBM /week (on average) with >=1 SBM/week (on average) increase over baseline for >=9 of 12 weeks and >=3 of the last 4 weeks. However, if a subject had less than 4 days of diary entries related to defecation for a week, that week was treated as a 'non-response' week.
[a] Clopper-Pearson method
[b] Difference of Proportion (SE) was calculated by using the estimator given by Koch et al.
[c] P-value was calculated by Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted by the opioid dose strata.

[出典：添付資料 5.3.5.1-05，Table 11-1]

また，主要評価項目をオピオイド投与量のベースライン値 (30 以上 100 mg/日以下，100 mg/日超)，年齢 (40 歳未満，40 以上 65 歳未満，65 歳以上，75 歳以上)，BMI (18.5 kg/m^2 未満，18.5 以上 25 kg/m^2 未満，25 以上 30 kg/m^2 未満，30 kg/m^2 以上)，性別，人種のサブグループで解析した結果を表 2.7.6.19-8 に示す. 40 歳未満のサブグループを除き, 全体と同じ傾向が認められた.

表 2.7.6.19-8 SBM レスポンダー率のサブグループ解析 (ITT)

		Naldemedine 0.2 mg N=273	Placebo N=272
Opioid Dose Strata (mg)	30-100	49.0 % (76/155)	35.9 % (55/153)
	>100	45.8 % (54/118)	32.8 % (39/119)
Age (years)	<40	36.0 % (9/25)	50.0 % (13/26)
	>=40 to <65	50.2 % (105/209)	33.7 % (67/199)
	>=65	41.0 % (16/39)	29.8 % (14/47)
	>=75	33.3 % (2/6)	25.0 % (2/8)
Gender	Male	55.4 % (62/112)	34.6 % (36/104)
	Female	42.2 % (68/161)	34.5 % (58/168)
BMI (kg/m^2)	<18.5	---	100.0 % (1/1)
	>=18.5 to <25.0	40.0 % (22/55)	31.5 % (17/54)
	>=25.0 to <30.0	53.6 % (37/69)	26.6 % (17/64)
	>=30.0	47.3 % (70/148)	38.8 % (59/152)
Race	AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	0.0 % (0/1)	0.0 % (0/1)
	ASIAN	50.0 % (1/2)	0.0 % (0/1)
	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	49.1 % (26/53)	41.7 % (20/48)
	NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	100.0 % (1/1)	50.0 % (1/2)
	WHITE	47.2 % (102/216)	33.2 % (73/220)

Dose of opioid was calculated using maintenance and breakthrough morphine equivalent dose. If any subjects were treated with <30 mg, the subjects were counted in '30-100'.

[出典：添付資料 5.3.5.1-05，Table 11-2，Table 11-3]

(2) 副次評価項目 1：最終 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

治療期終了前 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を群間で比較した結果を表 2.7.6.19-9 に示す．Naldemedine 群の変化量はプラセボ群と比較して有意に大きかった.

表 2.7.6.19-9 最終 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 (ITT)

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=273	Placebo N=272
Baseline	Mean (SD)	1.31 (0.746)	1.30 (0.713)
Last Two Weeks	Mean (SD)	4.77 (3.768)	3.44 (2.470)
- Parameter estimates	LS Mean (SE)	3.42 (0.193)	2.12 (0.192)
- Comparison with Placebo	Difference of LS Mean (SE)	1.30 (0.271)	
	95% CI for Difference	0.77, 1.83	
	P-value	**<.0001**	

The ANCOVA model has the terms for treatment group as a fixed effect and the opioid dose strata as a covariate.

[出典：添付資料 5.3.5.1-05, Table 11-4]

(3) 副次評価項目 2：Week 1 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

Week 1 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を群間で比較した結果を表 2.7.6.19-10 に示す．Naldemedine 群の変化量はプラセボ群と比較して有意に大きかった．

表 2.7.6.19-10 Week 1 の 1 週間あたりの SBM 回数のベースラインからの変化量 (ITT)

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=273	Placebo N=272
Baseline	Mean (SD)	1.31 (0.746)	1.30 (0.713)
Week 1	Mean (SD)	4.77 (3.889)	2.64 (2.045)
- Parameter estimates	LS Mean (SE)	3.48 (0.185)	1.36 (0.184)
- Comparison with Placebo	Difference of LS Mean (SE)	2.11 (0.260)	
	95% CI for Difference	1.60, 2.63	
	P-value	**<.0001**	

The ANCOVA model has the terms for treatment group as a fixed effect and the opioid dose strata as a covariate.

[出典：添付資料 5.3.5.1-05, Table 11-5]

(4) 副次評価項目 3：最終 2 週間での 1 週間あたりの CSBM 回数のベースラインからの変化量

治療期終了前 2 週間での 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表 2.7.6.19-11 に示す．Naldemedine 群の変化量はプラセボ群と比較して有意に大きかった．

表 2.7.6.19-11 最終 2 週間での 1 週間あたりの CSBM 回数のベースラインからの変化量 (ITT)

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=273	Placebo N=272
Baseline	Mean (SD)	0.40 (0.596)	0.38 (0.567)
Last Two Weeks	Mean (SD)	3.00 (3.374)	1.97 (2.146)
- Parameter estimates	LS Mean (SE)	2.58 (0.170)	1.57 (0.170)
- Comparison with Placebo	Difference of LS Mean (SE)	1.01 (0.240)	
	95% CI for Difference	0.54, 1.48	
	P-value	**<.0001**	

The ANCOVA model has the terms for treatment group as a fixed effect and the opioid dose strata as a covariate.

[出典：添付資料 5.3.5.1-05, Table 11-6]

(5) 副次評価項目 4：最終 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

最終 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を群

間で比較した結果を表 2.7.6.19-12 に示す．Naldemedine 群の変化量はプラセボ群と比較して有意に大きかった．

表 2.7.6.19-12 最終 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 (ITT)

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=273	Placebo N=272
Baseline	Mean (SD)	0.11 (0.313)	0.08 (0.304)
Last Two Weeks	Mean (SD)	1.57 (2.766)	0.82 (1.699)
- Parameter estimates	LS Mean (SE)	1.46 (0.141)	0.73 (0.140)
- Comparison with Placebo	Difference of LS Mean (SE)	0.73 (0.198)	
	95% CI for Difference	0.34, 1.12	
	P-value	**0.0003**	

The ANCOVA model has the terms for treatment group as a fixed effect and the opioid dose strata as a covariate.

[出典：添付資料 5.3.5.1-05，Table 11-7]

(6) CSBM レスポンダー率

CSBM レスポンダー率を表 2.7.6.19-13 に示す．Naldemedine 群のレスポンダー率はプラセボ群と比較して有意に高かった．

表 2.7.6.19-13 CSBM レスポンダー率 (ITT)

		Naldemedine 0.2 mg N=273	Placebo N=272
Responder	Total	24.9 % (68/273)	14.3 % (39/272)
	95% Confidence Interval (%) [a]	19.9, 30.5	10.4, 19.1
Comparison with Placebo	Difference of Proportion (SE) [b]	10.6 (3.38)	
	95% Confidence Interval for Difference	3.9, 17.2	
	P-value [c]	**0.0019**	

CSBM responders were defined as having >=3 CSBM/week (on average) with >=1 CSBM/week (on average) increase over baseline for >=9 of 12 weeks and >=3 of the last 4 weeks. However, if a subject had less than 4 days of diary entries related to defecation for a week, that week were treated as a ‘non-response’ week.

[a] Clopper-Pearson method

[b] Difference of Proportion (SE) was calculated by using the estimator given by Koch et al.

[c] P-value was calculated by Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted by the opioid dose strata.

[出典：添付資料 5.3.5.1-05，Table 14.2-3.1]

(7) 治療期のいずれか 6 週間，いずれか 9 週間，及び各月に SBM レスポンダーであった被験者の割合

治療期のいずれか 6 週間，いずれか 9 週間，及び各月に SBM レスポンダーであった被験者の割合をそれぞれ表 2.7.6.19-14，表 2.7.6.19-15 及び表 2.7.6.19-16 に示す．治療期のいずれか 9 週間，Month 1 及び Month 2 における naldemedine 群の SBM レスポンダーであった被験者の割合は，プラセボ群と比較して有意に高かった．

表 2.7.6.19-14 治療期のいずれか 6 週間に SBM レスポンダーであった被験者の割合 (ITT)

		Naldemedine 0.2 mg N=273	Placebo N=272
Responder	Total	63.4 % (173/273)	55.1 % (150/272)
	95% Confidence Interval (%) [a]	57.4, 69.1	49.0, 61.2
Comparison with Placebo	Difference of Proportion (SE) [b]	8.2 (4.21)	
	95% Confidence Interval for Difference	0.0, 16.5	
	P-value [c]	0.0515	

SBM responders were defined as having >=3 SBM/week (on average) with >=1 SBM/week (on average) increase over baseline for >=6 of 12 weeks. However, if a subject had less than 4 days of diary entries related to defecation for a week, that week were treated as a 'non-response' week.
[a] Clopper-Pearson method, [b] Difference of Proportion (SE) was calculated by using the estimator given by Koch et al.
[c] P-value was calculated by Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted by the opioid dose strata.

[出典：添付資料 5.3.5.1-05，Table 14.2-3.2]

表 2.7.6.19-15 治療期のいずれか 9 週間に SBM レスポンダーであった被験者の割合 (ITT)

		Naldemedine 0.2 mg N=273	Placebo N=272
Responder	Total	52.0 % (142/273)	35.7 % (97/272)
	95% Confidence Interval (%) [a]	45.9, 58.1	30.0, 41.7
Comparison with Placebo	Difference of Proportion (SE) [b]	16.3 (4.20)	
	95% Confidence Interval for Difference	8.1, 24.6	
	P-value [c]	**0.0001**	

SBM responders were defined as having >=3 SBM/week (on average) with >=1 SBM/week (on average) increase over baseline for >=9 of 12 weeks. However, if a subject had less than 4 days of diary entries related to defecation for a week, that week were treated as a 'non-response' week.
[a] Clopper-Pearson method, [b] Difference of Proportion (SE) was calculated by using the estimator given by Koch et al.
[c] P-value was calculated by Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted by the opioid dose strata.

[出典：添付資料 5.3.5.1-05，Table 14.2-3.3]

表 2.7.6.19-16 治療期の各月に SBM レスポンダーであった被験者の割合 (ITT)

Time point			Naldemedine 0.2 mg N=273	Placebo N=272
Month 1	Responder	Total	58.1 % (154/265)	40.7 % (110/270)
		95% Confidence Interval (%) [a]	51.9, 64.1	34.8, 46.9
	Comparison with Placebo	Difference of Proportion (SE) [b]	17.4 (4.27)	
		95% Confidence Interval for Difference	9.0, 25.7	
		P-value (Nominal) [c]	**<.0001**	
Month 2	Responder	Total	63.3 % (155/245)	46.5 % (119/256)
		95% Confidence Interval (%) [a]	56.9, 69.3	40.3, 52.8
	Comparison with Placebo	Difference of Proportion (SE) [b]	16.7 (4.39)	
		95% Confidence Interval for Difference	8.1, 25.4	
		P-value (Nominal) [c]	**0.0002**	
Month 3	Responder	Total	60.3 % (144/239)	53.1 % (130/245)
		95% Confidence Interval (%) [a]	53.7, 66.5	46.6, 59.4
	Comparison with Placebo	Difference of Proportion (SE) [b]	7.1 (4.50)	
		95% Confidence Interval for Difference	-1.7, 15.9	
		P-value (Nominal) [c]	0.1143	

SBM monthly responders were defined as having >=3 SBM/week (on average) with >=1 SBM/week (on average) increase over baseline for >=3 of 4 weeks in each month. However, if a subject had less than 4 days of diary entries for a week, that week was treated as a 'non-response' week.
[a] Clopper-Pearson method, [b] Difference of Proportion (SE) was calculated by using the estimator given by Koch et al.
[c] P-value was calculated by Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted by the opioid dose strata.

[出典：添付資料 5.3.5.1-05，Table 14.2-3.4]

(8) 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

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表 2.7.6.19-17 に示す．いずれの時点でも，naldemedine 群の変化量はプラセボ群と比較して有意に大きかった．

表 2.7.6.19-17 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 (ITT)

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=273	Placebo N=272
Baseline	Mean	0.35	0.40
	SD	0.555	0.566
	Min	0.0	0.0
	Median	0.00	0.00
	Max	2.3	2.5
Week 1	LS Mean (SE)	1.22 (0.100)	0.63 (0.100)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.59 (0.141)	
	- 95% CI for Difference	0.31, 0.87	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 2	LS Mean (SE)	1.51 (0.120)	0.72 (0.119)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.80 (0.168)	
	- 95% CI for Difference	0.47, 1.13	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 3	LS Mean (SE)	1.54 (0.124)	0.73 (0.122)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.81 (0.173)	
	- 95% CI for Difference	0.47, 1.15	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 4	LS Mean (SE)	1.58 (0.134)	0.88 (0.131)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.69 (0.187)	
	- 95% CI for Difference	0.33, 1.06	
	- P-value (Nominal)	**0.0002**	
Week 5	LS Mean (SE)	1.54 (0.131)	0.93 (0.129)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.61 (0.183)	
	- 95% CI for Difference	0.25, 0.97	
	- P-value (Nominal)	**0.0009**	
Week 6	LS Mean (SE)	1.55 (0.126)	0.90 (0.124)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.65 (0.176)	
	- 95% CI for Difference	0.30, 1.00	
	- P-value (Nominal)	**0.0002**	
Week 7	LS Mean (SE)	1.70 (0.139)	1.02 (0.137)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.68 (0.195)	
	- 95% CI for Difference	0.30, 1.06	
	- P-value (Nominal)	**0.0005**	
Week 8	LS Mean (SE)	1.72 (0.137)	0.97 (0.135)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.75 (0.192)	
	- 95% CI for Difference	0.37, 1.12	
	- P-value (Nominal)	**0.0001**	
Week 9	LS Mean (SE)	1.73 (0.149)	1.12 (0.146)
	vs. Placebo		

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=273	Placebo N=272
	- Difference of LS Mean (SE)	0.61 (0.208)	
	- 95% CI for Difference	0.20, 1.02	
	- P-value (Nominal)	**0.0035**	
Week 10	LS Mean (SE)	1.71 (0.146)	1.13 (0.144)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.59 (0.205)	
	- 95% CI for Difference	0.18, 0.99	
	- P-value (Nominal)	**0.0045**	
Week 11	LS Mean (SE)	1.77 (0.148)	1.05 (0.146)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.72 (0.207)	
	- 95% CI for Difference	0.31, 1.13	
	- P-value (Nominal)	**0.0005**	
Week 12	LS Mean (SE)	1.71 (0.148)	1.06 (0.145)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.65 (0.207)	
	- 95% CI for Difference	0.24, 1.06	
	- P-value (Nominal)	**0.0017**	

The MMRM model has the terms for treatment group, time, treatment-by-time as a fixed effect and the opioid dose strata as a covariate.

[出典：添付資料 5.3.5.1-05，Table 14.2-3.5.1.1，Table 14.2-3.5.1.2]

(9) 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

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表 2.7.6.19-18 に示す．いずれの時点でも，naldemedine 群の変化量はプラセボ群と比較して有意に大きかった．

表 2.7.6.19-18 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 (ITT)

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=273	Placebo N=272
Baseline	Mean	0.11	0.08
	SD	0.313	0.304
	Min	0.0	0.0
	Median	0.00	0.00
	Max	2.3	2.0
Week 1	LS Mean (SE)	1.47 (0.127)	0.32 (0.127)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	1.16 (0.179)	
	- 95% CI for Difference	0.80, 1.51	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 2	LS Mean (SE)	1.47 (0.123)	0.52 (0.122)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.95 (0.173)	
	- 95% CI for Difference	0.61, 1.29	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 3	LS Mean (SE)	1.40 (0.130)	0.60 (0.128)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.80 (0.182)	
	- 95% CI for Difference	0.44, 1.16	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 4	LS Mean (SE)	1.36 (0.135)	0.67 (0.133)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.69 (0.189)	

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=273	Placebo N=272
	- 95% CI for Difference	0.32, 1.06	
	- P-value (Nominal)	**0.0003**	
Week 5	LS Mean (SE)	1.37 (0.134)	0.60 (0.132)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.77 (0.188)	
	- 95% CI for Difference	0.41, 1.14	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 6	LS Mean (SE)	1.38 (0.144)	0.64 (0.141)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.73 (0.201)	
	- 95% CI for Difference	0.34, 1.13	
	- P-value (Nominal)	**0.0003**	
Week 7	LS Mean (SE)	1.36 (0.145)	0.73 (0.143)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.63 (0.204)	
	- 95% CI for Difference	0.23, 1.03	
	- P-value (Nominal)	**0.0020**	
Week 8	LS Mean (SE)	1.31 (0.140)	0.77 (0.138)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.54 (0.196)	
	- 95% CI for Difference	0.16, 0.93	
	- P-value (Nominal)	**0.0060**	
Week 9	LS Mean (SE)	1.35 (0.136)	0.79 (0.134)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.56 (0.190)	
	- 95% CI for Difference	0.18, 0.93	
	- P-value (Nominal)	**0.0035**	
Week 10	LS Mean (SE)	1.34 (0.140)	0.80 (0.138)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.53 (0.196)	
	- 95% CI for Difference	0.15, 0.92	
	- P-value (Nominal)	**0.0071**	
Week 11	LS Mean (SE)	1.36 (0.143)	0.73 (0.141)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.63 (0.200)	
	- 95% CI for Difference	0.23, 1.02	
	- P-value (Nominal)	**0.0018**	
Week 12	LS Mean (SE)	1.46 (0.158)	0.76 (0.155)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.70 (0.221)	
	- 95% CI for Difference	0.26, 1.13	
	- P-value (Nominal)	**0.0017**	

The MMRM model has the terms for treatment group, time, treatment-by-time as a fixed effect and the opioid dose strata as a covariate.

[出典：添付資料 5.3.5.1-05，Table 14.2-3.5.4.1，Table 14.2-3.5.4.2]

(10) 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それぞれ表 2.7.6.19-19 及び表 2.7.6.19-20 に示す．いずれの時点でも，naldemedine 群の SBM 及び CSBM 回数の変化量はプラセボ群と比較して有意に大きかった．

表 2.7.6.19-19 各観察週の 1 週間あたりの SBM 回数のベースラインからの変化量 (ITT)

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=273	Placebo N=272
Baseline	Mean	1.31	1.30
	SD	0.746	0.713
	Min	0.0	0.0
	Median	1.50	1.50
	Max	2.5	2.5
Week 1	LS Mean (SE)	3.47 (0.186)	1.34 (0.185)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	2.13 (0.261)	
	- 95% CI for Difference	1.62, 2.64	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 2	LS Mean (SE)	3.17 (0.193)	1.74 (0.192)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	1.43 (0.271)	
	- 95% CI for Difference	0.90, 1.97	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 3	LS Mean (SE)	3.19 (0.197)	1.88 (0.194)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	1.31 (0.276)	
	- 95% CI for Difference	0.77, 1.85	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 4	LS Mean (SE)	3.15 (0.192)	2.05 (0.189)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	1.09 (0.269)	
	- 95% CI for Difference	0.57, 1.62	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 5	LS Mean (SE)	3.22 (0.190)	1.98 (0.187)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	1.24 (0.266)	
	- 95% CI for Difference	0.72, 1.76	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 6	LS Mean (SE)	3.36 (0.197)	2.08 (0.193)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	1.27 (0.275)	
	- 95% CI for Difference	0.73, 1.81	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 7	LS Mean (SE)	3.30 (0.202)	2.08 (0.199)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	1.22 (0.283)	
	- 95% CI for Difference	0.67, 1.78	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 8	LS Mean (SE)	3.34 (0.195)	2.28 (0.192)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	1.07 (0.273)	
	- 95% CI for Difference	0.53, 1.60	
	- P-value (Nominal)	**0.0001**	
Week 9	LS Mean (SE)	3.26 (0.197)	2.19 (0.193)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	1.08 (0.275)	
	- 95% CI for Difference	0.54, 1.62	
	- P-value (Nominal)	**0.0001**	
Week 10	LS Mean (SE)	3.13 (0.201)	2.33 (0.198)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.80 (0.281)	
	- 95% CI for Difference	0.25, 1.35	
	- P-value (Nominal)	**0.0046**	
Week 11	LS Mean (SE)	3.34 (0.200)	2.23 (0.197)
	vs. Placebo		

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=273	Placebo N=272
	- Difference of LS Mean (SE)	1.10 (0.280)	
	- 95% CI for Difference	0.55, 1.65	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 12	LS Mean (SE)	3.43 (0.212)	2.22 (0.208)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	1.21 (0.296)	
	- 95% CI for Difference	0.63, 1.79	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	

The MMRM model has the terms for treatment group, time, treatment-by-time as a fixed effect and the opioid dose strata as a covariate.

[出典：添付資料 5.3.5.1-05，Table 14.2-3.5.2.1，Table 14.2-3.5.2.2]

表 2.7.6.19-20 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 (ITT)

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=273	Placebo N=272
Baseline	Mean	0.40	0.38
	SD	0.596	0.567
	Min	0.0	0.0
	Median	0.00	0.00
	Max	2.5	2.3
Week 1	LS Mean (SE)	2.16 (0.157)	0.88 (0.156)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	1.28 (0.220)	
	- 95% CI for Difference	0.85, 1.72	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 2	LS Mean (SE)	2.42 (0.158)	1.08 (0.156)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	1.34 (0.221)	
	- 95% CI for Difference	0.90, 1.77	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 3	LS Mean (SE)	2.42 (0.171)	1.28 (0.169)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	1.14 (0.240)	
	- 95% CI for Difference	0.67, 1.61	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 4	LS Mean (SE)	2.35 (0.163)	1.36 (0.160)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.98 (0.228)	
	- 95% CI for Difference	0.54, 1.43	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 5	LS Mean (SE)	2.32 (0.159)	1.36 (0.157)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.96 (0.223)	
	- 95% CI for Difference	0.52, 1.40	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 6	LS Mean (SE)	2.48 (0.172)	1.45 (0.169)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	1.03 (0.241)	
	- 95% CI for Difference	0.56, 1.51	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 7	LS Mean (SE)	2.55 (0.170)	1.50 (0.167)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	1.05 (0.238)	
	- 95% CI for Difference	0.58, 1.52	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 8	LS Mean (SE)	2.53 (0.175)	1.67 (0.172)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.86 (0.245)	

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=273	Placebo N=272
	- 95% CI for Difference	0.38, 1.34	
	- P-value (Nominal)	**0.0005**	
Week 9	LS Mean (SE)	2.47 (0.167)	1.42 (0.165)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	1.05 (0.234)	
	- 95% CI for Difference	0.59, 1.51	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 10	LS Mean (SE)	2.38 (0.167)	1.64 (0.165)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.75 (0.234)	
	- 95% CI for Difference	0.29, 1.21	
	- P-value (Nominal)	**0.0015**	
Week 11	LS Mean (SE)	2.51 (0.175)	1.61 (0.172)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.90 (0.245)	
	- 95% CI for Difference	0.42, 1.38	
	- P-value (Nominal)	**0.0003**	
Week 12	LS Mean (SE)	2.58 (0.178)	1.66 (0.176)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.92 (0.250)	
	- 95% CI for Difference	0.43, 1.41	
	- P-value (Nominal)	**0.0003**	

The MMRM model has the terms for treatment group, time, treatment-by-time as a fixed effect and the opioid dose strata as a covariate.

[出典：添付資料 5.3.5.1-05，Table 14.2-3.5.3.1，Table 14.2-3.5.3.2]

(11) 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

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それぞれ表 2.7.6.19-21 及び表 2.7.6.19-22 に示す．いずれの時点でも，naldemedine 群の SBM 及び CSBM 発現日数の変化量はプラセボ群と比較して有意に大きかった．

表 2.7.6.19-21 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 (ITT)

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=273	Placebo N=272
Baseline	Mean	1.26	1.23
	SD	0.727	0.673
	Min	0.0	0.0
	Median	1.50	1.27
	Max	2.5	2.5
Week 1	LS Mean (SE)	2.22 (0.110)	1.10 (0.110)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	1.12 (0.155)	
	- 95% CI for Difference	0.81, 1.42	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 2	LS Mean (SE)	2.27 (0.122)	1.28 (0.121)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.99 (0.171)	
	- 95% CI for Difference	0.65, 1.32	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 3	LS Mean (SE)	2.25 (0.122)	1.46 (0.120)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.80 (0.171)	

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=273	Placebo N=272
	- 95% CI for Difference	0.46, 1.13	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 4	LS Mean (SE)	2.30 (0.124)	1.56 (0.123)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.74 (0.174)	
	- 95% CI for Difference	0.40, 1.08	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 5	LS Mean (SE)	2.37 (0.131)	1.62 (0.128)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.74 (0.183)	
	- 95% CI for Difference	0.38, 1.10	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 6	LS Mean (SE)	2.40 (0.131)	1.67 (0.129)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.73 (0.183)	
	- 95% CI for Difference	0.37, 1.09	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 7	LS Mean (SE)	2.44 (0.133)	1.70 (0.131)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.75 (0.187)	
	- 95% CI for Difference	0.38, 1.12	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 8	LS Mean (SE)	2.55 (0.135)	1.78 (0.133)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.77 (0.189)	
	- 95% CI for Difference	0.40, 1.14	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 9	LS Mean (SE)	2.41 (0.134)	1.73 (0.132)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.68 (0.188)	
	- 95% CI for Difference	0.31, 1.05	
	- P-value (Nominal)	**0.0003**	
Week 10	LS Mean (SE)	2.32 (0.135)	1.93 (0.133)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.39 (0.189)	
	- 95% CI for Difference	0.01, 0.76	
	- P-value (Nominal)	**0.0419**	
Week 11	LS Mean (SE)	2.52 (0.136)	1.80 (0.134)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.72 (0.191)	
	- 95% CI for Difference	0.34, 1.09	
	- P-value (Nominal)	**0.0002**	
Week 12	LS Mean (SE)	2.41 (0.137)	1.83 (0.135)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.58 (0.192)	
	- 95% CI for Difference	0.20, 0.95	
	- P-value (Nominal)	**0.0028**	

The MMRM model has the terms for treatment group, time, treatment-by-time as a fixed effect and the opioid dose strata as a covariate.

[出典：添付資料 5.3.5.1-05，Table 14.2-3.5.6.1，Table 14.2-3.5.6.2]

表 2.7.6.19-22 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 (ITT)

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=273	Placebo N=272
Baseline	Mean	0.39	0.37
	SD	0.574	0.553
	Min	0.0	0.0
	Median	0.00	0.00
	Max	2.5	2.3
Week 1	LS Mean (SE)	1.66 (0.103)	0.76 (0.103)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.90 (0.145)	
	- 95% CI for Difference	0.61, 1.18	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 2	LS Mean (SE)	1.91 (0.114)	0.94 (0.113)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.97 (0.161)	
	- 95% CI for Difference	0.65, 1.28	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 3	LS Mean (SE)	1.93 (0.119)	1.07 (0.117)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.86 (0.166)	
	- 95% CI for Difference	0.54, 1.19	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 4	LS Mean (SE)	1.93 (0.124)	1.21 (0.122)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.72 (0.173)	
	- 95% CI for Difference	0.38, 1.06	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 5	LS Mean (SE)	1.88 (0.124)	1.22 (0.122)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.66 (0.173)	
	- 95% CI for Difference	0.32, 1.00	
	- P-value (Nominal)	**0.0001**	
Week 6	LS Mean (SE)	1.98 (0.129)	1.28 (0.127)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.69 (0.181)	
	- 95% CI for Difference	0.34, 1.05	
	- P-value (Nominal)	**0.0001**	
Week 7	LS Mean (SE)	2.09 (0.129)	1.34 (0.127)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.75 (0.180)	
	- 95% CI for Difference	0.39, 1.10	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 8	LS Mean (SE)	2.10 (0.136)	1.48 (0.134)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.62 (0.190)	
	- 95% CI for Difference	0.25, 0.99	
	- P-value (Nominal)	**0.0012**	
Week 9	LS Mean (SE)	2.05 (0.132)	1.26 (0.130)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.79 (0.185)	
	- 95% CI for Difference	0.43, 1.15	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 10	LS Mean (SE)	2.05 (0.138)	1.51 (0.136)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.54 (0.193)	
	- 95% CI for Difference	0.16, 0.92	
	- P-value (Nominal)	**0.0054**	
Week 11	LS Mean (SE)	2.08 (0.135)	1.42 (0.134)
	vs. Placebo		

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=273	Placebo N=272
	- Difference of LS Mean (SE)	0.66 (0.190)	
	- 95% CI for Difference	0.28, 1.03	
	- P-value (Nominal)	**0.0006**	
Week 12	LS Mean (SE)	2.07 (0.138)	1.55 (0.136)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.52 (0.193)	
	- 95% CI for Difference	0.14, 0.90	
	- P-value (Nominal)	**0.0078**	

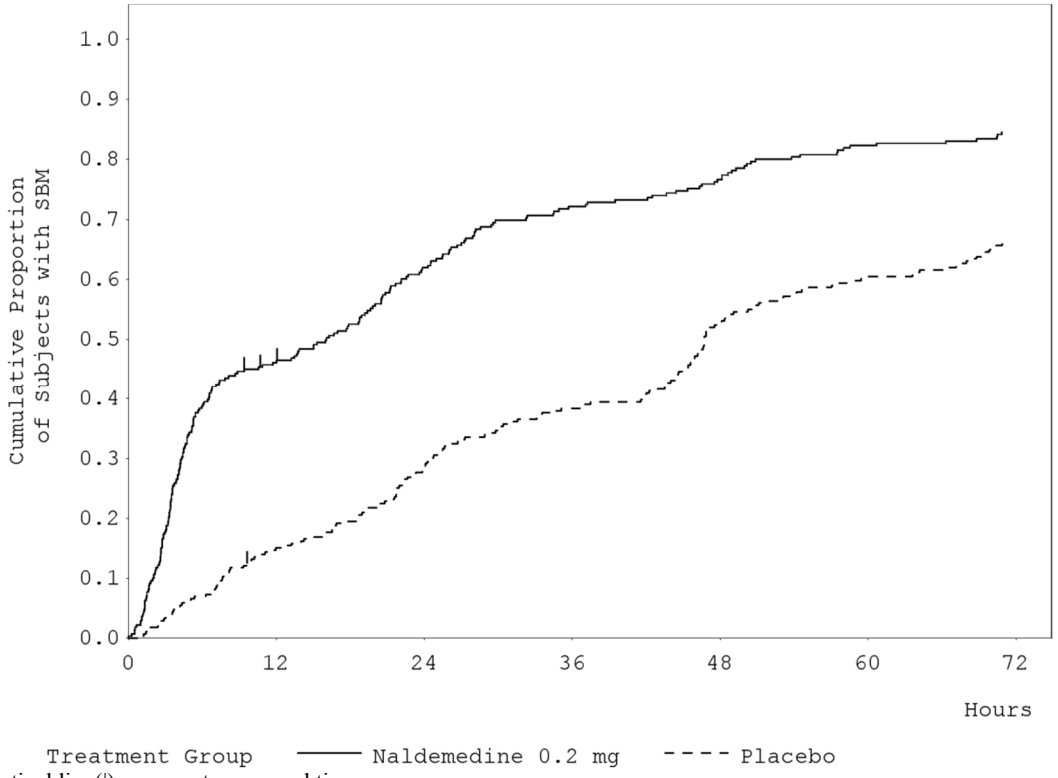
The MMRM model has the terms for treatment group, time, treatment-by-time as a fixed effect and the opioid dose strata as a covariate.

[出典：添付資料 5.3.5.1-05，Table 14.2-3.5.7.1，Table 14.2-3.5.7.2]

(12) 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 2.7.6.19-1 及び図 2.7.6.19-2 に，群間で比較した結果をそれぞれ表 2.7.6.19-23 及び表 2.7.6.19-24 に示す．Naldemedine 群の 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に短かった．

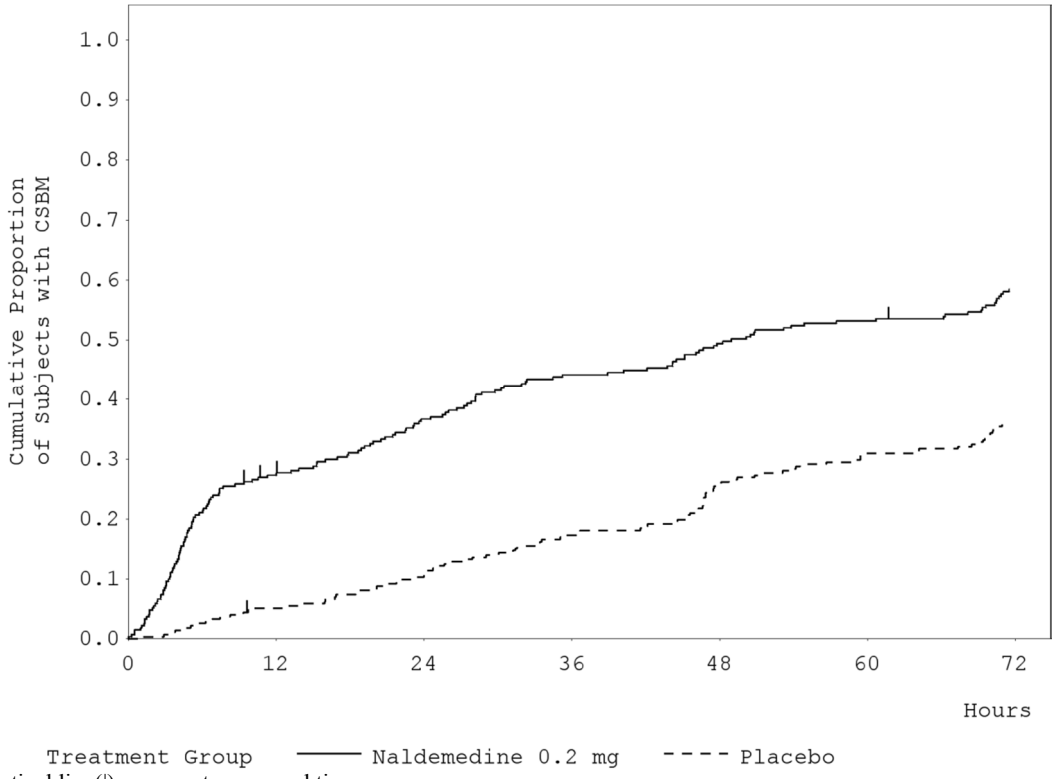
図 2.7.6.19-1 初回投与後最初の SBM までの Kaplan-Meier 曲線 (ITT)



The vertical line(|) represents censored time.

[出典：添付資料 5.3.5.1-05，Figure 11-2]

図 2.7.6.19-2 初回投与後最初の CSBM までの Kaplan-Meier 曲線 (ITT)



The vertical line(|) represents censored time.

[出典：添付資料 5.3.5.1-05，Figure 14.2-3.6.2]

表 2.7.6.19-23 初回投与後最初の SBM までの時間 (ITT)

	Naldemedine 0.2 mg N=273 *	Placebo N=272
Subjects with Event, n (%)	266 (98.2)	267 (98.2)
Subjects Censored, n (%)	5 (1.8)	5 (1.8)
Median (hrs)	16.07	46.73
95% CI for Median (hrs)	8.13, 20.02	44.47, 51.15
P-value (Nominal)	**<.0001**	

* 2 subjects did not receive any IMP and were excluded from this analysis.
Median and 95% CI for Median were based on Kaplan-Meier estimates of time to first event
P-value was calculated by the generalized Wilcoxon test

[出典：添付資料 5.3.5.1-05，Table 14.2-3.6.1]

表 2.7.6.19-24 初回投与後最初の CSBM までの時間 (ITT)

	Naldemedine 0.2 mg N=273 *	Placebo N=272
Subjects with Event, n (%)	245 (90.4)	240 (88.2)
Subjects Censored, n (%)	26 (9.6)	32 (11.8)
Median (hrs)	48.95	128.92
95% CI for Median (hrs)	35.23, 70.33	95.32, 163.93
P-value (Nominal)	**<.0001**	

* 2 subjects did not receive any IMP and were excluded from this analysis.
Median and 95% CI for Median were based on Kaplan-Meier estimates of time to first event
P-value was calculated by the generalized Wilcoxon test

[出典：M5.3.5.1-05，Table 14.2-3.6.2]

(13) 初回投与後の各時点 (4，8，12，24，48 時間) での SBM 及び CSBM 発現率

初回投与後の各時点 (4，8，12，24，48 時間) での SBM 及び CSBM 発現率を群間で比較した結果をそれぞれ表 2.7.6.19-25 及び表 2.7.6.19-26 に示す．いずれの時点でも，naldemedine 群の SBM 及び CSBM 発現率はプラセボ群と比較して有意に高かった．

表 2.7.6.19-25 初回投与後の各時点 (4，8，12，24，48 時間) での SBM 発現率 (ITT)

Time point			Naldemedine 0.2 mg N=273	Placebo N=272
Up to 4 Hours	Subjects with SBM	Total	27.1 % (74/273)	5.1 % (14/272)
		95% Confidence Interval (%) [a]	21.9, 32.8	2.8, 8.5
	Comparison with Placebo	Difference of Proportion (SE) [b]	22.0 (3.01)	
		95% Confidence Interval for Difference	16.1, 27.9	
		P-value (Nominal) [c]	**<.0001**	
Up to 8 Hours	Subjects with SBM	Total	43.2 % (118/273)	11.0 % (30/272)
		95% Confidence Interval (%) [a]	37.3, 49.3	7.6, 15.4
	Comparison with Placebo	Difference of Proportion (SE) [b]	32.2 (3.56)	
		95% Confidence Interval for Difference	25.2, 39.2	
		P-value (Nominal) [c]	**<.0001**	
Up to 12 Hours	Subjects with SBM	Total	45.8 % (125/273)	15.1 % (41/272)
		95% Confidence Interval (%) [a]	39.8, 51.9	11.0, 19.9
	Comparison with Placebo	Difference of Proportion (SE) [b]	30.8 (3.71)	
		95% Confidence Interval for Difference	23.5, 38.0	
		P-value (Nominal) [c]	**<.0001**	
Up to 24 Hours	Subjects with SBM	Total	61.2 % (167/273)	28.3 % (77/272)
		95% Confidence Interval (%) [a]	55.1, 67.0	23.0, 34.1
	Comparison with Placebo	Difference of Proportion (SE) [b]	32.9 (4.03)	
		95% Confidence Interval for Difference	25.0, 40.8	
		P-value (Nominal) [c]	**<.0001**	
Up to 48 Hours	Subjects with SBM	Total	75.5 % (206/273)	52.2 % (142/272)
		95% Confidence Interval (%) [a]	69.9, 80.4	46.1, 58.3
	Comparison with Placebo	Difference of Proportion (SE) [b]	23.2 (4.00)	
		95% Confidence Interval for Difference	15.4, 31.1	
		P-value (Nominal) [c]	**<.0001**	

[a] Clopper-Pearson method
[b] Difference of Proportion (SE) was calculated by using the estimator given by Koch et al.
[c] P-value was calculated by Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted by the opioid dose strata.

[出典：添付資料 5.3.5.1-05，Table 11-8]

表 2.7.6.19-26 初回投与後の各時点 (4，8，12，24，48 時間) での CSBM 発現率 (ITT)

Time point			Naldemedine 0.2 mg N=273	Placebo N=272
Up to 4 Hours	Subjects with CSBM	Total	13.2 % (36/273)	1.5 % (4/272)
		95% Confidence Interval (%) [a]	9.4, 17.8	0.4, 3.7
	Comparison with Placebo	Difference of Proportion (SE) [b]	11.7 (2.18)	
		95% Confidence Interval for Difference	7.4, 16.0	
		P-value (Nominal) [c]	**<.0001**	
Up to 8 Hours	Subjects with CSBM	Total	25.3 % (69/273)	3.7 % (10/272)
		95% Confidence Interval (%) [a]	20.2, 30.9	1.8, 6.7
	Comparison with Placebo	Difference of Proportion (SE) [b]	21.6 (2.87)	
		95% Confidence Interval for Difference	16.0, 27.2	
		P-value (Nominal) [c]	**<.0001**	
Up to 12 Hours	Subjects with CSBM	Total	27.1 % (74/273)	5.1 % (14/272)
		95% Confidence Interval (%) [a]	21.9, 32.8	2.8, 8.5
	Comparison with Placebo	Difference of Proportion (SE) [b]	22.0 (3.01)	
		95% Confidence Interval for Difference	16.1, 27.9	
		P-value (Nominal) [c]	**<.0001**	
Up to 24 Hours	Subjects with CSBM	Total	36.3 % (99/273)	10.7 % (29/272)
		95% Confidence Interval (%) [a]	30.6, 42.3	7.3, 15.0
	Comparison with Placebo	Difference of Proportion (SE) [b]	25.6 (3.47)	
		95% Confidence Interval for Difference	18.8, 32.4	
		P-value (Nominal) [c]	**<.0001**	
Up to 48 Hours	Subjects with CSBM	Total	48.7 % (133/273)	25.4 % (69/272)
		95% Confidence Interval (%) [a]	42.6, 54.8	20.3, 31.0
	Comparison with Placebo	Difference of Proportion (SE) [b]	23.4 (4.03)	
		95% Confidence Interval for Difference	15.5, 31.2	
		P-value (Nominal) [c]	**<.0001**	

[a] Clopper-Pearson method
[b] Difference of Proportion (SE) was calculated by using the estimator given by Koch et al.
[c] P-value was calculated by Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted by the opioid dose strata.

[出典：添付資料 5.3.5.1-05，Table 11-9]

(14) 各観察週の 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

各観察週の 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群間で比較した結果を表 2.7.6.19-27 に示す．有意差が認められた時点は少なかったものの，naldemedine 群のレスキュー緩下薬の 1 週間あたりの使用回数はプラセボ群と比較して少なく推移した．

表 2.7.6.19-27 各観察週の 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 (ITT)

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=273	Placebo N=272
Baseline	Mean	2.03	1.96
	SD	2.259	2.031
	Min	0.0	0.0
	Median	1.50	1.50
	Max	14.0	12.6
Week 1	LS Mean (SE)	-0.92 (0.140)	-0.70 (0.138)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.21 (0.196)	
	- 95% CI for Difference	-0.60, 0.17	
	- P-value (Nominal)	0.2784	
Week 2	LS Mean (SE)	-1.02 (0.147)	-0.52 (0.144)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.51 (0.206)	
	- 95% CI for Difference	-0.91, -0.10	
	- P-value (Nominal)	**0.0142**	
Week 3	LS Mean (SE)	-1.07 (0.139)	-0.74 (0.137)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.33 (0.195)	
	- 95% CI for Difference	-0.71, 0.05	
	- P-value (Nominal)	0.0928	
Week 4	LS Mean (SE)	-1.13 (0.133)	-0.89 (0.131)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.24 (0.186)	
	- 95% CI for Difference	-0.60, 0.13	
	- P-value (Nominal)	0.2013	
Week 5	LS Mean (SE)	-1.13 (0.142)	-0.99 (0.139)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.14 (0.198)	
	- 95% CI for Difference	-0.53, 0.25	
	- P-value (Nominal)	0.4856	
Week 6	LS Mean (SE)	-1.10 (0.145)	-0.87 (0.141)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.23 (0.202)	
	- 95% CI for Difference	-0.62, 0.17	
	- P-value (Nominal)	0.2587	
Week 7	LS Mean (SE)	-1.27 (0.136)	-0.90 (0.134)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.37 (0.190)	
	- 95% CI for Difference	-0.75, 0.00	
	- P-value (Nominal)	**0.0500**	
Week 8	LS Mean (SE)	-1.28 (0.127)	-1.05 (0.125)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.23 (0.177)	
	- 95% CI for Difference	-0.58, 0.12	
	- P-value (Nominal)	0.1910	
Week 9	LS Mean (SE)	-1.26 (0.142)	-0.96 (0.139)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.29 (0.198)	
	- 95% CI for Difference	-0.68, 0.09	
	- P-value (Nominal)	0.1376	
Week 10	LS Mean (SE)	-1.20 (0.138)	-1.09 (0.136)

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=273	Placebo N=272
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.11 (0.194)	
	- 95% CI for Difference	-0.49, 0.27	
	- P-value (Nominal)	0.5668	
Week 11	LS Mean (SE)	-1.41 (0.132)	-1.06 (0.130)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.35 (0.185)	
	- 95% CI for Difference	-0.71, 0.02	
	- P-value (Nominal)	0.0616	
Week 12	LS Mean (SE)	-1.33 (0.136)	-1.13 (0.134)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.20 (0.190)	
	- 95% CI for Difference	-0.58, 0.17	
	- P-value (Nominal)	0.2879	

The MMRM model has the terms for treatment group, time, treatment-by-time as a fixed effect and the opioid dose strata as a covariate.

[出典：添付資料 5.3.5.1-05，Table 14.2-3.9.1.1，Table 14.2-3.9.1.2]

(15) 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 2.7.6.19-28 及び表 2.7.6.19-29 に示す．Naldemedine 群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プラセボ群と比較して低く推移したものの，大きな差はみられなかった．

表 2.7.6.19-28 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 (ITT)

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=273	Placebo N=272
Baseline	Mean	1.91	1.89
	SD	0.792	0.781
	Min	0.0	0.0
	Median	1.93	1.96
	Max	4.0	4.0
Week 1	LS Mean (SE)	-0.47 (0.043)	-0.36 (0.042)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.11 (0.060)	
	- 95% CI for Difference	-0.23, 0.01	
	- P-value (Nominal)	0.0682	
Week 2	LS Mean (SE)	-0.70 (0.049)	-0.53 (0.048)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.18 (0.069)	
	- 95% CI for Difference	-0.31, -0.04	
	- P-value (Nominal)	**0.0114**	
Week 3	LS Mean (SE)	-0.72 (0.054)	-0.48 (0.052)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.24 (0.075)	
	- 95% CI for Difference	-0.38, -0.09	
	- P-value (Nominal)	**0.0016**	
Week 4	LS Mean (SE)	-0.64 (0.056)	-0.54 (0.055)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.10 (0.078)	

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=273	Placebo N=272
	- 95% CI for Difference	-0.25, 0.06	
	- P-value (Nominal)	0.2092	
Week 5	LS Mean (SE)	-0.62 (0.057)	-0.55 (0.055)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.07 (0.079)	
	- 95% CI for Difference	-0.22, 0.09	
	- P-value (Nominal)	0.3920	
Week 6	LS Mean (SE)	-0.64 (0.057)	-0.54 (0.055)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.09 (0.079)	
	- 95% CI for Difference	-0.25, 0.06	
	- P-value (Nominal)	0.2380	
Week 7	LS Mean (SE)	-0.64 (0.058)	-0.59 (0.057)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.06 (0.081)	
	- 95% CI for Difference	-0.21, 0.10	
	- P-value (Nominal)	0.4892	
Week 8	LS Mean (SE)	-0.62 (0.057)	-0.58 (0.056)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.04 (0.080)	
	- 95% CI for Difference	-0.19, 0.12	
	- P-value (Nominal)	0.6400	
Week 9	LS Mean (SE)	-0.67 (0.056)	-0.61 (0.054)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.07 (0.078)	
	- 95% CI for Difference	-0.22, 0.09	
	- P-value (Nominal)	0.3981	
Week 10	LS Mean (SE)	-0.67 (0.058)	-0.57 (0.057)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.09 (0.081)	
	- 95% CI for Difference	-0.25, 0.07	
	- P-value (Nominal)	0.2581	
Week 11	LS Mean (SE)	-0.69 (0.057)	-0.58 (0.056)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.11 (0.080)	
	- 95% CI for Difference	-0.27, 0.05	
	- P-value (Nominal)	0.1767	
Week 12	LS Mean (SE)	-0.68 (0.057)	-0.58 (0.056)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.10 (0.080)	
	- 95% CI for Difference	-0.26, 0.05	
	- P-value (Nominal)	0.2009	

The MMRM model has the terms for treatment group, time, treatment-by-time as a fixed effect and the opioid dose strata as a covariate.

[出典：添付資料 5.3.5.1-05，Table 14.2-3.10.1.1.1，Table 14.2-3.10.1.1.2]

表 2.7.6.19-29 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 (ITT)

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=273	Placebo N=272
Baseline	Mean	1.93	1.92
	SD	0.779	0.787
	Min	0.0	0.0
	Median	1.93	2.00
	Max	3.9	4.0
Week 1	LS Mean (SE)	-0.44 (0.044)	-0.35 (0.043)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.09 (0.062)	
	- 95% CI for Difference	-0.21, 0.03	
	- P-value (Nominal)	0.1500	
Week 2	LS Mean (SE)	-0.72 (0.049)	-0.53 (0.048)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.19 (0.069)	
	- 95% CI for Difference	-0.32, -0.05	
	- P-value (Nominal)	**0.0066**	
Week 3	LS Mean (SE)	-0.74 (0.054)	-0.53 (0.053)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.22 (0.075)	
	- 95% CI for Difference	-0.36, -0.07	
	- P-value (Nominal)	**0.0040**	
Week 4	LS Mean (SE)	-0.68 (0.056)	-0.58 (0.055)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.10 (0.078)	
	- 95% CI for Difference	-0.26, 0.05	
	- P-value (Nominal)	0.1911	
Week 5	LS Mean (SE)	-0.66 (0.057)	-0.57 (0.056)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.08 (0.079)	
	- 95% CI for Difference	-0.24, 0.07	
	- P-value (Nominal)	0.3057	
Week 6	LS Mean (SE)	-0.65 (0.057)	-0.60 (0.056)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.05 (0.079)	
	- 95% CI for Difference	-0.21, 0.11	
	- P-value (Nominal)	0.5231	
Week 7	LS Mean (SE)	-0.67 (0.057)	-0.63 (0.055)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.04 (0.079)	
	- 95% CI for Difference	-0.19, 0.12	
	- P-value (Nominal)	0.6189	
Week 8	LS Mean (SE)	-0.64 (0.057)	-0.60 (0.056)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.04 (0.079)	
	- 95% CI for Difference	-0.20, 0.12	
	- P-value (Nominal)	0.6218	
Week 9	LS Mean (SE)	-0.69 (0.055)	-0.63 (0.054)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.06 (0.077)	
	- 95% CI for Difference	-0.21, 0.09	
	- P-value (Nominal)	0.4414	
Week 10	LS Mean (SE)	-0.71 (0.056)	-0.61 (0.055)
	vs. Placebo		

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=273	Placebo N=272
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.11 (0.079)	
	- 95% CI for Difference	-0.26, 0.05	
	- P-value (Nominal)	0.1739	
Week 11	LS Mean (SE)	-0.73 (0.057)	-0.60 (0.056)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.13 (0.079)	
	- 95% CI for Difference	-0.28, 0.03	
	- P-value (Nominal)	0.1124	
Week 12	LS Mean (SE)	-0.73 (0.058)	-0.58 (0.057)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.15 (0.081)	
	- 95% CI for Difference	-0.31, 0.01	
	- P-value (Nominal)	0.0667	

The MMRM model has the terms for treatment group, time, treatment-by-time as a fixed effect and the opioid dose strata as a covariate.

[出典：添付資料 5.3.5.1-05，Table 14.2-3.10.1.2.1，Table 14.2-3.10.1.2.2]

(16) 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

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それぞれ表 2.7.6.19-30～表 2.7.6.19-33 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それぞれ表 2.7.6.19-34～表 2.7.6.19-38 に示す．Visit 4 における PAC-SYM の腹部症状ドメインスコア及び Visit 7 における PAC-QOL の精神的不快ドメインスコアを除き，いずれの時点でも，naldemedine 群の変化量はプラセボ群と比較して有意に大きかった．

表 2.7.6.19-30 各時点における PAC-SYM 全体のスコアのベースラインからの変化量 (ITT)

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=273	Placebo N=272
Baseline	Mean	1.92	1.84
	SD	0.765	0.733
	Min	0.0	0.0
	Median	1.92	1.83
	Max	3.8	4.0
Visit 4	LS Mean (SE)	-0.88 (0.050)	-0.59 (0.049)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.29 (0.070)	
	- 95% CI for Difference	-0.43, -0.15	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Visit 5	LS Mean (SE)	-0.88 (0.051)	-0.55 (0.050)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.33 (0.071)	
	- 95% CI for Difference	-0.47, -0.19	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Visit 7	LS Mean (SE)	-0.93 (0.057)	-0.62 (0.056)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.30 (0.079)	
	- 95% CI for Difference	-0.46, -0.15	
	- P-value (Nominal)	**0.0001**	

The MMRM model has the terms for treatment group, time, treatment-by-time as a fixed effect.

[出典：添付資料 5.3.5.1-05，Table 14.2-3.11.1.1.1，Table 11-10]

表 2.7.6.19-31 各時点における PAC-SYM の腹部症状ドメインスコアのベースラインからの変化量 (ITT)

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=273	Placebo N=272
Baseline	Mean	1.87	1.80
	SD	0.871	0.818
	Min	0.0	0.0
	Median	2.00	2.00
	Max	4.0	4.0
Visit 4	LS Mean (SE)	-0.78 (0.057)	-0.67 (0.055)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.12 (0.079)	
	- 95% CI for Difference	-0.27, 0.04	
	- P-value (Nominal)	0.1360	
Visit 5	LS Mean (SE)	-0.77 (0.056)	-0.57 (0.054)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.20 (0.078)	
	- 95% CI for Difference	-0.36, -0.05	
	- P-value (Nominal)	**0.0096**	
Visit 7	LS Mean (SE)	-0.87 (0.064)	-0.61 (0.063)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.26 (0.090)	
	- 95% CI for Difference	-0.43, -0.08	
	- P-value (Nominal)	**0.0048**	

The MMRM model has the terms for treatment group, time, treatment-by-time as a fixed effect.

[出典：添付資料 5.3.5.1-05，Table 14.2-3.11.1.2.1，Table 14.2-3.11.1.2.2]

表 2.7.6.19-32 各時点における PAC-SYM の直腸症状ドメインスコアのベースラインからの変化量 (ITT)

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=273	Placebo N=272
Baseline	Mean	1.43	1.33
	SD	0.952	0.921
	Min	0.0	0.0
	Median	1.33	1.33
	Max	4.0	4.0
Visit 4	LS Mean (SE)	-0.77 (0.057)	-0.46 (0.056)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.31 (0.080)	
	- 95% CI for Difference	-0.47, -0.15	
	- P-value (Nominal)	**0.0001**	
Visit 5	LS Mean (SE)	-0.80 (0.058)	-0.47 (0.056)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.33 (0.081)	
	- 95% CI for Difference	-0.49, -0.17	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Visit 7	LS Mean (SE)	-0.82 (0.066)	-0.50 (0.065)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.32 (0.093)	
	- 95% CI for Difference	-0.51, -0.14	
	- P-value (Nominal)	**0.0005**	

The MMRM model has the terms for treatment group, time, treatment-by-time as a fixed effect.

[出典：添付資料 5.3.5.1-05，Table 14.2-3.11.1.3.1，Table 14.2-3.11.1.3.2]

表 2.7.6.19-33 各時点における PAC-SYM の排便症状ドメインスコアのベースラインからの変化量 (ITT)

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=273	Placebo N=272
Baseline	Mean	2.25	2.19
	SD	0.902	0.885
	Min	0.0	0.0
	Median	2.40	2.20
	Max	4.0	4.0
Visit 4	LS Mean (SE)	-1.02 (0.062)	-0.62 (0.060)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.41 (0.086)	
	- 95% CI for Difference	-0.58, -0.24	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Visit 5	LS Mean (SE)	-1.02 (0.065)	-0.58 (0.063)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.44 (0.090)	
	- 95% CI for Difference	-0.62, -0.27	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Visit 7	LS Mean (SE)	-1.03 (0.071)	-0.70 (0.070)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.33 (0.100)	
	- 95% CI for Difference	-0.52, -0.13	
	- P-value (Nominal)	**0.0011**	

The MMRM model has the terms for treatment group, time, treatment-by-time as a fixed effect.

[出典：添付資料 5.3.5.1-05，Table 14.2-3.11.1.4.1，Table 14.2-3.11.1.4.2]

表 2.7.6.19-34 各時点における PAC-QOL 全体のスコアのベースラインからの変化量 (ITT)

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=273	Placebo N=272
Baseline	Mean	2.05	2.00
	SD	0.777	0.776
	Min	0.3	0.2
	Median	2.04	2.05
	Max	4.0	4.0
Visit 4	LS Mean (SE)	-0.85 (0.050)	-0.54 (0.048)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.30 (0.069)	
	- 95% CI for Difference	-0.44, -0.17	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Visit 5	LS Mean (SE)	-0.92 (0.052)	-0.60 (0.051)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.33 (0.073)	
	- 95% CI for Difference	-0.47, -0.18	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Visit 7	LS Mean (SE)	-0.93 (0.058)	-0.66 (0.058)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.26 (0.082)	
	- 95% CI for Difference	-0.42, -0.10	
	- P-value (Nominal)	**0.0014**	

The MMRM model has the terms for treatment group, time, treatment-by-time as a fixed effect.

[出典：添付資料 5.3.5.1-05，Table 14.2-3.11.2.1.1，Table 11-11]

表 2.7.6.19-35 各時点における PAC-QOL の身体的不快ドメインスコアのベースラインからの変化量 (ITT)

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=273	Placebo N=272
Baseline	Mean	2.09	2.08
	SD	0.921	0.931
	Min	0.0	0.0
	Median	2.00	2.25
	Max	4.0	4.0
Visit 4	LS Mean (SE)	-0.94 (0.064)	-0.72 (0.063)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.22 (0.090)	
	- 95% CI for Difference	-0.39, -0.04	
	- P-value (Nominal)	**0.0170**	
Visit 5	LS Mean (SE)	-1.02 (0.066)	-0.73 (0.064)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.29 (0.092)	
	- 95% CI for Difference	-0.47, -0.11	
	- P-value (Nominal)	**0.0018**	
Visit 7	LS Mean (SE)	-1.03 (0.074)	-0.79 (0.073)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.24 (0.104)	
	- 95% CI for Difference	-0.45, -0.04	
	- P-value (Nominal)	**0.0203**	

The MMRM model has the terms for treatment group, time, treatment-by-time as a fixed effect.

[出典：添付資料 5.3.5.1-05，Table 14.2-3.11.2.2.1，Table 14.2-3.11.2.2.2]

表 2.7.6.19-36 各時点における PAC-QOL の精神的不快ドメインスコアのベースラインからの変化量 (ITT)

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=273	Placebo N=272
Baseline	Mean	1.43	1.35
	SD	0.959	0.931
	Min	0.0	0.0
	Median	1.25	1.31
	Max	4.0	4.0
Visit 4	LS Mean (SE)	-0.67 (0.052)	-0.49 (0.050)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.18 (0.072)	
	- 95% CI for Difference	-0.32, -0.04	
	- P-value (Nominal)	**0.0128**	
Visit 5	LS Mean (SE)	-0.74 (0.054)	-0.53 (0.053)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.21 (0.076)	
	- 95% CI for Difference	-0.35, -0.06	
	- P-value (Nominal)	**0.0069**	
Visit 7	LS Mean (SE)	-0.70 (0.060)	-0.59 (0.059)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.11 (0.084)	
	- 95% CI for Difference	-0.28, 0.05	
	- P-value (Nominal)	0.1741	

The MMRM model has the terms for treatment group, time, treatment-by-time as a fixed effect.

[出典：添付資料 5.3.5.1-05，Table 14.2-3.11.2.3.1，Table 14.2-3.11.2.3.2]

表 2.7.6.19-37 各時点における PAC-QOL の心配と懸念ドメインスコアのベースラインからの変化量 (ITT)

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=273	Placebo N=272
Baseline	Mean	1.98	1.93
	SD	0.984	0.970
	Min	0.0	0.0
	Median	2.00	1.91
	Max	4.0	4.0
Visit 4	LS Mean (SE)	-0.83 (0.056)	-0.54 (0.054)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.29 (0.078)	
	- 95% CI for Difference	-0.44, -0.14	
	- P-value (Nominal)	**0.0002**	
Visit 5	LS Mean (SE)	-0.94 (0.059)	-0.61 (0.057)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.33 (0.082)	
	- 95% CI for Difference	-0.49, -0.17	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Visit 7	LS Mean (SE)	-0.93 (0.066)	-0.65 (0.065)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.28 (0.092)	
	- 95% CI for Difference	-0.46, -0.10	
	- P-value (Nominal)	**0.0025**	

The MMRM model has the terms for treatment group, time, treatment-by-time as a fixed effect.

[出典：添付資料 5.3.5.1-05，Table 14.2-3.11.2.4.1，Table 14.2-3.11.2.4.2]

表 2.7.6.19-38 各時点における PAC-QOL の満足度ドメインスコアのベースラインからの変化量 (ITT)

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=273	Placebo N=272
Baseline	Mean	3.18	3.15
	SD	0.750	0.807
	Min	0.2	0.0
	Median	3.40	3.40
	Max	4.0	4.0
Visit 4	LS Mean (SE)	-1.09 (0.081)	-0.50 (0.079)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.58 (0.113)	
	- 95% CI for Difference	-0.81, -0.36	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Visit 5	LS Mean (SE)	-1.12 (0.082)	-0.58 (0.079)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.54 (0.114)	
	- 95% CI for Difference	-0.77, -0.32	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Visit 7	LS Mean (SE)	-1.21 (0.093)	-0.72 (0.092)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.48 (0.131)	
	- 95% CI for Difference	-0.74, -0.23	
	- P-value (Nominal)	**0.0003**	

The MMRM model has the terms for treatment group, time, treatment-by-time as a fixed effect.

[出典：添付資料 5.3.5.1-05，Table 14.2-3.11.2.5.1，Table 14.2-3.11.2.5.2]

(17) Subject Global Satisfaction スコア

Visit 7 又は中止時の Subject Global Satisfaction スコアを群間で比較した結果を表 2.7.6.19-39 に示す．Naldemedine 群ではプラセボ群と比較して有意な改善が認められた．

表 2.7.6.19-39 Visit 7 又は中止時の Subject Global Satisfaction スコア (ITT)

Category	Naldemedine 0.2 mg N=273 n (%)	Placebo N=272 n (%)	P-value (Nominal)
MARKEDLY WORSENED	3 (1.6)	7 (3.7)	**0.0005**
MODERATELY WORSENED	11 (5.9)	8 (4.3)	
SLIGHTLY WORSENED	4 (2.2)	7 (3.7)	
UNCHANGED	27 (14.6)	58 (31.0)	
SLIGHTLY IMPROVED	49 (26.5)	38 (20.3)	
MODERATELY IMPROVED	39 (21.1)	41 (21.9)	
MARKEDLY IMPROVED	52 (28.1)	28 (15.0)	
Total	185 (100.0)	187 (100.0)	

Visit 7 (Week 12).
P-value was calculated by Wilcoxon rank sum test.

[出典：添付資料 5.3.5.1-05，Table 14.2-3.13]

2.7.6.19.2.3 薬物動態

Visit 7 (Week 12) 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 12.72 (0.25 – 44.00) 時間であり，naldemedine の平均血漿中濃度 (最小 – 最大) は 1.03 (0.00 – 6.37) ng/mL，nor-naldemedinen の平均血漿中濃度 (最小 – 最大) は 0.125 (0.00 –0.531) ng/mL であった．

2.7.6.19.2.4 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 2.7.6.19-40 に，いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象を表 2.7.6.19-41 に，副作用を表 2.7.6.19-42 に示す．

有害事象，副作用及び重篤副作用の発現率に群間で差はみられなかった．

有害事象は，naldemedine 群では 132 例 (48.7%)，プラセボ群では 123 例 (45.2%) の患者に認められた．いずれかの群で 2%以上発現し，naldemedine 群とプラセボ群との発現率の差の 95%信頼区間に 0 を含まなかった有害事象は，腹痛 (naldemedine 群 6.3%，プラセボ群 1.8%) 及び下痢 (naldemedine 群 6.6%，プラセボ群 2.9%) であった．

副作用は，naldemedine 群では 59 例 (21.8%)，プラセボ群では 45 例 (16.5%) の患者に認められた．有害事象と同様に，naldemedine 群では，naldemedine の薬理作用から予想される腹痛及び下痢が多くみられた (いずれも naldemedine 群 5.5%，プラセボ群 1.5%)．

表 2.7.6.19-40 有害事象，副作用及び重篤な有害事象の概要

	Naldemedine 0.2 mg N=271		Placebo N=272		Difference of Proportion (95% Confidence Interval)
	n (%)	# of events	n (%)	# of events	
TEAEs	132 (48.7)	328	123 (45.2)	284	3.5 (-4.9, 11.9)
ADRs	59 (21.8)	93	45 (16.5)	75	5.2 (-1.4, 11.8)
AE Leading to Discontinuation	13 (4.8)	18	4 (1.5)	7	3.3 (0.4, 6.2)
SAEs	14 (5.2)	15	5 (1.8)	5	3.3 (0.2, 6.4)
SADRs	2 (0.7)	2	0	0	0.7 (-0.3, 1.8)
SAEs Leading to Discontinuation	3 (1.1)	3	0	0	1.1 (-0.1, 2.4)
Deaths	0	0	0	0	0.0 (---, ---)

ADRs were defined as TEAEs that were considered by the Investigator to be definitely, probably, or possibly related to IMP.
SADRs were defined as serious ADRs.
CIs based on normal approximation may not be reliable for small counts and should be interpreted with caution.

[出典：添付資料 5.3.5.1-05, Table 12-2]

表 2.7.6.19-41 いずれかの群で 2%以上に発現した有害事象

System Organ Class - Preferred Term	Naldemedine 0.2 mg N=271 n (%)	Placebo N=272 n (%)	Difference of Proportion (95% Confidence Interval)
感染症および寄生虫症			
- 副鼻腔炎	4 (1.5)	6 (2.2)	-0.7 (-3.0, 1.5)
- 上気道感染	6 (2.2)	7 (2.6)	-0.4 (-2.9, 2.2)
- 尿路感染	7 (2.6)	8 (2.9)	-0.4 (-3.1, 2.4)
神経系障害			
- 頭痛	6 (2.2)	3 (1.1)	1.1 (-1.0, 3.3)
胃腸障害			
- 腹痛	17 (6.3)	5 (1.8)	4.4 (1.1, 7.7)
- 上腹部痛	6 (2.2)	2 (0.7)	1.5 (-0.5, 3.5)
- 下痢	18 (6.6)	8 (2.9)	3.7 (0.1, 7.3)
- 悪心	13 (4.8)	7 (2.6)	2.2 (-0.9, 5.4)
皮膚および皮下組織障害			
- 多汗症	6 (2.2)	2 (0.7)	1.5 (-0.5, 3.5)
筋骨格系および結合組織障害			
- 背部痛	6 (2.2)	9 (3.3)	-1.1 (-3.8, 1.7)
臨床検査			
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (1.5)	7 (2.6)	-1.1 (-3.5, 1.3)

MedDRA ver. 16.0
TEAEs with the same PT occurring more than once in a subject were counted once.

[出典：添付資料 5.3.5.1-05, Table 12-3]

表 2.7.6.19-42 副作用

System Organ Class - Preferred Term	Naldemedine 0.2 mg N=271 n (%)	Placebo N=272 n (%)	Difference of Proportion (95% Confidence Interval)
Subjects with ADRs	59 (21.8)	45 (16.5)	5.2 (-1.4, 11.8)
感染症および寄生虫症	4 (1.5)	3 (1.1)	0.4 (-1.5, 2.3)
- 膀胱炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0.0 (-1.0, 1.0)
- 胃腸炎	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.4)
- インフルエンザ	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 口腔カンジダ症	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 鼻炎	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 歯膿瘍	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.4)
- 歯感染	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.4)
血液およびリンパ系障害	2 (0.7)	0	0.7 (-0.3, 1.8)
- 貧血	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 内出血発生の増加傾向	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
免疫系障害	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 過敏症	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
代謝および栄養障害	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 低カリウム血症	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
精神障害	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.4)
- 不安	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.4)
神経系障害	5 (1.8)	6 (2.2)	-0.4 (-2.7, 2.0)
- 浮動性めまい	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 頭痛	4 (1.5)	3 (1.1)	0.4 (-1.5, 2.3)
- 片頭痛	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.4)
- 錯感覚	0	2 (0.7)	-0.7 (-1.8, 0.3)
眼障害	2 (0.7)	0	0.7 (-0.3, 1.8)
- 流涙増加	2 (0.7)	0	0.7 (-0.3, 1.8)
心臓障害	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 上室性頻脈	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
血管障害	2 (0.7)	2 (0.7)	0.0 (-1.4, 1.4)
- 潮紅	0	2 (0.7)	-0.7 (-1.8, 0.3)
- ほてり	2 (0.7)	0	0.7 (-0.3, 1.8)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (0.7)	0	0.7 (-0.3, 1.8)
- 鼻漏	2 (0.7)	0	0.7 (-0.3, 1.8)
胃腸障害	40 (14.8)	18 (6.6)	8.1 (3.0, 13.3)
- 腹部膨満	3 (1.1)	4 (1.5)	-0.4 (-2.3, 1.5)
- 腹痛	15 (5.5)	4 (1.5)	4.1 (1.0, 7.1)
- 上腹部痛	3 (1.1)	1 (0.4)	0.7 (-0.7, 2.2)
- 腹部圧痛	1 (0.4)	2 (0.7)	-0.4 (-1.6, 0.9)
- 便秘	1 (0.4)	1 (0.4)	0.0 (-1.0, 1.0)
- 下痢	15 (5.5)	4 (1.5)	4.1 (1.0, 7.1)
- 口内乾燥	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 鼓腸	3 (1.1)	4 (1.5)	-0.4 (-2.3, 1.5)
- 排便回数増加	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 胃食道逆流性疾患	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 血便排泄	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 悪心	8 (3.0)	5 (1.8)	1.1 (-1.5, 3.7)
- 口腔そう痒症	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 嘔吐	2 (0.7)	1 (0.4)	0.4 (-0.9, 1.6)
肝胆道系障害	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.4)
- 高ビリルビン血症	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.4)
皮膚および皮下組織障害	6 (2.2)	4 (1.5)	0.7 (-1.5, 3.0)
- 脱毛症	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)

System Organ Class - Preferred Term	Naldemedine 0.2 mg N=271 n (%)	Placebo N=272 n (%)	Difference of Proportion (95% Confidence Interval)
- 冷汗	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.4)
- 多汗症	5 (1.8)	1 (0.4)	1.5 (-0.3, 3.2)
- 立毛	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.4)
- 全身性そう痒症	0	2 (0.7)	-0.7 (-1.8, 0.3)
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.7)	4 (1.5)	-0.7 (-2.5, 1.0)
- 関節痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0.0 (-1.0, 1.0)
- 背部痛	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.4)
- 線維筋痛	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.4)
- 側腹部痛	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 筋骨格痛	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.4)
腎および尿路障害	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.4)
- 頻尿	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.4)
生殖系および乳房障害	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.4)
- 精巣腫脹	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (1.5)	4 (1.5)	0.0 (-2.0, 2.0)
- 悪寒	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 薬剤離脱症候群	2 (0.7)	1 (0.4)	0.4 (-0.9, 1.6)
- 疲労	1 (0.4)	1 (0.4)	0.0 (-1.0, 1.0)
- 非心臓性胸痛	0	2 (0.7)	-0.7 (-1.8, 0.3)
臨床検査	3 (1.1)	8 (2.9)	-1.8 (-4.2, 0.5)
- 活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.4)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.4)
- 血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.4)
- 血中コレステロール増加	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	3 (1.1)	-1.1 (-2.3, 0.1)
- 血中クレアチニン増加	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 血中トリグリセリド増加	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.4)
- 尿中血陽性	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	2 (0.7)	-0.4 (-1.6, 0.9)
- 国際標準比増加	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.4)
- 肝機能検査異常	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.4)
- プロトロンビン時間延長	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.4)
- トランスアミナーゼ上昇	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.4)
- 白血球数増加	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.4)

MedDRA ver. 16.0
ADRs with the same PT occurring more than once in a subject were counted once.
CIs based on normal approximation may not be reliable for small counts and should be interpreted with caution.

[出典：添付資料 5.3.5.1-05, Table 12-4]

(2) 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡例は認められなかった．重篤な有害事象を表 2.7.6.19-43 に，重篤な副作用一覧を表 2.7.6.19-44 に示す. 重篤な有害事象は naldemedine 群でやや多くみられたが (naldemedine 群 5.2%, プラセボ群 1.8%)，SOC 別では特別な傾向はなかった.

表 2.7.6.19-43 重篤有害事象

System Organ Class - Preferred Term	Naldemedine 0.2 mg N=271 n (%)	Placebo N=272 n (%)	Difference of Proportion (95% Confidence Interval)
Subjects with SAEs	14 (5.2)	5 (1.8)	3.3 (0.2, 6.4)
感染症および寄生虫症	1 (0.4)	1 (0.4)	0.0 (-1.0, 1.0)
- 虫垂炎	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 肺炎	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.4)
免疫系障害	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 過敏症	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
代謝および栄養障害	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 脱水	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
神経系障害	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 一過性脳虚血発作	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
心臓障害	2 (0.7)	1 (0.4)	0.4 (-0.9, 1.6)
- 狭心症	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.4)
- 上室性頻脈	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 心室性期外収縮	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
血管障害	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 深部静脈血栓症	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 慢性閉塞性肺疾患	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
胃腸障害	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 腹痛	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
筋骨格系および結合組織障害	3 (1.1)	1 (0.4)	0.7 (-0.7, 2.2)
- 背部痛	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 筋力低下	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 変形性関節症	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.4)
- 四肢痛	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
先天性，家族性および遺伝性障害	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 動脈管開存症	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.4)
- 医療機器不具合	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.4)
傷害，中毒および処置合併症	1 (0.4)	1 (0.4)	0.0 (-1.0, 1.0)
- 靭帯捻挫	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 過量投与	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.4)

MedDRA ver. 16.0
SAEs with the same PT occurring more than once in a subject were counted once.
CIs based on normal approximation may not be reliable for small counts and should be interpreted with caution.

[出典：添付資料 5.3.5.1-05，Table 12-5]

表 2.7.6.19-44 重篤副作用の一覧

Treatment group	Subject ID	Gender/ Age/ Race	Preferred Term	Reported Term	System Organ Class	Rel. Day of Onset [a]	Duration [b]	Severity	Relation-ship	Outcome
0.2 mg	10602-002	Female/ 55/ White	過敏症	ALLERGIC REACTION	免疫系障害	1	1	MODERATE	PROBABLY RELATED	RECOVERED/ RESOLVED
0.2 mg	12322-008	Female/ 65/ White	上室性頻脈	SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIA	心臓障害	18	7	SEVERE	POSSIBLY RELATED	RECOVERED/ RESOLVED

MedDRA ver. 16.0
[a] Relative Day of Onset = (AE start date) - (Date of initial dose of study drug) + 1[days].
[b] Duration = (AE end date) - (AE start date) + 1[days].

[出典：添付資料 5.3.5.1-05，Listing 16.2.3-1.3，Listing 16.2.1-3.1]

(3) 中止に至った有害事象

治験の中止に至った有害事象を表 2.7.6.19-45 に示す．治験の中止に至った有害事象の発現率は naldemedine 群でやや高かった (naldemedine 群 4.8%，プラセボ群 1.5%)．Naldemedine 群で中止に至った有害事象がみられた 13 例のうち，8 例は胃腸障害 (腹痛，下痢，悪心など) によるものであり，naldemedine の薬理作用から予想される事象であった．残りの 5 例にみられた有害事象は，いずれもそれぞれ異なる SOC に属するものであった．

表 2.7.6.19-45 治験の中止に至った有害事象

System Organ Class - Preferred Term	Naldemedine 0.2 mg N=271 n (%)	Placebo N=272 n (%)	Difference of Proportion (95% Confidence Interval)
Subjects with AEs Leading to Discontinuation	13 (4.8)	4 (1.5)	3.3 (0.4, 6.2)
感染症および寄生虫症	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- インフルエンザ	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
免疫系障害	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 過敏症	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
代謝および栄養障害	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 低カリウム血症	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
心臓障害	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 上室性頻脈	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
胃腸障害	8 (3.0)	3 (1.1)	1.8 (-0.5, 4.2)
- 腹痛	5 (1.8)	2 (0.7)	1.1 (-0.8, 3.0)
- 下痢	5 (1.8)	1 (0.4)	1.5 (-0.3, 3.2)
- 悪心	2 (0.7)	3 (1.1)	-0.4 (-2.0, 1.2)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 筋力低下	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.4)	1 (0.4)	0.0 (-1.0, 1.0)
- 薬剤離脱症候群	1 (0.4)	1 (0.4)	0.0 (-1.0, 1.0)

MedDRA ver. 16.0
AEs leading to discontinuation with the same PT occurring more than once in a subject were counted once.
CIs based on normal approximation may not be reliable for small counts and should be interpreted with caution.
[出典：添付資料 5.3.5.1-05，Table 12-6]

(4) MACE に関する事象

Naldemedine 群の 1 例にみられた上室性頻脈が，Cardiovascular Adjudication Committee により MACE に関する事象と判断された．MACE に関する事象の一覧を表 2.7.6.19-46 に示す．

表 2.7.6.19-46 MACE に関する事象の一覧

Treatment group	Subject ID	Gender/ Age/ Race	Preferred Term	Reported Term	System Organ Class	Rel. Day of Onset [a]	Duration [b]	Severity	Serious?	Relation-ship	Outcome
0.2 mg	12322-008	Female/ 65/ White	上室性頻脈	SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIA	心臓障害	18	7	SEVERE	YES	POSSIBLY RELATED	RECOVERED /RESOLVED

MedDRA ver. 16.0
[a] Relative Day of Onset = (AE start date) - (Date of initial dose of study drug) + 1[days].
[b] Duration = (AE end date) - (AE start date) + 1[days].
[出典：添付資料 5.3.5.1-05，Listing 16.2.3-1.3，Listing 16.2.1-3.1]

(5) オピオイド退薬症候

オピオイド離脱症候群もしくはオピオイド離脱症候群と考えられる有害事象を表 2.7.6.19-47 に，各症例の詳細を表 2.7.6.19-48 に示す．いずれの群でも発現率は低く，群間で差はなかった．また，各観察日の COWS スコア及び SOWS スコアの推移をそれぞれ図 2.7.6.19-3 及び図 2.7.6.19-4 に示す．いずれの指標にも臨床的に意義のある変化はみられなかった．

表 2.7.6.19-47 オピオイド離脱症候群もしくはオピオイド離脱症候群と考えられる有害事象

	Naldemedine 0.2 mg N=271 n (%)	Placebo N=272 n (%)
Subjects with a TEAE of OW [a]	2 (0.7)	1 (0.4)
Subjects with Possible OW [b]	2 (0.7)	1 (0.4)
- Subjects with Possible OW only non-GI PTs [c]	0	0
- Subjects with Possible OW non-GI + GI PTs [d]	0	0
- Subjects with Possible OW only GI PTs [e]	2 (0.7)	1 (0.4)

[a] OW: opioid withdrawal based on SMQ (Drug withdrawal).
[b] Possible OW based on OW terms of those subjects with at least 3 PTs potentially related to opioid withdrawal syndrome which has onset on the same day or occurred within one day.
[c] All non-GI PTs with at least 3 PTs potentially related to opioid withdrawal syndrome. GI includes 'Gastrointestinal disorders' in MedDRA SOC.
[d] At least one GI PT and at least one non-GI PT out of at least 3 PTs potentially related to opioid withdrawal syndrome.
[e] All GI PTs with at least 3 PTs potentially related to opioid withdrawal syndrome.

[出典：添付資料 5.3.5.1-05，Table 12-7]

表 2.7.6.19-48 オピオイド離脱症候群もしくはオピオイド離脱症候群と考えられる有害事象の一覧

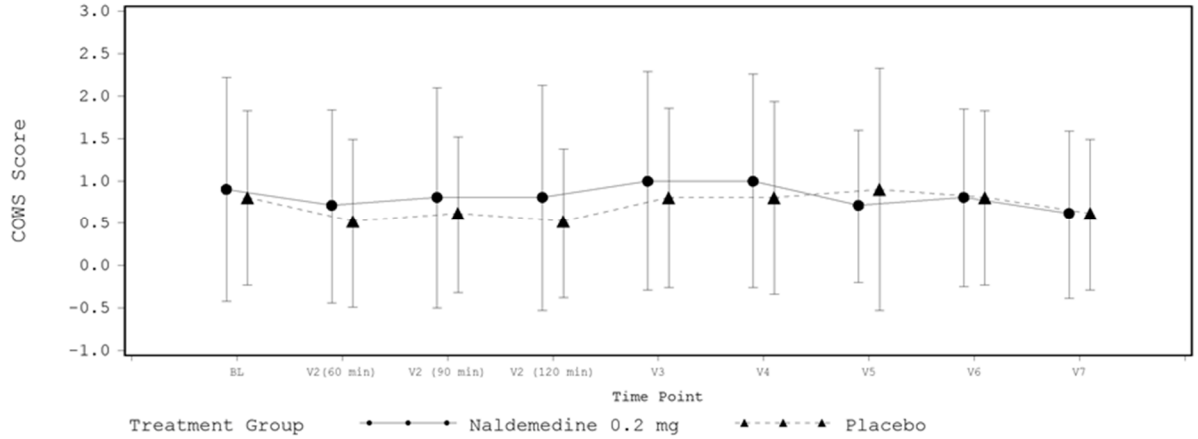
Treatment Group	Subject ID	Gender/ Age/ Race	Preferred Term	Reported Term	System Organ Class	Rel. Day of Onset [a]	Duration [b]	Severity	Serious?	Relation-ship	Outcome
0.2 mg	12337-012	Male/ 48/ White	薬剤離脱症候群	OPIATE WITHDRAWAL SYMPTOMS	一般・全身障害および投与部位の状態	4	15	MILD	NO	POSSIBLY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
0.2 mg	12346-013	Male/ 63/ Black or african american	薬剤離脱症候群	OPIOID WITHDRAWAL WITH CHILLS, DIAPHORESIS, NAUSEA, AND ABDOMINAL PAIN	一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	MODERATE	NO	POSSIBLY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
0.2 mg	12205-004	Male/ 64/ White	悪心	NAUSEA	胃腸障害	1	12	MODERATE	NO	DEFINITELY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
			嘔吐	VOMITING	胃腸障害	1	3	MODERATE	NO	DEFINITELY RELATED	RECOVERED/RESOLVED

Treatment Group	Subject ID	Gender/ Age/ Race	Preferred Term	Reported Term	System Organ Class	Rel. Day of Onset [a]	Duration [b]	Severity	Serious?	Relationship	Outcome
			上腹部痛	STOMACH CRAMPS	胃腸障害	1	87	MODERATE	NO	DEFINITELY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
0.2 mg	12305-026	Female/ 65/ Black or african american	腹痛	ABDOMINAL CRAMPING	胃腸障害	1	16	MILD	NO	POSSIBLY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
			下痢	DIARRHEA	胃腸障害	1	16	MILD	NO	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED
			悪心	NAUSEA	胃腸障害	1	16	MILD	NO	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED
プラセボ	12331-002	Male/ 45/ White	薬剤離脱症候群	OPIOID WITHDRAWAL SYMPTOMS	一般・全身障害および投与部位の状態	18	8	MILD	NO	POSSIBLY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
プラセボ	12330-004	Female/ 61/ White	腹痛	ABDOMINAL CRAMPING	胃腸障害	2	6	SEVERE	NO	PROBABLY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
			下痢	DIARRHEA	胃腸障害	2	6	SEVERE	NO	PROBABLY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
			悪心	NAUSEA	胃腸障害	2	6	SEVERE	NO	PROBABLY RELATED	RECOVERED/RESOLVED

MedDRA ver. 16.0
This listing includes all TEAEs with potentially related to opioid withdrawal syndrome.
[a] Relative Day of Onset = (AE start date) - (Date of initial dose of study drug) + 1[days].
[b] Duration = (AE end date) - (AE start date) + 1[days]. For ongoing events, indicate '+'.

[出典：添付資料 5.3.5.1-05, Listing 16.2.3-1.4, Listing 16.2.1-3.1]

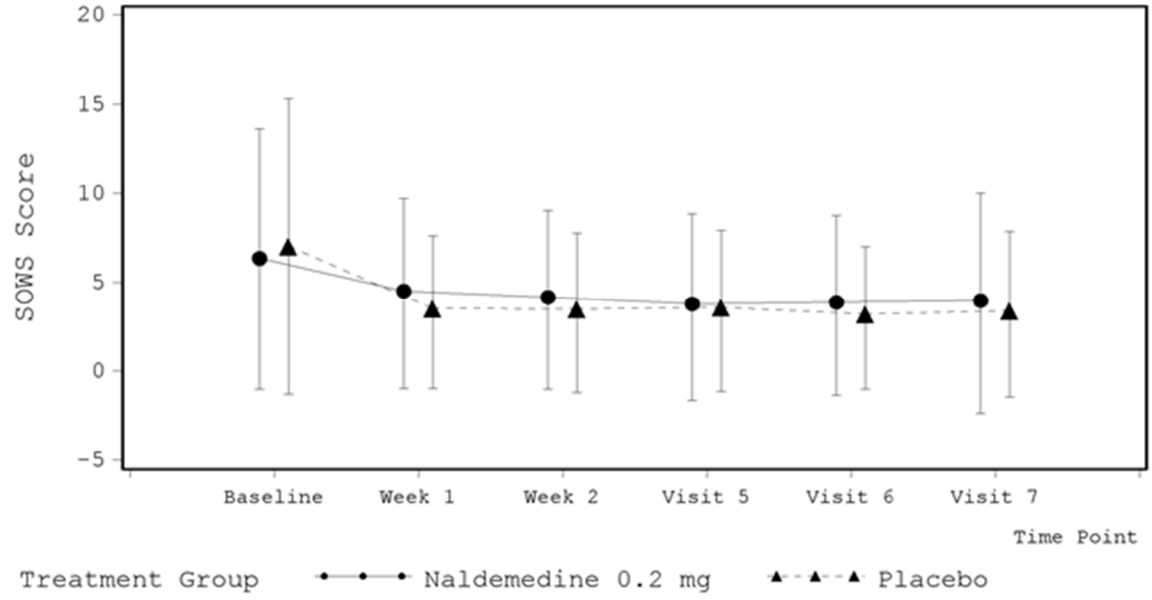
図 2.7.6.19-3 各観察日の COWS スコア (平均 ± SD) の推移



Baseline was Visit 2 (pre-dose).
Visit 2 (Day 1), Visit 3 (Week 1), Visit 4 (Week 2), Visit 5 (Week 4), Visit 6 (Week 8), Visit 7 (Week 12).

[出典：添付資料 5.3.5.1-05, Figure 12-1]

図 2.7.6.19-4 各観察日の SOWS スコア (平均 ± SD) の推移



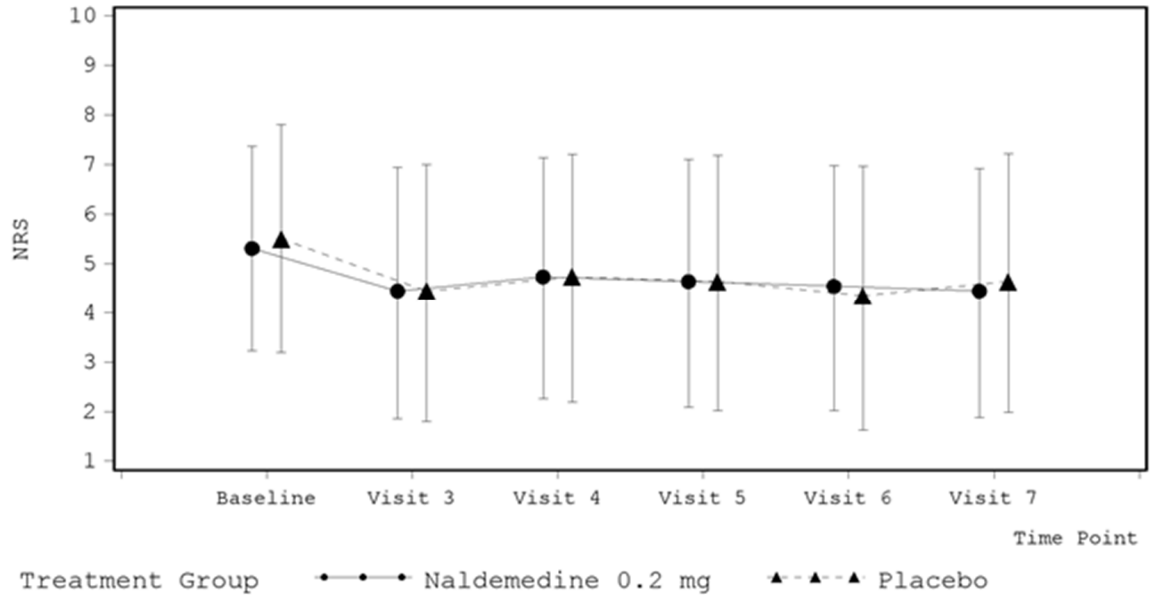
Baseline was Visit 2 (pre-dose).
Visit 2 (Day 1), Visit 5 (Week 4), Visit 6 (Week 8), Visit 7 (Week 12).

[出典：添付資料 5.3.5.1-05, Figure 12-2]

(6) NRS スコア

各観察日の NRS スコアの推移を図 2.7.6.19-5 に示す．臨床的に意義のある変化はみられなかった．

図 2.7.6.19-5 各観察日の NRS スコア (平均 ± SD) の推移



Baseline was Visit 2.
Visit 2 (Day 1), Visit 3 (Week 1), Visit 4 (Week 2), Visit 5 (Week 4), Visit 6 (Week 8), Visit 7 (Week 12).
[出典：添付資料 5.3.5.1-05，Figure 12-3]

(7) オピオイドの投与量

各観察週の投与オピオイド (モルヒネ換算値) の投与量/週の推移に，臨床的に意義のある変化はみられなかった.

(8) 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．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.

(9) バイタルサイン及び心電図

バイタルサイン及び心電図パラメータに，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.

2.7.6.19.3 結論

オピオイド治療を受けている OIC を有する外国人非がん性慢性疼痛患者に対して，naldemedine 0.2 mg を 1 日 1 回 12 週間投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較した.

主要評価項目とした SBM レスポンダー率は，naldemedine 群ではプラセボ群と比較して有意に高く，本剤のプラセボに対する優越性が検証された．また，有効性の持続性も確認された.

有害事象及び副作用は，プラセボ群と比較して naldemedine 群で胃腸障害 (腹痛及び下痢) がやや多くみられたものの，全体の発現率に差はなかった．重篤な有害事象は naldemedine 群にやや多くみられたが，SOC 別では特別な傾向はなかった．治験の中止に至った有害事象も

naldemedine 群でやや多くみられたが，多くは胃腸障害によるものであった．オピオイド離脱症候群の発現率はいずれの群でも低く，群間で差はなかった．COWS スコア，SOWS 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，naldemedine 0.2 mg の 1 日 1 回経口投与は，非がん性慢性疼痛患者の 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．

2.7.6.20 海外 第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象検証試験-2 (V9232)

[添付資料 5.3.5.1-06]

2.7.6.20.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.20-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.20-2 に示す.

表 2.7.6.20-1 試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	1315V9232
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) を有する非がん性慢性疼痛患者を対象として，naldemedine を 12 週間反復経口投与した際の有効性，安全性及び忍容性，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 18 歳以上 80 歳以下のオピオイド治療を受けている OIC を有する非がん性慢性疼痛患者 2. 選択基準 1) スクリーニング期間中の 14 日間の適格性確認期間の自発的排便 (SBM) が 4 回以下，かつ適格性確認期間の 1 週間あたりの SBM が 3 回以下の者. 2) 以下の排便時の症状のいずれか 1 つ以上が 25%以上の排便でみられる者：排便時のいきみ，残便感，兎糞状便又は硬便，直腸肛門の閉塞感/つまった感じ. 3) 治療期開始前 2 週間の患者日誌を 14 日中 11 日以上入力した者. 4) 慢性非がん疼痛に対して 3 ヵ月以上オピオイド治療を受けている者. 5) モルヒネ換算 30 mg/日以上のオピオイドによる治療を安定的に 1 ヵ月以上受けている者. 6) すべての緩下薬を中止できる者. 7) 男性は，無精子症か，スクリーニング時から最終投与 28 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することができる者. 8) 女性は，妊娠しておらず，授乳中でない者．また，閉経後又は不妊であるか，スクリーニング時から最終投与 28 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することができる者.
目標症例数	目標症例数：540 例 設定根拠：主要評価項目とした，SBM レスポンダー率 (「1 週間の SBM 回数が 3 回以上かつ SBM 回数のベースラインからの変化量が 1 以上」を満たした週が治療期 12 週間のうち 9 週間以上，かつ，最終 4 週間のうち 3 週間以上ある被験者の割合) をプラセボ群とピアソンのカイ二乗検定を用いて比較することを考慮して設定した．Naldemedine 群のレスポンダー率を 45%，プラセボ群のレスポンダー率を 30%と想定し，この差 15%を有意水準両側 0.05 の下，検出力 95%を確保するには 540 例 (各群 270 例) が ITT として必要と考えられた. 割付症例数：553 例 (naldemedine 群 277 例，プラセボ群 276 例) 有効性評価例数 (ITT)：550 例 (naldemedine 群 276 例，プラセボ群 274 例) 安全性評価例数：545 例 (naldemedine 群 271 例，プラセボ群 274 例)
使用薬剤	Naldemedine 0.2 mg 錠及びプラセボ錠
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を naldemedine 群又はプラセボ群に，スクリーニング期間中の 14 日間の適格性確認期間におけるオピオイドの平均投与量を割付因子 (モルヒネ換算で 30～100 mg/日又は 100 mg/日以上) として割付け，1 日 1 回 12 週間反復投与した．後観察期は 4 週間とした.
投与期間	12 週間
緩下薬の制限	定時緩下薬：スクリーニング開始時の便秘に対する治療はすべて中止させた. レスキュー緩下薬：72 時間以内に排便がみられない場合のみ，ビサコジルの単回投与を許

	容し，その後 24 時間以内に排便がみられない場合にはビサコジルの追加投与及び/又は生理食塩水浣腸を許容した.
オピオイドの制限	原則スクリーニング開始時のオピオイド治療を変更しないこととした.
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：SBM レスポンダーを「1 週間の SBM 回数が 3 回以上かつ SBM 回数のベースラインからの変化量が 1 以上」を満たした週 (レスポンダー週) が治療期 12 週間のうち 9 週間以上，かつ，最終 4 週間のうち 3 週間以上ある被験者と定義し，その割合とした. ・副次評価項目 1) 最終 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 2) Week 1 の 1 週間あたりの SBM 回数のベースラインからの変化量 3) 最終 2 週間での 1 週間あたりの CSBM 回数のベースラインからの変化量 4) 最終 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 ・探索的評価項目 1) CSBM レスポンダー率 2) 治療期のいずれか 6 週間，いずれか 9 週間，及び各月に SBM レスポンダーであった被験者の割合 3) 各観察週の 1 週間あたりの Bristol stool scale (BSS) 3 又は 4 の SBM 回数のベースラインからの変化量 4) 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 5) 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 6) 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 7) 初回投与後最初の SBM，CSBM までの時間 8) 初回投与後の各時点 (4，8，12，24，48 時間) での SBM 及び CSBM 発現率 9) 各観察週の 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 10) 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 11) 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 12) Visit 7 又は中止時の Subject Global Satisfaction スコアの分布 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 及び SOWS) 5) 疼痛強度評価 (NRS) 6) 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 主要な有効性解析対象集団は ITT とし，割付けられたすべての被験者とした. 主要評価項目と 4 つの副次評価項目については，全体の第一種の過誤率を 0.05 以下にコントロールするため, 固定順検定を用いて主要評価項目, 副次評価項目 1～4 の順に検定した. 主要評価項目とした SBM レスポンダー率は，オピオイド投与量の層で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて群間比較した．排便に関する評価が 4 日未満の週は評価不能週とし，ノンレスポンス週と扱った．評価可能週が 9 週未満の場合や，治療期 12 週間の最終 4 週間のうち 3 週間未満の場合はノンレスポンダーとして扱った．また，感度分析として mITT，PPS，4 種類の欠測値補完方法 (1. Observed Case：排便に関する評価が 4 日以上ある週を評価可能週とし，評価可能週のうち 9 週間以上がレスポンス週，かつ，評価可能週の最終 4 週間のうち 3 週間以上がレスポンス週である被験者をレスポンダーと

	する．2. Complete Case：排便に関する評価が 4 日未満である評価不能週が 1 週でもある被験者を除いて解析する．3. Worst Case : 排便に関する評価が実施されていない日がある週は評価不能週とし，ノンレスポンス週と扱う．4. Modified Worst Case : 排便に関する評価が実施されていない日は SBM 回数を 0 として扱う．ただし，排便に関する評価が 4 日未満の週は評価不能週とし，ノンレスポンス週と扱う．) を用いて解析した． 最終 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及び Week 1 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，オピオイド投与量の層を共変量とする ANCOVA モデルを用いて群間比較した． CSBM レスポンダー率，治療期最後の 2 週間/各月/治療期のいずれか 6 週間/治療期のいずれか 9 週間に SBM レスポンダーであった被験者の割合，及び初回投与後の各時点での SBM/CSBM 発現率は，主要評価項目と同様の方法を用いて群間比較した． 各観察週の 1 週間あたりの SBM/CSBM 回数及び SBM/CSBM 発現日数，レスキュー緩下薬の使用回数，並びに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，オピオイド投与量の層を共変量とする mixed effects model repeated-measure (MMRM) 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 Kaplan-Meier 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． 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は，MMRM を用いて群間比較した． Subject Global Satisfaction スコアの分布は 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 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．治験責任医師又はスポンサーは MACE の疑いがあると考えられた徴候又は有害事象を Cardiovascular Adjudication Committee に報告し，Cardiovascular Adjudication Committee により心血管系死亡，心筋梗塞，又は脳血管発作 (脳卒中) に分類されたものを MACE とした．MACE が発現した症例を算出した．
実施地域及び施設数	米国，オーストリア，チェコ共和国，ドイツ，スペイン，ポーランド，計 69 医療機関
治験期間	2013 年 11 月～2015 年 6 月

表 2.7.6.20-2 観察・検査項目及び実施時期

Evaluation	Screening Period	Treatment Period						Follow-up Period		
	Visit 1; Up to -28 days prior to randomization (minimum 14 days)	Visit 2; Day 1	Visit 3; Week 1 (±3 days)	Visit 4; Week 2 (±3 days)	Visit 5; Week 4 (±3 days)	Visit 6; Week 8 (±3 days)	Visit 7; Week 12 (+3 days)	Visit 8; Week 16 (±7 days)	Early Termination Visit [t]	Unscheduled Visit [u]
Informed consent	X									
Inclusion/exclusion criteria	X	X								
Demographics	X									
Medical history	X	X								
Physical examination	X[a]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[a]	X[b]	X[a]	X[b]
Vital signs[c]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12-lead electrocardiogram[d]	X						X		X	
Hematology[e,f]	X	X			X	X	X	X	X	
Serum chemistry[e,g,k]	X	X			X	X	X	X	X	
Urinalysis[e,h]	X	X			X	X	X	X	X	
Urine drug screen[e,i]	X									
Pregnancy test[e,j] Serum or Urine	S	U					U	U	U	
Serum endocrine[k]	X	X					X	X	X	
HAV, HBsAg, HCV[e]	X									
Pharmacokinetics					X	X	X		X	
Randomization[l]		X								
Study drug dispensation		X			X	X				
Drug accountability			X	X	X	X	X		X	
Rescue laxative dispensation[m]	X	X	X	X	X	X				
eDiary training/compliance assessment	X	X	X	X	X	X	X			
BMCA eDiary completion[n]	X	X	X	X	X	X	X		X	X
Adverse event assessment	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CV assessment		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Conmed assessment	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Subject Global Satisfaction							X		X	
COWS[o]		X	X	X	X	X	X		X	
SOWS[p]		X	X	X	X	X	X		X	
PAC-SYM/PAC-QOL[q]		X		X	X		X		X	
11-Point NRS[r]		X	X	X	X	X	X		X	
Short Form 36 [s]		X					X		X	
Early Termination/Study Completion CRF							X		X	

a. Complete physical examination including weight (height at Screening only).
b. Symptom-focused examination to update findings from previous examination.
c. Recorded after subject had been sitting for at least 3 minutes.
d. Recorded after subject had been resting in a supine position for at least 5 minutes.
e. Screening laboratory assessments were repeated once if outside inclusion/exclusion criteria.
f. Hematology: hematocrit, hemoglobin, red blood cell count, platelet count, white blood cell count with differential. Prothrombin time/partial thromboplastin time/international normalized ratio samples were collected at Visit 2 (Day 1) and Visit 7 (Week 12) or Early Termination.
g. Serum chemistry: albumin, alkaline phosphatase, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, blood urea

nitrogen, bicarbonate, calcium, chloride, creatinine, gamma-glutamyl transferase, glucose, phosphorus, potassium, sodium, total bilirubin, total cholesterol, total protein, triglycerides, uric acid, and creatine kinase (isomers only if >10 × ULN at the Investigator's discretion).

h. Urinalysis: pH, specific gravity, color, bilirubin, glucose, ketones, nitrite, occult blood, protein, urobilinogen, and microscopic examination of sediment.
i. Urine Drug Screen: amphetamines, barbiturates, cocaine, marijuana, methamphetamine, methylenedioxymethamphetamine.
j. Pregnancy Test: Serum (Screening only) or urine (at other applicable visits) beta human chorionic gonadotropin (females of child-bearing potential only).
k. Serum endocrine: follicle-stimulating hormone at Screening (as needed) for post-menopausal women (defined as cessation of regular menstrual periods for at least 1 year if ≥50 years old or 2 years if <50 years old with follicle-stimulating hormone confirmation). Prolactin (all subjects) and Free and Total Testosterone (males only) at Visit 2 (Day 1), Visit 7 (Week 12), and Visit 8 (Week 16) or Early Termination.
l. Dispensed study drug for the Treatment Period at randomization.
m. Rescue laxatives dispensed at Screening Visit and as needed at subsequent visits.
n. BMCA performed by subject daily through Screening and Treatment Periods. Baseline was the 14-consecutive-day qualification period.
o. COWS performed at Visit 2 (Day 1) (at pre-dose and 60, 90,120 minutes post-dose [± 10 minutes]), Visit 3 (Week 1) to Visit 7 (Week 12) at any time during the visit.
p. SOWS performed at Visit 2 (Day 1) (at pre-dose and 1 hour post-dose [± 10 minutes]), between Visit 2 (Day 1) and Visit 4 (Week 2) daily (approximately 1 hour post-dose); Visit 4 (Week 2) to Visit 7 (Week 12) at any time during the visit. SOWS was collected via eDiary.
q. PAC-SYM/QOL performed at Visit 2 (Day 1) (at pre-dose [baseline value]), Visit 4 (Week 2), Visit 5 (Week 4), and Visit 7 (Week 12) at any time during the visit.
r. NRS performed at Visit 2 (Day 1) (at pre-dose [baseline value]) and Visit 3 (Week 1) to Visit 7 (Week 12) at any time during the visit.
s. Short Form 36 performed at Visit 2 (Day 1) (at pre-dose [baseline value]) and Visit 7 (Week 12) at any time during the visit.
t. Subjects that terminated early were to have a follow-up period visit (Visit 8) 4 weeks after their last dose of study drug.
u. Unscheduled visit assessments were at the discretion of the Investigator.

BMCA = Bowel Movement and Constipation Assessment; Conmed = concomitant medication; COWS = Clinical Opiate Withdrawal Scale; CRF = Case Report Form; CV = cardiovascular; eDiary = electronic diary; HAV = hepatitis A virus; HBsAg = hepatitis B surface antigen; HCV = hepatitis C virus; NRS = Numeric Rating Scale; PAC-SYM/PAC-QOL = Patient Assessment of Constipation-Symptom Questionnaire/Patient Assessment of Constipation-Quality of Life; SOWS = Subjective Opiate Withdrawal Scale; ULN = upper limit of normal.

[出典：添付資料 5.3.5.1-06, Table 9-2]

2.7.6.20.2 試験成績

2.7.6.20.2.1 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 2.7.6.20-3 に，解析対象集団を表 2.7.6.20-4 に示す.

計 553 例が無作為化され，277 例が naldemedine 群に，276 例がプラセボ群に割付けられた. Naldemedine 群 237 例 (85.6%) 及びプラセボ群 232 例 (84.1%) が治験を完了した.

主要な有効性解析対象集団とした ITT は, naldemedine 群 276 例, プラセボ群 274 例であった. 安全性解析対象集団は，naldemedine 群 271 例，プラセボ群 274 例であった.

表 2.7.6.20-3 被験者の内訳

	Naldemedine 0.2 mg N=277 n (%)	Placebo N=276 n (%)
Subjects Completed	237 (85.6)	232 (84.1)
Subjects Discontinued	40 (14.4)	44 (15.9)
Primary Reason for Discontinuation		
- Adverse Event	16 (5.8)	11 (4.0)
- Pregnancy	0	0
- Withdrawal by Subject	15 (5.4)	19 (6.9)
- Lost to Follow-up	2 (0.7)	5 (1.8)
- Protocol Violation	5 (1.8)	8 (2.9)
- Study Terminated by Sponsor	0	0
- Death	1 (0.4)	0
- Other	1 (0.4)	1 (0.4)

[出典：添付資料 5.3.5.1-06，Table 14.1-1.2]

表 2.7.6.20-4 解析対象集団

	Naldemedine 0.2 mg N=277 n (%)	Placebo N=276 n (%)
Subjects included in ITT	276 (99.6)	274 (99.3)
Subjects excluded from ITT	1 (0.4)	2 (0.7)
Reason for exclusion		
- Double enrollment at different sites per subject	1 (0.4)	2 (0.7)
Subjects included in Safety Population	271 (97.8)	274 (99.3)
Subjects excluded from Safety Population	6 (2.2)	2 (0.7)
Reason for exclusion		
- Double enrollment at different sites per subject	1 (0.4)	2 (0.7)
- No study drug administration during treatment period	5 (1.8)	0
Subjects included in mITT	247 (89.2)	246 (89.1)
Subjects excluded from mITT	30 (10.8)	30 (10.9)
Reason for exclusion		
- Double enrollment at different sites per subject	1 (0.4)	2 (0.7)
- No study drug administration during treatment period	5 (1.8)	0
- Did not complete the first 4 weeks of the study with at least 4 days per week of diary entries	29 (10.5)	28 (10.1)

[出典：添付資料 5.3.5.1-06，Table 14.1-3]

(2) 被験者特性

ITT の被験者背景を表 2.7.6.20-5 に, 前治療薬として使用されていたオピオイド及び緩下薬を表 2.7.6.20-6 に示す. ITT の 550 例のうち, 333 例 (60.5%) が女性, 449 例 (81.6%) が白人であった. 平均年齢は 53.5 歳, 平均体重は 89.15 kg, BMI は 31.34, SBM 回数は 1.17 回/週, オピオイドの使用量 (モルヒネ換算値) は 120.93 mg/日であった. 前治療薬として使用されていたオピオイドは, Vicodin®が最も多かった. 前治療薬としての緩下薬は naldemedine 群 275 例 (99.6%) 及びプラセボ群 271 例 (98.9%) に投与されていた. 被験者背景に群間で意味のある差は認められなかった.

表 2.7.6.20-5 被験者背景 (ITT)

		Naldemedine 0.2 mg N=276	Placebo N=274	Total N=550
Age (years)	n	276	274	550
	Mean	54.1	52.9	53.5
	SD	10.48	11.40	10.96
	Min	25	19	19
	Median	54.0	54.0	54.0
	Max	79	79	79
Age Category (years), n (%)	<40	22 (8.0)	40 (14.6)	62 (11.3)
	>=40 to <65	210 (76.1)	196 (71.5)	406 (73.8)
	>=65	44 (15.9)	38 (13.9)	82 (14.9)
	>=75	9 (3.3)	5 (1.8)	14 (2.5)
Gender, n (%)	Male	111 (40.2)	106 (38.7)	217 (39.5)
	Female	165 (59.8)	168 (61.3)	333 (60.5)
Height (cm)	n	275	272	547
	Mean	168.67	168.55	168.61
	SD	10.453	9.583	10.021
	Min	135.9	142.0	135.9
	Median	168.00	167.60	167.70
	Max	200.7	192.0	200.7
Body Weight (kg)	n	276	273	549
	Mean	89.23	89.07	89.15
	SD	21.221	22.190	21.688
	Min	43.6	41.0	41.0
	Median	86.95	86.10	86.60
	Max	173.4	163.8	173.4
BMI (kg/m^2)	n	275	272	547
	Mean	31.35	31.33	31.34
	SD	7.042	7.535	7.285
	Min	18.4	17.9	17.9
	Median	30.20	30.30	30.30
	Max	59.5	58.9	59.5
BMI Category (kg/m^2), n (%)	<18.5	1 (0.4)	3 (1.1)	4 (0.7)
	>=18.5 to <25.0	45 (16.3)	53 (19.3)	98 (17.8)
	>=25.0 to <30.0	84 (30.4)	73 (26.6)	157 (28.5)
	>=30.0	145 (52.5)	143 (52.2)	288 (52.4)
	Missing	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
Region, n (%)	North America	241 (87.3)	239 (87.2)	480 (87.3)
	Rest of the World	35 (12.7)	35 (12.8)	70 (12.7)
Race, n (%)	American Indian or Alaska Native	3 (1.1)	4 (1.5)	7 (1.3)

		Naldemedine 0.2 mg N=276	Placebo N=274	Total N=550
	Asian	2 (0.7)	3 (1.1)	5 (0.9)
	Black or African American	49 (17.8)	39 (14.2)	88 (16.0)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	1 (0.4)	1 (0.2)
	White	222 (80.4)	227 (82.8)	449 (81.6)
Ethnicity, n (%)	Hispanic or Latino	26 (9.4)	27 (9.9)	53 (9.6)
	Not Hispanic or Latino	250 (90.6)	247 (90.1)	497 (90.4)
SBM per Week at Baseline	n	276	274	550
	Mean	1.16	1.17	1.17
	SD	0.755	0.730	0.742
	Min	0.0	0.0	0.0
	Median	1.08	1.12	1.08
	Max	2.5	2.5	2.5
SBM per Week Category at Baseline, n (%)	<1	88 (31.9)	87 (31.8)	175 (31.8)
	>=1 to <2	115 (41.7)	114 (41.6)	229 (41.6)
	>=2 to <3	73 (26.4)	73 (26.6)	146 (26.5)
	>=3	0	0	0
Average Total Daily Dose of Opioid at Baseline (mg) [a]	n	276	274	550
	Mean	117.95	123.92	120.93
	SD	122.039	146.103	134.477
	Min	29.0	0.0	0.0
	Median	77.50	75.00	75.00
	Max	900.0	1440.0	1440.0
	Q1	40.00	40.00	40.00
	Q3	150.00	150.00	150.00
Average Total Daily Dose of Opioid Category at Baseline (mg), n (%)	<30	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
	>=30 to <=100	164 (59.4)	164 (59.9)	328 (59.6)
	>100 to <=200	71 (25.7)	63 (23.0)	134 (24.4)
	>200 to <=400	29 (10.5)	34 (12.4)	63 (11.5)
	>400	11 (4.0)	11 (4.0)	22 (4.0)
Stratification by Opioid Dose (mg), n (%) [a], [b]	30-100	169 (61.2)	167 (60.9)	336 (61.1)
	>100	107 (38.8)	107 (39.1)	214 (38.9)

a Dose of opioid was calculated using maintenance and breakthrough morphine equivalent dose.

b If any subjects were treated with <30 mg, the subjects were counted in '30-100'.

Q1 = first quartile; Q3 = third quartile.

[出典：添付資料 5.3.5.1-06, Table 10-2～Table 10-5]

表 2.7.6.20-6 前治療薬として使用されていたオピオイド及び緩下薬 (ITT)

Medication Category/ - Generic Name	Naldemedine 0.2 mg N=276 n (%)	Placebo N=274 n (%)
OPIOID ANALGESICS	276 (100.0)	274 (100.0)
- DIHYDROCODEINE	0	1 (0.4)
- FENTANYL	34 (12.3)	32 (11.7)
- FENTANYL CITRATE	2 (0.7)	2 (0.7)
- HYDROMORPHONE	11 (4.0)	5 (1.8)
- HYDROMORPHONE HYDROCHLORIDE	14 (5.1)	7 (2.6)
- LEVOMETHADONE	0	1 (0.4)
- MEPERGAN	1 (0.4)	0
- METHADONE	14 (5.1)	11 (4.0)
- METHADONE HYDROCHLORIDE	3 (1.1)	7 (2.6)
- MORPHINE	20 (7.2)	15 (5.5)
- MORPHINE HYDROCHLORIDE	2 (0.7)	1 (0.4)
- MORPHINE SULFATE	39 (14.1)	45 (16.4)
- OXYCOCET	59 (21.4)	53 (19.3)
- OXYCODONE	36 (13.0)	47 (17.2)
- OXYCODONE HYDROCHLORIDE	39 (14.1)	50 (18.2)
- OXYCODONE/APAP	2 (0.7)	2 (0.7)
- OXYMORPHONE	3 (1.1)	3 (1.1)
- OXYMORPHONE HYDROCHLORIDE	8 (2.9)	6 (2.2)
- PANADEINE CO	0	1 (0.4)
- PETHIDINE HYDROCHLORIDE	0	2 (0.7)
- SUFENTANIL	2 (0.7)	1 (0.4)
- TAPENTADOL	2 (0.7)	6 (2.2)
- TAPENTADOL HYDROCHLORIDE	1 (0.4)	0
- TARGIN	2 (0.7)	1 (0.4)
- TRAMADOL	11 (4.0)	16 (5.8)
- TRAMADOL HYDROCHLORIDE	7 (2.5)	3 (1.1)
- ULTRACET	1 (0.4)	2 (0.7)
- VALORON N	1 (0.4)	0
- VICODIN	94 (34.1)	94 (34.3)
- VICOPROFEN	2 (0.7)	3 (1.1)
Laxatives	275 (99.6)	271 (98.9)
BULK-FORMING LAXATIVES	16 (5.8)	13 (4.7)
- FIBRE, DIETARY	1 (0.4)	3 (1.1)
- METHYLCELLULOSE	7 (2.5)	2 (0.7)
- POLYCARBOPHIL	0	1 (0.4)
- POLYCARBOPHIL CALCIUM	2 (0.7)	2 (0.7)
- PSYLLIUM HYDROPHILIC MUCILLOID	6 (2.2)	5 (1.8)
CONTACT LAXATIVES	275 (99.6)	270 (98.5)
- BISACODYL	274 (99.3)	270 (98.5)
- COLOXYL WITH DANTHRON	0	1 (0.4)
- COLOXYL WITH SENNA	4 (1.4)	1 (0.4)
- DOCUSATE W/SENNA	1 (0.4)	0
- DOCUSATE W/SENNOSIDE A+B	0	2 (0.7)
- PERI-COLACE	1 (0.4)	1 (0.4)
- PHENOLPHTHALEIN	2 (0.7)	2 (0.7)
- SENNOSIDE A+B	12 (4.3)	18 (6.6)
- SENOKOT-S	2 (0.7)	1 (0.4)
- SODIUM PICOSULFATE	8 (2.9)	4 (1.5)
ENEMAS	16 (5.8)	19 (6.9)
- EMTIX	3 (1.1)	3 (1.1)

Medication Category/ - Generic Name	Naldemedine 0.2 mg N=276 n (%)	Placebo N=274 n (%)
- ENEMAS	2 (0.7)	0
- FLEET	7 (2.5)	13 (4.7)
- SORBITOL	2 (0.7)	1 (0.4)
- TRAVAD PHOSPHATE	2 (0.7)	2 (0.7)
OSMOTICALLY ACTING LAXATIVES	72 (26.1)	70 (25.5)
- COLOPEG	1 (0.4)	0
- FOSFOCOL FIDES	1 (0.4)	0
- LACTULOSE	16 (5.8)	13 (4.7)
- MACROGOL	41 (14.9)	42 (15.3)
- MACROGOL 3350	1 (0.4)	4 (1.5)
- MAGNESIUM CITRATE	6 (2.2)	4 (1.5)
- MAGNESIUM HYDROXIDE	8 (2.9)	9 (3.3)
OTHER DRUGS FOR CONSTIPATION	13 (4.7)	12 (4.4)
- GLYCEROL	1 (0.4)	2 (0.7)
- LINACLOTIDE	6 (2.2)	5 (1.8)
- LUBIPROSTONE	7 (2.5)	5 (1.8)
PERIPHERAL OPIOID RECEPTOR ANTAGONISTS	1 (0.4)	1 (0.4)
- METHYLNALTREXONE	1 (0.4)	0
- METHYLNALTREXONE BROMIDE	0	1 (0.4)
SOFTENERS, EMOLLIENTS	43 (15.6)	32 (11.7)
- DOCUSATE	6 (2.2)	4 (1.5)
- DOCUSATE SODIUM	33 (12.0)	26 (9.5)
- SOFTENERS, EMOLLIENTS	4 (1.4)	2 (0.7)

[出典：添付資料 5.3.5.1-06，Table 14.1-9.1.1，Table 14.1-9.1.2]

2.7.6.20.2.2 有効性

(1) 主要評価項目：SBM レスポンダー率

SBM レスポンダー率を表 2.7.6.20-7 に示す．SBM レスポンダー率は，0.2 mg 群で 52.5 %，プラセボ群で 33.6%，群間差は 18.9%であり，0.2 mg 群で有意に高かった (P < 0.0001)．感度分析として実施した mITT 及び PPS での解析，並びに Observed Case，Complete Case，Worst Case，及び Modified Worst Case のいずれの欠測値補完方法を用いた解析でも，同様の結果が得られた．

表 2.7.6.20-7 SBM レスポンダー率 (ITT)

		Naldemedine 0.2 mg N=276	Placebo N=274
Responder	Total	52.5 % (145/276)	33.6 % (92/274)
	95% Confidence Interval (%) [a]	46.5, 58.6	28.0, 39.5
Comparison with Placebo	Difference of Proportion (SE) [b]	18.9 (4.12)	
	95% Confidence Interval for Difference	10.8, 27.0	
	P-value [c]	**<.0001**	

SBM responders were defined as having >=3 SBM /week (on average) with >=1 SBM/week (on average) increase over baseline for >=9 of 12 weeks and >=3 of the last 4 weeks. However, if a subject had less than 4 days of diary entries related to defecation for a week, that week was treated as a 'non-response' week.
[a] Clopper-Pearson method
[b] Difference of Proportion (SE) was calculated by using the estimator given by Koch et al.
[c] P-value was calculated by Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted by the opioid dose strata.

[出典：添付資料 5.3.5.1-06，Table 11-1]

また，主要評価項目をオピオイド投与量のベースライン値 (30 以上 100 mg/日以下，100 mg/日超)，年齢 (40 歳未満，40 以上 65 歳未満，65 歳以上，75 歳以上)，BMI (18.5 kg/m^2 未満，18.5 以上 25 kg/m^2 未満，25 以上 30 kg/m^2 未満，30 kg/m^2 以上)，性別，人種のサブグループで解析した結果を表 2.7.6.20-8 に示す．75 歳以上，BMI 18.5 kg/m^2 未満，人種の Black or African American のサブグループを除き，全体と同じ傾向が認められた．75 歳以上，BMI 18.5 kg/m^2 未満のグループは例数が少数であり比較には不十分と考えられた．Black or African American では，例数が比較的少なく，治療期 11 週までの中止例が naldemedine 群では 49 例中 7 例，プラセボ群が 39 例中 4 例であり，これら中止例は定義によりノンレスポンダーとなったことが影響したと考えられた．

表 2.7.6.20-8 SBM レスポンダー率のサブグループ解析 (ITT)

		Naldemedine 0.2 mg N=276	Placebo N=274
Opioid Dose Strata (mg)	30-100	57.4 % (97/169)	38.9 % (65/167)
	>100	44.9 % (48/107)	25.2 % (27/107)
Age (years)	<40	54.5 % (12/22)	30.0 % (12/40)
	>=40 to <65	50.5 % (106/210)	31.6 % (62/196)
	>=65	61.4 % (27/44)	47.4 % (18/38)
	>=75	55.6 % (5/9)	60.0 % (3/5)
Gender	Male	56.8 % (63/111)	39.6 % (42/106)
	Female	49.7 % (82/165)	29.8 % (50/168)
BMI (kg/m^2)	<18.5	0.0 % (0/1)	66.7 % (2/3)
	>=18.5 to <25.0	37.8 % (17/45)	28.3 % (15/53)
	>=25.0 to <30.0	58.3 % (49/84)	37.0 % (27/73)
	>=30.0	54.5 % (79/145)	32.9 % (47/143)
Race	AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	66.7 % (2/3)	25.0 % (1/4)
	ASIAN	100.0 % (2/2)	66.7 % (2/3)
	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	40.8 % (20/49)	46.2 % (18/39)
	NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	---	0.0 % (0/1)
	WHITE	54.5 % (121/222)	31.3 % (71/227)

Dose of opioid was calculated using maintenance and breakthrough morphine equivalent dose. If any subjects were treated with <30 mg, the subjects were counted in '30-100'.

[出典：添付資料 5.3.5.1-06，Table 11-2，Table 11-3]

(2) 副次評価項目 1：最終 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

治療期終了前 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を群間で比較した結果を表 2.7.6.20-9 に示す．Naldemedine 群の変化量はプラセボ群と比較して有意に大きかった．

表 2.7.6.20-9 最終 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 (ITT)

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=276	Placebo N=274
Baseline	Mean (SD)	1.16 (0.755)	1.17 (0.730)
Last Two Weeks	Mean (SD)	4.84 (3.205)	3.44 (2.611)
- Parameter estimates	LS Mean (SE)	3.56 (0.174)	2.16 (0.174)
- Comparison with Placebo	Difference of LS Mean (SE)	1.40 (0.243)	
	95% CI for Difference	0.92, 1.88	
	P-value	**<.0001**	

The ANCOVA model has the terms for treatment group as a fixed effect and the opioid dose strata as a covariate.

[出典：添付資料 5.3.5.1-06, Table 11-4]

(3) 副次評価項目 2：Week 1 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

Week 1 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を群間で比較した結果を表 2.7.6.20-10 に示す．Naldemedine 群の変化量はプラセボ群と比較して有意に大きかった．

表 2.7.6.20-10 Week 1 の 1 週間あたりの SBM 回数のベースラインからの変化量 (ITT)

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=276	Placebo N=274
Baseline	Mean (SD)	1.16 (0.755)	1.17 (0.730)
Week 1	Mean (SD)	5.06 (3.952)	2.89 (2.457)
- Parameter estimates	LS Mean (SE)	3.86 (0.199)	1.69 (0.198)
- Comparison with Placebo	Difference of LS Mean (SE)	2.17 (0.277)	
	95% CI for Difference	1.63, 2.71	
	P-value	**<.0001**	

The ANCOVA model has the terms for treatment group as a fixed effect and the opioid dose strata as a covariate.

[出典：添付資料 5.3.5.1-06, Table 11-5]

(4) 副次評価項目 3：最終 2 週間での 1 週間あたりの CSBM 回数のベースラインからの変化量

治療期終了前 2 週間での 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表 2.7.6.20-11 に示す．Naldemedine 群の変化量はプラセボ群と比較して有意に大きかった．

表 2.7.6.20-11 最終 2 週間での 1 週間あたりの CSBM 回数のベースラインからの変化量 (ITT)

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=276	Placebo N=274
Baseline	Mean (SD)	0.35 (0.513)	0.40 (0.560)
Last Two Weeks	Mean (SD)	3.19 (3.095)	2.08 (2.542)
- Parameter estimates	LS Mean (SE)	2.77 (0.166)	1.62 (0.166)
- Comparison with Placebo	Difference of LS Mean (SE)	1.15 (0.232)	
	95% CI for Difference	0.70, 1.61	
	P-value	**<.0001**	

The ANCOVA model has the terms for treatment group as a fixed effect and the opioid dose strata as a covariate.

[出典：添付資料 5.3.5.1-06, Table 11-6]

(5) 副次評価項目 4：最終 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

最終 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を群間で比較した結果を表 2.7.6.20-12 に示す．Naldemedine 群の変化量はプラセボ群と比較して有意に大きかった．

表 2.7.6.20-12 最終 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 (ITT)

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=276	Placebo N=274
Baseline	Mean (SD)	0.08 (0.269)	0.13 (0.375)
Last Two Weeks	Mean (SD)	2.00 (2.986)	1.29 (2.349)
- Parameter estimates	LS Mean (SE)	1.85 (0.163)	1.10 (0.162)
- Comparison with Placebo	Difference of LS Mean (SE)	0.75 (0.227)	
	95% CI for Difference	0.30, 1.19	
	P-value	**0.0011**	

The ANCOVA model has the terms for treatment group as a fixed effect and the opioid dose strata as a covariate.

[出典：添付資料 5.3.5.1-06，Table 11-7]

(6) CSBM レスポンダー率

CSBM レスポンダー率を表 2.7.6.20-13 に示す．Naldemedine 群のレスポンダー率はプラセボ群と比較して有意に高かった．

表 2.7.6.20-13 CSBM レスポンダー率 (ITT)

		Naldemedine 0.2 mg N=276	Placebo N=274
Responder	Total	31.2 % (86/276)	17.9 % (49/274)
	95% Confidence Interval (%) [a]	25.7, 37.0	13.5, 22.9
Comparison with Placebo	Difference of Proportion (SE) [b]	13.3 (3.61)	
	95% Confidence Interval for Difference	6.2, 20.3	
	P-value [c]	**0.0003**	

CSBM responders were defined as having >=3 CSBM/week (on average) with >=1 CSBM/week (on average) increase over baseline for >=9 of 12 weeks and >=3 of the last 4 weeks. However, if a subject had less than 4 days of diary entries related to defecation for a week, that week were treated as a ‘non-response’ week.

[a] Clopper-Pearson method

[b] Difference of Proportion (SE) was calculated by using the estimator given by Koch et al.

[c] P-value was calculated by Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted by the opioid dose strata.

[出典：添付資料 5.3.5.1-06，Table 14.2-3.1]

(7) 治療期のいずれか 6 週間，いずれか 9 週間，及び各月に SBM レスポンダーであった被験者の割合

治療期のいずれか 6 週間，いずれか 9 週間，及び各月に SBM レスポンダーであった被験者の割合をそれぞれ表 2.7.6.20-14，表 2.7.6.20-15 及び表 2.7.6.20-16 に示す．治療期のいずれか 6 週間，いずれか 9 週間，Month 1，Month 2 及び Month 3 のいずれにおいても naldemedine 群の SBM レスポンダーであった被験者の割合は，プラセボ群と比較して有意に高かった．

表 2.7.6.20-14 治療期のいずれか 6 週間に SBM レスポンダーであった被験者の割合 (ITT)

		Naldemedine 0.2 mg N=276	Placebo N=274
Responder	Total	68.8 % (190/276)	47.1 % (129/274)
	95% Confidence Interval (%) [a]	63.0, 74.3	41.0, 53.2
Comparison with Placebo	Difference of Proportion (SE) [b]	21.7 (4.07)	
	95% Confidence Interval for Difference	13.7, 29.7	
	P-value [c]	**<.0001**	

SBM responders were defined as having >=3 SBM/week (on average) with >=1 SBM/week (on average) increase over baseline for >=6 of 12 weeks. However, if a subject had less than 4 days of diary entries related to defecation for a week, that week were treated as a 'non-response' week.
[a] Clopper-Pearson method, [b] Difference of Proportion (SE) was calculated by using the estimator given by Koch et al.
[c] P-value was calculated by Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted by the opioid dose strata.

[出典：添付資料 5.3.5.1-06, Table 14.2-3.2]

表 2.7.6.20-15 治療期のいずれか 9 週間に SBM レスポンダーであった被験者の割合 (ITT)

		Naldemedine 0.2 mg N=276	Placebo N=274
Responder	Total	56.5 % (156/276)	36.5 % (100/274)
	95% Confidence Interval (%) [a]	50.4, 62.5	30.8, 42.5
Comparison with Placebo	Difference of Proportion (SE) [b]	20.0 (4.14)	
	95% Confidence Interval for Difference	11.9, 28.1	
	P-value [c]	**<.0001**	

SBM responders were defined as having >=3 SBM/week (on average) with >=1 SBM/week (on average) increase over baseline for >=9 of 12 weeks. However, if a subject had less than 4 days of diary entries related to defecation for a week, that week were treated as a 'non-response' week.
[a] Clopper-Pearson method, [b] Difference of Proportion (SE) was calculated by using the estimator given by Koch et al.
[c] P-value was calculated by Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted by the opioid dose strata.

[出典：添付資料 5.3.5.1-06, Table 14.2-3.3]

表 2.7.6.20-16 治療期の各月に SBM レスポンダーであった被験者の割合 (ITT)

Time point			Naldemedine 0.2 mg N=276	Placebo N=274
Month 1	Responder	Total	64.0 % (171/267)	40.2 % (109/271)
		95% Confidence Interval (%) [a]	58.0, 69.8	34.3, 46.3
	Comparison with Placebo	Difference of Proportion (SE) [b]	23.6 (4.15)	
		95% Confidence Interval for Difference	15.5, 31.7	
		P-value (Nominal) [c]	**<.0001**	
Month 2	Responder	Total	68.5 % (172/251)	48.2 % (118/245)
		95% Confidence Interval (%) [a]	62.4, 74.2	41.8, 54.6
	Comparison with Placebo	Difference of Proportion (SE) [b]	20.2 (4.31)	
		95% Confidence Interval for Difference	11.7, 28.6	
		P-value (Nominal) [c]	**<.0001**	
Month 3	Responder	Total	65.4 % (159/243)	47.3 % (113/239)
		95% Confidence Interval (%) [a]	59.1, 71.4	40.8, 53.8
	Comparison with Placebo	Difference of Proportion (SE) [b]	18.2 (4.42)	
		95% Confidence Interval for Difference	9.5, 26.8	
		P-value (Nominal) [c]	**<.0001**	

SBM monthly responders were defined as having >=3 SBM/week (on average) with >=1 SBM/week (on average) increase over baseline for >=3 of 4 weeks in each month. However, if a subject had less than 4 days of diary entries for a week, that week was treated as a 'non-response' week.
[a] Clopper-Pearson method, [b] Difference of Proportion (SE) was calculated by using the estimator given by Koch et al.
[c] P-value was calculated by Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted by the opioid dose strata.

[出典：添付資料 5.3.5.1-06, Table 14.2-3.4]

(8) 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

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表 2.7.6.20-17 に示す．いずれの時点でも，naldemedine 群の変化量はプラセボ群と比較して有意に大きかった．

表 2.7.6.20-17 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 (ITT)

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=276	Placebo N=274
Baseline	Mean	0.31	0.34
	SD	0.468	0.536
	Min	0.0	0.0
	Median	0.00	0.00
	Max	2.0	2.5
Week 1	LS Mean (SE)	1.40 (0.118)	0.72 (0.118)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.68 (0.165)	
	- 95% CI for Difference	0.36, 1.01	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 2	LS Mean (SE)	1.74 (0.142)	1.08 (0.140)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.65 (0.198)	
	- 95% CI for Difference	0.27, 1.04	
	- P-value (Nominal)	**0.0010**	
Week 3	LS Mean (SE)	1.66 (0.144)	1.20 (0.142)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.46 (0.201)	
	- 95% CI for Difference	0.07, 0.86	
	- P-value (Nominal)	**0.0212**	
Week 4	LS Mean (SE)	1.70 (0.136)	1.12 (0.136)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.57 (0.191)	
	- 95% CI for Difference	0.20, 0.95	
	- P-value (Nominal)	**0.0027**	
Week 5	LS Mean (SE)	1.67 (0.146)	1.21 (0.146)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.46 (0.204)	
	- 95% CI for Difference	0.06, 0.86	
	- P-value (Nominal)	**0.0254**	
Week 6	LS Mean (SE)	1.87 (0.156)	1.32 (0.156)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.55 (0.219)	
	- 95% CI for Difference	0.12, 0.98	
	- P-value (Nominal)	**0.0128**	
Week 7	LS Mean (SE)	1.97 (0.150)	1.26 (0.151)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.71 (0.212)	
	- 95% CI for Difference	0.30, 1.13	
	- P-value (Nominal)	**0.0008**	
Week 8	LS Mean (SE)	2.15 (0.155)	1.29 (0.156)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.86 (0.218)	
	- 95% CI for Difference	0.43, 1.29	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 9	LS Mean (SE)	2.13 (0.160)	1.34 (0.161)
	vs. Placebo		

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=276	Placebo N=274
	- Difference of LS Mean (SE)	0.79 (0.226)	
	- 95% CI for Difference	0.35, 1.23	
	- P-value (Nominal)	**0.0005**	
Week 10	LS Mean (SE)	2.24 (0.164)	1.29 (0.164)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.95 (0.230)	
	- 95% CI for Difference	0.49, 1.40	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 11	LS Mean (SE)	2.14 (0.154)	1.37 (0.154)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.78 (0.216)	
	- 95% CI for Difference	0.35, 1.20	
	- P-value (Nominal)	**0.0004**	
Week 12	LS Mean (SE)	2.21 (0.161)	1.34 (0.162)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.87 (0.227)	
	- 95% CI for Difference	0.42, 1.31	
	- P-value (Nominal)	**0.0001**	

The MMRM model has the terms for treatment group, time, treatment-by-time as a fixed effect and the opioid dose strata as a covariate.

[出典：添付資料 5.3.5.1-06，Table 14.2-3.5.1.1，Table 14.2-3.5.1.2]

(9) 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

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表 2.7.6.20-18 に示す．いずれの時点でも，naldemedine 群の変化量はプラセボ群と比較して有意に大きかった．

表 2.7.6.20-18 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 (ITT)

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=276	Placebo N=274
Baseline	Mean	0.08	0.13
	SD	0.269	0.375
	Min	0.0	0.0
	Median	0.00	0.00
	Max	1.5	2.5
Week 1	LS Mean (SE)	1.83 (0.161)	0.57 (0.161)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	1.26 (0.225)	
	- 95% CI for Difference	0.81, 1.70	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 2	LS Mean (SE)	1.92 (0.167)	0.77 (0.165)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	1.15 (0.232)	
	- 95% CI for Difference	0.69, 1.61	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 3	LS Mean (SE)	1.87 (0.174)	0.91 (0.173)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.96 (0.243)	
	- 95% CI for Difference	0.48, 1.44	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 4	LS Mean (SE)	1.90 (0.168)	0.96 (0.168)

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=276	Placebo N=274
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.94 (0.235)	
	- 95% CI for Difference	0.48, 1.40	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 5	LS Mean (SE)	2.01 (0.179)	1.00 (0.179)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	1.01 (0.251)	
	- 95% CI for Difference	0.52, 1.50	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 6	LS Mean (SE)	1.91 (0.180)	1.09 (0.179)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.82 (0.252)	
	- 95% CI for Difference	0.33, 1.32	
	- P-value (Nominal)	**0.0012**	
Week 7	LS Mean (SE)	2.05 (0.180)	1.20 (0.180)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.85 (0.252)	
	- 95% CI for Difference	0.35, 1.34	
	- P-value (Nominal)	**0.0008**	
Week 8	LS Mean (SE)	2.13 (0.191)	1.11 (0.191)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	1.02 (0.268)	
	- 95% CI for Difference	0.50, 1.55	
	- P-value (Nominal)	**0.0002**	
Week 9	LS Mean (SE)	1.88 (0.176)	1.12 (0.176)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.75 (0.246)	
	- 95% CI for Difference	0.27, 1.24	
	- P-value (Nominal)	**0.0023**	
Week 10	LS Mean (SE)	2.12 (0.177)	1.02 (0.177)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	1.09 (0.248)	
	- 95% CI for Difference	0.60, 1.58	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 11	LS Mean (SE)	1.90 (0.174)	1.14 (0.174)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.76 (0.244)	
	- 95% CI for Difference	0.28, 1.23	
	- P-value (Nominal)	**0.0020**	
Week 12	LS Mean (SE)	1.95 (0.181)	1.27 (0.181)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.68 (0.254)	
	- 95% CI for Difference	0.19, 1.18	
	- P-value (Nominal)	**0.0072**	

The MMRM model has the terms for treatment group, time, treatment-by-time as a fixed effect and the opioid dose strata as a covariate.

[出典：添付資料 5.3.5.1-06，Table 14.2-3.5.4.1，Table 14.2-3.5.4.2]

(10) 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それぞれ表 2.7.6.20-19 及び表 2.7.6.20-20 に示す．いずれの時点でも，naldemedine 群の SBM 及び CSBM 回数の変化量はプラセボ群と比較して有意に大きかった．

表 2.7.6.20-19 各観察週の 1 週間あたりの SBM 回数のベースラインからの変化量 (ITT)

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=276	Placebo N=274
Baseline	Mean	1.16	1.17
	SD	0.755	0.730
	Min	0.0	0.0
	Median	1.08	1.12
	Max	2.5	2.5
Week 1	LS Mean (SE)	3.80 (0.198)	1.64 (0.198)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	2.17 (0.278)	
	- 95% CI for Difference	1.62, 2.71	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 2	LS Mean (SE)	3.83 (0.196)	2.00 (0.194)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	1.83 (0.274)	
	- 95% CI for Difference	1.29, 2.37	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 3	LS Mean (SE)	3.55 (0.209)	2.17 (0.207)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	1.38 (0.292)	
	- 95% CI for Difference	0.81, 1.96	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 4	LS Mean (SE)	3.74 (0.201)	2.00 (0.201)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	1.74 (0.281)	
	- 95% CI for Difference	1.19, 2.29	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 5	LS Mean (SE)	3.52 (0.209)	2.28 (0.210)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	1.23 (0.294)	
	- 95% CI for Difference	0.66, 1.81	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 6	LS Mean (SE)	3.63 (0.214)	2.18 (0.214)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	1.45 (0.301)	
	- 95% CI for Difference	0.86, 2.04	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 7	LS Mean (SE)	3.73 (0.205)	2.38 (0.206)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	1.35 (0.288)	
	- 95% CI for Difference	0.79, 1.92	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 8	LS Mean (SE)	3.84 (0.196)	2.24 (0.196)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	1.60 (0.274)	
	- 95% CI for Difference	1.07, 2.14	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 9	LS Mean (SE)	3.64 (0.203)	2.40 (0.203)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	1.24 (0.285)	
	- 95% CI for Difference	0.68, 1.80	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 10	LS Mean (SE)	3.63 (0.202)	2.08 (0.202)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	1.55 (0.283)	
	- 95% CI for Difference	1.00, 2.11	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 11	LS Mean (SE)	3.48 (0.187)	2.25 (0.187)
	vs. Placebo		

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=276	Placebo N=274
	- Difference of LS Mean (SE)	1.23 (0.262)	
	- 95% CI for Difference	0.71, 1.74	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 12	LS Mean (SE)	3.69 (0.197)	2.25 (0.198)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	1.44 (0.277)	
	- 95% CI for Difference	0.90, 1.99	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	

The MMRM model has the terms for treatment group, time, treatment-by-time as a fixed effect and the opioid dose strata as a covariate.

[出典：添付資料 5.3.5.1-06，Table 14.2-3.5.2.1，Table 14.2-3.5.2.2]

表 2.7.6.20-20 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 (ITT)

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=276	Placebo N=274
Baseline	Mean	0.35	0.40
	SD	0.513	0.560
	Min	0.0	0.0
	Median	0.00	0.00
	Max	2.5	2.3
Week 1	LS Mean (SE)	2.47 (0.164)	1.02 (0.163)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	1.45 (0.229)	
	- 95% CI for Difference	1.00, 1.90	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 2	LS Mean (SE)	2.61 (0.176)	1.37 (0.174)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	1.24 (0.245)	
	- 95% CI for Difference	0.76, 1.72	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 3	LS Mean (SE)	2.51 (0.184)	1.50 (0.183)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	1.02 (0.258)	
	- 95% CI for Difference	0.51, 1.52	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 4	LS Mean (SE)	2.60 (0.179)	1.42 (0.179)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	1.18 (0.251)	
	- 95% CI for Difference	0.69, 1.68	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 5	LS Mean (SE)	2.77 (0.195)	1.68 (0.195)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	1.09 (0.274)	
	- 95% CI for Difference	0.55, 1.63	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 6	LS Mean (SE)	2.68 (0.199)	1.64 (0.198)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	1.04 (0.279)	
	- 95% CI for Difference	0.49, 1.59	
	- P-value (Nominal)	**0.0002**	
Week 7	LS Mean (SE)	2.78 (0.189)	1.92 (0.189)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.86 (0.265)	
	- 95% CI for Difference	0.34, 1.38	

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=276	Placebo N=274
	- P-value (Nominal)	**0.0013**	
Week 8	LS Mean (SE)	2.88 (0.190)	1.76 (0.190)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	1.12 (0.267)	
	- 95% CI for Difference	0.59, 1.64	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 9	LS Mean (SE)	2.86 (0.190)	1.90 (0.191)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.96 (0.267)	
	- 95% CI for Difference	0.43, 1.48	
	- P-value (Nominal)	**0.0004**	
Week 10	LS Mean (SE)	3.03 (0.190)	1.73 (0.189)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	1.30 (0.266)	
	- 95% CI for Difference	0.78, 1.82	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 11	LS Mean (SE)	2.80 (0.180)	1.68 (0.181)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	1.12 (0.253)	
	- 95% CI for Difference	0.62, 1.62	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 12	LS Mean (SE)	2.93 (0.190)	1.79 (0.190)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	1.15 (0.267)	
	- 95% CI for Difference	0.62, 1.67	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	

The MMRM model has the terms for treatment group, time, treatment-by-time as a fixed effect and the opioid dose strata as a covariate.

[出典：添付資料 5.3.5.1-06, Table 14.2-3.5.3.1, Table 14.2-3.5.3.2]

(11) 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

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それぞれ表 2.7.6.20-21 及び表 2.7.6.20-22 に示す．いずれの時点でも，naldemedine 群の SBM 及び CSBM 発現日数の変化量はプラセボ群と比較して有意に大きかった．

表 2.7.6.20-21 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 (ITT)

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=276	Placebo N=274
Baseline	Mean	1.12	1.11
	SD	0.729	0.701
	Min	0.0	0.0
	Median	1.00	1.08
	Max	2.5	2.5
Week 1	LS Mean (SE)	2.47 (0.124)	1.31 (0.124)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	1.16 (0.173)	
	- 95% CI for Difference	0.82, 1.50	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 2	LS Mean (SE)	2.78 (0.131)	1.58 (0.130)
	vs. Placebo		

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=276	Placebo N=274
	- Difference of LS Mean (SE)	1.20 (0.182)	
	- 95% CI for Difference	0.84, 1.56	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 3	LS Mean (SE)	2.52 (0.137)	1.66 (0.136)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.86 (0.191)	
	- 95% CI for Difference	0.48, 1.24	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 4	LS Mean (SE)	2.70 (0.137)	1.66 (0.137)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	1.04 (0.192)	
	- 95% CI for Difference	0.67, 1.42	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 5	LS Mean (SE)	2.65 (0.137)	1.73 (0.137)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.92 (0.192)	
	- 95% CI for Difference	0.54, 1.29	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 6	LS Mean (SE)	2.55 (0.138)	1.75 (0.137)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.80 (0.193)	
	- 95% CI for Difference	0.42, 1.18	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 7	LS Mean (SE)	2.64 (0.139)	1.88 (0.139)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.76 (0.195)	
	- 95% CI for Difference	0.38, 1.14	
	- P-value (Nominal)	**0.0001**	
Week 8	LS Mean (SE)	2.82 (0.135)	1.78 (0.136)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	1.05 (0.190)	
	- 95% CI for Difference	0.68, 1.42	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 9	LS Mean (SE)	2.75 (0.137)	1.85 (0.138)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.91 (0.193)	
	- 95% CI for Difference	0.53, 1.28	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 10	LS Mean (SE)	2.67 (0.141)	1.69 (0.141)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.98 (0.198)	
	- 95% CI for Difference	0.59, 1.37	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 11	LS Mean (SE)	2.67 (0.139)	1.85 (0.139)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.82 (0.194)	
	- 95% CI for Difference	0.44, 1.20	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 12	LS Mean (SE)	2.79 (0.138)	1.78 (0.139)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	1.02 (0.194)	
	- 95% CI for Difference	0.63, 1.40	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	

The MMRM model has the terms for treatment group, time, treatment-by-time as a fixed effect and the opioid dose strata as a covariate. [出典：添付資料 5.3.5.1-06, Table 14.2-3.5.6.1, Table 14.2-3.5.6.2]

表 2.7.6.20-22 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 (ITT)

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=276	Placebo N=274
Baseline	Mean	0.34	0.38
	SD	0.498	0.531
	Min	0.0	0.0
	Median	0.00	0.00
	Max	2.5	2.0
Week 1	LS Mean (SE)	1.81 (0.108)	0.84 (0.107)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.97 (0.150)	
	- 95% CI for Difference	0.68, 1.27	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 2	LS Mean (SE)	2.07 (0.125)	1.12 (0.123)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.95 (0.174)	
	- 95% CI for Difference	0.61, 1.29	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 3	LS Mean (SE)	1.98 (0.131)	1.22 (0.130)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.76 (0.183)	
	- 95% CI for Difference	0.40, 1.12	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 4	LS Mean (SE)	2.05 (0.125)	1.21 (0.125)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.84 (0.176)	
	- 95% CI for Difference	0.49, 1.18	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 5	LS Mean (SE)	2.22 (0.132)	1.31 (0.132)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.90 (0.185)	
	- 95% CI for Difference	0.54, 1.27	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 6	LS Mean (SE)	2.03 (0.138)	1.40 (0.138)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.62 (0.193)	
	- 95% CI for Difference	0.24, 1.00	
	- P-value (Nominal)	**0.0013**	
Week 7	LS Mean (SE)	2.23 (0.140)	1.56 (0.140)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.66 (0.196)	
	- 95% CI for Difference	0.28, 1.05	
	- P-value (Nominal)	**0.0008**	
Week 8	LS Mean (SE)	2.25 (0.137)	1.50 (0.137)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.75 (0.193)	
	- 95% CI for Difference	0.37, 1.13	
	- P-value (Nominal)	**0.0001**	
Week 9	LS Mean (SE)	2.34 (0.140)	1.54 (0.141)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.80 (0.197)	
	- 95% CI for Difference	0.41, 1.19	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 10	LS Mean (SE)	2.44 (0.140)	1.45 (0.140)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.98 (0.196)	
	- 95% CI for Difference	0.60, 1.37	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 11	LS Mean (SE)	2.31 (0.139)	1.47 (0.139)
	vs. Placebo		

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=276	Placebo N=274
	- Difference of LS Mean (SE)	0.84 (0.196)	
	- 95% CI for Difference	0.46, 1.23	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 12	LS Mean (SE)	2.39 (0.144)	1.49 (0.145)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.91 (0.203)	
	- 95% CI for Difference	0.51, 1.31	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	

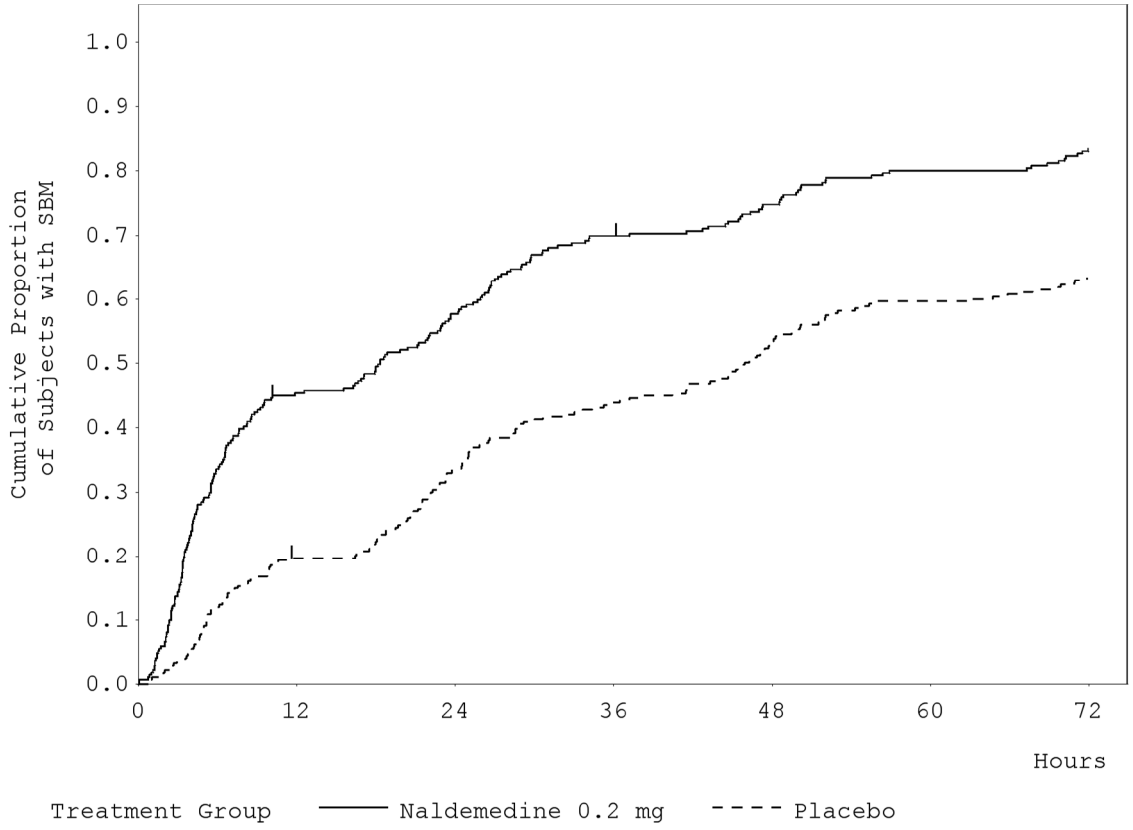
The MMRM model has the terms for treatment group, time, treatment-by-time as a fixed effect and the opioid dose strata as a covariate.

[出典：添付資料 5.3.5.1-06，Table 14.2-3.5.7.1，Table 14.2-3.5.7.2]

(12) 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 2.7.6.20-1 及び図 2.7.6.20-2 に，群間で比較した結果をそれぞれ表 2.7.6.20-23 及び表 2.7.6.20-24 に示す．Naldemedine 群の 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に短かった．

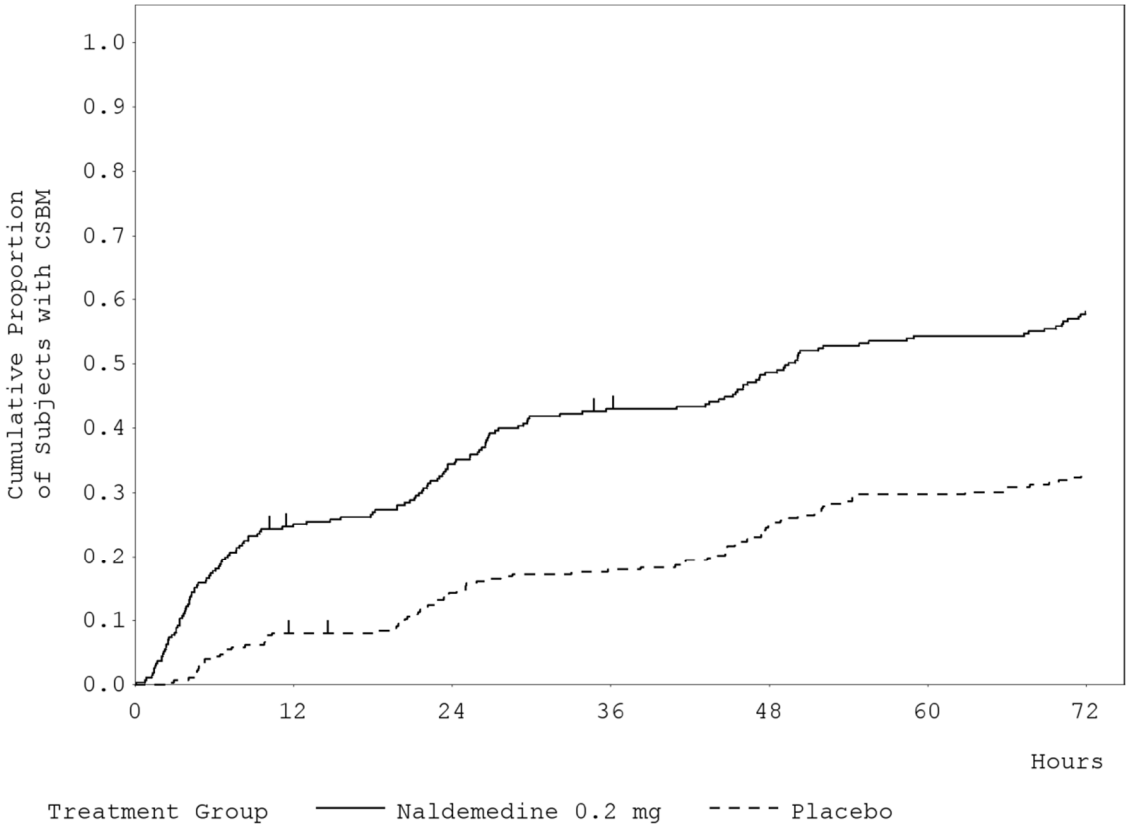
図 2.7.6.20-1 初回投与後最初の SBM までの Kaplan-Meier 曲線 (ITT)



The vertical line(|) represents censored time.

[出典：添付資料 5.3.5.1-06，Figure 11-2]

図 2.7.6.20-2 初回投与後最初の CSBM までの Kaplan-Meier 曲線 (ITT)



The vertical line(|) represents censored time.

[出典：添付資料 5.3.5.1-06, Figure 14.2-3.6.2]

表 2.7.6.20-23 初回投与後最初の SBM までの時間 (ITT)

	Naldemedine 0.2 mg N=276 *	Placebo N=274
Subjects with Event, n (%)	268 (98.9)	266 (97.1)
Subjects Censored, n (%)	3 (1.1)	8 (2.9)
Median (hrs)	18.33	45.92
95% CI for Median (hrs)	9.55, 23.02	35.67, 50.17
P-value (Nominal)	**<.0001**	

* 5 subjects did not receive any IMP and were excluded from this analysis.
Median and 95% CI for Median were based on Kaplan-Meier estimates of time to first event
P-value was calculated by the generalized Wilcoxon test

[出典：添付資料 5.3.5.1-06, Table 14.2-3.6.1]

表 2.7.6.20-24 初回投与後最初の CSBM までの時間 (ITT)

	Naldemedine 0.2 mg N=276 *	Placebo N=274
Subjects with Event, n (%)	250 (92.3)	235 (85.8)
Subjects Censored, n (%)	21 (7.7)	39 (14.2)
Median (hrs)	49.47	136.78
95% CI for Median (hrs)	43.47, 70.17	102.43, 167.78
P-value (Nominal)	**<.0001**	

* 5 subjects did not receive any IMP and were excluded from this analysis.
Median and 95% CI for Median were based on Kaplan-Meier estimates of time to first event
P-value was calculated by the generalized Wilcoxon test

[出典：添付資料 5.3.5.1-06, Table 14.2-3.6.2]

(13) 初回投与後の各時点 (4，8，12，24，48 時間) での SBM 及び CSBM 発現率

初回投与後の各時点 (4，8，12，24，48 時間) での SBM 及び CSBM 発現率を群間で比較した結果をそれぞれ表 2.7.6.20-25 及び表 2.7.6.20-26 に示す．いずれの時点でも，naldemedine 群の SBM 及び CSBM 発現率はプラセボ群と比較して有意に高かった．

表 2.7.6.20-25 初回投与後の各時点 (4，8，12，24，48 時間) での SBM 発現率 (ITT)

Time point			Naldemedine 0.2 mg N=276	Placebo N=274
Up to 4 Hours	Subjects with SBM	Total	23.2 % (64/276)	4.7 % (13/274)
		95% Confidence Interval (%) [a]	18.3, 28.6	2.6, 8.0
	Comparison with Placebo	Difference of Proportion (SE) [b]	18.5 (2.85)	
		95% Confidence Interval for Difference	12.9, 24.0	
		P-value (Nominal) [c]	**<.0001**	
Up to 8 Hours	Subjects with SBM	Total	39.5 % (109/276)	15.7 % (43/274)
		95% Confidence Interval (%) [a]	33.7, 45.5	11.6, 20.6
	Comparison with Placebo	Difference of Proportion (SE) [b]	23.8 (3.68)	
		95% Confidence Interval for Difference	16.6, 31.0	
		P-value (Nominal) [c]	**<.0001**	
Up to 12 Hours	Subjects with SBM	Total	44.6 % (123/276)	19.7 % (54/274)
		95% Confidence Interval (%) [a]	38.6, 50.6	15.2, 24.9
	Comparison with Placebo	Difference of Proportion (SE) [b]	24.9 (3.84)	
		95% Confidence Interval for Difference	17.3, 32.4	
		P-value (Nominal) [c]	**<.0001**	
Up to 24 Hours	Subjects with SBM	Total	56.5 % (156/276)	33.6 % (92/274)
		95% Confidence Interval (%) [a]	50.4, 62.5	28.0, 39.5
	Comparison with Placebo	Difference of Proportion (SE) [b]	22.9 (4.13)	
		95% Confidence Interval for Difference	14.8, 31.1	
		P-value (Nominal) [c]	**<.0001**	
Up to 48 Hours	Subjects with SBM	Total	73.2 % (202/276)	53.3 % (146/274)
		95% Confidence Interval (%) [a]	67.5, 78.3	47.2, 59.3
	Comparison with Placebo	Difference of Proportion (SE) [b]	19.9 (4.04)	
		95% Confidence Interval for Difference	12.0, 27.8	
		P-value (Nominal) [c]	**<.0001**	

[a] Clopper-Pearson method
[b] Difference of Proportion (SE) was calculated by using the estimator given by Koch et al.
[c] P-value was calculated by Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted by the opioid dose strata.

[出典：添付資料 5.3.5.1-06，Table 11-8]

表 2.7.6.20-26 初回投与後の各時点 (4，8，12，24，48 時間) での CSBM 発現率 (ITT)

Time point			Naldemedine 0.2 mg N=276	Placebo N=274
Up to 4 Hours	Subjects with CSBM	Total	12.3 % (34/276)	0.7 % (2/274)
		95% Confidence Interval (%) [a]	8.7, 16.8	0.1, 2.6
	Comparison with Placebo	Difference of Proportion (SE) [b]	11.6 (2.04)	
		95% Confidence Interval for Difference	7.6, 15.6	
		P-value (Nominal) [c]	**<.0001**	
Up to 8 Hours	Subjects with CSBM	Total	21.4 % (59/276)	5.8 % (16/274)
		95% Confidence Interval (%) [a]	16.7, 26.7	3.4, 9.3
	Comparison with Placebo	Difference of Proportion (SE) [b]	15.6 (2.81)	
		95% Confidence Interval for Difference	10.0, 21.1	
		P-value (Nominal) [c]	**<.0001**	
Up to 12 Hours	Subjects with CSBM	Total	24.6 % (68/276)	8.0 % (22/274)
		95% Confidence Interval (%) [a]	19.7, 30.2	5.1, 11.9
	Comparison with Placebo	Difference of Proportion (SE) [b]	16.6 (3.05)	
		95% Confidence Interval for Difference	10.6, 22.6	
		P-value (Nominal) [c]	**<.0001**	
Up to 24 Hours	Subjects with CSBM	Total	33.7 % (93/276)	14.2 % (39/274)
		95% Confidence Interval (%) [a]	28.1, 39.6	10.3, 18.9
	Comparison with Placebo	Difference of Proportion (SE) [b]	19.5 (3.52)	
		95% Confidence Interval for Difference	12.6, 26.4	
		P-value (Nominal) [c]	**<.0001**	
Up to 48 Hours	Subjects with CSBM	Total	47.5 % (131/276)	24.8 % (68/274)
		95% Confidence Interval (%) [a]	41.4, 53.5	19.8, 30.4
	Comparison with Placebo	Difference of Proportion (SE) [b]	22.7 (3.96)	
		95% Confidence Interval for Difference	14.9, 30.4	
		P-value (Nominal) [c]	**<.0001**	

[a] Clopper-Pearson method
[b] Difference of Proportion (SE) was calculated by using the estimator given by Koch et al.
[c] P-value was calculated by Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted by the opioid dose strata.

[出典：添付資料 5.3.5.1-06, Table 11-9]

(14) 各観察週の 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

各観察週の 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群間で比較した結果を表 2.7.6.20-27 に示す．有意差が認められた時点は少なかったものの，naldemedine 群のレスキュー緩下薬の 1 週間あたりの使用回数はプラセボ群と比較して少なく推移した．

表 2.7.6.20-27 各観察週の 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 (ITT)

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=276	Placebo N=274
Baseline	Mean	1.92	2.02
	SD	1.840	2.056
	Min	0.0	0.0
	Median	1.50	1.50
	Max	10.5	15.5
Week 1	LS Mean (SE)	-0.99 (0.133)	-0.62 (0.132)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.37 (0.186)	
	- 95% CI for Difference	-0.73, 0.00	
	- P-value (Nominal)	**0.0486**	
Week 2	LS Mean (SE)	-1.16 (0.119)	-0.74 (0.118)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.41 (0.165)	
	- 95% CI for Difference	-0.74, -0.09	
	- P-value (Nominal)	**0.0125**	
Week 3	LS Mean (SE)	-0.99 (0.125)	-0.93 (0.124)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.06 (0.175)	
	- 95% CI for Difference	-0.40, 0.29	
	- P-value (Nominal)	0.7474	
Week 4	LS Mean (SE)	-1.04 (0.126)	-0.77 (0.125)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.26 (0.176)	
	- 95% CI for Difference	-0.61, 0.08	
	- P-value (Nominal)	0.1369	
Week 5	LS Mean (SE)	-1.21 (0.117)	-0.92 (0.117)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.28 (0.164)	
	- 95% CI for Difference	-0.61, 0.04	
	- P-value (Nominal)	0.0838	
Week 6	LS Mean (SE)	-1.04 (0.124)	-0.93 (0.123)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.11 (0.173)	
	- 95% CI for Difference	-0.45, 0.23	
	- P-value (Nominal)	0.5126	
Week 7	LS Mean (SE)	-1.22 (0.118)	-0.93 (0.118)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.29 (0.165)	
	- 95% CI for Difference	-0.61, 0.04	
	- P-value (Nominal)	0.0808	
Week 8	LS Mean (SE)	-1.21 (0.119)	-0.93 (0.119)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.27 (0.166)	
	- 95% CI for Difference	-0.60, 0.05	
	- P-value (Nominal)	0.0993	
Week 9	LS Mean (SE)	-1.20 (0.122)	-1.00 (0.122)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.21 (0.170)	
	- 95% CI for Difference	-0.54, 0.13	
	- P-value (Nominal)	0.2276	

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=276	Placebo N=274
Week 10	LS Mean (SE)	-1.11 (0.133)	-0.82 (0.132)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.30 (0.186)	
	- 95% CI for Difference	-0.66, 0.07	
	- P-value (Nominal)	0.1109	
Week 11	LS Mean (SE)	-1.11 (0.131)	-1.02 (0.131)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.09 (0.183)	
	- 95% CI for Difference	-0.45, 0.27	
	- P-value (Nominal)	0.6189	
Week 12	LS Mean (SE)	-1.23 (0.131)	-1.03 (0.131)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.19 (0.183)	
	- 95% CI for Difference	-0.55, 0.17	
	- P-value (Nominal)	0.2891	

The MMRM model has the terms for treatment group, time, treatment-by-time as a fixed effect and the opioid dose strata as a covariate.

[出典：添付資料 5.3.5.1-06, Table 14.2-3.9.1.1, Table 14.2-3.9.1.2]

(15) 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 2.7.6.20-28 及び表 2.7.6.20-29 に示す. いずれの時点でも, naldemedine 群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プラセボ群と比較して有意に改善した.

表 2.7.6.20-28 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 (ITT)

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=276	Placebo N=274
Baseline	Mean	1.80	1.71
	SD	0.769	0.724
	Min	0.0	0.0
	Median	1.87	1.79
	Max	3.9	3.6
Week 1	LS Mean (SE)	-0.47 (0.036)	-0.36 (0.036)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.11 (0.051)	
	- 95% CI for Difference	-0.21, -0.01	
	- P-value (Nominal)	**0.0328**	
Week 2	LS Mean (SE)	-0.68 (0.043)	-0.52 (0.043)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.16 (0.060)	
	- 95% CI for Difference	-0.28, -0.04	
	- P-value (Nominal)	**0.0076**	
Week 3	LS Mean (SE)	-0.72 (0.043)	-0.50 (0.043)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.22 (0.060)	
	- 95% CI for Difference	-0.34, -0.10	
	- P-value (Nominal)	**0.0003**	
Week 4	LS Mean (SE)	-0.67 (0.046)	-0.50 (0.046)
	vs. Placebo		

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=276	Placebo N=274
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.17 (0.065)	
	- 95% CI for Difference	-0.30, -0.04	
	- P-value (Nominal)	**0.0090**	
Week 5	LS Mean (SE)	-0.73 (0.048)	-0.50 (0.048)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.23 (0.068)	
	- 95% CI for Difference	-0.36, -0.10	
	- P-value (Nominal)	**0.0008**	
Week 6	LS Mean (SE)	-0.70 (0.050)	-0.51 (0.050)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.19 (0.070)	
	- 95% CI for Difference	-0.32, -0.05	
	- P-value (Nominal)	**0.0072**	
Week 7	LS Mean (SE)	-0.70 (0.050)	-0.54 (0.050)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.16 (0.071)	
	- 95% CI for Difference	-0.30, -0.03	
	- P-value (Nominal)	**0.0205**	
Week 8	LS Mean (SE)	-0.74 (0.050)	-0.53 (0.051)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.21 (0.071)	
	- 95% CI for Difference	-0.35, -0.07	
	- P-value (Nominal)	**0.0029**	
Week 9	LS Mean (SE)	-0.75 (0.050)	-0.59 (0.051)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.16 (0.071)	
	- 95% CI for Difference	-0.30, -0.02	
	- P-value (Nominal)	**0.0248**	
Week 10	LS Mean (SE)	-0.77 (0.051)	-0.52 (0.051)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.25 (0.072)	
	- 95% CI for Difference	-0.39, -0.11	
	- P-value (Nominal)	**0.0006**	
Week 11	LS Mean (SE)	-0.76 (0.051)	-0.52 (0.051)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.24 (0.072)	
	- 95% CI for Difference	-0.38, -0.10	
	- P-value (Nominal)	**0.0011**	
Week 12	LS Mean (SE)	-0.77 (0.051)	-0.52 (0.051)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.25 (0.072)	
	- 95% CI for Difference	-0.39, -0.11	
	- P-value (Nominal)	**0.0005**	

The MMRM model has the terms for treatment group, time, treatment-by-time as a fixed effect and the opioid dose strata as a covariate.

[出典：添付資料 5.3.5.1-06，Table 14.2-3.10.1.1.1，Table 14.2-3.10.1.1.2]

表 2.7.6.20-29 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 (ITT)

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=276	Placebo N=274
Baseline	Mean	1.87	1.76
	SD	0.733	0.705
	Min	0.0	0.0
	Median	1.91	1.84
	Max	3.9	3.6
Week 1	LS Mean (SE)	-0.47 (0.038)	-0.36 (0.038)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.11 (0.053)	
	- 95% CI for Difference	-0.22, -0.01	
	- P-value (Nominal)	**0.0312**	
Week 2	LS Mean (SE)	-0.70 (0.043)	-0.53 (0.043)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.17 (0.060)	
	- 95% CI for Difference	-0.29, -0.05	
	- P-value (Nominal)	**0.0044**	
Week 3	LS Mean (SE)	-0.73 (0.044)	-0.52 (0.044)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.22 (0.061)	
	- 95% CI for Difference	-0.34, -0.09	
	- P-value (Nominal)	**0.0005**	
Week 4	LS Mean (SE)	-0.68 (0.045)	-0.49 (0.045)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.19 (0.064)	
	- 95% CI for Difference	-0.31, -0.06	
	- P-value (Nominal)	**0.0032**	
Week 5	LS Mean (SE)	-0.76 (0.048)	-0.51 (0.048)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.25 (0.068)	
	- 95% CI for Difference	-0.38, -0.11	
	- P-value (Nominal)	**0.0003**	
Week 6	LS Mean (SE)	-0.71 (0.049)	-0.52 (0.049)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.19 (0.069)	
	- 95% CI for Difference	-0.33, -0.06	
	- P-value (Nominal)	**0.0051**	
Week 7	LS Mean (SE)	-0.72 (0.051)	-0.53 (0.051)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.19 (0.071)	
	- 95% CI for Difference	-0.33, -0.05	
	- P-value (Nominal)	**0.0074**	
Week 8	LS Mean (SE)	-0.76 (0.052)	-0.52 (0.052)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.24 (0.073)	
	- 95% CI for Difference	-0.39, -0.10	
	- P-value (Nominal)	**0.0009**	
Week 9	LS Mean (SE)	-0.78 (0.051)	-0.58 (0.051)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.20 (0.071)	
	- 95% CI for Difference	-0.34, -0.06	
	- P-value (Nominal)	**0.0050**	
Week 10	LS Mean (SE)	-0.77 (0.051)	-0.49 (0.051)
	vs. Placebo		

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=276	Placebo N=274
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.29 (0.071)	
	- 95% CI for Difference	-0.42, -0.15	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Week 11	LS Mean (SE)	-0.75 (0.052)	-0.51 (0.052)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.24 (0.074)	
	- 95% CI for Difference	-0.39, -0.10	
	- P-value (Nominal)	**0.0009**	
Week 12	LS Mean (SE)	-0.80 (0.052)	-0.54 (0.052)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.26 (0.073)	
	- 95% CI for Difference	-0.41, -0.12	
	- P-value (Nominal)	**0.0003**	

The MMRM model has the terms for treatment group, time, treatment-by-time as a fixed effect and the opioid dose strata as a covariate.

[出典：添付資料 5.3.5.1-06，Table 14.2-3.10.1.2.1，Table 14.2-3.10.1.2.2]

(16) 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

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それぞれ表 2.7.6.20-30～表 2.7.6.20-33 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それぞれ表 2.7.6.20-34～表 2.7.6.20-38 に示す．Visit 4 及び Visit 7 における PAC-SYM の腹部症状ドメインスコア及び Visit 7 における PAC-QOL の精神的不快ドメインスコアを除き，いずれの時点でも，naldemedine 群の変化量はプラセボ群と比較して有意に大きかった．

表 2.7.6.20-30 各時点における PAC-SYM 全体のスコアのベースラインからの変化量 (ITT)

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=276	Placebo N=274
Baseline	Mean	1.86	1.77
	SD	0.718	0.741
	Min	0.2	0.0
	Median	1.83	1.83
	Max	3.8	3.8
Visit 4	LS Mean (SE)	-0.98 (0.049)	-0.69 (0.048)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.29 (0.069)	
	- 95% CI for Difference	-0.42, -0.15	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Visit 5	LS Mean (SE)	-0.99 (0.051)	-0.66 (0.051)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.33 (0.072)	
	- 95% CI for Difference	-0.47, -0.19	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Visit 7	LS Mean (SE)	-1.01 (0.059)	-0.69 (0.060)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.32 (0.084)	
	- 95% CI for Difference	-0.48, -0.15	
	- **P-value (Nominal)**	**0.0002**	

The MMRM model has the terms for treatment group, time, treatment-by-time as a fixed effect.

[出典：添付資料 5.3.5.1-06，Table 14.2-3.11.1.1.1，Table 11-10]

表 2.7.6.20-31 各時点における PAC-SYM の腹部症状ドメインスコアのベースラインからの変化量 (ITT)

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=276	Placebo N=274
Baseline	Mean	1.82	1.79
	SD	0.838	0.812
	Min	0.0	0.0
	Median	1.88	1.75
	Max	3.8	4.0
Visit 4	LS Mean (SE)	-0.82 (0.054)	-0.71 (0.053)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.12 (0.075)	
	- 95% CI for Difference	-0.26, 0.03	
	- P-value (Nominal)	0.1269	
Visit 5	LS Mean (SE)	-0.81 (0.056)	-0.63 (0.056)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.18 (0.079)	
	- 95% CI for Difference	-0.33, -0.02	
	- P-value (Nominal)	**0.0240**	
Visit 7	LS Mean (SE)	-0.80 (0.067)	-0.66 (0.069)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.14 (0.096)	
	- 95% CI for Difference	-0.33, 0.04	
	- P-value (Nominal)	0.1326	

The MMRM model has the terms for treatment group, time, treatment-by-time as a fixed effect.

[出典：添付資料 5.3.5.1-06，Table 14.2-3.11.1.2.1，Table 14.2-3.11.1.2.2]

表 2.7.6.20-32 各時点における PAC-SYM の直腸症状ドメインスコアのベースラインからの変化量 (ITT)

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=276	Placebo N=274
Baseline	Mean	1.32	1.26
	SD	0.889	0.933
	Min	0.0	0.0
	Median	1.00	1.00
	Max	4.0	4.0
Visit 4	LS Mean (SE)	-0.85 (0.055)	-0.58 (0.054)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.27 (0.077)	
	- 95% CI for Difference	-0.42, -0.11	
	- P-value (Nominal)	**0.0006**	
Visit 5	LS Mean (SE)	-0.86 (0.056)	-0.58 (0.055)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.28 (0.079)	
	- 95% CI for Difference	-0.43, -0.12	
	- P-value (Nominal)	**0.0004**	
Visit 7	LS Mean (SE)	-0.86 (0.063)	-0.62 (0.064)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.24 (0.089)	
	- 95% CI for Difference	-0.42, -0.07	
	- P-value (Nominal)	**0.0072**	

The MMRM model has the terms for treatment group, time, treatment-by-time as a fixed effect.

[出典：添付資料 5.3.5.1-06，Table 14.2-3.11.1.3.1，Table 14.2-3.11.1.3.2]

表 2.7.6.20-33 各時点における PAC-SYM の排便症状ドメインスコアのベースラインからの変化量 (ITT)

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=276	Placebo N=274
Baseline	Mean	2.21	2.07
	SD	0.825	0.867
	Min	0.2	0.0
	Median	2.20	2.20
	Max	4.0	4.0
Visit 4	LS Mean (SE)	-1.18 (0.061)	-0.74 (0.060)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.44 (0.085)	
	- 95% CI for Difference	-0.60, -0.27	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Visit 5	LS Mean (SE)	-1.21 (0.064)	-0.72 (0.064)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.48 (0.090)	
	- 95% CI for Difference	-0.66, -0.31	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Visit 7	LS Mean (SE)	-1.26 (0.072)	-0.76 (0.073)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.50 (0.103)	
	- 95% CI for Difference	-0.70, -0.30	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	

The MMRM model has the terms for treatment group, time, treatment-by-time as a fixed effect.

[出典：添付資料 5.3.5.1-06，Table 14.2-3.11.1.4.1，Table 14.2-3.11.1.4.2]

表 2.7.6.20-34 各時点における PAC-QOL 全体のスコアのベースラインからの変化量 (ITT)

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=276	Placebo N=274
Baseline	Mean	2.08	2.10
	SD	0.731	0.722
	Min	0.5	0.3
	Median	2.11	2.18
	Max	4.0	3.9
Visit 4	LS Mean (SE)	-1.02 (0.049)	-0.73 (0.049)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.29 (0.069)	
	- 95% CI for Difference	-0.43, -0.16	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Visit 5	LS Mean (SE)	-1.10 (0.051)	-0.77 (0.050)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.34 (0.072)	
	- 95% CI for Difference	-0.48, -0.20	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Visit 7	LS Mean (SE)	-1.08 (0.059)	-0.80 (0.060)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.28 (0.084)	
	- 95% CI for Difference	-0.44, -0.11	
	- P-value (Nominal)	**0.0010**	

The MMRM model has the terms for treatment group, time, treatment-by-time as a fixed effect.

[出典：添付資料 5.3.5.1-06，Table 14.2-3.11.2.1.1，Table 11-11]

表 2.7.6.20-35 各時点における PAC-QOL の身体的不快ドメインスコアのベースラインからの変化量 (ITT)

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=276	Placebo N=274
Baseline	Mean	2.08	2.03
	SD	0.865	0.848
	Min	0.0	0.0
	Median	2.25	2.00
	Max	4.0	4.0
Visit 4	LS Mean (SE)	-1.13 (0.057)	-0.78 (0.056)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.35 (0.080)	
	- 95% CI for Difference	-0.51, -0.19	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Visit 5	LS Mean (SE)	-1.15 (0.060)	-0.79 (0.060)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.36 (0.085)	
	- 95% CI for Difference	-0.52, -0.19	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Visit 7	LS Mean (SE)	-1.15 (0.069)	-0.81 (0.070)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.34 (0.098)	
	- 95% CI for Difference	-0.53, -0.15	
	- P-value (Nominal)	**0.0006**	

The MMRM model has the terms for treatment group, time, treatment-by-time as a fixed effect.

[出典：添付資料 5.3.5.1-06，Table 14.2-3.11.2.2.1，Table 14.2-3.11.2.2.2]

表 2.7.6.20-36 各時点における PAC-QOL の精神的不快ドメインスコアのベースラインからの変化量 (ITT)

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=276	Placebo N=274
Baseline	Mean	1.42	1.42
	SD	0.902	0.923
	Min	0.0	0.0
	Median	1.38	1.25
	Max	3.9	4.0
Visit 4	LS Mean (SE)	-0.80 (0.056)	-0.64 (0.055)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.16 (0.078)	
	- 95% CI for Difference	-0.32, -0.01	
	- P-value (Nominal)	**0.0357**	
Visit 5	LS Mean (SE)	-0.86 (0.054)	-0.64 (0.054)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.22 (0.077)	
	- 95% CI for Difference	-0.37, -0.07	
	- P-value (Nominal)	**0.0043**	
Visit 7	LS Mean (SE)	-0.83 (0.060)	-0.71 (0.061)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.12 (0.085)	
	- 95% CI for Difference	-0.29, 0.05	
	- P-value (Nominal)	0.1638	

The MMRM model has the terms for treatment group, time, treatment-by-time as a fixed effect.

[出典：添付資料 5.3.5.1-06，Table 14.2-3.11.2.3.1，Table 14.2-3.11.2.3.2]

表 2.7.6.20-37 各時点における PAC-QOL の心配と懸念ドメインスコアのベースラインからの変化量 (ITT)

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=276	Placebo N=274
Baseline	Mean	2.00	2.05
	SD	0.932	0.921
	Min	0.1	0.0
	Median	2.00	2.18
	Max	4.0	4.0
Visit 4	LS Mean (SE)	-0.97 (0.054)	-0.74 (0.053)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.22 (0.076)	
	- 95% CI for Difference	-0.37, -0.07	
	- P-value (Nominal)	**0.0033**	
Visit 5	LS Mean (SE)	-1.04 (0.055)	-0.77 (0.055)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.28 (0.078)	
	- 95% CI for Difference	-0.43, -0.12	
	- P-value (Nominal)	**0.0005**	
Visit 7	LS Mean (SE)	-1.06 (0.067)	-0.76 (0.068)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.30 (0.095)	
	- 95% CI for Difference	-0.49, -0.11	
	- P-value (Nominal)	**0.0018**	

The MMRM model has the terms for treatment group, time, treatment-by-time as a fixed effect.

[出典：添付資料 5.3.5.1-06，Table 14.2-3.11.2.4.1，Table 14.2-3.11.2.4.2]

表 2.7.6.20-38 各時点における PAC-QOL の満足度ドメインスコアのベースラインからの変化量 (ITT)

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=276	Placebo N=274
Baseline	Mean	3.34	3.35
	SD	0.647	0.648
	Min	1.0	0.4
	Median	3.60	3.60
	Max	4.0	4.0
Visit 4	LS Mean (SE)	-1.41 (0.077)	-0.81 (0.075)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.60 (0.108)	
	- 95% CI for Difference	-0.81, -0.39	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Visit 5	LS Mean (SE)	-1.58 (0.081)	-0.95 (0.081)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.63 (0.114)	
	- 95% CI for Difference	-0.86, -0.41	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Visit 7	LS Mean (SE)	-1.49 (0.091)	-1.06 (0.093)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.43 (0.130)	
	- 95% CI for Difference	-0.68, -0.17	
	- P-value (Nominal)	**0.0011**	

The MMRM model has the terms for treatment group, time, treatment-by-time as a fixed effect.

[出典：添付資料 5.3.5.1-06，Table 14.2-3.11.2.5.1，Table 14.2-3.11.2.5.2]

(17) Subject Global Satisfaction スコア

Visit 7 又は中止時の Subject Global Satisfaction スコアの分布を群間で比較した結果を表 2.7.6.20-39 に示す．Naldemedine 群ではプラセボ群と比較して有意な改善が認められた．

表 2.7.6.20-39 Visit 7 又は中止時の Subject Global Satisfaction スコア (ITT)

Category	Naldemedine 0.2 mg N=276 n (%)	Placebo N=274 n (%)	P-value (Nominal)
MARKEDLY WORSENED	6 (2.9)	6 (3.1)	**<.0001**
MODERATELY WORSENED	5 (2.5)	10 (5.2)	
SLIGHTLY WORSENED	3 (1.5)	12 (6.3)	
UNCHANGED	28 (13.7)	54 (28.1)	
SLIGHTLY IMPROVED	37 (18.1)	39 (20.3)	
MODERATELY IMPROVED	53 (26.0)	39 (20.3)	
MARKEDLY IMPROVED	72 (35.3)	32 (16.7)	
Total	204 (100.0)	192 (100.0)	

Visit 7 (Week 12).
P-value was calculated by Wilcoxon rank sum test.

[出典：添付資料 5.3.5.1-06, Table 14.2-3.13]

2.7.6.20.2.3 薬物動態

Visit 7 (Week 12) 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 18.18 (0.08 – 245.30) 時間であり, naldemedine の平均血漿中濃度 (最小 – 最大) は 0.778 (0.00 – 6.09) ng/mL，nor-naldemedinen の平均血漿中濃度 (最小 – 最大) は 0.104 (0.00 –0.531) ng/mL であった．

2.7.6.20.2.4 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 2.7.6.20-40 に，いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象を表 2.7.6.20-41 に，副作用を表 2.7.6.20-42 に示す．

副作用以外の発現率に群間で差はみられなかった．

有害事象は，naldemedine 群では 136 例 (50.2%)，プラセボ群では 132 例 (48.2%) の患者に認められた．いずれかの群で 2%以上発現し，naldemedine 群とプラセボ群との発現率の差の 95%信頼区間に 0 を含まなかった有害事象は，高血圧 (naldemedine 群 2.2%，プラセボ群 0%)，腹痛 (naldemedine 群 5.2%，プラセボ群 1.1%)，下痢 (naldemedine 群 8.9%，プラセボ群 1.8%) 及び発熱 (naldemedine 群 2.2%，プラセボ群 0%) であった．

副作用は，naldemedine 群では 54 例 (19.9%)，プラセボ群では 31 例 (11.3%) の患者に認められ, 発現率は naldemedine 群でやや高かった. 有害事象と同様に, naldemedine 群では, naldemedine の薬理作用から予想される腹痛及び下痢が多くみられた (腹痛は naldemedine 群 4.1%，プラセボ群 0.7%，下痢は naldemedine 群 6.3%，プラセボ群 1.1%).

表 2.7.6.20-40 有害事象，副作用及び重篤な有害事象の概要

	Naldemedine 0.2 mg N=271		Placebo N=274		Difference of Proportion (95% Confidence Interval)
	n (%)	# of events	n (%)	# of events	
TEAEs	136 (50.2)	346	132 (48.2)	292	2.0 (-6.4, 10.4)
ADRs	54 (19.9)	128	31 (11.3)	57	8.6 (2.6, 14.7)
AE Leading to Discontinuation	14 (5.2)	29	9 (3.3)	10	1.9 (-1.5, 5.3)
SAEs	9 (3.3)	16	13 (4.7)	17	-1.4 (-4.7, 1.9)
SADRs	2 (0.7)	4	1 (0.4)	1	0.4 (-0.9, 1.6)
SAEs Leading to Discontinuation	3 (1.1)	3	3 (1.1)	3	0.0 (-1.7, 1.8)
Deaths	1 (0.4)	1	0	0	0.4 (-0.4, 1.1)

ADRs were defined as TEAEs that were considered by the Investigator to be definitely, probably, or possibly related to IMP.
SADRs were defined as serious ADRs.
CIs based on normal approximation may not be reliable for small counts and should be interpreted with caution.

[出典：添付資料 5.3.5.1-06, Table 12-2]

表 2.7.6.20-41 いずれかの群で 2%以上に発現した有害事象

System Organ Class - Preferred Term	Naldemedine 0.2 mg N=271 n (%)	Placebo N=274 n (%)	Difference of Proportion (95% Confidence Interval)
感染症および寄生虫症			
- 鼻咽頭炎	6 (2.2)	7 (2.6)	-0.3 (-2.9, 2.2)
- 副鼻腔炎	4 (1.5)	7 (2.6)	-1.1 (-3.4, 1.3)
- 上気道感染	7 (2.6)	5 (1.8)	0.8 (-1.7, 3.2)
- 尿路感染	6 (2.2)	14 (5.1)	-2.9 (-6.0, 0.2)
神経系障害			
- 頭痛	6 (2.2)	3 (1.1)	1.1 (-1.0, 3.3)
血管障害			
- 高血圧	6 (2.2)	0	2.2 (0.5, 4.0)
胃腸障害			
- 腹痛	14 (5.2)	3 (1.1)	4.1 (1.2, 7.0)
- 下痢	24 (8.9)	5 (1.8)	7.0 (3.3, 10.8)
- 鼓腸	6 (2.2)	9 (3.3)	-1.1 (-3.8, 1.7)
- 悪心	13 (4.8)	9 (3.3)	1.5 (-1.8, 4.8)
筋骨格系および結合組織障害			
- 関節痛	6 (2.2)	2 (0.7)	1.5 (-0.5, 3.5)
- 背部痛	10 (3.7)	6 (2.2)	1.5 (-1.3, 4.3)
一般・全身障害および投与部位の状態			
- 発熱	6 (2.2)	0	2.2 (0.5, 4.0)

MedDRA ver. 16.0
TEAEs with the same PT occurring more than once in a subject were counted once.

[出典：添付資料 5.3.5.1-06, Table 12-3]

表 2.7.6.20-42 副作用

System Organ Class - Preferred Term	Naldemedine 0.2 mg N=271 n (%)	Placebo N=274 n (%)	Difference of Proportion (95% Confidence Interval)
Subjects with ADRs	54 (19.9)	31 (11.3)	8.6 (2.6, 14.7)
感染症および寄生虫症	2 (0.7)	0	0.7 (-0.3, 1.8)
- カンジダ症	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 真菌感染	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- ウイルス性胃腸炎	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 鼻咽頭炎	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
代謝および栄養障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0.0 (-1.0, 1.0)
- 脱水	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 低カリウム血症	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.3)
- 低マグネシウム血症	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
精神障害	1 (0.4)	2 (0.7)	-0.4 (-1.6, 0.9)
- 不安	0	2 (0.7)	-0.7 (-1.7, 0.3)
- うつ病	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 薬物依存	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.3)
神経系障害	5 (1.8)	3 (1.1)	0.8 (-1.3, 2.8)
- 軸索型ニューロパチー	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 浮動性めまい	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 頭痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0.0 (-1.0, 1.0)
- 片頭痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0.0 (-1.0, 1.0)
- 失神	1 (0.4)	1 (0.4)	0.0 (-1.0, 1.0)
- 振戦	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
眼障害	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 流涙増加	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
耳および迷路障害	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.3)
- 耳鳴	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.3)
血管障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0.0 (-1.0, 1.0)
- ほてり	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 低血圧	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3 (1.1)	0	1.1 (-0.1, 2.4)
- 鼻閉	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 肺臓炎	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- くしゃみ	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
胃腸障害	42 (15.5)	20 (7.3)	8.2 (2.9, 13.5)
- 腹部不快感	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.3)
- 腹部膨満	3 (1.1)	3 (1.1)	0.0 (-1.7, 1.8)
- 腹痛	11 (4.1)	2 (0.7)	3.3 (0.8, 5.9)
- 下腹部痛	2 (0.7)	0	0.7 (-0.3, 1.8)
- 上腹部痛	3 (1.1)	1 (0.4)	0.7 (-0.7, 2.2)
- 便秘	1 (0.4)	1 (0.4)	0.0 (-1.0, 1.0)
- 下痢	17 (6.3)	3 (1.1)	5.2 (2.0, 8.3)
- 口内乾燥	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 消化不良	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.3)
- 嚥下障害	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 腸炎	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- おくび	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.3)
- 鼓腸	5 (1.8)	7 (2.6)	-0.7 (-3.2, 1.8)
- 排便回数増加	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 消化器痛	2 (0.7)	0	0.7 (-0.3, 1.8)
- 胃腸音異常	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 血便排泄	1 (0.4)	1 (0.4)	0.0 (-1.0, 1.0)
- 悪心	10 (3.7)	3 (1.1)	2.6 (0.0, 5.2)

System Organ Class - Preferred Term	Naldemedine 0.2 mg N=271 n (%)	Placebo N=274 n (%)	Difference of Proportion (95% Confidence Interval)
- 臍ヘルニア	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.3)
- 嘔吐	5 (1.8)	2 (0.7)	1.1 (-0.8, 3.0)
皮膚および皮下組織障害	3 (1.1)	2 (0.7)	0.4 (-1.2, 2.0)
- 多汗症	2 (0.7)	1 (0.4)	0.4 (-0.9, 1.6)
- そう痒症	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 発疹	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.3)
- 蕁麻疹	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
筋骨格系および結合組織障害	7 (2.6)	4 (1.5)	1.1 (-1.2, 3.5)
- 関節痛	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.3)
- 背部痛	4 (1.5)	0	1.5 (0.0, 2.9)
- 側腹部痛	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 筋肉疲労	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 筋痙縮	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.3)
- 筋攣縮	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.3)
- 頚部痛	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 四肢痛	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 横紋筋融解症	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.3)
腎および尿路障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0.0 (-1.0, 1.0)
- 急性腎不全	1 (0.4)	1 (0.4)	0.0 (-1.0, 1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (1.8)	2 (0.7)	1.1 (-0.8, 3.0)
- 突出痛	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.3)
- 悪寒	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 冷感	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 非心臓性胸痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0.0 (-1.0, 1.0)
- 疼痛	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 発熱	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
臨床検査	3 (1.1)	3 (1.1)	0.0 (-1.7, 1.8)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.3)
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 血中クレアチニン増加	1 (0.4)	2 (0.7)	-0.4 (-1.6, 0.9)
- 血中リン増加	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.3)
- 血中尿素増加	1 (0.4)	2 (0.7)	-0.4 (-1.6, 0.9)
- 血中尿酸増加	1 (0.4)	1 (0.4)	0.0 (-1.0, 1.0)
- 肝酵素上昇	1 (0.4)	1 (0.4)	0.0 (-1.0, 1.0)
- 肝機能検査異常	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 血小板数増加	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)

MedDRA ver. 16.0
ADRs with the same PT occurring more than once in a subject were counted once.
CIs based on normal approximation may not be reliable for small counts and should be interpreted with caution.

[出典：添付資料 5.3.5.1-06, Table 12-4]

(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を表 2.7.6.20-43 に，死亡例の一覧を表 2.7.6.20-44 に，重篤な副作用一覧を表 2.7.6.20-45 に示す．Naldemedine 群の 1 例に認められた死亡はオピオイドの過量投与によるものであり，naldemedine との因果関係は治験責任医師により否定された．重篤な有害事象の発現率に群間で差は認められず，SOC 別でも特別な傾向はなかった．

表 2.7.6.20-43 重篤有害事象

System Organ Class - Preferred Term	Naldemedine 0.2 mg N=271 n (%)	Placebo N=274 n (%)	Difference of Proportion (95% Confidence Interval)
Subjects with SAEs	9 (3.3)	13 (4.7)	-1.4 (-4.7, 1.9)
感染症および寄生虫症	2 (0.7)	3 (1.1)	-0.4 (-2.0, 1.2)
- ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.3)
- 帯状疱疹	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 肺炎	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.3)
- インフルエンザ性肺炎	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.3)
- 敗血症	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.3)
- 尿路感染	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
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	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.3)
- 膀胱移行上皮癌	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.3)
血液およびリンパ系障害	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 縦隔リンパ節腫脹	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
代謝および栄養障害	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 脱水	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 低マグネシウム血症	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
精神障害	0	2 (0.7)	-0.7 (-1.7, 0.3)
- 精神状態変化	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.3)
- 精神病性障害	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.3)
神経系障害	1 (0.4)	3 (1.1)	-0.7 (-2.2, 0.7)
- 痙攣	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.3)
- 坐骨神経痛	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 失神	0	2 (0.7)	-0.7 (-1.7, 0.3)
心臓障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0.0 (-1.0, 1.0)
- うっ血性心不全	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 洞不全症候群	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.3)
血管障害	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.3)
- 低血圧	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0.0 (-1.0, 1.0)
- 慢性閉塞性肺疾患	1 (0.4)	1 (0.4)	0.0 (-1.0, 1.0)
胃腸障害	3 (1.1)	1 (0.4)	0.7 (-0.7, 2.2)
- 虚血性大腸炎	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 十二指腸炎	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 腸炎	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 胃炎	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 嘔吐	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.3)
肝胆道系障害	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 胆石症	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (0.7)	-0.7 (-1.7, 0.3)
- 筋骨格系胸痛	0	2 (0.7)	-0.7 (-1.7, 0.3)
腎および尿路障害	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 急性腎不全	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
傷害，中毒および処置合併症	2 (0.7)	1 (0.4)	0.4 (-0.9, 1.6)
- 過量投与	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 橈骨骨折	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 腱断裂	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.3)

MedDRA ver. 16.0
SAEs with the same PT occurring more than once in a subject were counted once.
CIs based on normal approximation may not be reliable for small counts and should be interpreted with caution.

[出典：添付資料 5.3.5.1-06，Table 12-5]

表 2.7.6.20-44 死亡例の一覧

Treatment group	Subject ID	Gender/ Age/ Race	Preferred Term	Reported Term	System Organ Class	Rel. Day of Onset [a]	Duration [b]	Severity	Relation-ship	Outcome
0.2 mg	22359-018	Female/ 37/ American Indian or Alaska Native	過量投与	OPIOID DRUG OVERDOSE	傷害, 中毒および処置合併症	9	1	SEVERE	NOT RELATED	FATAL

MedDRA ver. 16.0
This listing includes all TEAEs in subjects with deaths.
[a] Relative Day of Onset = (AE start date) - (Date of initial dose of study drug) + 1[days].
[b] Duration = (AE end date) - (AE start date) + 1[days].
[出典：添付資料 5.3.5.1-06, Listing 16.2.3-1.2, Listing 16.2.1-3.1]

表 2.7.6.20-45 重篤副作用の一覧

Treatment Group	Subject ID	Gender/ Age/ Race	Preferred Term	Reported Term	System Organ Class	Rel. Day of Onset [a]	Duration [b]	Severity	Serious?	Relation-ship	Outcome
0.2 mg	22325-026	Female/ 54/ White	脱水	DEHYDRATION	代謝および栄養障害	85	4	MODERATE	YES	POSSIBLY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
			低マグネシウム血症	HYPOMAGNESEMIA	代謝および栄養障害	85	4	MILD	YES	POSSIBLY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
			急性腎不全	ACUTE RENAL INSUFFICENCY	腎および尿路障害	85	4	MODERATE	YES	POSSIBLY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
0.2 mg	22357-003	Female/ 56/ White	腸炎	ACUTE ENTEROCOLITIS	胃腸障害	1	3	SEVERE	YES	DEFINITELY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
Placebo	22324-008	Male/ 44/ White	失神	FAINTING	神経系障害	19	3	SEVERE	YES	POSSIBLY RELATED	RECOVERED/RESOLVED

MedDRA ver. 16.0
[a] Relative Day of Onset = (AE start date) - (Date of initial dose of study drug) + 1[days].
[b] Duration = (AE end date) - (AE start date) + 1[days].
[出典：添付資料 5.3.5.1-06, Listing 16.2.3-1.3, Listing 16.2.1-3.1]

(3) 中止に至った有害事象

治験の中止に至った有害事象を表 2.7.6.20-46 に示す．治験の中止に至った有害事象の発現率に群間で差は認められなかった．Naldemedine 群で中止に至った有害事象がみられた 14 例のうち，10 例は胃腸障害 (下痢，悪心，嘔吐など) によるものであり，naldemedine の薬理作用から予想される事象であった．

表 2.7.6.20-46 治験の中止に至った有害事象

System Organ Class - Preferred Term	Naldemedine 0.2 mg N=271 n (%)	Placebo N=274 n (%)	Difference of Proportion (95% Confidence Interval)
Subjects with AEs Leading to Discontinuation	14 (5.2)	9 (3.3)	1.9 (-1.5, 5.3)
感染症および寄生虫症	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.3)
- 肺炎	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.3)
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	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.3)
- 皮膚癌	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.3)
血液およびリンパ系障害	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 縦隔リンパ節腫脹	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
精神障害	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.3)
- 精神病性障害	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.3)
神経系障害	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 浮動性めまい	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 頭痛	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
眼障害	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 流涙増加	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
心臓障害	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- うっ血性心不全	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
血管障害	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- ほてり	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0.0 (-1.0, 1.0)
- 慢性閉塞性肺疾患	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.3)
- くしゃみ	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
胃腸障害	10 (3.7)	4 (1.5)	2.2 (-0.4, 4.9)
- 腹痛	2 (0.7)	0	0.7 (-0.3, 1.8)
- 上腹部痛	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 便秘	1 (0.4)	1 (0.4)	0.0 (-1.0, 1.0)
- 下痢	4 (1.5)	0	1.5 (0.0, 2.9)
- 腸炎	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 血便排泄	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.3)
- 悪心	3 (1.1)	1 (0.4)	0.7 (-0.7, 2.2)
- 嘔吐	3 (1.1)	1 (0.4)	0.7 (-0.7, 2.2)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 多汗症	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
筋骨格系および結合組織障害	3 (1.1)	0	1.1 (-0.1, 2.4)
- 背部痛	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 筋肉疲労	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 頚部痛	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 四肢痛	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.7)	2 (0.7)	0.0 (-1.4, 1.4)
- 突出痛	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.3)
- 冷感	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)
- 末梢性浮腫	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.1, 0.3)
- 発熱	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.1)

MedDRA ver. 16.0
AEs leading to discontinuation with the same PT occurring more than once in a subject were counted once.
CIs based on normal approximation may not be reliable for small counts and should be interpreted with caution.
[出典：添付資料 5.3.5.1-06，Table 12-6]

(4) MACE に関する事象

プラセボ群の 1 例にみられた失神が，Cardiovascular Adjudication Committee により MACE に

関する事象と判断された．MACE に関する事象の一覧を表 2.7.6.20-47 に示す．

表 2.7.6.20-47 MACE に関する事象の一覧

Treatment Group	Subject ID	Gender/ Age/ Race	Preferred Term	Reported Term	System Organ Class	Rel. Day of Onset [a]	Duration [b]	Severity	Serious?	Relation-ship	Outcome
Placebo	22324-008	Male/ 44/ White	失神	FAINTING	神経系障害	19	3	SEVERE	YES	POSSIBLY RELATED	RECOVERED/RESOLVED

MedDRA ver. 16.0
[a] Relative Day of Onset = (AE start date) - (Date of initial dose of study drug) + 1[days].
[b] Duration = (AE end date) - (AE start date) + 1[days].
[出典：添付資料 5.3.5.1-06，Listing 16.2.3-1.3，Listing 16.2.1-3.1]

(5) オピオイド退薬症候

オピオイド離脱症候群もしくはオピオイド離脱症候群と考えられる有害事象を表 2.7.6.20-48 に，各症例の一覧を表 2.7.6.20-49 に示す．オピオイド離脱症候群の発現はいずれの群でも認められなかった．また，各観察日の COWS スコア及び SOWS スコアの推移をそれぞれ図 2.7.6.20-3 及び図 2.7.6.20-4 に示す．COWS スコアに臨床的に意義のある変化はみられなかった．SOWS スコアはやや減少したものの，群間で差は認められなかった．

表 2.7.6.20-48 オピオイド離脱症候群もしくはオピオイド離脱症候群と考えられる有害事象

	Naldemedine 0.2 mg N=271 n (%)	Placebo N=274 n (%)
Subjects with a TEAE of OW [a]	0	0
Subjects with Possible OW [b]	5 (1.8)	2 (0.7)
- Subjects with Possible OW only non-GI PTs [c]	0	0
- Subjects with Possible OW non-GI + GI PTs [d]	4 (1.5)	2 (0.7)
- Subjects with Possible OW only GI PTs [e]	1 (0.4)	0

[a] OW: opioid withdrawal based on SMQ (Drug withdrawal).
[b] Possible OW based on OW terms of those subjects with at least 3 PTs potentially related to opioid withdrawal syndrome which has onset on the same day or occurred within one day.
[c] All non-GI PTs with at least 3 PTs potentially related to opioid withdrawal syndrome. GI includes 'Gastrointestinal disorders' in MedDRA SOC.
[d] At least one GI PT and at least one non-GI PT out of at least 3 PTs potentially related to opioid withdrawal syndrome.
[e] All GI PTs with at least 3 PTs potentially related to opioid withdrawal syndrome.
[出典：添付資料 5.3.5.1-06，Table 12-7]

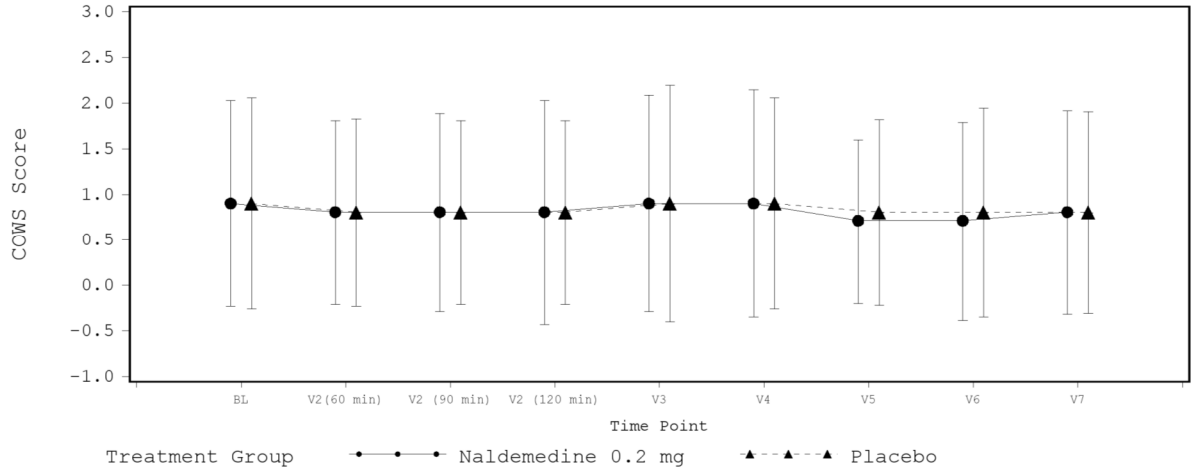
表 2.7.6.20-49 オピオイド離脱症候群もしくはオピオイド離脱症候群と考えられる有害事象の一覧

Treatment Group	Subject ID	Gender/ Age/ Race	Preferred Term	Reported Term	System Organ Class	Rel. Day of Onset [a]	Duration [b]	Severity	Serious?	Relationship	Outcome
0.2 mg	22326-002	Male/ 46/ White	悪心	NAUSEA	胃腸障害	2	3	MODERATE	NO	POSSIBLY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
			発熱	FEVER	一般・全身障害および投与部位の状態	2	5	MODERATE	NO	POSSIBLY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
			嘔吐	EMESIS	胃腸障害	2	3	MODERATE	NO	POSSIBLY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
0.2 mg	22331-009	Female/ 56/ White	悪心	NAUSEA	胃腸障害	4	3	MILD	NO	POSSIBLY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
			腹痛	ABDOMINAL CRAMPING	胃腸障害	4	88	MILD	NO	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED
			関節痛	EXACERBATION OF SACROILIAC JOINT SYNDROME	筋骨格系および結合組織障害	5	44	MILD	NO	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED
0.2 mg	22344-007	Female/ 63/ White	悪心	NAUSEA (POST DOSE)	胃腸障害	1	2	MODERATE	NO	PROBABLY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
			くしゃみ	SNEEZING (POST DOSE)	呼吸器，胸郭および縦隔障害	1	2	MODERATE	NO	PROBABLY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
			嘔吐	VOMITING (POST DOSE)	胃腸障害	1	2	MODERATE	NO	PROBABLY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
			冷感	COLD FLASHES (POST DOSE)	一般・全身障害および投与部位の状態	1	2	MODERATE	NO	PROBABLY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
			ほてり	HOT FLASHES (POST DOSE)	血管障害	1	2	MODERATE	NO	PROBABLY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
			流涙増加	WATERY EYES (POST DOSE)	眼障害	1	2	MODERATE	NO	POSSIBLY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
0.2 mg	22344-010	Female/ 50/ White	悪心	NAUSEA(POST DOSE)	胃腸障害	1	2	MODERATE	NO	DEFINITELY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
			嘔吐	VOMITING (POST DOSE)	胃腸障害	1	2	MODERATE	NO	DEFINITELY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
			下痢	DIARRHEA(POST DOSE)	胃腸障害	1	3	MODERATE	NO	DEFINITELY RELATED	RECOVERED/RESOLVED

Treatment Group	Subject ID	Gender/ Age/ Race	Preferred Term	Reported Term	System Organ Class	Rel. Day of Onset [a]	Duration [b]	Severity	Serious?	Relation-ship	Outcome
			多汗症	SWEATING(POST DOSE)	皮膚および皮下組織障害	1	1	MODERATE	NO	DEFINITELY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
0.2 mg	22350-005	Male/ 48/ Black or african american	腹痛	ABDOMINAL CRAMPING	胃腸障害	1	10	SEVERE	NO	DEFINITELY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
			嘔吐	VOMITING	胃腸障害	1	4	MODERATE	NO	DEFINITELY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
			悪心	WORSENING OF NAUSEA	胃腸障害	1	10	MODERATE	NO	DEFINITELY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
Placebo	22334-002	Female/ 34/ White	腹痛	ABDOMINAL CRAMPS	胃腸障害	73	3	MODERATE	NO	POSSIBLY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
			嘔吐	VOMITING	胃腸障害	73	3	MODERATE	NO	POSSIBLY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
			多汗症	DIAPHORESIS	皮膚および皮下組織障害	73	3	MODERATE	NO	POSSIBLY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
Placebo	22359-019	Female/ 58/ White	頻脈	TACHYCARDIA	心臓障害	25	+	MODERATE	NO	NOT RELATED	RECOVERING/RESOLVING
			下痢	DIARRHEA	胃腸障害	26	13	MODERATE	NO	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED
			悪心	NAUSEA, SECONDARY TO ANTIBIOTICS	胃腸障害	26	8	MODERATE	NO	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED
			嘔吐	VOMITING, SECONDARY TO ANTIBIOTICS	胃腸障害	26	8	MODERATE	NO	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED

MedDRA ver. 16.0
This listing includes all TEAEs with potentially related to opioid withdrawal syndrome.
[a] Relative Day of Onset = (AE start date) - (Date of initial dose of study drug) + 1[days].
[b] Duration = (AE end date) - (AE start date) + 1[days]. For ongoing events, indicate '+'.
[出典：添付資料 5.3.5.1-06, Listing 16.2.3-1.4, Listing 16.2.1-3.1]

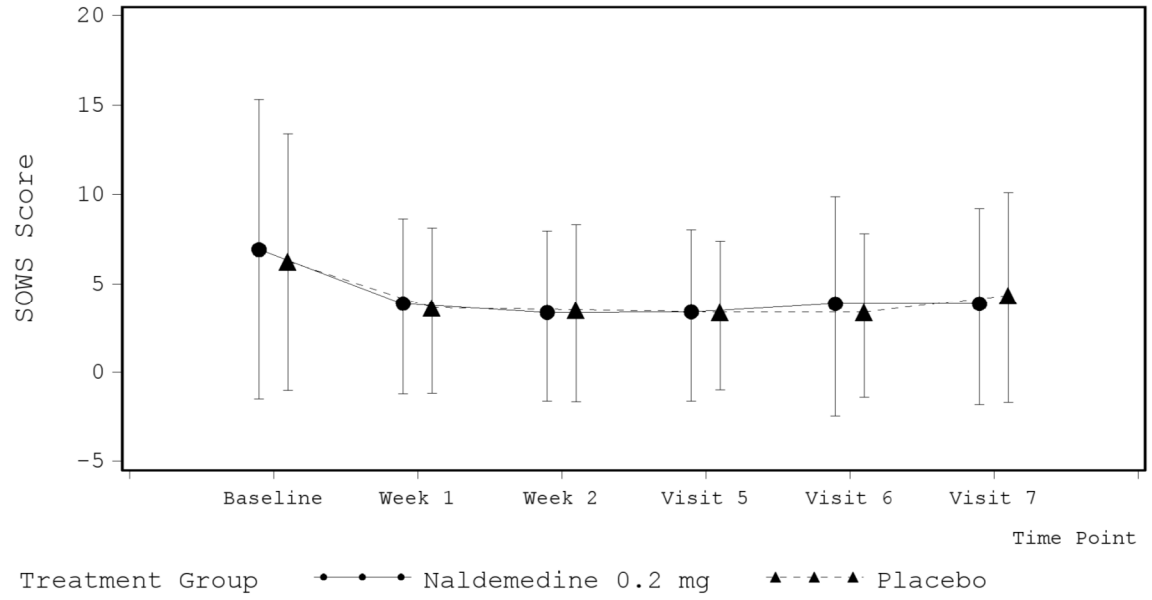
図 2.7.6.20-3 各観察日の COWS スコア (平均 ± SD) の推移



Baseline was Visit 2 (pre-dose).
Visit 2 (Day 1), Visit 3 (Week 1), Visit 4 (Week 2), Visit 5 (Week 4), Visit 6 (Week 8), Visit 7 (Week 12).

[出典：添付資料 5.3.5.1-06, Figure 12-1]

図 2.7.6.20-4 各観察日の SOWS スコア (平均 ± SD) の推移



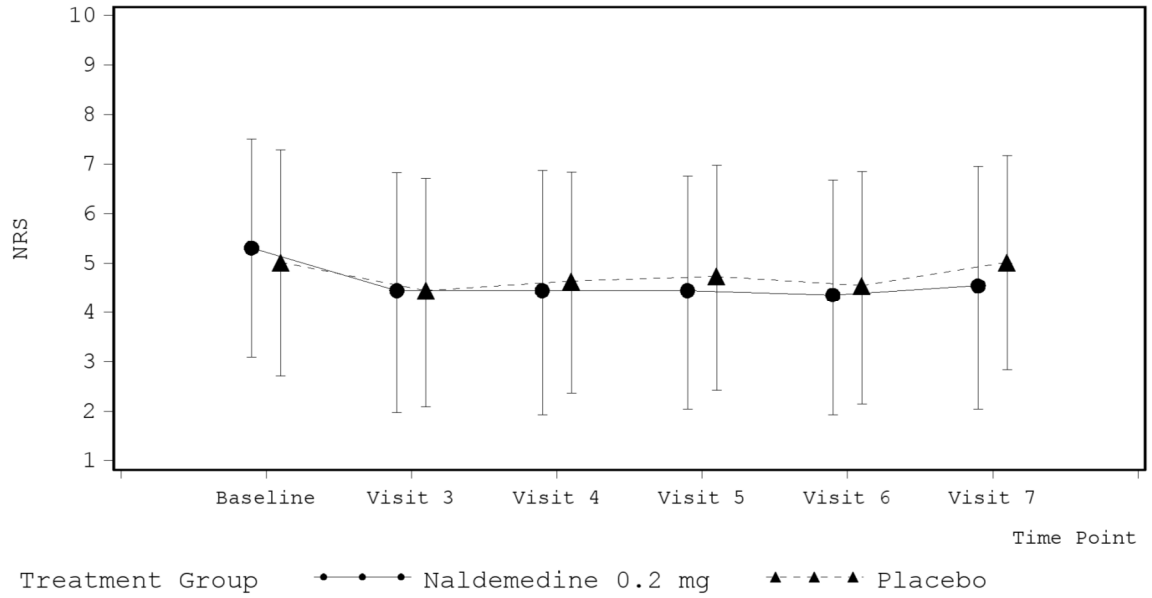
Baseline was Visit 2 (pre-dose).
Visit 2 (Day 1), Visit 5 (Week 4), Visit 6 (Week 8), Visit 7 (Week 12).

[出典：添付資料 5.3.5.1-06, Figure 12-2]

(6) NRS スコア

各観察日の NRS スコアの推移を図 2.7.6.20-5 に示す．臨床的に意義のある変化はみられなかった．

図 2.7.6.20-5 各観察日の NRS スコア (平均 ± SD) の推移



Baseline was Visit 2.
Visit 2 (Day 1), Visit 3 (Week 1), Visit 4 (Week 2), Visit 5 (Week 4), Visit 6 (Week 8), Visit 7 (Week 12).

[出典：添付資料 5.3.5.1-06，Figure 12-3]

(7) オピオイドの投与量

各観察週の投与オピオイド (モルヒネ換算値) の投与量/週の推移に，臨床的に意義のある変化はみられなかった.

(8) 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．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.

(9) バイタルサイン及び心電図

バイタルサイン及び心電図パラメータに，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.

2.7.6.20.3 結論

オピオイド治療を受けている OIC を有する外国人非がん性慢性疼痛患者に対して，naldemedine 0.2 mg を 1 日 1 回 12 週間投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較した.

主要評価項目とした SBM レスポンダー率は，naldemedine 群ではプラセボ群と比較して有意に高く，本剤のプラセボに対する優越性が検証された．また，有効性の持続性も確認された.

有害事象及び副作用は，プラセボ群と比較して naldemedine 群で胃腸障害 (腹痛及び下痢) がやや多くみられ，副作用の発現率は naldemedine 群でやや高かった．重篤な有害事象の発現率に群間で差は認められず，SOC 別でも特別な傾向はなかった．治験の中止に至った有害事象の発

現率にも群間で差は認められず，naldemedine 群では多くは薬理作用から予想される胃腸障害によるものであった．オピオイド離脱症候群の発現はいずれの群でも認められなかった．COWS スコア，SOWS 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群間で差は認められなかった．

以上の結果から，naldemedine 0.2 mg の 1 日 1 回経口投与は，非がん性慢性疼痛患者の 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．

2.7.6.21 海外 第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象長期投与試験 (V9235)

[添付資料 5.3.5.1-07，5.3.5.1-08]

本 V9235 試験は 52 週間投与試験であるが，データロックポイントの 2015 年 6 月 24 日時点 [早期中止例を除く全例が投与開始後 24 週目 (Visit 8) の投与を終えた時点] までを主要評価期間，それ以降を追加評価期間とした．主要評価期間の成績に基づいた総括報告書を完全な報告書とした．

なお，追加評価期間の安全性を 2.7.6.21.4 項に示す．追加評価期間での解析には，データロックポイントの 2015 年 6 月 24 日よりも後に最終投与日が観測された症例を含めた．

2.7.6.21.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.21-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.21-2 に示す．

表 2.7.6.21-1 試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	1326V9235
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) を有する海外の非がん性慢性疼痛患者を対象とした naldemedine の長期有効性及び安全性の検討.
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選択除外基準	1. 対象 18 歳以上 80 歳以下のオピオイド治療を受けている OIC を有する非がん性慢性疼痛患者 2. 選択基準 1) スクリーニング期間中の 14 日間の適格性確認期間の自発的排便 (SBM) が 4 回以下，かつ適格性確認期間の 1 週間あたりの SBM が 3 回以下の者. 2) 慢性非がん疼痛を 3 ヵ月以上有する者. 3) モルヒネ換算 30 mg/日以上のオピオイドによる治療を安定的にスクリーニング前に 1 ヵ月以上受けている者. 4) 被験者はスクリーニング時の定時緩下薬を継続してもしなくてもよい. 5) 男性は，無精子症か，スクリーニング時から最終投与 28 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することができる者. 6) 女性は，妊娠しておらず，授乳中でない者．また，閉経後又は不妊であるか，スクリーニング時から最終投与 28 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することができる者.
目標症例数	目標症例数：1200 例 (naldemedine 群 600 例，プラセボ群 600 例) 設定根拠：ICH E1 ガイドラインで治験薬への曝露人数の目安としている「投与期間 6 ヵ月以上が 300～600 例，1 年以上が 100 例以上」を naldemedine 投与例として満たすよう設定した. 割付症例数：1246 例 (naldemedine 群 623 例，プラセボ群 623 例) 本 V9235 試験は 52 週間投与試験であるが，データロックポイントの 2015 年 6 月 24 日時点 [早期中止例を除く全例が投与開始後 24 週目 (Visit 8) の投与を終えた時点] までを主要評価期間，それ以降を追加評価期間とした．主要評価期間の成績に基づいた総括報告書を完全な報告書とした. 有効性評価例数 (ITT)：1241 例 (naldemedine 群 621 例，プラセボ群 620 例) 安全性評価例数：1240 例 (naldemedine 群 621 例，プラセボ群 619 例)
使用薬剤	Naldemedine の 0.2 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 群又はプラセボ群に割付け，1 日 1 回 52 週間投与した．後観察期は 14 日間とした．
投与期間	52 週間
緩下薬の制限	スクリーニング開始時に定時緩下薬が投与されている患者では，スクリーニング期は用法・用量を変更せず継続することとしたが，治療期は便秘の状況に応じて増減量することを許容した．72 時間以内に排便がみられない場合のみ，レスキュー緩下薬を許容した．
オピオイドの制限	定時オピオイド：原則スクリーニング開始時のオピオイド治療を変更しないこととした． 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 1) 各時点における排便回数のベースラインからの変化量 2) 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 3) Visit 13 又は中止時の Subject Global Satisfaction スコアの分布 4) 緩下薬を使用した被験者数 5) スクリーニング期開始 28 日前から治療期間終了までの緩下薬使用状況 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 及び SOWS) 5) 疼痛強度評価 (NRS) 6) 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
統計解析方法	1. 有効性の解析 連続データは Mixed-effects Model Repeated Measure (MMRM) を，頻度データは 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 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．治験責任医師又はスポンサーは MACE の疑いがあると考えられた徴候又は有害事象を Cardiovascular Adjudication Committee に報告し，Cardiovascular Adjudication Committee により心血管系死亡，心筋梗塞，又は脳血管発作 (脳卒中) に分類されたものを MACE とした．MACE が発現した症例を算出した．
実施地域及び 施設数	米国，オーストラリア，ベルギー，カナダ，ドイツ，デンマーク，エストニア，スペイン，フランス，ハンガリー，ポーランド，スウェーデン，イギリス，南アフリカ，195 医療機関
治験期間	2013 年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 (主要評価期間のデータロックポイントは 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日．追加評価期間は 20[redacted]年[redacted]月まで)

表 2.7.6.21-2 観察・検査項目及び実施時期

	Screening Period[a]	Treatment Period												Follow-Up Period		
Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	Early Termination	Unscheduled Visit
Evaluation	up to-28 days prior to randomization (min 14 days)	Day 1 within 7 days of qualification	Wk 1 ± 3 days	Wk 2 ± 3 days	Wk 6 ± 3 days	Wk 12 ± 3 days	Wk 18 ± 7 days phone	Wk 24 ± 7 days	Wk 30 ± 7 days phone	Wk 36 ± 7 days	Wk 42 ± 7 days phone	Wk 48 ± 7 days	Wk 52 ± 7 days	Wk 54 ± 7 days		
Informed Consent	X															
I/E Criteria	X	X														
Demographics	X															
Medical History	X	X														
Bowel Habits Diary	X[b]					X[b]		X[b]		X[b]			X[b]		X[b]	
Physical Examination (PE)	X[c]	X[d]	X[d]	X[d]	X[d]	X[d]		X[d]		X[d]		X[d]	X[c]	X[d]	X[c]	X[g]
Vital Signs [e]	X	X	X	X	X	X		X		X		X	X	X	X	X[g]
12-Lead ECG [f]	X							X					X		X	
Hematology [h,i]	X	X			X	X		X		X		X	X	X(prn)	X	
Serum Chemistry [h,j]	X	X			X	X		X		X		X	X	X(prn)	X	
Serum Hormones [n,o]	X	X				X							X	X(prn)	X	
HAV, HBsAg, HCV [h]	X															
Pregnancy Test Serum or Urine [n]	S	U				U		U		U		U	U	U	U	
Urinalysis [h,i]	X	X				X		X					X	X (prn)	X	
Dipstick Urinalysis [l]					X					X		X				
Urine Drug Screen [h,m]	X															
Randomization		X														
Drug Accountability				X	X	X		X		X		X	X		X	
IMP Dispensation		X		X	X	X		X		X		X				
CV Event Assessment [p]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[g]
AE Assessment	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[g]
Con Med Assessment	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[g]
COWS [q]		X	X	X	X	X		X		X		X	X		X	
SOWS [r]		X	X	X	X	X		X		X		X	X		X	

PAC-SYM/ PAC-QOL		X		X		X		X		X			X		X	
11-Point NRS [s]		X	X	X	X	X		X		X		X	X	X	X	
Subject Global Satisfaction													X		X	
Early Termination /Study Completion form													X		X	

a. Screening Qualification- Eligibility was based on a 14 consecutive day qualifying period during the 28 day Screening Period.
b. Bowel Habits Diary - Were to be completed via handheld eDiary during Screening. At Visits 6, 8, 10 and 13 were to be completed via paper diary 1 week prior to visit and collected during visit. Paper diaries should have been distributed to the subject at Visit 5 in order to complete one week prior to Visits 6 and 8 and distributed again to the subject at Visit 8 in order to complete one week prior to Visits 10 and 13.
c. Complete PE was performed at Screening and at Visit 13 (Week 52) or at the time of early termination.
d. Symptom-focused examination to update findings from previous examination.
e. Recorded after subject sitting for at least 3 minutes. Weight and height were recorded (height at Screening only).
f. Recorded after subject had been resting in the supine position for at least 5 minutes.
g. Unscheduled Visit assessments were at the discretion of the Investigator.
h. Screening labs may have been repeated once, if outside inclusion/exclusion criteria.
i. Hematology: PT/PTT/INR collected at Visit 2 (Day 1) and Visit 13 (Week 52) or at the time of early termination. Additional PT/PTT/INR will be collected as needed for safety. Visit 14 (Week 54-Follow-up) labs only if elevated at Visit 13 (Week 52).
j. Serum Chemistry including serum pregnancy (Screening visit). Visit 14 (Week 54- Follow-up) labs only if elevated at Visit 13 (Week 52).
k. Urinalysis: If dipstick results were abnormal, a microscopic examination of sediment should have been performed. Visit 14 (Week 54) (Follow-up) labs only if elevated at Visit 13 (Week 52).
l. Dipstick Urinalysis: If dipstick results were abnormal, a microscopic examination of sediment should have been performed and recorded.
m. Urine Drug Screen.
n. Females only-(S) Serum pregnancy test (Screening only), (U) Urine pregnancy test (at other specified visits).
o. Serum hormones Males: prolactin, total and free testosterone; Females prolactin at Visit 2 (Day 1), Visit 6 (Week 12) and Visit 13 (Week 52) or at the time of early termination. Prolactin should be repeated at Visit 14 (Week 54-Follow-up) only if elevated at Visit 13 (Week 52). FSH at Screening (as needed) for post-menopausal women (defined as cessation of regular menstrual periods for at least 1 year if? 50 years old or 2 years if < 50 years old with follicle-stimulating hormone (FSH).
p. Review CAC CV package for additional forms to be completed.
q. COWS-At Visit 2 (at pre-dose and at 60, 90 and 120 minutes post dose [± 10 minutes]), Visits 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12 and 13; anytime during the study visit or at the time of early termination.
r. SOWS at Visit 2 (Day1) via Trial Slate (pre-dose) and via e-diary at 1 hour post dose (± 10 minutes).
s. After Visit 2 through Visit 4 (Week 2) SOWS should have been performed daily by the subject via e-diary (approximately 1 hour post dose). At Visits 5, 6, 8, 10, 12 and 13 via Trial Slate anytime during the study visit or at the time of early termination.
t. NRS- At Visit 2 (at pre-dose),Visits 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 13 and 14; anytime during the study visit or at the time of early termination.
u. Subjects that early terminate should also have a follow-up period visit, 2 weeks after their last dose of study drug.

[出典：添付資料 5.3.5.1-07, Table 9-2]

2.7.6.21.2 試験成績

2.7.6.21.2.1 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 2.7.6.21-3 に示す．2015 年 6 月 24 日のカットオフ時点で計 1246 例が無作為化され，各 623 例が naldemedine 群及びプラセボ群に割付けられた．中止例は naldemedine 群 184 例及びプラセボ群 181 例，投与完了例は naldemedine 群 194 例及びプラセボ群 191 例，投与継続例は naldemedine 群 245 例及びプラセボ群 251 例であった．

解析対象集団を表 2.7.6.21-4 に示す．主要な有効性解析対象集団とした ITT は，naldemedine 群 621 例，プラセボ群 620 例であった．安全性解析対象集団は，naldemedine 群 620 例，プラセボ群 620 例であった．プラセボ群に割付けられた 1 例が誤って naldemedine を投与されたため，1 例は ITT ではプラセボ群，安全性解析対象集団では naldemedine 群に含まれた．

表 2.7.6.21-3 被験者の内訳

	Naldemedine 0.2 mg N=623 n (%)	Placebo N=623 n (%)
Subjects Completed	194 (31.1)	191 (30.7)
Subjects Continuing	245 (39.3)	251 (40.3)
Subjects Discontinued	184 (29.5)	181 (29.1)
Primary Reason for Discontinuation		
- Adverse Event	39 (6.3)	29 (4.7)
- Pregnancy	0	1 (0.2)
- Withdrawal by Subject	55 (8.8)	64 (10.3)
- Lost to Follow-up	39 (6.3)	28 (4.5)
- Protocol Violation	36 (5.8)	39 (6.3)
- Study Terminated by Sponsor	0	0
- Death	1 (0.2)	4 (0.6)
- Other	14 (2.2)	16 (2.6)

Subjects who discontinued due to a fatal AE are counted as death.

[出典：添付資料 5.3.5.1-07，Table 14.1-1.2]

表 2.7.6.21-4 解析対象集団

	Naldemedine 0.2 mg N=623 n (%)	Placebo N=623 n (%)
Subjects included in ITT	621 (99.7)	620 (99.5)
Subjects excluded from ITT	2 (0.3)	3 (0.5)
Reason for exclusion		
- Double enrollment at different sites per subject	2 (0.3)	3 (0.5)
Subjects included in Safety Population	620 (99.5)	620 (99.5)
Subjects excluded from Safety Population	3 (0.5)	3 (0.5)
Reason for exclusion		
- Double enrollment at different sites per subject	2 (0.3)	3 (0.5)
- No study drug administration during treatment period	1 (0.2)	0

[出典：添付資料 5.3.5.1-07，Table 14.1-3]

(2) 被験者特性

安全性解析対象集団の被験者背景を表 2.7.6.21-5 に，前治療薬として使用されていたオピオイド及び緩下薬を表 2.7.6.21-6 に示す. 安全性解析対象集団の 1240 例のうち, 785 例 (63.3%) が女性, 988 例 (79.7%) が白人であった. 平均年齢は 53.0 歳, 平均体重は 90.45 kg, BMI は 31.56, SBM 回数は 1.60 回/週，オピオイドの使用量 (モルヒネ換算値) は 122.06 mg/日であった．被験者背景に群間で意味のある差は認められなかった．前治療薬として使用されていたオピオイドは，Vicodin®が最も多かった．前治療薬としての緩下薬は naldemedine 群 443 例 (71.3%) 及びプラセボ群 442 例 (71.4%) に投与されていた.

表 2.7.6.21-5 被験者背景 (安全性解析対象集団)

		Naldemedine 0.2 mg N=621	Placebo N=619	Total N=1240
Age (years)	n	621	619	1240
	Mean	53.4	52.7	53.0
	SD	11.68	10.55	11.13
	Min	20	21	20
	Median	54.0	53.0	54.0
	Max	80	79	80
Age Category (years), n (%)	<40	75 (12.1)	68 (11.0)	143 (11.5)
	>=40 to <65	445 (71.7)	475 (76.7)	920 (74.2)
	>=65	101 (16.3)	76 (12.3)	177 (14.3)
	>=75	22 (3.5)	10 (1.6)	32 (2.6)
Gender, n (%)	Male	238 (38.3)	217 (35.1)	455 (36.7)
	Female	383 (61.7)	402 (64.9)	785 (63.3)
Height (cm)	n	621	619	1240
	Mean	168.79	168.93	168.86
	SD	10.260	9.994	10.124
	Min	143.5	144.0	143.5
	Median	167.60	168.00	167.70
	Max	198.1	198.1	198.1
Body Weight (kg)	n	621	619	1240
	Mean	90.64	90.26	90.45
	SD	23.614	24.208	23.904
	Min	40.4	41.0	40.4
	Median	88.50	86.70	87.50
	Max	200.5	197.7	200.5
BMI (kg/m^2)	n	621	619	1240
	Mean	31.68	31.45	31.56
	SD	7.603	7.650	7.625
	Min	16.0	15.1	15.1
	Median	30.50	30.30	30.40
	Max	68.2	68.2	68.2
BMI Category (kg/m^2), n (%)	<18.5	6 (1.0)	7 (1.1)	13 (1.0)
	>=18.5 to <25.0	93 (15.0)	96 (15.5)	189 (15.2)
	>=25.0 to <30.0	192 (30.9)	194 (31.3)	386 (31.1)
	>=30.0	330 (53.1)	322 (52.0)	652 (52.6)
Region, n (%)	North America	534 (86.0)	539 (87.1)	1073 (86.5)
	Rest of the World	87 (14.0)	80 (12.9)	167 (13.5)
Race, n (%)	American Indian or Alaska Native	2 (0.3)	7 (1.1)	9 (0.7)

		Naldemedine 0.2 mg N=621	Placebo N=619	Total N=1240
	Asian	5 (0.8)	7 (1.1)	12 (1.0)
	Black or African American	120 (19.3)	108 (17.4)	228 (18.4)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.2)
	White	492 (79.2)	496 (80.1)	988 (79.7)
Ethnicity, n (%)	Hispanic or Latino	47 (7.6)	42 (6.8)	89 (7.2)
	Not Hispanic or Latino	574 (92.4)	577 (93.2)	1151 (92.8)
SBM per Week at Baseline	n	621	619	1240
	Mean	1.59	1.62	1.60
	SD	0.665	0.616	0.641
	Min	0.0	0.0	0.0
	Median	1.56	1.62	1.59
	Max	7.5	4.4	7.5
SBM per Week Category at Baseline, n (%)	<1	73 (11.8)	64 (10.3)	137 (11.0)
	>=1 to <2	304 (49.0)	288 (46.5)	592 (47.7)
	>=2 to <3	237 (38.2)	262 (42.3)	499 (40.2)
	>=3	7 (1.1)	5 (0.8)	12 (1.0)
Average Total Daily Dose of Opioid at Baseline (mg) [a]	n	621	619	1240
	Mean	123.04	121.06	122.06
	SD	146.078	163.401	154.908
	Min	0.0	0.0	0.0
	Median	64.00	60.00	60.00
	Max	1395.0	2560.0	2560.0
	Q1	40.00	40.00	40.00
	Q3	157.50	150.00	150.00
Average Total Daily Dose of Opioid Category at Baseline (mg), n (%)	<30	10 (1.6)	11 (1.8)	21 (1.7)
	>=30 to <=100	378 (60.9)	369 (59.6)	747 (60.2)
	>100 to <=200	131 (21.1)	149 (24.1)	280 (22.6)
	>200 to <=400	77 (12.4)	61 (9.9)	138 (11.1)
	>400	25 (4.0)	29 (4.7)	54 (4.4)
Stratification by Opioid Dose (mg), n (%) [a], [b]	30-100	396 (63.8)	392 (63.3)	788 (63.5)
	>100	225 (36.2)	227 (36.7)	452 (36.5)

a Dose of opioid was calculated using maintenance and breakthrough morphine equivalent dose.

b If any subjects were treated with <30 mg, the subjects were counted in '30-100'.

[出典：添付資料 5.3.5.1-07, Table 10-1～Table 10-4]

表 2.7.6.21-6 前治療薬として使用されていたオピオイド及び緩下薬 (安全性解析対象集団)

Medication Category/ - Generic Name	Naldemedine 0.2 mg N=621 n (%)	Placebo N=619 n (%)
OPIOID ANALGESICS	621 (100.0)	618 (99.8)
- A.P. CODEINE	2 (0.3)	0
- BUPIVACAINE W/FENTANYL	0	1 (0.2)
- BUPRENORPHINE	0	1 (0.2)
- DIHYDROCODEINE	0	1 (0.2)
- FENTANYL	77 (12.4)	78 (12.6)
- FENTANYL CITRATE	1 (0.2)	1 (0.2)
- FIORICET WITH CODEINE	0	1 (0.2)
- FIORINAL-C	2 (0.3)	0
- HYDROCODONE	1 (0.2)	4 (0.6)
- HYDROCODONE BITARTRATE	1 (0.2)	0
- HYDROCODONE COMPOUND	1 (0.2)	0
- HYDROMORPHONE	9 (1.4)	10 (1.6)
- HYDROMORPHONE HYDROCHLORIDE	18 (2.9)	10 (1.6)
- METHADONE	33 (5.3)	40 (6.5)
- METHADONE HYDROCHLORIDE	9 (1.4)	5 (0.8)
- MORPHINE	52 (8.4)	44 (7.1)
- MORPHINE HYDROCHLORIDE	2 (0.3)	3 (0.5)
- MORPHINE SULFATE	106 (17.1)	121 (19.5)
- MORPHINE SULFATE PENTAHYDRATE	5 (0.8)	3 (0.5)
- NATURAL OPIUM ALKALOIDS	2 (0.3)	3 (0.5)
- OXYCOCET	109 (17.6)	114 (18.4)
- OXYCODONE	93 (15.0)	77 (12.4)
- OXYCODONE HYDROCHLORIDE	62 (10.0)	70 (11.3)
- OXYCODONE/APAP	5 (0.8)	5 (0.8)
- OXYMORPHONE	4 (0.6)	3 (0.5)
- OXYMORPHONE HYDROCHLORIDE	13 (2.1)	13 (2.1)
- PANADEINE CO	18 (2.9)	16 (2.6)
- PARAMOL-118	3 (0.5)	0
- PETHIDINE	1 (0.2)	0
- PETHIDINE HYDROCHLORIDE	1 (0.2)	0
- TAPENTADOL	0	1 (0.2)
- TAPENTADOL HYDROCHLORIDE	2 (0.3)	3 (0.5)
- TARGIN	2 (0.3)	0
- TEMGESIC-NX	1 (0.2)	0
- TRAMADOL	36 (5.8)	33 (5.3)
- TRAMADOL HYDROCHLORIDE	14 (2.3)	6 (1.0)
- TYLOX	0	3 (0.5)
- ULTRACET	4 (0.6)	4 (0.6)
- VICODIN	226 (36.4)	240 (38.8)
- VICOPROFEN	2 (0.3)	2 (0.3)
Laxatives	443 (71.3)	442 (71.4)
BULK-FORMING LAXATIVES	26 (4.2)	15 (2.4)
- FIBRE, DIETARY	4 (0.6)	4 (0.6)
- METHYLCELLULOSE	1 (0.2)	1 (0.2)
- POLYCARBOPHIL CALCIUM	6 (1.0)	1 (0.2)
- PSYLLIUM HYDROPHILIC MUCILLOID	15 (2.4)	10 (1.6)
- SPAGULAX AU SORBITOL	1 (0.2)	0
CONTACT LAXATIVES	256 (41.2)	275 (44.4)
- ACTILAX	0	1 (0.2)
- BISACODYL	200 (32.2)	216 (34.9)

Medication Category/ - Generic Name	Naldemedine 0.2 mg N=621 n (%)	Placebo N=619 n (%)
- CARTERS	0	1 (0.2)
- COLOXYL WITH SENNA	6 (1.0)	1 (0.2)
- CONTACT LAXATIVES	0	1 (0.2)
- DOCUSATE W/SENNA	1 (0.2)	0
- DOCUSATE W/SENNOSIDE A+B	2 (0.3)	0
- MINERAL OIL EMULSION	0	1 (0.2)
- NU-LAX	0	1 (0.2)
- PERDIEM	1 (0.2)	0
- PERI-COLACE	2 (0.3)	0
- PHENOLPHTHALEIN	7 (1.1)	6 (1.0)
- SENNOSIDE A+B	34 (5.5)	46 (7.4)
- SENOKOT-S	2 (0.3)	5 (0.8)
- SODIUM PICOSULFATE	7 (1.1)	7 (1.1)
ENEMAS	34 (5.5)	31 (5.0)
- ENEMAS	1 (0.2)	4 (0.6)
- FLEET	29 (4.7)	24 (3.9)
- FOSFAATKLYSMA	0	1 (0.2)
- FOSFOCOL FIDES	1 (0.2)	0
- MICROLAX	3 (0.5)	1 (0.2)
- SODIUM PHOSPHATE	0	1 (0.2)
OSMOTICALLY ACTING LAXATIVES	142 (22.9)	124 (20.0)
- EDUCTYL	2 (0.3)	0
- ELECTROLYTES NOS W/MACROGOL 3350	5 (0.8)	4 (0.6)
- FLEET	1 (0.2)	2 (0.3)
- LACTULOSE	17 (2.7)	14 (2.3)
- MACROGOL	73 (11.8)	66 (10.7)
- MACROGOL 3350	5 (0.8)	2 (0.3)
- MAGNESIUM CITRATE	12 (1.9)	8 (1.3)
- MAGNESIUM HYDROXIDE	17 (2.7)	24 (3.9)
- MAGNESIUM OXIDE	2 (0.3)	4 (0.6)
- MAGNESIUM SULFATE	1 (0.2)	1 (0.2)
- MOVICOL	10 (1.6)	3 (0.5)
- OSMOTICALLY ACTING LAXATIVES	1 (0.2)	0
- POLYETHYL. GLYC. W/POTAS. CHLOR./SOD. BICARB.	1 (0.2)	0
- SODIUM PHOSPHATE	0	2 (0.3)
- SORBITOL	1 (0.2)	0
- SUPREP BOWEL PREP	1 (0.2)	0
- TRANSIPEG	0	1 (0.2)
OTHER DRUGS FOR CONSTIPATION	19 (3.1)	25 (4.0)
- GLYCERIN	1 (0.2)	0
- GLYCEROL	10 (1.6)	15 (2.4)
- LINACLOTIDE	3 (0.5)	5 (0.8)
- LUBIPROSTONE	5 (0.8)	7 (1.1)
- PRUCALOPRIDE	1 (0.2)	0
PERIPHERAL OPIOID RECEPTOR ANTAGONISTS	0	2 (0.3)
- METHYLNALTREXONE BROMIDE	0	2 (0.3)
SOFTENERS, EMOLLIENTS	85 (13.7)	95 (15.3)
- DOCUSATE	17 (2.7)	19 (3.1)
- DOCUSATE SODIUM	67 (10.8)	70 (11.3)
- PARAFFIN, LIQUID	1 (0.2)	1 (0.2)
- SOFTENERS, EMOLLIENTS	0	6 (1.0)

[出典：添付資料 5.3.5.1-07，Table 14.1-9.1.1，Table 14.1-9.1.2]

2.7.6.21.2.2 有効性

(1) スクリーニング期開始 28 日前から治療期間終了までの緩下薬使用状況

スクリーニング期開始 28 日前から治療期間終了までの緩下薬使用状況を表 2.7.6.21-7 に示す. Naldemedine 群で治療期間中にレスキュー緩下薬を使用した患者数は, 安定的に緩下薬を使用していたか否かに関わらず, プラセボ群より少なかった.

表 2.7.6.21-7 スクリーニング期開始 28 日前から治療期間終了までの緩下薬使用状況 (ITT)

	Naldemedine 0.2 mg N=621 n (%)	Placebo N=620 n (%)
Subjects not on stable laxatives [a]	186 (30.0)	184 (29.7)
- Subjects who received rescue laxative [b]	12 (6.5)	22 (12.0)
Subjects on stable laxatives [c]	314 (50.6)	336 (54.2)
- Subjects who received rescue laxative [d]	23 (7.3)	41 (12.2)
Other subjects	121 (19.5)	100 (16.1)

Rescue was defined as any laxative taken for the first time during Treatment Period.
[a] Subject not on stable laxatives was defined as subject who did not have laxative use reported or received only rescue.
[b] The denominator is the number of subjects in [a].
[c] Subject on stable laxatives was defined as subject who might have at least one/any stable laxative use reported
[d] The denominator is the number of subjects in [c].

[出典：添付資料 5.3.5.1-07, Table 11-1]

(2) 治療期の各時点における排便回数のベースラインからの変化量

治療期の各時点における排便回数のベースラインからの変化量を表 2.7.6.21-8 に示す. いずれの時点でも, naldemedine 群の排便回数の変化量はプラセボ群と比較して有意に大きかった.

表 2.7.6.21-8 治療期の各時点における排便回数のベースラインからの変化量 (ITT)

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=621	Placebo N=620
Baseline	Mean	2.02	2.02
	SD	0.946	0.941
	Min	0.0	0.0
	Median	2.00	2.00
	Max	12.4	8.4
Category, n (%)			
	<1	12 (1.9)	24 (3.9)
	>=1 to <2	261 (42.0)	237 (38.2)
	>=2 to <3	288 (46.4)	295 (47.6)
	>=3	60 (9.7)	64 (10.3)
Visit 6	LS Mean (SE)	3.69 (0.163)	2.43 (0.163)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	1.26 (0.227)	
	- 95% CI for Difference	0.82, 1.71	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Visit 8	LS Mean (SE)	3.77 (0.173)	2.77 (0.173)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	1.00 (0.241)	
	- 95% CI for Difference	0.53, 1.48	

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=621	Placebo N=620
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Visit 10	LS Mean (SE)	3.97 (0.209)	2.90 (0.205)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	1.06 (0.289)	
	- 95% CI for Difference	0.50, 1.63	
	- P-value (Nominal)	**0.0002**	
Visit 13	LS Mean (SE)	4.05 (0.266)	3.18 (0.269)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	0.87 (0.375)	
	- 95% CI for Difference	0.13, 1.60	
	- P-value (Nominal)	**0.0214**	

The MMRM model has the terms for treatment group, time, treatment-by-time as a fixed effect and the opioid dose strata as a covariate.
Visit 6 (Week 12), Visit 8 (Week 24), Visit 10 (Week 36), Visit 13 (Week 52).
Frequency of BMs per week was calculated as the weekly average of observations in 7 days prior to each visit.
[出典：添付資料 5.3.5.1-07，Table 11-2，Table 11-3]

また，治療期の各時点における排便回数のベースラインからの変化量を，表 2.7.6.21-7 に示した緩下薬を安定的に使用していたか否か (スクリーニング期開始 28 日前から治療期終了までにレスキュー緩下薬以外の緩下薬を安定的に使用していたか否か) の部分集団で解析した結果を表 2.7.6.21-9 に示す．緩下薬を安定的に使用していたグループでは，いずれの時点でも naldemedine 群の変化量はプラセボ群と比較して大きく，有意差が認められた．一方，安定的に使用していなかったグループでも，naldemedine 群の排便回数のベースラインからの変化量はいずれの時点でもプラセボ群と比較して大きかった．Visit 8 以降は有意差が認められなくなったが，これは標準誤差が大きくなったことに起因すると考えられた．

表 2.7.6.21-9　治療期の各時点における排便回数のベースラインからの変化量の部分集団解析 (ITT)

Time Point	Statistic	Subjects on Stable Laxatives		Subjects not on Stable Laxatives	
		Naldemedine 0.2 mg N=314	Placebo N=336	Naldemedine 0.2 mg N=186	Placebo N=184
Visit 6	LS Mean (SE)	3.54 (0.232)	2.34 (0.223)	3.83 (0.318)	2.36 (0.313)
	vs. Placebo				
	- Difference of LS Mean (SE)	1.20 (0.318)		1.47 (0.426)	
	- 95% CI for Difference	0.58, 1.82		0.63, 2.31	
	- P-value (Nominal)	**0.0002**		**0.0006**	
Visit 8	LS Mean (SE)	3.77 (0.234)	2.30 (0.226)	3.73 (0.354)	3.26 (0.351)
	vs. Placebo				
	- Difference of LS Mean (SE)	1.46 (0.321)		0.48 (0.479)	
	- 95% CI for Difference	0.83, 2.10		-0.47, 1.42	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**		0.3211	

Time Point	Statistic	Subjects on Stable Laxatives		Subjects not on Stable Laxatives	
		Naldemedine 0.2 mg N=314	Placebo N=336	Naldemedine 0.2 mg N=186	Placebo N=184
Visit 10	LS Mean (SE)	4.04 (0.285)	2.52 (0.276)	3.93 (0.427)	3.00 (0.399)
	vs. Placebo				
	- Difference of LS Mean (SE)	1.52 (0.393)		0.93 (0.567)	
	- 95% CI for Difference	0.75, 2.30		-0.19, 2.05	
	- P-value (Nominal)	**0.0001**		0.1034	
Visit 13	LS Mean (SE)	3.54 (0.302)	2.21 (0.312)	4.84 (0.684)	4.11 (0.599)
	vs. Placebo				
	- Difference of LS Mean (SE)	1.33 (0.431)		0.73 (0.898)	
	- 95% CI for Difference	0.48, 2.18		-1.04, 2.51	
	- P-value (Nominal)	**0.0023**		0.4151	

The MMRM model has the terms for treatment group, time, treatment-by-time as a fixed effect and the opioid dose strata as a covariate.
Visit 6 (Week 12), Visit 8 (Week 24), Visit 10 (Week 36), Visit 13 (Week 52).

[出典：添付資料 5.3.5.1-07，Table 11-4]

(3)　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

各時点における PAC-SYM 全体のスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.21-10 に，緩下薬を安定的に使用していたか否かの部分集団解析結果を表 2.7.6.21-11 に，PAC-SYM 各ドメインのスコアのベースラインからの変化量をそれぞれ表 2.7.6.21-12～表 2.7.6.21-14 に示す．また，各時点における PAC-QOL 全体スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.21-15 に，緩下薬を安定的に使用していたか否かの部分集団解析結果を表 2.7.6.21-16 に，PAC-QOL 各ドメインのスコアのベースラインからの変化量をそれぞれ表 2.7.6.21-17～表 2.7.6.21-20 に示す．

Visit 13 の PAC-SYM の腹部症状ドメインスコア及び緩下薬を安定的に使用していた部分集団における PAC-SYM 全体のスコアを除き，naldemedine 群はいずれの時点でもすべての項目でプラセボ群と比較して有意な改善が認められた．

表 2.7.6.21-10　各時点における PAC-SYM 全体のスコアのベースラインからの変化量 (ITT)

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=621	Placebo N=620
Visit 4	LS Mean (SE)	-1.15 (0.036)	-0.81 (0.036)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.35 (0.050)	
	- 95% CI for Difference	-0.45, -0.25	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Visit 6	LS Mean (SE)	-1.11 (0.039)	-0.86 (0.039)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.25 (0.055)	
	- 95% CI for Difference	-0.35, -0.14	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Visit 8	LS Mean (SE)	-1.15 (0.039)	-0.87 (0.039)
	vs. Placebo		

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=621	Placebo N=620
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.28 (0.056)	
	- 95% CI for Difference	-0.39, -0.17	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Visit 10	LS Mean (SE)	-1.21 (0.043)	-0.86 (0.043)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.34 (0.061)	
	- 95% CI for Difference	-0.46, -0.22	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Visit 13	LS Mean (SE)	-1.23 (0.049)	-0.98 (0.049)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.24 (0.069)	
	- 95% CI for Difference	-0.38, -0.11	
	- P-value (Nominal)	**0.0005**	

The MMRM model has the terms for treatment group, time, treatment-by-time as a fixed effect. Visit 4 (Week 2), Visit 6 (Week 12), Visit 8 (Week 24), Visit 10 (Week 36), Visit 13 (Week 52).

[出典：添付資料 5.3.5.1-07, Table 11-5]

表 2.7.6.21-11 各時点における PAC-SYM 全体のスコアのベースラインからの変化量の部分集団解析 (ITT)

		Subjects on Stable Laxatives		Subjects not on Stable Laxatives	
Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=314	Placebo N=336	Naldemedine 0.2 mg N=186	Placebo N=184
Visit 4	LS Mean (SE)	-1.12 (0.052)	-0.77 (0.051)	-1.17 (0.063)	-0.89 (0.063)
	vs. Placebo				
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.36 (0.073)		-0.27 (0.089)	
	- 95% CI for Difference	-0.50, -0.21		-0.45, -0.10	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**		**0.0024**	
Visit 6	LS Mean (SE)	-1.08 (0.056)	-0.85 (0.055)	-1.09 (0.068)	-0.84 (0.068)
	vs. Placebo				
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.23 (0.078)		-0.24 (0.096)	
	- 95% CI for Difference	-0.39, -0.08		-0.43, -0.05	
	- P-value (Nominal)	**0.0029**		**0.0121**	
Visit 8	LS Mean (SE)	-1.12 (0.055)	-0.84 (0.054)	-1.17 (0.070)	-0.89 (0.071)
	vs. Placebo				
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.28 (0.077)		-0.28 (0.100)	
	- 95% CI for Difference	-0.43, -0.13		-0.47, -0.08	
	- P-value (Nominal)	**0.0003**		**0.0056**	
Visit 10	LS Mean (SE)	-1.16 (0.058)	-0.83 (0.057)	-1.27 (0.084)	-0.82 (0.082)
	vs. Placebo				
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.33 (0.081)		-0.45 (0.118)	
	- 95% CI for Difference	-0.49, -0.17		-0.68, -0.22	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**		**0.0002**	

Time Point	Statistic	Subjects on Stable Laxatives		Subjects not on Stable Laxatives	
		Naldemedine 0.2 mg N=314	Placebo N=336	Naldemedine 0.2 mg N=186	Placebo N=184
Visit 13	LS Mean (SE)	-1.12 (0.065)	-0.97 (0.066)	-1.32 (0.091)	-0.93 (0.084)
	vs. Placebo				
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.15 (0.093)		-0.38 (0.124)	
	- 95% CI for Difference	-0.33, 0.03		-0.63, -0.14	
	- P-value (Nominal)	0.1074		**0.0024**	

The MMRM model has the terms for treatment group, time, treatment-by-time as a fixed effect.
Visit 4 (Week 2), Visit 6 (Week 12), Visit 8 (Week 24), Visit 10 (Week 36), Visit 13 (Week 52).

[出典：添付資料 5.3.5.1-07, Table 11-9]

表 2.7.6.21-12 各時点における PAC-SYM の腹部症状ドメインスコアのベースラインからの変化量 (ITT)

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=621	Placebo N=620
Visit 4	LS Mean (SE)	-0.99 (0.038)	-0.79 (0.038)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.21 (0.054)	
	- 95% CI for Difference	-0.31, -0.10	
	- P-value (Nominal)	**0.0002**	
Visit 6	LS Mean (SE)	-0.93 (0.042)	-0.78 (0.043)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.14 (0.060)	
	- 95% CI for Difference	-0.26, -0.02	
	- P-value (Nominal)	**0.0187**	
Visit 8	LS Mean (SE)	-0.99 (0.043)	-0.81 (0.043)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.17 (0.061)	
	- 95% CI for Difference	-0.29, -0.05	
	- P-value (Nominal)	**0.0049**	
Visit 10	LS Mean (SE)	-1.07 (0.047)	-0.80 (0.047)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.26 (0.066)	
	- 95% CI for Difference	-0.39, -0.13	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Visit 13	LS Mean (SE)	-1.10 (0.055)	-0.98 (0.055)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.12 (0.077)	
	- 95% CI for Difference	-0.27, 0.03	
	- P-value (Nominal)	0.1171	

The MMRM model has the terms for treatment group, time, treatment-by-time as a fixed effect. Visit 4 (Week 2), Visit 6 (Week 12), Visit 8 (Week 24), Visit 10 (Week 36), Visit 13 (Week 52).

[出典：添付資料 5.3.5.1-07, Table 11-6]

表 2.7.6.21-13 各時点における PAC-SYM の直腸症状ドメインスコアのベースラインからの変化量 (ITT)

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=621	Placebo N=620
Visit 4	LS Mean (SE)	-1.00 (0.040)	-0.75 (0.040)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.25 (0.057)	
	- 95% CI for Difference	-0.37, -0.14	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Visit 6	LS Mean (SE)	-0.96 (0.044)	-0.81 (0.045)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.16 (0.063)	
	- 95% CI for Difference	-0.28, -0.03	
	- P-value (Nominal)	**0.0134**	
Visit 8	LS Mean (SE)	-1.02 (0.046)	-0.79 (0.046)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.23 (0.065)	
	- 95% CI for Difference	-0.35, -0.10	
	- P-value (Nominal)	**0.0005**	
Visit 10	LS Mean (SE)	-1.01 (0.049)	-0.76 (0.049)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.25 (0.069)	
	- 95% CI for Difference	-0.38, -0.11	
	- P-value (Nominal)	**0.0003**	
Visit 13	LS Mean (SE)	-1.02 (0.054)	-0.82 (0.054)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.20 (0.077)	
	- 95% CI for Difference	-0.35, -0.05	
	- P-value (Nominal)	**0.0080**	

The MMRM model has the terms for treatment group, time, treatment-by-time as a fixed effect.
Visit 4 (Week 2), Visit 6 (Week 12), Visit 8 (Week 24), Visit 10 (Week 36), Visit 13 (Week 52).

[出典：添付資料 5.3.5.1-07, Table 11-7]

表 2.7.6.21-14 各時点における PAC-SYM の排便症状ドメインスコアのベースラインからの変化量 (ITT)

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=621	Placebo N=620
Visit 4	LS Mean (SE)	-1.37 (0.045)	-0.86 (0.045)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.51 (0.063)	
	- 95% CI for Difference	-0.64, -0.39	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Visit 6	LS Mean (SE)	-1.34 (0.046)	-0.96 (0.047)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.38 (0.066)	
	- 95% CI for Difference	-0.51, -0.25	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=621	Placebo N=620
Visit 8	LS Mean (SE)	-1.37 (0.048)	-0.97 (0.048)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.40 (0.067)	
	- 95% CI for Difference	-0.53, -0.27	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Visit 10	LS Mean (SE)	-1.44 (0.054)	-0.98 (0.055)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.46 (0.077)	
	- 95% CI for Difference	-0.61, -0.31	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Visit 13	LS Mean (SE)	-1.46 (0.060)	-1.08 (0.060)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.38 (0.085)	
	- 95% CI for Difference	-0.55, -0.21	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	

The MMRM model has the terms for treatment group, time, treatment-by-time as a fixed effect.
Visit 4 (Week 2), Visit 6 (Week 12), Visit 8 (Week 24), Visit 10 (Week 36), Visit 13 (Week 52).

[出典：添付資料 5.3.5.1-07，Table 11-8]

表 2.7.6.21-15 各時点における PAC-QOL 全体のスコアのベースラインからの変化量 (ITT)

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=621	Placebo N=620
Visit 4	LS Mean (SE)	-1.14 (0.033)	-0.75 (0.034)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.40 (0.047)	
	- 95% CI for Difference	-0.49, -0.30	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Visit 6	LS Mean (SE)	-1.19 (0.036)	-0.83 (0.037)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.36 (0.051)	
	- 95% CI for Difference	-0.46, -0.26	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Visit 8	LS Mean (SE)	-1.19 (0.038)	-0.86 (0.038)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.32 (0.054)	
	- 95% CI for Difference	-0.43, -0.22	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Visit 10	LS Mean (SE)	-1.22 (0.042)	-0.84 (0.042)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.38 (0.059)	
	- 95% CI for Difference	-0.49, -0.26	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Visit 13	LS Mean (SE)	-1.26 (0.048)	-0.96 (0.048)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.29 (0.068)	
	- 95% CI for Difference	-0.43, -0.16	

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=621	Placebo N=620
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	

The MMRM model has the terms for treatment group, time, treatment-by-time as a fixed effect and the opioid dose strata as a covariate.
Visit 6 (Week 12), Visit 8 (Week 24), Visit 10 (Week 36), Visit 13 (Week 52).

[出典：添付資料 5.3.5.1-07，Table 11-10]

表 2.7.6.21-16　各時点における PAC-QOL 全体のスコアのベースラインからの変化量の部分集団解析 (ITT)

		Subjects on Stable Laxatives		Subjects not on Stable Laxatives	
Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=314	Placebo N=336	Naldemedine 0.2 mg N=186	Placebo N=184
Visit 4	LS Mean (SE)	-1.11 (0.048)	-0.72 (0.047)	-1.15 (0.059)	-0.81 (0.059)
	vs. Placebo				
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.39 (0.067)		-0.35 (0.084)	
	- 95% CI for Difference	-0.52, -0.26		-0.51, -0.18	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**		**<.0001**	
Visit 6	LS Mean (SE)	-1.17 (0.051)	-0.83 (0.050)	-1.19 (0.065)	-0.80 (0.066)
	vs. Placebo				
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.34 (0.072)		-0.40 (0.093)	
	- 95% CI for Difference	-0.48, -0.20		-0.58, -0.21	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**		**<.0001**	
Visit 8	LS Mean (SE)	-1.14 (0.053)	-0.84 (0.051)	-1.25 (0.069)	-0.88 (0.069)
	vs. Placebo				
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.29 (0.074)		-0.36 (0.098)	
	- 95% CI for Difference	-0.44, -0.15		-0.56, -0.17	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**		**0.0002**	
Visit 10	LS Mean (SE)	-1.17 (0.056)	-0.83 (0.055)	-1.28 (0.083)	-0.78 (0.082)
	vs. Placebo				
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.34 (0.079)		-0.50 (0.117)	
	- 95% CI for Difference	-0.49, -0.18		-0.73, -0.27	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**		**<.0001**	
Visit 13	LS Mean (SE)	-1.15 (0.064)	-0.95 (0.065)	-1.35 (0.095)	-0.93 (0.087)
	vs. Placebo				
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.20 (0.091)		-0.42 (0.129)	
	- 95% CI for Difference	-0.38, -0.02		-0.68, -0.17	
	- P-value (Nominal)	**0.0318**		**0.0013**	

The MMRM model has the terms for treatment group, time, treatment-by-time as a fixed effect.
Visit 4 (Week 2), Visit 6 (Week 12), Visit 8 (Week 24), Visit 10 (Week 36), Visit 13 (Week 52).

[出典：添付資料 5.3.5.1-07，Table 11-15]

表 2.7.6.21-17 各時点における PAC-QOL の身体的不快ドメインスコアのベースラインからの変化量 (ITT)

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=621	Placebo N=620
Visit 4	LS Mean (SE)	-1.33 (0.040)	-0.94 (0.040)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.39 (0.056)	
	- 95% CI for Difference	-0.50, -0.28	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Visit 6	LS Mean (SE)	-1.27 (0.044)	-0.95 (0.045)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.32 (0.063)	
	- 95% CI for Difference	-0.44, -0.19	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Visit 8	LS Mean (SE)	-1.25 (0.046)	-0.98 (0.046)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.27 (0.065)	
	- 95% CI for Difference	-0.40, -0.14	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Visit 10	LS Mean (SE)	-1.30 (0.052)	-0.97 (0.052)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.33 (0.073)	
	- 95% CI for Difference	-0.47, -0.19	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Visit 13	LS Mean (SE)	-1.41 (0.057)	-1.12 (0.057)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.29 (0.080)	
	- 95% CI for Difference	-0.45, -0.13	
	- P-value (Nominal)	**0.0004**	

The MMRM model has the terms for treatment group, time, treatment-by-time as a fixed effect.
Visit 4 (Week 2), Visit 6 (Week 12), Visit 8 (Week 24), Visit 10 (Week 36), Visit 13 (Week 52)

[出典：添付資料 5.3.5.1-07，Table 11-11]

表 2.7.6.21-18 各時点における PAC-QOL の精神的不快ドメインスコアのベースラインからの変化量 (ITT)

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=621	Placebo N=620
Visit 4	LS Mean (SE)	-0.92 (0.036)	-0.69 (0.036)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.23 (0.051)	
	- 95% CI for Difference	-0.33, -0.13	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Visit 6	LS Mean (SE)	-0.96 (0.039)	-0.72 (0.039)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.24 (0.055)	
	- 95% CI for Difference	-0.35, -0.13	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=621	Placebo N=620
Visit 8	LS Mean (SE)	-0.97 (0.040)	-0.72 (0.040)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.25 (0.057)	
	- 95% CI for Difference	-0.36, -0.14	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Visit 10	LS Mean (SE)	-0.99 (0.045)	-0.68 (0.045)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.31 (0.064)	
	- 95% CI for Difference	-0.43, -0.18	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Visit 13	LS Mean (SE)	-1.01 (0.052)	-0.79 (0.052)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.22 (0.073)	
	- 95% CI for Difference	-0.36, -0.07	
	- P-value (Nominal)	**0.0031**	

The MMRM model has the terms for treatment group, time, treatment-by-time as a fixed effect.
Visit 4 (Week 2), Visit 6 (Week 12), Visit 8 (Week 24), Visit 10 (Week 36), Visit 13 (Week 52).

[出典：添付資料 5.3.5.1-07，Table 11-12]

表 2.7.6.21-19 各時点における PAC-QOL の心配と懸念ドメインスコアのベースラインからの変化量 (ITT)

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=621	Placebo N=620
Visit 4	LS Mean (SE)	-1.13 (0.038)	-0.74 (0.038)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.39 (0.054)	
	- 95% CI for Difference	-0.50, -0.29	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Visit 6	LS Mean (SE)	-1.20 (0.042)	-0.85 (0.042)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.36 (0.060)	
	- 95% CI for Difference	-0.47, -0.24	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Visit 8	LS Mean (SE)	-1.19 (0.043)	-0.87 (0.043)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.32 (0.061)	
	- 95% CI for Difference	-0.44, -0.20	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Visit 10	LS Mean (SE)	-1.23 (0.047)	-0.83 (0.048)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.40 (0.067)	
	- 95% CI for Difference	-0.53, -0.27	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Visit 13	LS Mean (SE)	-1.26 (0.054)	-0.97 (0.054)

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=621	Placebo N=620
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.30 (0.076)	
	- 95% CI for Difference	-0.45, -0.15	
	- P-value (Nominal)	**0.0001**	

The MMRM model has the terms for treatment group, time, treatment-by-time as a fixed effect.
Visit 4 (Week 2), Visit 6 (Week 12), Visit 8 (Week 24), Visit 10 (Week 36), Visit 13 (Week 52).

[出典：添付資料 5.3.5.1-07，Table 11-13]

表 2.7.6.21-20 各時点における PAC-QOL の満足度ドメインスコアのベースラインからの変化量 (ITT)

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=621	Placebo N=620
Visit 4	LS Mean (SE)	-1.37 (0.050)	-0.70 (0.050)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.67 (0.070)	
	- 95% CI for Difference	-0.81, -0.53	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Visit 6	LS Mean (SE)	-1.45 (0.053)	-0.87 (0.053)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.58 (0.075)	
	- 95% CI for Difference	-0.73, -0.43	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Visit 8	LS Mean (SE)	-1.50 (0.054)	-1.00 (0.054)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.50 (0.077)	
	- 95% CI for Difference	-0.65, -0.35	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Visit 10	LS Mean (SE)	-1.53 (0.060)	-1.03 (0.061)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.50 (0.086)	
	- 95% CI for Difference	-0.67, -0.33	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	
Visit 13	LS Mean (SE)	-1.56 (0.076)	-1.10 (0.076)
	vs. Placebo		
	- Difference of LS Mean (SE)	-0.46 (0.107)	
	- 95% CI for Difference	-0.67, -0.25	
	- P-value (Nominal)	**<.0001**	

The MMRM model has the terms for treatment group, time, treatment-by-time as a fixed effect.
Visit 4 (Week 2), Visit 6 (Week 12), Visit 8 (Week 24), Visit 10 (Week 36), Visit 13 (Week 52).

[出典：添付資料 5.3.5.1-07，Table 11-14]

(4) Subject Global Satisfaction スコア

Visit 13 又は中止時の Subject Global Satisfaction スコアの分布を群間で比較した結果を表 2.7.6.21-21 に示す．Naldemedine 群はプラセボ群と比較して有意な改善が認められた．

表 2.7.6.21-21 Visit 13 又は中止時の Subject Global Satisfaction スコア (ITT)

Category	Naldemedine 0.2 mg N=621 n (%)	Placebo N=620 n (%)	P-value (Nominal)
MARKEDLY WORSENED	9 (3.2)	6 (2.1)	**<.0001**
MODERATELY WORSENED	3 (1.1)	9 (3.1)	
SLIGHTLY WORSENED	4 (1.4)	7 (2.4)	
UNCHANGED	40 (14.0)	103 (35.4)	
SLIGHTLY IMPROVED	49 (17.2)	66 (22.7)	
MODERATELY IMPROVED	85 (29.8)	48 (16.5)	
MARKEDLY IMPROVED	95 (33.3)	52 (17.9)	
Total	285 (100.0)	291 (100.0)	

Visit 13 (Week 52).
P-value was calculated by Wilcoxon rank sum test.

[出典：添付資料 5.3.5.1-07, Table 14.2-1.4]

2.7.6.21.2.3 安全性

(1) 治験薬への曝露

2015 年 6 月 24 日時点の治験薬の曝露期間を表 2.7.6.21-22 に示す．投与期間の平均値は naldemedine 群 246.0 日，プラセボ群 245.3 日であった．また，naldemedine の投与期間が 1 年以上の例数は 100 例以上，6 ヵ月以上の例数は 300 例以上であった．

表 2.7.6.21-22 治験薬の曝露期間

	Naldemedine 0.2 mg N=621	Placebo N=619
Mean	246.0	245.3
SD	115.91	114.78
Min	1	1
Median	253.0	254.0
Max	389	402
Days	n (%)	n (%)
>=1 to <=14	32 (5.2)	17 (2.7)
>=15 to <=28	9 (1.4)	16 (2.6)
>=29 to <=56	29 (4.7)	35 (5.7)
>=57 to <=84	11 (1.8)	18 (2.9)
>=85 to <=168	48 (7.7)	47 (7.6)
>=169 to <=252	179 (28.8)	173 (27.9)
>=253 to <=364	197 (31.7)	208 (33.6)
>=365	116 (18.7)	105 (17.0)

Duration of Exposure (days) = (Date of last dose of study drug) - (Date of initial dose of study drug) +1.
The date of last dose of study drug is cut-off date for ongoing subjects.

[出典：添付資料 5.3.5.1-07, Table 12-1]

(2) 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 2.7.6.21-23 に，いずれかの群で 1%以上に認められた有害事象を表 2.7.6.21-24 に，副作用を表 2.7.6.21-25 に示す．

有害事象，重篤有害事象，中止に至った有害事象，副作用，重篤副作用及び死亡のいずれの

発現率にも，群間で差はみられなかった．ただし，表 2.7.6.21-23 に示した以外に，naldemedine 群及びプラセボ群の各 1 例が最終来院後 14 日以降に死亡した．本治験では治験薬の最終投与後 14 日以内の死亡は本治験内の死亡とみなすこととしていたが，これらの患者は治験薬のボトルが返却されないまま死亡したため，治験薬の残薬確認がなされなかった．そのため，治験薬の最終投与日は最終来院前の治験薬投与状況を最後に確認した日とされた．したがって，これら 2 例は治験薬の最終投与後 14 日以降に死亡したこととなり，本治験での死亡例とみなされなかった．

有害事象は，naldemedine 群では 404 例 (65.1%)，プラセボ群では 423 例 (68.3%) の患者に認められた．いずれかの群で 1%以上発現し，naldemedine 群の発現率がプラセボ群よりも高く，かつ naldemedine 群とプラセボ群との発現率の差の 95%信頼区間に 0 を含まなかった有害事象は，腹痛 (naldemedine 群 7.7%，プラセボ群 2.9%)，下痢 (naldemedine 群 10.0%，プラセボ群 5.0%)，嘔吐 (naldemedine 群 5.3%，プラセボ群 2.9%)，及び無力症 (naldemedine 群 1.3%，プラセボ群 0.2%) であった．

副作用は，naldemedine 群では 139 例 (22.4%)，プラセボ群では 112 例 (18.1%) の患者に認められた．有害事象と同様に，naldemedine 群では，naldemedine の薬理作用から予想される腹痛及び下痢が多くみられた (腹痛は naldemedine 群 5.0%，プラセボ群 2.1%，下痢は naldemedine 群 5.8%，プラセボ群 2.7%)．

表 2.7.6.21-23 有害事象，副作用及び重篤な有害事象の概要

	Naldemedine 0.2 mg N=621		Placebo N=619		Difference of Proportion (95% Confidence Interval)
	n (%)	# of events	n (%)	# of events	
TEAEs	404 (65.1)	1466	423 (68.3)	1425	-3.3 (-8.5, 2.0)
ADRs	139 (22.4)	301	112 (18.1)	231	4.3 (-0.2, 8.8)
AE Leading to Discontinuation	38 (6.1)	74	30 (4.8)	46	1.3 (-1.3, 3.8)
SAEs	54 (8.7)	77	65 (10.5)	93	-1.8 (-5.1, 1.5)
SADRs	3 (0.5)	5	5 (0.8)	5	-0.3 (-1.2, 0.6)
SAEs Leading to Discontinuation	6 (1.0)	8	10 (1.6)	11	-0.6 (-1.9, 0.6)
Deaths	1 (0.2)	1	3 (0.5)	3	-0.3 (-1.0, 0.3)

ADRs were defined as TEAEs that were considered by the Investigator to be definitely, probably, or possibly related to study drug.
SADRs were defined as serious ADRs.
CIs based on normal approximation may not be reliable for small counts and should be interpreted with caution.

[出典：添付資料 5.3.5.1-07，Table 12-2]

表 2.7.6.21-24 いずれかの群で 1%以上に発現した有害事象

System Organ Class - Preferred Term	Naldemedine 0.2 mg N=621 n (%)	Placebo N=619 n (%)	Difference of Proportion (95% Confidence Interval)
感染症および寄生虫症			
- 気管支炎	19 (3.1)	12 (1.9)	1.1 (-0.6, 2.9)
- 蜂巣炎	11 (1.8)	8 (1.3)	0.5 (-0.9, 1.8)
- 胃腸炎	11 (1.8)	4 (0.6)	1.1 (-0.1, 2.3)
- ウイルス性胃腸炎	14 (2.3)	10 (1.6)	0.6 (-0.9, 2.2)
- インフルエンザ	12 (1.9)	13 (2.1)	-0.2 (-1.7, 1.4)
- 鼻咽頭炎	22 (3.5)	24 (3.9)	-0.3 (-2.4, 1.8)
- 肺炎	13 (2.1)	9 (1.5)	0.6 (-0.8, 2.1)
- 副鼻腔炎	20 (3.2)	22 (3.6)	-0.3 (-2.3, 1.7)
- 歯膿瘍	6 (1.0)	8 (1.3)	-0.3 (-1.5, 0.9)
- 歯感染	7 (1.1)	5 (0.8)	0.3 (-0.8, 1.4)
- 上気道感染	28 (4.5)	30 (4.8)	-0.3 (-2.7, 2.0)
- 尿路感染	25 (4.0)	46 (7.4)	-3.4 (-6.0, -0.8)
代謝および栄養障害			
- 脱水	7 (1.1)	2 (0.3)	0.8 (-0.1, 1.7)
精神障害			
- 不安	11 (1.8)	13 (2.1)	-0.3 (-1.9, 1.2)
- うつ病	9 (1.4)	10 (1.6)	-0.2 (-1.5, 1.2)
- 不眠症	8 (1.3)	9 (1.5)	-0.2 (-1.5, 1.1)
神経系障害			
- 浮動性めまい	11 (1.8)	8 (1.3)	0.5 (-0.9, 1.8)
- 頭痛	26 (4.2)	32 (5.2)	-1.0 (-3.3, 1.4)
- 片頭痛	5 (0.8)	8 (1.3)	-0.5 (-1.6, 0.6)
血管障害			
- 高血圧	7 (1.1)	11 (1.8)	-0.6 (-2.0, 0.7)
呼吸器，胸郭および縦隔障害			
- 慢性閉塞性肺疾患	6 (1.0)	10 (1.6)	-0.6 (-1.9, 0.6)
胃腸障害			
- 腹部膨満	13 (2.1)	11 (1.8)	0.3 (-1.2, 1.8)
- 腹痛	48 (7.7)	18 (2.9)	4.8 (2.3, 7.3)
- 上腹部痛	28 (4.5)	20 (3.2)	1.3 (-0.9, 3.4)
- 便秘	12 (1.9)	18 (2.9)	-1.0 (-2.7, 0.7)
- 下痢	62 (10.0)	31 (5.0)	5.0 (2.1, 7.9)
- 鼓腸	10 (1.6)	16 (2.6)	-1.0 (-2.6, 0.6)
- 胃食道逆流性疾患	7 (1.1)	7 (1.1)	0.0 (-1.2, 1.2)
- 悪心	46 (7.4)	33 (5.3)	2.1 (-0.6, 4.8)
- 嘔吐	33 (5.3)	18 (2.9)	2.4 (0.2, 4.6)
皮膚および皮下組織障害			
- 多汗症	10 (1.6)	6 (1.0)	0.6 (-0.6, 1.9)
- 発疹	15 (2.4)	6 (1.0)	1.4 (0.0, 2.9)
筋骨格系および結合組織障害			
- 関節痛	26 (4.2)	16 (2.6)	1.6 (-0.4, 3.6)
- 背部痛	31 (5.0)	28 (4.5)	0.5 (-1.9, 2.8)
- 筋痙縮	11 (1.8)	14 (2.3)	-0.5 (-2.1, 1.1)
- 筋骨格痛	10 (1.6)	7 (1.1)	0.5 (-0.8, 1.8)
- 頚部痛	12 (1.9)	7 (1.1)	0.8 (-0.6, 2.2)
- 変形性関節症	6 (1.0)	7 (1.1)	-0.2 (-1.3, 1.0)
- 四肢痛	13 (2.1)	16 (2.6)	-0.5 (-2.2, 1.2)
腎および尿路障害			
- 腎結石症	6 (1.0)	9 (1.5)	-0.5 (-1.7, 0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態			
- 無力症	8 (1.3)	1 (0.2)	1.1 (0.2, 2.1)

System Organ Class - Preferred Term	Naldemedine 0.2 mg N=621 n (%)	Placebo N=619 n (%)	Difference of Proportion (95% Confidence Interval)
- 薬剤離脱症候群	11 (1.8)	8 (1.3)	0.5 (-0.9, 1.8)
- 疲労	8 (1.3)	10 (1.6)	-0.3 (-1.7, 1.0)
- インフルエンザ様疾患	8 (1.3)	3 (0.5)	0.8 (-0.2, 1.8)
- 非心臓性胸痛	2 (0.3)	7 (1.1)	-0.8 (-1.8, 0.1)
- 末梢性浮腫	13 (2.1)	11 (1.8)	0.3 (-1.2, 1.8)
- 疼痛	4 (0.6)	8 (1.3)	-0.6 (-1.7, 0.4)
傷害，中毒および処置合併症			
- 挫傷	8 (1.3)	7 (1.1)	0.2 (-1.1, 1.4)
- 転倒	7 (1.1)	11 (1.8)	-0.6 (-2.0, 0.7)
- 靭帯捻挫	4 (0.6)	8 (1.3)	-0.6 (-1.7, 0.4)
- 肉離れ	1 (0.2)	7 (1.1)	-1.0 (-1.9, -0.1)

MedDRA ver. 16.0
TEAEs with the same PT occurring more than once in a subject were counted once.
CIs based on normal approximation may not be reliable for small counts and should be interpreted with caution.
[出典：添付資料 5.3.5.1-07，Table 12-3]

表 2.7.6.21-25 副作用

System Organ Class - Preferred Term	Naldemedine 0.2 mg N=621 n (%)	Placebo N=619 n (%)	Difference of Proportion (95% Confidence Interval)
Subjects with ADRs	139 (22.4)	112 (18.1)	4.3 (-0.2, 8.8)
感染症および寄生虫症	8 (1.3)	8 (1.3)	0.0 (-1.3, 1.3)
- 気管支炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0.0 (-0.4, 0.4)
- 真菌感染	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 胃腸炎	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- インフルエンザ	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 鼻咽頭炎	2 (0.3)	1 (0.2)	0.2 (-0.4, 0.7)
- 食道カンジダ症	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 口腔カンジダ症	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 肺炎	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 鼻炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0.0 (-0.4, 0.4)
- 副鼻腔炎	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 尿道炎	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 尿路感染	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 細菌性膣炎	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- ウイルス性迷路炎	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 外陰部膣カンジダ症	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
血液およびリンパ系障害	3 (0.5)	0	0.5 (-0.1, 1.0)
- 貧血	2 (0.3)	0	0.3 (-0.1, 0.8)
- 内出血発生の増加傾向	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
内分泌障害	1 (0.2)	2 (0.3)	-0.2 (-0.7, 0.4)
- 自己免疫性甲状腺炎	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 甲状腺機能低下症	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 多腺性障害	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
代謝および栄養障害	8 (1.3)	7 (1.1)	0.2 (-1.1, 1.4)
- 食欲減退	1 (0.2)	2 (0.3)	-0.2 (-0.7, 0.4)
- 食物渇望	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 痛風	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 過食	4 (0.6)	0	0.6 (0.0, 1.3)
- 高トリグリセリド血症	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 低血糖症	1 (0.2)	1 (0.2)	0.0 (-0.4, 0.4)
- 低ナトリウム血症	1 (0.2)	1 (0.2)	0.0 (-0.4, 0.4)
- 多飲症	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
精神障害	6 (1.0)	3 (0.5)	0.5 (-0.5, 1.4)
- 抑うつ気分	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- うつ病	2 (0.3)	1 (0.2)	0.2 (-0.4, 0.7)
- 過覚醒	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 不眠症	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 落ち着きのなさ	1 (0.2)	1 (0.2)	0.0 (-0.4, 0.4)
- 自殺念慮	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
神経系障害	17 (2.7)	24 (3.9)	-1.1 (-3.1, 0.9)
- 浮動性めまい	7 (1.1)	2 (0.3)	0.8 (-0.1, 1.7)
- 味覚異常	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 脳症	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 頭痛	9 (1.4)	12 (1.9)	-0.5 (-1.9, 0.9)
- 片頭痛	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 神経痛	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 末梢性ニューロパチー	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 錯感覚	1 (0.2)	1 (0.2)	0.0 (-0.4, 0.4)
- パーキンソン病安静時振戦	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 嗅覚錯誤	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)

System Organ Class - Preferred Term	Naldemedine 0.2 mg N=621 n (%)	Placebo N=619 n (%)	Difference of Proportion (95% Confidence Interval)
- 失神寸前の状態	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 下肢静止不能症候群	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 傾眠	0	2 (0.3)	-0.3 (-0.8, 0.1)
- 振戦	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 三叉神経痛	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
眼障害	2 (0.3)	1 (0.2)	0.2 (-0.4, 0.7)
- 眼乾燥	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 眼痛	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 流涙増加	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 霧視	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
心臓障害	3 (0.5)	3 (0.5)	0.0 (-0.8, 0.8)
- 不安定狭心症	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 第一度房室ブロック	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 心拡大	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 期外収縮	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 心筋梗塞	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 動悸	1 (0.2)	1 (0.2)	0.0 (-0.4, 0.4)
血管障害	8 (1.3)	3 (0.5)	0.8 (-0.2, 1.8)
- 深部静脈血栓症	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 紅痛症	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 潮紅	3 (0.5)	0	0.5 (-0.1, 1.0)
- ほてり	2 (0.3)	2 (0.3)	0.0 (-0.6, 0.6)
- 高血圧	1 (0.2)	1 (0.2)	0.0 (-0.4, 0.4)
- 低血圧	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	6 (1.0)	6 (1.0)	0.0 (-1.1, 1.1)
- 慢性閉塞性肺疾患	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 咳嗽	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 発声障害	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 鼻出血	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 咽頭嚢腫	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 肺塞栓症	2 (0.3)	0	0.3 (-0.1, 0.8)
- 鼻漏	2 (0.3)	2 (0.3)	0.0 (-0.6, 0.6)
- あくび	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
胃腸障害	100 (16.1)	66 (10.7)	5.4 (1.7, 9.2)
- 腹部不快感	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 腹部膨満	8 (1.3)	6 (1.0)	0.3 (-0.9, 1.5)
- 腹痛	31 (5.0)	13 (2.1)	2.9 (0.8, 4.9)
- 下腹部痛	4 (0.6)	0	0.6 (0.0, 1.3)
- 上腹部痛	19 (3.1)	13 (2.1)	1.0 (-0.8, 2.7)
- 腹部圧痛	2 (0.3)	0	0.3 (-0.1, 0.8)
- 便秘	1 (0.2)	8 (1.3)	-1.1 (-2.1, -0.2)
- 便意切迫	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 下痢	36 (5.8)	17 (2.7)	3.1 (0.8, 5.3)
- 口内乾燥	4 (0.6)	3 (0.5)	0.2 (-0.7, 1.0)
- 消化不良	2 (0.3)	1 (0.2)	0.2 (-0.4, 0.7)
- おくび	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 便失禁	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 硬便	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 鼓腸	9 (1.4)	13 (2.1)	-0.7 (-2.1, 0.8)
- 胃腸音異常	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 胃食道逆流性疾患	2 (0.3)	2 (0.3)	0.0 (-0.6, 0.6)
- 血便排泄	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 悪心	24 (3.9)	13 (2.1)	1.8 (-0.1, 3.7)
- 口内炎	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)

System Organ Class - Preferred Term	Naldemedine 0.2 mg N=621 n (%)	Placebo N=619 n (%)	Difference of Proportion (95% Confidence Interval)
- 嘔吐	6 (1.0)	3 (0.5)	0.5 (-0.5, 1.4)
皮膚および皮下組織障害	13 (2.1)	9 (1.5)	0.6 (-0.8, 2.1)
- 紅斑	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 多汗症	6 (1.0)	5 (0.8)	0.2 (-0.9, 1.2)
- そう痒症	0	3 (0.5)	-0.5 (-1.0, 0.1)
- 発疹	5 (0.8)	0	0.8 (0.1, 1.5)
- 斑状皮疹	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 皮膚亀裂	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 皮膚病変	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
筋骨格系および結合組織障害	10 (1.6)	9 (1.5)	0.2 (-1.2, 1.5)
- 関節痛	1 (0.2)	2 (0.3)	-0.2 (-0.7, 0.4)
- 背部痛	5 (0.8)	3 (0.5)	0.3 (-0.6, 1.2)
- 椎間板突出	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 筋痙縮	1 (0.2)	1 (0.2)	0.0 (-0.4, 0.4)
- 筋攣縮	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 四肢痛	1 (0.2)	2 (0.3)	-0.2 (-0.7, 0.4)
- 重感	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
腎および尿路障害	6 (1.0)	5 (0.8)	0.2 (-0.9, 1.2)
- 排尿困難	2 (0.3)	1 (0.2)	0.2 (-0.4, 0.7)
- 腎結石症	1 (0.2)	1 (0.2)	0.0 (-0.4, 0.4)
- 頻尿	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 多尿	2 (0.3)	0	0.3 (-0.1, 0.8)
- 腎不全	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 慢性腎不全	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 排尿躊躇	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
生殖系および乳房障害	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 骨盤痛	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	19 (3.1)	17 (2.7)	0.3 (-1.6, 2.2)
- 無力症	3 (0.5)	0	0.5 (-0.1, 1.0)
- 胸痛	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 悪寒	2 (0.3)	1 (0.2)	0.2 (-0.4, 0.7)
- 不快感	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 薬剤離脱症候群	8 (1.3)	5 (0.8)	0.5 (-0.7, 1.6)
- 疲労	3 (0.5)	2 (0.3)	0.2 (-0.5, 0.9)
- 冷感	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 体温変動感	0	2 (0.3)	-0.3 (-0.8, 0.1)
- インフルエンザ様疾患	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 局所腫脹	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 倦怠感	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 末梢性浮腫	1 (0.2)	1 (0.2)	0.0 (-0.4, 0.4)
- 疼痛	1 (0.2)	5 (0.8)	-0.6 (-1.4, 0.1)
臨床検査	7 (1.1)	11 (1.8)	-0.6 (-2.0, 0.7)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	1 (0.2)	0.0 (-0.4, 0.4)
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.2)	1 (0.2)	0.0 (-0.4, 0.4)
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.3)	3 (0.5)	-0.2 (-0.9, 0.5)
- 血中クレアチニン増加	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 血中トリグリセリド増加	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 心電図 QT 延長	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 心電図 T 波逆転	1 (0.2)	1 (0.2)	0.0 (-0.4, 0.4)

System Organ Class - Preferred Term	Naldemedine 0.2 mg N=621 n (%)	Placebo N=619 n (%)	Difference of Proportion (95% Confidence Interval)
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	1 (0.2)	0.0 (-0.4, 0.4)
- 肝酵素上昇	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 肝機能検査異常	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 血小板数減少	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 体重減少	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 体重増加	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 白血球数増加	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
傷害，中毒および処置合併症	1 (0.2)	2 (0.3)	-0.2 (-0.7, 0.4)
- 転倒	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 椎弓切除後症候群	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 処方に基づく過量投与	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)

MedDRA ver. 16.0
ADRs with the same PT occurring more than once in a subject were counted once.
CIs based on normal approximation may not be reliable for small counts and should be interpreted with caution.
[出典：添付資料 5.3.5.1-07，Table 12-5]

(3) 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を表 2.7.6.21-26 に，死亡例の一覧を表 2.7.6.21-27 に，重篤な副作用一覧を表 2.7.6.21-28 に示す. Naldemedine 群の 1 例に認められた死亡は腺癌によるものであり，naldemedine との因果関係は治験責任医師により否定された．プラセボ群の 3 例に認められた死亡は，それぞれ心停止，動脈硬化症，又は脳血管発作によるものであった．重篤な有害事象の発現率に群間で差は認められず (naldemedine 群 8.7%，プラセボ群 10.5%)，SOC 別でも特別な傾向は認められなかった．前述の通り，本治験での死亡例とみなされなかったが，naldemedine 群の 1 例が Day 162 に慢性閉塞性肺疾患の増悪により，プラセボ群の 1 例が Day 43 に疼痛治療薬 (薬剤名不明) の過量投与により死亡した．

表 2.7.6.21-26 死亡及び重篤有害事象

System Organ Class - Preferred Term	Naldemedine 0.2 mg N=621 n (%)	Placebo N=619 n (%)	Difference of Proportion (95% Confidence Interval)
Subjects with SAEs	54 (8.7)	65 (10.5)	-1.8 (-5.1, 1.5)
感染症および寄生虫症	15 (2.4)	17 (2.7)	-0.3 (-2.1, 1.4)
- 虫垂炎	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 細菌性関節炎	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 気管支炎	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 蜂巣炎	2 (0.3)	2 (0.3)	0.0 (-0.6, 0.6)
- 眼窩蜂巣炎	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 感染性皮膚潰瘍	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 感染	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 大葉性肺炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0.0 (-0.4, 0.4)
- 限局性感染	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 壊死性筋膜炎	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 中耳炎	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 耳下腺炎	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 肺炎	7 (1.1)	3 (0.5)	0.6 (-0.4, 1.6)
- 細菌性肺炎	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 処置後感染	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)

System Organ Class - Preferred Term	Naldemedine 0.2 mg N=621 n (%)	Placebo N=619 n (%)	Difference of Proportion (95% Confidence Interval)
- 敗血症	1 (0.2)	1 (0.2)	0.0 (-0.4, 0.4)
- 皮下組織膿瘍	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 歯膿瘍	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 歯感染	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- シュードモナス性尿路感染	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 尿路性敗血症	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- ウイルス感染	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
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）	4 (0.6)	3 (0.5)	0.2 (-0.7, 1.0)
- 腺癌	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 結腸腺癌	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 膀胱移行上皮癌	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 乳癌	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 肺の悪性新生物	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 小細胞肺癌	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 肺扁平上皮癌	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
精神障害	3 (0.5)	3 (0.5)	0.0 (-0.8, 0.8)
- 急性精神病	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- うつ病	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- パニック発作	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 精神病性障害	1 (0.2)	1 (0.2)	0.0 (-0.4, 0.4)
- ストレス	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 自殺念慮	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
神経系障害	7 (1.1)	5 (0.8)	0.3 (-0.8, 1.4)
- 頚動脈狭窄	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 手根管症候群	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 脳血管発作	1 (0.2)	1 (0.2)	0.0 (-0.4, 0.4)
- 頚腕症候群	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 頭痛	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 意識消失	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 代謝性脳症	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 脊髄性跛行症	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 中毒性脳症	2 (0.3)	0	0.3 (-0.1, 0.8)
- 一過性脳虚血発作	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
心臓障害	3 (0.5)	9 (1.5)	-1.0 (-2.1, 0.1)
- 急性心筋梗塞	1 (0.2)	1 (0.2)	0.0 (-0.4, 0.4)
- 狭心症	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 不安定狭心症	0	2 (0.3)	-0.3 (-0.8, 0.1)
- 第一度房室ブロック	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 心停止	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- うっ血性心不全	1 (0.2)	2 (0.3)	-0.2 (-0.7, 0.4)
- 僧帽弁閉鎖不全症	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 心筋梗塞	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
血管障害	3 (0.5)	2 (0.3)	0.2 (-0.5, 0.9)
- 動脈硬化症	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 深部静脈血栓症	1 (0.2)	1 (0.2)	0.0 (-0.4, 0.4)
- 大腿動脈閉塞	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	6 (1.0)	7 (1.1)	-0.2 (-1.3, 1.0)
- 喘息	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 慢性気管支炎	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 慢性閉塞性肺疾患	2 (0.3)	3 (0.5)	-0.2 (-0.9, 0.5)
- 呼吸困難	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 胸膜炎	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)

System Organ Class - Preferred Term	Naldemedine 0.2 mg N=621 n (%)	Placebo N=619 n (%)	Difference of Proportion (95% Confidence Interval)
- 気胸	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 肺塞栓症	2 (0.3)	0	0.3 (-0.1, 0.8)
- 呼吸不全	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
胃腸障害	5 (0.8)	9 (1.5)	-0.6 (-1.8, 0.5)
- 腹痛	2 (0.3)	1 (0.2)	0.2 (-0.4, 0.7)
- 大腸炎	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 便秘	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 放屁	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 胃静脈瘤	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 胃軸捻転	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 胃食道逆流性疾患	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 胃排出不全	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 小腸閉塞	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 嘔吐	1 (0.2)	1 (0.2)	0.0 (-0.4, 0.4)
肝胆道系障害	2 (0.3)	1 (0.2)	0.2 (-0.4, 0.7)
- 胆管結石	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 胆嚢炎	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 胆石症	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 皮膚壊死	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
筋骨格系および結合組織障害	15 (2.4)	14 (2.3)	0.2 (-1.5, 1.8)
- 関節痛	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 関節炎	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 背部痛	2 (0.3)	5 (0.8)	-0.5 (-1.3, 0.3)
- 椎間板変性症	0	2 (0.3)	-0.3 (-0.8, 0.1)
- 腰部脊柱管狭窄症	2 (0.3)	0	0.3 (-0.1, 0.8)
- 筋痙縮	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 筋骨格系胸痛	1 (0.2)	1 (0.2)	0.0 (-0.4, 0.4)
- 筋肉痛	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 頚部痛	2 (0.3)	0	0.3 (-0.1, 0.8)
- 変形性関節症	4 (0.6)	3 (0.5)	0.2 (-0.7, 1.0)
- 横紋筋融解症	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 脊柱管狭窄症	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 変形性脊椎症	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 脊椎すべり症	1 (0.2)	1 (0.2)	0.0 (-0.4, 0.4)
- 腱鞘炎	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
腎および尿路障害	0	5 (0.8)	-0.8 (-1.5, -0.1)
- 膀胱脱	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 腎結石症	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 腎不全	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 急性腎不全	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 尿閉	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
先天性，家族性および遺伝性障害	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 鎌状赤血球貧血クリーゼ	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.2)	4 (0.6)	-0.5 (-1.2, 0.2)
- 医療機器位置異常	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 非心臓性胸痛	0	3 (0.5)	-0.5 (-1.0, 0.1)
- 外科手術不成功	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
臨床検査	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 血中カリウム増加	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
傷害，中毒および処置合併症	3 (0.5)	4 (0.6)	-0.2 (-1.0, 0.7)
- 偶発的過量投与	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 下肢骨折	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 過量投与	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)

System Organ Class - Preferred Term	Naldemedine 0.2 mg N=621 n (%)	Placebo N=619 n (%)	Difference of Proportion (95% Confidence Interval)
- 膝蓋骨骨折	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 末梢動脈再狭窄	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 外傷後頚部症候群	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 交通事故	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 外傷性血腫	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)

MedDRA ver. 16.0
SAEs with the same PT occurring more than once in a subject were counted once.
CIs based on normal approximation may not be reliable for small counts and should be interpreted with caution.

[出典：添付資料 5.3.5.1-07, Table 12-7]

表 2.7.6.21-27 死亡例の一覧

Treatment group	Subject ID	Gender/ Age/ Race	Preferred Term	Reported Term	System Organ Class	Rel. Day of Onset [a]	Duration [b]	Severity	Relation-ship	Outcome
0.2 mg	52415-004	Female/ 52/ White	腺癌	STAGE IV ADENO CARCINOMA	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）	76	94	SEVERE	NOT RELATED	FATAL
プラセボ	52437-005	Male/ 64/ White	心停止	CARDIAC ARREST	心臓障害	28	1	SEVERE	NOT RELATED	FATAL
プラセボ	52442-017	Female/ 49/ White	動脈硬化症	COMPLICATIONS OF ARTERIOSCLEROTIC CV DISEASE	血管障害	31	1	SEVERE	NOT RELATED	FATAL
プラセボ	52446-013	Female/ 78/ White	脳血管発作	MASSIVE STROKE	神経系障害	175	5	SEVERE	NOT RELATED	FATAL

MedDRA ver. 16.0
This listing includes all TEAEs in subjects with deaths.
[a] Relative Day of Onset = (AE start date) - (Date of initial dose of study drug) + 1[days].
[b] Duration = (AE end date) - (AE start date) + 1[days].

[出典：添付資料 5.3.5.1-07, Listing 16.2.3-1.2, Listing 16.2.1-3.1]

表 2.7.6.21-28 重篤副作用の一覧

Treatment group	Subject ID	Gender/ Age/ Race	Preferred Term	Reported Term	System Organ Class	Rel. Day of Onset [a]	Duration [b]	Severity	Relation-ship	Outcome
0.2 mg	52375-003	Female/ 57/ White	腹痛	ABDOMINAL PAIN	胃腸障害	1	1	MODERATE	PROBABLY RELATED	RECOVERED /RESOLVED
0.2 mg	52415-004	Female/ 52/ White	肺塞栓症	PULMONARY EMBOLISM	呼吸器, 胸郭および縦隔障害	72	+	SEVERE	POSSIBLY RELATED	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED
			深部静脈血栓症	DVT (DEEP VEIN THROMBOSIS)	血管障害	72	8	MODERATE	POSSIBLY RELATED	RECOVERED /RESOLVED
			心筋梗塞	MYOCARDIAL INFARCTION	心臓障害	74	1	SEVERE	POSSIBLY RELATED	RECOVERED /RESOLVED
0.2 mg	52428-007	Male/ 56/ White	肺塞栓症	PULMONARY EMBOLISM	呼吸器, 胸郭および縦隔障害	356	+	SEVERE	POSSIBLY RELATED	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED
プラセボ	51209-001	Female/ 75/ White	胃食道逆流性疾患	WORSENING OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	胃腸障害	29	3	SEVERE	POSSIBLY RELATED	RECOVERED /RESOLVED
プラセボ	52303-003	Male/ 60/ White	自殺念慮	INCREASE IN DEPRESSION/ ANXIETY TO INCLUDE SUICIDAL IDEATION	精神障害	106	5	SEVERE	POSSIBLY RELATED	RECOVERED /RESOLVED
プラセボ	52398-005	Male/ 56/ White	腎不全	RENAL FAILURE	腎および尿路障害	34	16	SEVERE	POSSIBLY RELATED	RECOVERED /RESOLVED
プラセボ	52448-002	Female/ 48/ White	腹痛	CHRONIC ABDOMINAL PAIN EXACERBATION	胃腸障害	43	11	MODERATE	POSSIBLY RELATED	RECOVERED /RESOLVED
プラセボ	52457-004	Male/ 51/ White	第一度房室ブロック	FIRST DEGREE AV BLOCK	心臓障害	62	4	SEVERE	POSSIBLY RELATED	RECOVERED /RESOLVED

MedDRA ver. 16.0
[a] Relative Day of Onset = (AE start date) - (Date of initial dose of study drug) + 1[days].
[b] Duration = (AE end date) - (AE start date) + 1[days]. For ongoing events, indicate '+'.
[出典：添付資料 5.3.5.1-07, Listing 16.2.3-1.3, Listing 16.2.1-3.1]

(4) 中止に至った有害事象

治験の中止に至った有害事象を表 2.7.6.21-29 に示す．中止に至った有害事象の発現率に群間で差は認められなかった (naldemedine 群 6.1%，プラセボ群 4.8%)．Naldemedine 群では胃腸障

害 (SOC) による中止がプラセボ群と比較して多く (naldemedine 群 3.7%，プラセボ群 1.1%)，naldemedine の薬理作用から予想される事象であった. それ以外の SOC では特別な傾向はなかった.

表 2.7.6.21-29 治験の中止に至った有害事象

System Organ Class - Preferred Term	Naldemedine 0.2 mg N=621 n (%)	Placebo N=619 n (%)	Difference of Proportion (95% Confidence Interval)
Subjects with AEs Leading to Discontinuation	38 (6.1)	30 (4.8)	1.3 (-1.3, 3.8)
感染症および寄生虫症	0	3 (0.5)	-0.5 (-1.0, 0.1)
- 蜂巣炎	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 眼窩蜂巣炎	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 帯状疱疹	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 壊死性筋膜炎	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
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)	2 (0.3)	1 (0.2)	0.2 (-0.4, 0.7)
- 結腸腺癌	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 膀胱移行上皮癌	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 肺扁平上皮癌	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
精神障害	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 不眠症	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
神経系障害	2 (0.3)	5 (0.8)	-0.5 (-1.3, 0.3)
- 脳血管発作	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 味覚異常	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 頭痛	0	2 (0.3)	-0.3 (-0.8, 0.1)
- 神経痛	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 末梢性ニューロパチー	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 嗅覚錯誤	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 振戦	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
眼障害	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 眼痛	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
心臓障害	1 (0.2)	2 (0.3)	-0.2 (-0.7, 0.4)
- 急性心筋梗塞	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 第一度房室ブロック	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 心拡大	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
血管障害	3 (0.5)	0	0.5 (-0.1, 1.0)
- 深部静脈血栓症	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 紅痛症	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 潮紅	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 血栓症	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (0.3)	2 (0.3)	0.0 (-0.6, 0.6)
- 慢性閉塞性肺疾患	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 気胸	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 肺塞栓症	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- あくび	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
胃腸障害	23 (3.7)	7 (1.1)	2.6 (0.9, 4.3)
- 腹部膨満	2 (0.3)	2 (0.3)	0.0 (-0.6, 0.6)
- 腹痛	11 (1.8)	0	1.8 (0.7, 2.8)
- 下腹部痛	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 上腹部痛	2 (0.3)	0	0.3 (-0.1, 0.8)
- 腹部圧痛	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 大腸炎	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 便秘	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)

System Organ Class - Preferred Term	Naldemedine 0.2 mg N=621 n (%)	Placebo N=619 n (%)	Difference of Proportion (95% Confidence Interval)
- 便秘	12 (1.9)	2 (0.3)	1.6 (0.4, 2.8)
- 便失禁	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 排便回数増加	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 悪心	5 (0.8)	1 (0.2)	0.6 (-0.1, 1.4)
- 嘔吐	4 (0.6)	0	0.6 (0.0, 1.3)
皮膚および皮下組織障害	4 (0.6)	0	0.6 (0.0, 1.3)
- 多汗症	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 光線過敏性反応	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 発疹	2 (0.3)	0	0.3 (-0.1, 0.8)
筋骨格系および結合組織障害	4 (0.6)	2 (0.3)	0.3 (-0.5, 1.1)
- 背部痛	1 (0.2)	1 (0.2)	0.0 (-0.4, 0.4)
- 筋痙縮	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 変形性関節症	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 重感	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 脊椎すべり症	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
腎および尿路障害	1 (0.2)	2 (0.3)	-0.2 (-0.7, 0.4)
- 腎不全	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 慢性腎不全	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 腎機能障害	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (1.0)	6 (1.0)	0.0 (-1.1, 1.1)
- 無力症	2 (0.3)	0	0.3 (-0.1, 0.8)
- 悪寒	1 (0.2)	1 (0.2)	0.0 (-0.4, 0.4)
- 不快感	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 薬剤離脱症候群	3 (0.5)	3 (0.5)	0.0 (-0.8, 0.8)
- 疲労	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 冷感	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 末梢性浮腫	1 (0.2)	0	0.2 (-0.2, 0.5)
- 疼痛	0	2 (0.3)	-0.3 (-0.8, 0.1)
臨床検査	1 (0.2)	4 (0.6)	-0.5 (-1.2, 0.2)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	1 (0.2)	0.0 (-0.4, 0.4)
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	1 (0.2)	0.0 (-0.4, 0.4)
- 血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.2)	1 (0.2)	0.0 (-0.4, 0.4)
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	1 (0.2)	0.0 (-0.4, 0.4)
- ヘマトクリット減少	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- ヘモグロビン減少	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 臨床検査異常	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
傷害，中毒および処置合併症	0	2 (0.3)	-0.3 (-0.8, 0.1)
- 膝蓋骨骨折	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)
- 処方に基づく過量投与	0	1 (0.2)	-0.2 (-0.5, 0.2)

MedDRA ver. 16.0
AEs leading to discontinuation with the same PT occurring more than once in a subject were counted once.
CIs based on normal approximation may not be reliable for small counts and should be interpreted with caution.
[出典：添付資料 5.3.5.1-07，Table 12-8]

(5) MACE に関する事象

Naldemedine 群の 2 例及びプラセボ群の 5 例が，Cardiovascular Adjudication Committee により MACE に関する事象を発現したと判断された．これらの症例の一覧を表 2.7.6.21-30 に示す．

表 2.7.6.21-30 MACE に関する事象の一覧

Treatment group	Subject ID	Gender/ Age/ Race	Preferred Term	Reported Term	System Organ Class	Rel. Day of Onset [a]	Duration [b]	Severity	Serious?	Relation-ship	Outcome
0.2 mg	52319-037	Male/ 59/ White	急性心筋梗塞	ACUTE INFERIOR ST ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION	心臓障害	82	3	SEVERE	YES	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED
0.2 mg	52442-021	Female/ 52/ White	脳血管発作	CEREBRAL VASCULAR ACCIDENT	神経系障害	245	3	MODERATE	YES	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED
プラセボ	52319-017	Female/ 63/ White	不安定狭心症	UNSTABLE ANGINA	心臓障害	246	8	SEVERE	YES	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED
プラセボ	52363-013	Male/ 59/ White	急性心筋梗塞	NON-ST ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION	心臓障害	119	4	MODERATE	YES	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE
プラセボ	52437-005	Male/ 64/ White	心停止	CARDIAC ARREST	心臓障害	28	1	SEVERE	YES	NOT RELATED	FATAL
プラセボ	52442-017	Female/ 49/ White	動脈硬化症	COMPLICATIONS OF ARTERIOSCLEROTIC CV DISEASE	血管障害	31	1	SEVERE	YES	NOT RELATED	FATAL
プラセボ	52446-013	Female/ 78/ White	脳血管発作	MASSIVE STROKE	神経系障害	175	5	SEVERE	YES	NOT RELATED	FATAL

[a] Relative Day of Onset = (AE start date) - (Date of initial dose of study drug) + 1[days].
[b] Duration = (AE end date) - (AE start date) + 1[days].

[出典：添付資料 5.3.5.1-07，Listing 16.2.3-1.3，Listing 16.2.1-3.1]

(6) オピオイド退薬症候

オピオイド離脱症候群もしくはオピオイド離脱症候群と考えられる有害事象を表 2.7.6.21-31 に，各症例の一覧を表 2.7.6.21-32 に示す．オピオイド離脱症候群の発現率はいずれの群でも低かった．オピオイド離脱症候群と考えられる有害事象の発現率は，naldemedine 群でやや高かったが，naldemedine 群のオピオイド離脱症候群と考えられる有害事象のうち，胃腸障害に該当しない症状のみが発現した症例はなかった．また，各観察日の COWS スコア及び SOWS スコアの推移をそれぞれ図 2.7.6.21-1 及び図 2.7.6.21-2 に示す．いずれの指標にも臨床的に意義のある変化はみられなかった．

表 2.7.6.21-31 オピオイド離脱症候群もしくはオピオイド離脱症候群と考えられる有害事象

	Naldemedine 0.2 mg N=621 n (%)	Placebo N=619 n (%)
Subjects with a TEAE of OW [a]	11 (1.8)	7 (1.1)
Subjects with Possible OW [b]	14 (2.3)	4 (0.6)
- Subjects with Possible OW only non-GI PTs [c]	0	1 (0.2)
- Subjects with Possible OW non-GI + GI PTs [d]	7 (1.1)	2 (0.3)
- Subjects with Possible OW only GI PTs [e]	7 (1.1)	1 (0.2)

[a] OW: opioid withdrawal based on SMQ (Drug withdrawal).
[b] Possible OW based on OW terms of those subjects with at least 3 PTs potentially related to opioid withdrawal syndrome which has onset on the same day or occurred within one day.
[c] All non-GI PTs with at least 3 PTs potentially related to opioid withdrawal syndrome. GI includes 'Gastrointestinal disorders' in MedDRA SOC.
[d] At least one GI PT and at least one non-GI PT out of at least 3 PTs potentially related to opioid withdrawal syndrome.
[e] All GI PTs with at least 3 PTs potentially related to opioid withdrawal syndrome.

[出典：添付資料 5.3.5.1-07, Table 12-9]

表 2.7.6.21-32 オピオイド離脱症候群もしくはオピオイド離脱症候群と考えられる有害事象の一覧

Treatment group	Subject ID	Gender/ Age/ Race	Preferred Term	Reported Term	System Organ Class	Rel. Day of Onset [a]	Duration [b]	Severity	Serious?	Relation-ship	Outcome
0.2 mg	50402-004	Female/ 45/ White	薬剤離脱症候群	ELEVATED CLINICAL OPIATE WITHDRAWAL SCALE	一般・全身障害および投与部位の状態	42	7	MILD	NO	POSSIBLY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
0.2 mg	52219-001	Male/ 63/ White	薬剤離脱症候群	DRUG WITHDRAWAL SYNDROME	一般・全身障害および投与部位の状態	82	12	MILD	NO	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED
0.2 mg	52229-001	Female/ 47/ White	薬剤離脱症候群	OPIATE WITHDRAWAL SYMPTOMS	一般・全身障害および投与部位の状態	2	8	MILD	NO	DEFINITELY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
0.2 mg	52311-003	Female/ 67/ White	薬剤離脱症候群	OPIOID WITHDRAWAL	一般・全身障害および投与部位の状態	1	2	SEVERE	NO	DEFINITELY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
0.2 mg	52331-002	Male/ 51/ White	薬剤離脱症候群	OPIOID WITHDRAWAL	一般・全身障害および投与部位の状態	1	40	MILD	NO	PROBABLY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
0.2 mg	52356-014	Male/ 57/ White	薬剤離脱症候群	OPIOID WITHDRAWL SYMPTOMS	一般・全身障害および投与部位の状態	3	13	MILD	NO	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED
			薬剤離脱症候群	OPIOID WITHDRAWL SYMPTOMS	一般・全身障害および投与部位の状態	81	14	MILD	NO	PROBABLY RELATED	RECOVERED/RESOLVED

Treatment group	Subject ID	Gender/ Age/ Race	Preferred Term	Reported Term	System Organ Class	Rel. Day of Onset [a]	Duration [b]	Severity	Serious?	Relationship	Outcome
0.2 mg	52361-011	Female/ 54/ White	薬剤離脱症候群	SUSPECTED OPIOID WITHDRAWAL EVENT (PAIN, DIARRHEA, YAWNING, HOT FLASHES, PAIN IN SHOULDERS)	一般・全身障害および投与部位の状態	3	1	MILD	NO	PROBABLY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
			薬剤離脱症候群	SUSPECTED OPIOID WITHDRAWAL (PAIN, DIARRHEA, YAWNING, HOT FLASHES, PAIN IN SHOULDERS)	一般・全身障害および投与部位の状態	6	1	MILD	NO	PROBABLY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
0.2 mg	52375-003	Female/ 57/ White	薬剤離脱症候群	DOSE OPIOID WITHDRAWAL	一般・全身障害および投与部位の状態	1	11	MODERATE	NO	PROBABLY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
			腹痛	ABDOMINAL PAIN	胃腸障害	1	1	MODERATE	YES	PROBABLY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
			悪心	NAUSEA	胃腸障害	1	11	MODERATE	NO	PROBABLY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
			腹痛	LESS SEVERE ABDOMINAL PAIN	胃腸障害	1	11	MILD	NO	DEFINITELY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
0.2 mg	52399-004	Male/ 25/ White	薬剤離脱症候群	OPIOID WITHDRAWL	一般・全身障害および投与部位の状態	146	7	MODERATE	NO	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED
0.2 mg	52426-006	Male/ 65/ White	薬剤離脱症候群	OPIOID WITHDRAWAL	一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	MODERATE	NO	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED
0.2 mg	52462-004	Female/ 59/ White	薬剤離脱症候群	POSSIBLE OPIATE WITHDRAWAL	一般・全身障害および投与部位の状態	1	18	MODERATE	NO	POSSIBLY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
0.2 mg	50303-001	Female/ 47/ White	上腹部痛	STOMACH PAIN	胃腸障害	3	58	MILD	NO	POSSIBLY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
			多汗症	HEAVY SWEATING	皮膚および皮下組織障害	2	59	MILD	NO	POSSIBLY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
			悪心	NAUSEA	胃腸障害	3	58	MILD	NO	POSSIBLY RELATED	RECOVERED/RESOLVED

Treatment group	Subject ID	Gender/ Age/ Race	Preferred Term	Reported Term	System Organ Class	Rel. Day of Onset [a]	Duration [b]	Severity	Serious?	Relation-ship	Outcome
			悪寒	CHILLS	一般・全身障害および投与部位の状態	2	8	MILD	NO	POSSIBLY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
0.2 mg	52320-013	Female/ 29/ White	嘔吐	VOMITING	胃腸障害	25	2	MODERATE	NO	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED
			下痢	DIARRHEA	胃腸障害	25	3	MILD	NO	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED
			悪心	NAUSEA	胃腸障害	25	2	MODERATE	NO	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED
0.2 mg	52325-007	Female/ 62/ White	悪心	NAUSEA	胃腸障害	84	3	MILD	NO	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED
			下痢	DIARRHEA	胃腸障害	84	2	MILD	NO	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED
			嘔吐	VOMITING	胃腸障害	84	2	MILD	NO	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED
0.2 mg	52327-008	Female/ 51/ White	悪心	NAUSEA	胃腸障害	87	53	MILD	NO	POSSIBLY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
			嘔吐	VOMITING	胃腸障害	87	53	MILD	NO	POSSIBLY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
			下痢	DIARRHEA	胃腸障害	87	53	MILD	NO	POSSIBLY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
0.2 mg	52333-001	Male/ 47/ White	悪心	NAUSEA	胃腸障害	1	2	MILD	NO	PROBABLY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
			潮紅	FLUSHING, DIFFUSE	血管障害	1	2	MILD	NO	PROBABLY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
			多汗症	DIAAHORESIS	皮膚および皮下組織障害	1	1	MILD	NO	PROBABLY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
0.2 mg	52355-009	Female/ 52/ White	腹痛	ABDOMINAL PAIN	胃腸障害	3	20	MILD	NO	POSSIBLY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
			下痢	DIARRHEA	胃腸障害	3	8	MILD	NO	POSSIBLY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
			悪心	NAUSEA	胃腸障害	3	20	MILD	NO	POSSIBLY RELATED	RECOVERED/RESOLVED

Treatment group	Subject ID	Gender/ Age/ Race	Preferred Term	Reported Term	System Organ Class	Rel. Day of Onset [a]	Duration [b]	Severity	Serious?	Relation-ship	Outcome
0.2 mg	52361-008	Female/ 59/ Asian	悪心	NAUSEA	胃腸障害	5	3	MILD	NO	POSSIBLY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
			嘔吐	VOMITING	胃腸障害	5	2	MODERATE	NO	POSSIBLY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
			流涙増加	TEARY EYES	眼障害	5	361	MILD	NO	POSSIBLY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
0.2 mg	52404-003	Female/ 48/ White	下痢	DIARRHEA	胃腸障害	3	1	MODERATE	NO	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED
			悪心	NAUSEA	胃腸障害	3	1	MODERATE	NO	POSSIBLY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
			嘔吐	VOMITING	胃腸障害	3	1	MODERATE	NO	POSSIBLY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
0.2 mg	52413-001	Female/ 60/ White	悪心	NAUSEA	胃腸障害	356	2	MILD	NO	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED
			嘔吐	VOMITING	胃腸障害	356	2	MILD	NO	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED
			不安	INCREASED ANXIETY	精神障害	356	6	MILD	NO	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED
			多汗症	SWEATING	皮膚および皮下組織障害	356	2	MILD	NO	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED
0.2 mg	52421-004	Male/ 78/ White	下痢	LOOSE STOOL	胃腸障害	4	3	SEVERE	NO	PROBABLY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
			上腹部痛	STOMACH CRAMPS	胃腸障害	4	3	MODERATE	NO	PROBABLY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
			悪心	NAUSEA	胃腸障害	4	3	SEVERE	NO	PROBABLY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
0.2 mg	52427-006	Male/ 50/ White	下痢	DIARRHEA	胃腸障害	38	5	MILD	NO	POSSIBLY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
			悪心	NAUSEA	胃腸障害	38	5	MILD	NO	POSSIBLY RELATED	RECOVERED/RESOLVED

Treatment group	Subject ID	Gender/ Age/ Race	Preferred Term	Reported Term	System Organ Class	Rel. Day of Onset [a]	Duration [b]	Severity	Serious?	Relation-ship	Outcome
			嘔吐	VOMITING	胃腸障害	38	5	MILD	NO	POSSIBLY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
0.2 mg	52428-011	Female/ 62/ White	腹痛	ABDOMINAL CRAMPING	胃腸障害	1	1	SEVERE	NO	POSSIBLY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
			悪寒	CHILLS	一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	MODERATE	NO	POSSIBLY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
			多汗症	DIAPHORETIC	皮膚および皮下組織障害	1	1	SEVERE	NO	POSSIBLY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
			潮紅	UPPER BODY FLUSHING	血管障害	1	1	MODERATE	NO	POSSIBLY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
0.2 mg	52450-009	Female/ 39/ White	上腹部痛	STOMACH CRAMPS	胃腸障害	1	1	SEVERE	NO	DEFINITELY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
			悪心	NAUSEA	胃腸障害	1	1	MODERATE	NO	DEFINITELY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
			嘔吐	VOMITING	胃腸障害	1	1	MODERATE	NO	DEFINITELY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
			多汗症	SWEATING	皮膚および皮下組織障害	1	1	MILD	NO	DEFINITELY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
プラセボ	52220-007	Female/ 50/ White	薬剤離脱症候群	OPIATE WITHDRAWAL	一般・全身障害および投与部位の状態	17	7	MODERATE	NO	POSSIBLY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
プラセボ	52331-001	Male/ 56/ White	薬剤離脱症候群	OPIOID WITHDRAWAL	一般・全身障害および投与部位の状態	2	109	MILD	NO	PROBABLY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
プラセボ	52367-001	Male/ 60/ White	薬剤離脱症候群	WITHDRAWAL SYMPTOMS	一般・全身障害および投与部位の状態	3	8	SEVERE	NO	PROBABLY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
プラセボ	52368-026	Male/ 42/ White	薬剤離脱症候群	OPIATE WITHDRAWLS (SLIGHTLY ELEVATED COWS SCORE)	一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	MILD	NO	POSSIBLY RELATED	RECOVERED/RESOLVED

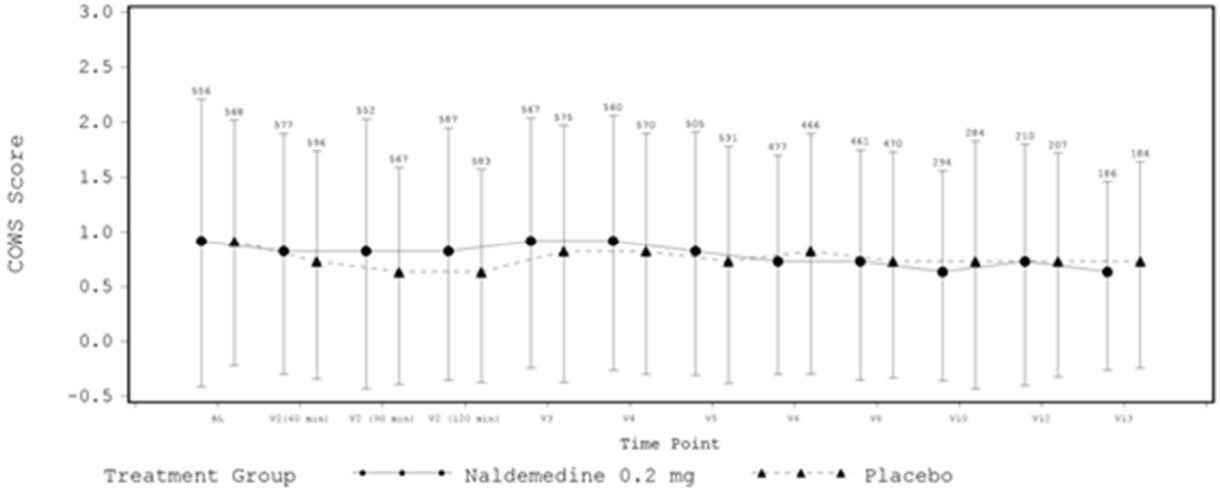
Treatment group	Subject ID	Gender/ Age/ Race	Preferred Term	Reported Term	System Organ Class	Rel. Day of Onset [a]	Duration [b]	Severity	Serious?	Relationship	Outcome
プラセボ	52399-013	Female/ 26/ White	薬剤離脱症候群	OPIOID WITHDRAWL	一般・全身障害および投与部位の状態	133	22	MILD	NO	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED
プラセボ	52428-013	Female/ 57/ White	薬剤離脱症候群	METHADONE WITHDRAWAL	一般・全身障害および投与部位の状態	30	57	MODERATE	NO	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED
プラセボ	52450-004	Female/ 58/ White	薬剤離脱症候群	OPIATE WITHDRAWAL	一般・全身障害および投与部位の状態	35	1	SEVERE	NO	DEFINITELY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
プラセボ	52305-014	Female/ 36/ White	悪寒	CHILLS	一般・全身障害および投与部位の状態	11	5	MILD	NO	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED
			振戦	SLIGHT TREMOR/SHAKES	神経系障害	11	5	MILD	NO	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED
			あくび	YAWNING	呼吸器，胸郭および縦隔障害	11	5	MILD	NO	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE
プラセボ	52390-003	Female/ 68/ White	下痢	DIARRHEA	胃腸障害	31	4	MILD	NO	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED
			悪心	NAUSEA	胃腸障害	31	4	MILD	NO	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED
			嘔吐	VOMITING	胃腸障害	31	4	MILD	NO	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED
プラセボ	52390-011	Male/ 50/ White	多汗症	SWEATING	皮膚および皮下組織障害	3	+	MILD	NO	POSSIBLY RELATED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
			ほてり	HOT FLASHES	血管障害	3	5	MILD	NO	POSSIBLY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
			上腹部痛	STOMACH CRAMPS	胃腸障害	3	5	MILD	NO	POSSIBLY RELATED	RECOVERED/RESOLVED
			鼻漏	RUNNY NOSE	呼吸器，胸郭および縦隔障害	3	5	MILD	NO	POSSIBLY RELATED	RECOVERED/RESOLVED

Treatment group	Subject ID	Gender/ Age/ Race	Preferred Term	Reported Term	System Organ Class	Rel. Day of Onset [a]	Duration [b]	Severity	Serious?	Relation-ship	Outcome
プラセボ	52398-006	Male/ 45/ White	悪心	NAUSEA	胃腸障害	97	41	MODERATE	NO	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED
			嘔吐	VOMITING	胃腸障害	97	2	MODERATE	NO	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED
			激越	ACUTE AGITATION	精神障害	97	4	SEVERE	NO	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED

[a] Relative Day of Onset = (AE start date) - (Date of initial dose of study drug) + 1[days].
[b] Duration = (AE end date) - (AE start date) + 1[days].

[出典：添付資料 5.3.5.1-05，Listing 16.2.3-1.4，Listing 16.2.1-3.1]

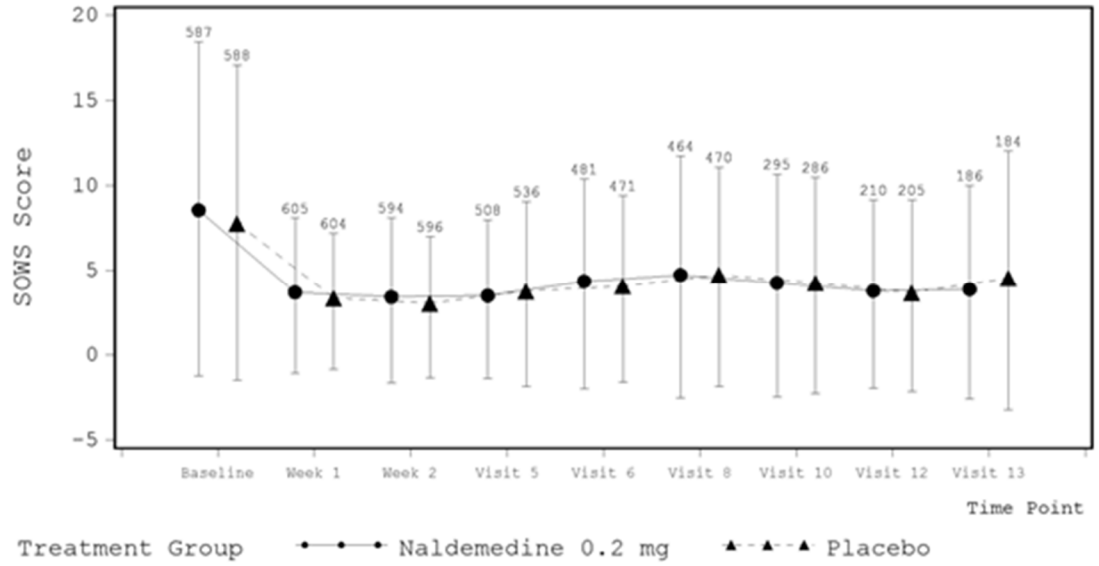
図 2.7.6.21-1 各観察日の COWS スコア (平均 ± SD) の推移



Time point: BL, V2 (60 min), V2 (90 min), V2 (120 min), V3, V4, V5, V6, V8, V10, V12, V13
Baseline (BL) was Visit 2 (pre-dose).
Visit 2 (Day 1), Visit 3 (Week 1), Visit 4 (Week 2), Visit 5 (Week 6), Visit 6 (Week 12), Visit 8 (Week 24), Visit 10 (Week 36), Visit 12 (Week 48), Visit 13 (Week 52).
Number of subjects at each visit is shown in the figure.

[出典：添付資料 5.3.5.1-07，Figure 12-1]

図 2.7.6.21-2 各観察日の SOWS スコア (平均 ± SD) の推移



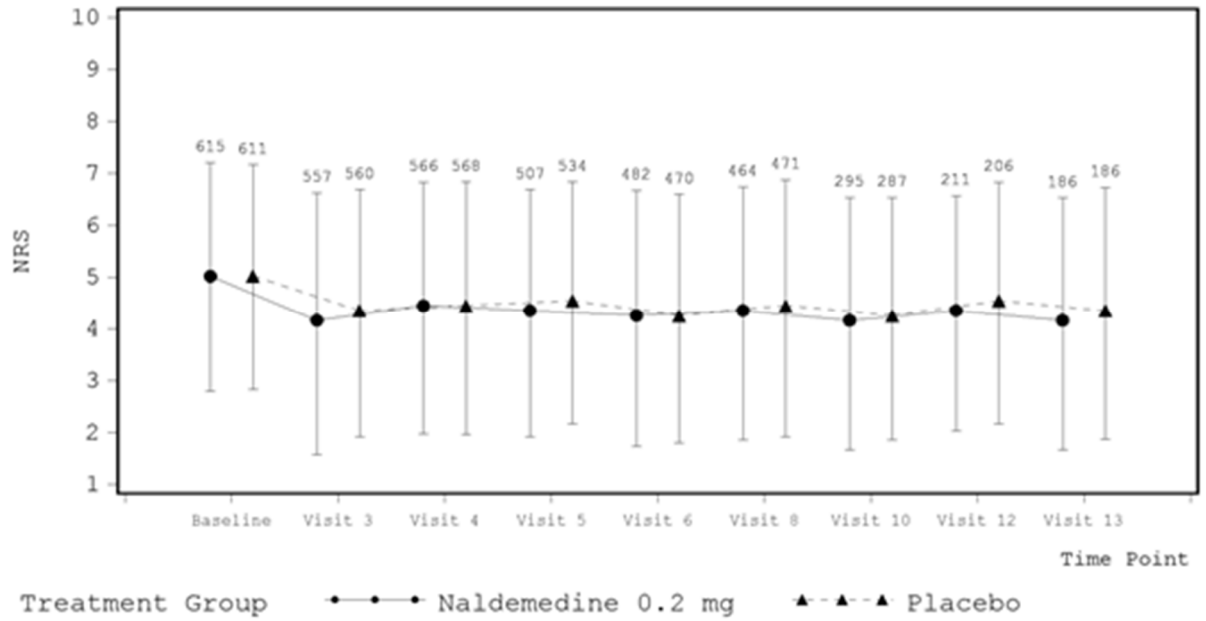
Baseline was Visit 2 (pre-dose).
Visit 2 (Day 1), Visit 5 (Week 6), Visit 6 (Week 12), Visit 8 (Week 24), Visit 10 (Week 36), Visit 12 (Week 48), Visit 13 (Week 52).
Number of subjects at each visit is shown in the figure.

[出典：添付資料 5.3.5.1-07, Figure 12-2]

(7) NRS スコア

各観察日の NRS スコアの推移を図 2.7.6.21-3 に示す．臨床的に意義のある変化はみられなかった．

図 2.7.6.21-3 各観察日の NRS スコア (平均 ± SD) の推移



Baseline was Visit 2.
Visit 2 (Day 1), Visit 3 (Week 1), Visit 4 (Week 2), Visit 5 (Week 6), Visit 6 (Week 12), Visit 8 (Week 24), Visit 10 (Week 36), Visit 12 (Week 48), Visit 13 (Week 52).
Number of subjects at each visit is shown in the figure.

[出典：添付資料 5.3.5.1-07, Figure 12-3]

(8) オピオイドの投与量

各観察週の投与オピオイド (モルヒネ換算値) の 4 週間ごとの投与量の推移に, 臨床的に意義のある変化はみられなかった.

(9) 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．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．QTcF 間隔が 500 msec 超に該当した症例は naldemedine 群で 3 例 (0.5%) 及びプラセボ群で 0 例，QTcF 間隔のベースラインからの変化量が 60 msec 超に該当した症例は naldemedine 群で 10 例 (1.6%) 及びプラセボ群で 6 例 (1.0%) であった.

2.7.6.21.3 結論

オピオイド治療を受けている OIC を有する外国人非がん性慢性疼痛患者に対して，naldemedine 0.2 mg を 1 日 1 回 52 週間投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較した．本結果は主要評価期間 [早期中止例を除く全例が投与開始後 24 週目 (Visit 8) の投与を終えた時点まで] のものであり，naldemedine の投与期間が 1 年以上の人数は 100 例以上，6 ヵ月以上の人数は 300 例以上であった.

有効性の評価項目とした排便回数，PAC-SYM スコア，PAC-QOL スコア，Subject Global Satisfaction スコアのいずれでも，治療期間すべてにわたり，プラセボ群と比較して naldemedine 群で有意な改善が認められた.

有害事象及び副作用は，プラセボ群と比較して naldemedine 群で胃腸障害 (腹痛及び下痢) がやや多くみられたものの，全体の発現率に差は認められなかった．重篤な有害事象の発現率にも群間で差は認められず，SOC でも特別な傾向はなかった．治験の中止に至った有害事象の発現率にも群間で差は認められず，naldemedine 群で発現した有害事象の多くは薬理作用から予想される胃腸障害であった．オピオイド離脱症候群の発現率はいずれの群でも低かった．COWS スコア，SOWS 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，naldemedine 0.2 mg の 1 日 1 回 52 週間経口投与は，非がん性慢性疼痛患者の 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.

2.7.6.21.4 付録：追加評価期間の安全性

追加評価期間の結果を表 2.7.6.21-33～表 2.7.6.21-43, 図 2.7.6.21-4 及び図 2.7.6.21-5 に示す. 追加評価期間の安全性は主要評価期間の安全性と同様の傾向であり，新たな安全性の懸念は認められなかった.

表 2.7.6.21-33 治験薬の曝露期間 (追加評価期間)

	Naldemedine 0.2 mg N=237	Placebo N=243
Mean	359.5	359.0
SD	24.83	27.74
Min	206	208
Median	365.0	365.0
Max	388	391
Days	n (%)	n (%)
>=1 to <=14	0	0
>=15 to <=28	0	0
>=29 to <=56	0	0
>=57 to <=84	0	0
>=85 to <=168	0	0
>=169 to <=252	3 (1.3)	7 (2.9)
>=253 to <=364	103 (43.5)	93 (38.3)
>=365	131 (55.3)	143 (58.8)

Duration of Exposure (days) = (Date of last dose of study drug) - (Date of initial dose of study drug) +1.

[出典：添付資料 5.3.5.1-08，Table 12-1]

表 2.7.6.21-34 有害事象，副作用及び重篤な有害事象の概要 (追加評価期間)

	Naldemedine 0.2 mg N=237		Placebo N=243		Difference of Proportion (95% Confidence Interval)
	n (%)	# of events	n (%)	# of events	
TEAEs	108 (45.6)	228	101 (41.6)	220	4.0 (-4.9, 12.9)
ADRs	17 (7.2)	23	14 (5.8)	30	1.4 (-3.0, 5.8)
AE Leading to Discontinuation	1 (0.4)	1	3 (1.2)	7	-0.8 (-2.4, 0.8)
SAEs	11 (4.6)	11	7 (2.9)	9	1.8 (-1.6, 5.2)
SADRs	0	0	0	0	0.0 (---, ---)
SAEs Leading to Discontinuation	1 (0.4)	1	0	0	0.4 (-0.4, 1.2)
Deaths	0	0	0	0	0.0 (---, ---)

ADRs were defined as TEAEs that were considered by the Investigator to be definitely, probably, or possibly related to IMP.
SADRs were defined as serious ADRs.
CIs based on normal approximation may not be reliable for small counts and should be interpreted with caution.

[出典：添付資料 5.3.5.1-08，Table 12-2]

表 2.7.6.21-35 いずれかの群で 1%以上に発現した有害事象 (追加評価期間)

System Organ Class - Preferred Term	Naldemedine 0.2 mg N=237 n (%)	Placebo N=243 n (%)	Difference of Proportion (95% Confidence Interval)
感染症および寄生虫症			
- 気管支炎	3 (1.3)	3 (1.2)	0.0 (-2.0, 2.0)
- インフルエンザ	3 (1.3)	0	1.3 (-0.2, 2.7)
- 鼻咽頭炎	7 (3.0)	7 (2.9)	0.1 (-2.9, 3.1)
- 肺炎	1 (0.4)	4 (1.6)	-1.2 (-3.0, 0.6)
- 副鼻腔炎	3 (1.3)	2 (0.8)	0.4 (-1.4, 2.3)
- 上気道感染	10 (4.2)	7 (2.9)	1.3 (-2.0, 4.7)
- 尿路感染	14 (5.9)	6 (2.5)	3.4 (-0.1, 7.0)
血液およびリンパ系障害			
- 貧血	2 (0.8)	3 (1.2)	-0.4 (-2.2, 1.4)
神経系障害			
- 頭痛	4 (1.7)	0	1.7 (0.0, 3.3)
- 片頭痛	3 (1.3)	1 (0.4)	0.9 (-0.8, 2.5)
血管障害			
- 高血圧	3 (1.3)	3 (1.2)	0.0 (-2.0, 2.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害			
- 慢性閉塞性肺疾患	3 (1.3)	0	1.3 (-0.2, 2.7)
- 咳嗽	2 (0.8)	3 (1.2)	-0.4 (-2.2, 1.4)
- 口腔咽頭痛	3 (1.3)	2 (0.8)	0.4 (-1.4, 2.3)
胃腸障害			
- 腹痛	4 (1.7)	1 (0.4)	1.3 (-0.6, 3.1)
- 便秘	8 (3.4)	2 (0.8)	2.6 (0.0, 5.1)
- 下痢	5 (2.1)	5 (2.1)	0.1 (-2.5, 2.6)
- 悪心	4 (1.7)	4 (1.6)	0.0 (-2.2, 2.3)
- 嘔吐	5 (2.1)	2 (0.8)	1.3 (-0.9, 3.4)
筋骨格系および結合組織障害			
- 関節痛	2 (0.8)	5 (2.1)	-1.2 (-3.3, 0.9)
- 背部痛	3 (1.3)	4 (1.6)	-0.4 (-2.5, 1.8)
臨床検査			
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (1.2)	-1.2 (-2.6, 0.2)

MedDRA ver. 16.0
TEAEs with the same PT occurring more than once in a subject were counted once.
CIs based on normal approximation may not be reliable for small counts and should be interpreted with caution.

[出典：添付資料 5.3.5.1-08, Table 12-3]

表 2.7.6.21-36 副作用 (追加評価期間)

System Organ Class - Preferred Term	Naldemedine 0.2 mg N=237 n (%)	Placebo N=243 n (%)	Difference of Proportion (95% Confidence Interval)
Subjects with ADRs	17 (7.2)	14 (5.8)	1.4 (-3.0, 5.8)
感染症および寄生虫症	4 (1.7)	2 (0.8)	0.9 (-1.1, 2.9)
- 鼻咽頭炎	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.2)
- 副鼻腔炎	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.2)
- 歯膿瘍	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.2)
- 尿路感染	1 (0.4)	2 (0.8)	-0.4 (-1.8, 1.0)
代謝および栄養障害	1 (0.4)	3 (1.2)	-0.8 (-2.4, 0.8)
- 食欲減退	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.2, 0.4)
- 糖尿病	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.2, 0.4)
- 体液貯留	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.2, 0.4)
- 食物渇望	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.2)

System Organ Class - Preferred Term	Naldemedine 0.2 mg N=237 n (%)	Placebo N=243 n (%)	Difference of Proportion (95% Confidence Interval)
精神障害	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.2, 0.4)
- 神経過敏	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.2, 0.4)
神経系障害	2 (0.8)	1 (0.4)	0.4 (-1.0, 1.8)
- 平衡障害	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.2)
- 浮動性めまい	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.2, 0.4)
- 片頭痛	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.2)
眼障害	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.2, 0.4)
- 複視	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.2, 0.4)
心臓障害	0	2 (0.8)	-0.8 (-2.0, 0.3)
- 心房細動	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.2, 0.4)
- 左脚ブロック	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.2, 0.4)
血管障害	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.2)
- 高血圧	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.2, 0.4)
- 咳嗽	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.2, 0.4)
胃腸障害	7 (3.0)	6 (2.5)	0.5 (-2.4, 3.4)
- 腹部膨満	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.2)
- 腹痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0.0 (-1.1, 1.2)
- 便秘	2 (0.8)	0	0.8 (-0.3, 2.0)
- 下痢	1 (0.4)	3 (1.2)	-0.8 (-2.4, 0.8)
- 消化器痛	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.2)
- 食道炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0.0 (-1.1, 1.2)
- 直腸しぶり	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.2, 0.4)
- 歯痛	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.2)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0.0 (-1.1, 1.2)
- 背部痛	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.2, 0.4)
- 筋緊張	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.2)
- 全身性浮腫	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.2)
臨床検査	3 (1.3)	5 (2.1)	-0.8 (-3.1, 1.5)
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.2, 0.4)
- 血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.2, 0.4)
- 血中クレアチニン増加	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.2)
- 血中葉酸減少	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.2, 0.4)
- 血中尿素増加	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.2)
- 心電図 QT 延長	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.2, 0.4)
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.2)
- 肝酵素上昇	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.2)
- リンパ球数増加	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.2, 0.4)
- 好中球数減少	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.2, 0.4)
- QRS 軸異常	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.2, 0.4)
傷害，中毒および処置合併症	1 (0.4)	1 (0.4)	0.0 (-1.1, 1.2)
- 挫傷	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.2)
- 転倒	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.2, 0.4)
- 軟部組織損傷	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.2, 0.4)

MedDRA ver. 16.0
ADRs with the same PT occurring more than once in a subject were counted once.
CIs based on normal approximation may not be reliable for small counts and should be interpreted with caution.

[出典：添付資料 5.3.5.1-08，Table 12-4]

表 2.7.6.21-37 重篤有害事象 (追加評価期間)

System Organ Class - Preferred Term	Naldemedine 0.2 mg N=237 n (%)	Placebo N=243 n (%)	Difference of Proportion (95% Confidence Interval)
Subjects with SAEs	11 (4.6)	7 (2.9)	1.8 (-1.6, 5.2)
感染症および寄生虫症	0	2 (0.8)	-0.8 (-2.0, 0.3)
- 肺炎	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.2, 0.4)
- 敗血症	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.2, 0.4)
代謝および栄養障害	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.2, 0.4)
- 脱水	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.2, 0.4)
精神障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0.0 (-1.1, 1.2)
- 錯乱状態	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.2)
- 精神状態変化	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.2, 0.4)
心臓障害	2 (0.8)	0	0.8 (-0.3, 2.0)
- 急性心筋梗塞	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.2)
- 洞性頻脈	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.2)
血管障害	2 (0.8)	0	0.8 (-0.3, 2.0)
- 起立性低血圧	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.2)
- 末梢血管障害	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (0.4)	2 (0.8)	-0.4 (-1.8, 1.0)
- 急性呼吸不全	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.2, 0.4)
- 喘息	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.2)
- 副鼻腔ポリープ	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.2, 0.4)
肝胆道系障害	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.2)
- 肝炎	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.2)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0.0 (-1.1, 1.2)
- 単径部痛	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.2, 0.4)
- 変形性関節症	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.2)
- 非心臓性胸痛	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.2)
傷害，中毒および処置合併症	2 (0.8)	2 (0.8)	0.0 (-1.6, 1.6)
- 偶発的過量投与	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.2, 0.4)
- 過量投与	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.2)
- 術後呼吸不全	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.2)
- 手首関節骨折	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.2, 0.4)

MedDRA ver. 16.0
SAEs with the same PT occurring more than once in a subject were counted once.
CIs based on normal approximation may not be reliable for small counts and should be interpreted with caution.
[出典：添付資料 5.3.5.1-08，Table 12-6]

表 2.7.6.21-38 死亡例の一覧 (追加評価期間)

追跡期間後であったため集計には含まれていないが，naldemedine 群で 2 例死亡例が認められた．いずれも naldemedine との因果関係は治験責任医師により否定された．

Treatment group	Subject ID	Gender/ Age/ Race	Preferred Term	Reported Term	System Organ Class	Rel. Day of Onset [a]	Duration [b]	Severity	Relation-ship	Outcome
0.2 mg	52375-007	Female/ 53/ White	脳血管発作	CEREBROVASCULAR ACCIDENT	神経系障害	フォローアップ期間終了後 350	1	SEVERE	NOT RELATED	FATAL

Treatment group	Subject ID	Gender/ Age/ Race	Preferred Term	Reported Term	System Organ Class	Rel. Day of Onset [a]	Duration [b]	Severity	Relation-ship	Outcome
0.2 mg	52449-005	Male/ 49/ White	心筋梗塞	MYOCARDIAL INFARCTION	心臓障害	フォローアップ期間終了後 346	1	SEVERE	NOT RELATED	FATAL

MedDRA ver. 16.0
This listing includes all TEAEs in subjects with deaths.
[a] Relative Day of Onset = (AE start date) - (Date of initial dose of study drug) + 1[days].
[b] Duration = (AE end date) - (AE start date) + 1[days].

[出典：添付資料 5.3.5.1-08，Listing 16.2.3-1.5]

表 2.7.6.21-39 重篤副作用の一覧 (追加評価期間)

該当なし

[出典：添付資料 5.3.5.1-08，Listing 16.2.3-1.1]

表 2.7.6.21-40 治験の中止に至った有害事象 (追加評価期間)

System Organ Class - Preferred Term	Naldemedine 0.2 mg N=237 n (%)	Placebo N=243 n (%)	Difference of Proportion (95% Confidence Interval)
Subjects with AEs Leading to Discontinuation	1 (0.4)	3 (1.2)	-0.8 (-2.4, 0.8)
胃腸障害	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.2, 0.4)
- 下痢	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.2, 0.4)
肝胆道系障害	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.2)
- 肝炎	1 (0.4)	0	0.4 (-0.4, 1.2)
臨床検査	0	2 (0.8)	-0.8 (-2.0, 0.3)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (0.8)	-0.8 (-2.0, 0.3)
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (0.8)	-0.8 (-2.0, 0.3)
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.2, 0.4)
- γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.4)	-0.4 (-1.2, 0.4)

MedDRA ver. 16.0
AEs with the same PT occurring more than once in a subject were counted once.
CIs based on normal approximation may not be reliable for small counts and should be interpreted with caution.

[出典：添付資料 5.3.5.1-08，Table 12-7]

表 2.7.6.21-41 MACE に関する事象の一覧 (追加評価期間)

Treatment group	Subject ID	Gender/ Age/ Race	Preferred Term	Reported Term	System Organ Class	Relative Day of Onset [a]	Duration [b]	Severity	Serious?	Relation-ship	Outcome
0.2 mg	52335-012	Female/ 53/ White	急性心筋梗塞	NON-ST ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION	心臓障害	228	5	SEVERE	YES	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED
0.2 mg	52449-005	Male/ 49/ White	心筋梗塞	MYOCARDIAL INFARCTION	心臓障害	346	1	SEVERE	YES	NOT RELATED	FATAL

MedDRA ver. 16.0.

[a] Day of Onset = (AE start date) - (Date of initial dose of study drug) + 1[days].
[b] Duration = (AE end date) - (AE start date) + 1[days]. For ongoing events, indicate '+'.

[出典：添付資料 5.3.5.1-08，Listing 16.2.3-1.5]

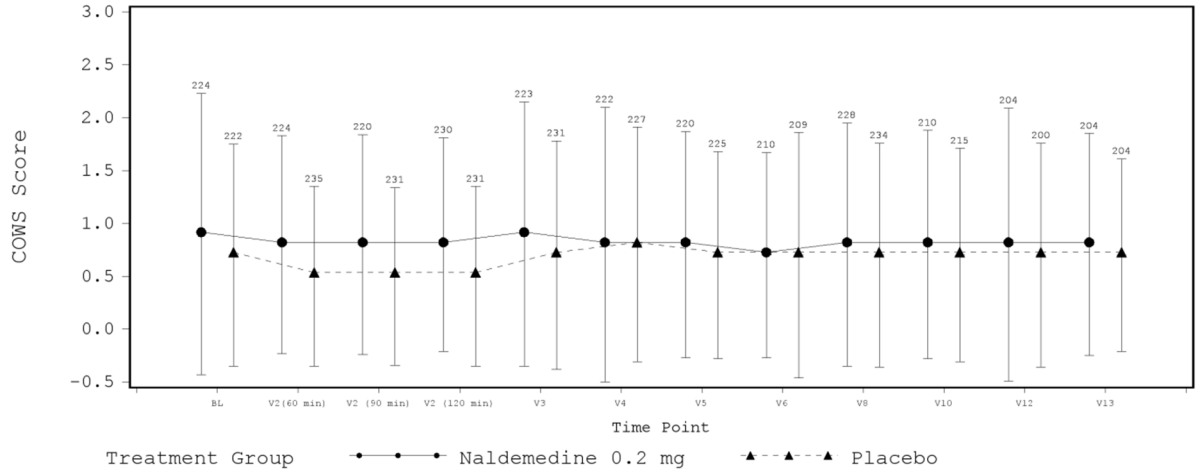
表 2.7.6.21-42 オピオイド離脱症候群もしくはオピオイド離脱症候群と考えられる有害事象 (追加評価期間)

	Naldemedine 0.2 mg N=237 n (%)	Placebo N=243 n (%)
Subjects with a TEAE of OW [a]	0	0
Subjects with Possible OW [b]	0	0
- Subjects with Possible OW only non-GI PTs [c]	0	0
- Subjects with Possible OW non-GI + GI PTs [d]	0	0
- Subjects with Possible OW only GI PTs [e]	0	0

[a] OW: opioid withdrawal based on SMQ (Drug withdrawal).
[b] Possible OW based on OW terms of those subjects with at least 3 PTs potentially related to opioid withdrawal syndrome which has onset on the same day or occurred within one day.
[c] All non-GI PTs with at least 3 PTs potentially related to opioid withdrawal syndrome. GI includes 'Gastrointestinal disorders' in MedDRA SOC.
[d] At least one GI PT and at least one non-GI PT out of at least 3 PTs potentially related to opioid withdrawal syndrome.
[e] All GI PTs with at least 3 PTs potentially related to opioid withdrawal syndrome.

[出典：添付資料 5.3.5.1-08，Table 14.3-5.1]

図 2.7.6.21-4 各観察日の COWS スコア (平均 ± SD) の推移 (追加評価期間)



Baseline (BL) was Visit 2 (pre-dose).
Visit 2 (Day 1), Visit 3 (Week 1), Visit 4 (Week 2), Visit 5 (Week 6), Visit 6 (Week 12), Visit 8 (Week 24), Visit 10 (Week 36), Visit 12 (Week 48), Visit 13 (Week 52).
Number of subjects at each visit is shown in the figure.

[出典：添付資料 5.3.5.1-08，Figure 14.3-1.2]

表 2.7.6.21-43 各観察日の SOWS スコア及びベースラインからの変化量 (追加評価期間)

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=237	Placebo N=243
Baseline	n	231	229
	Mean	8.3	7.3
	SD	9.57	7.98
	Min	0	0

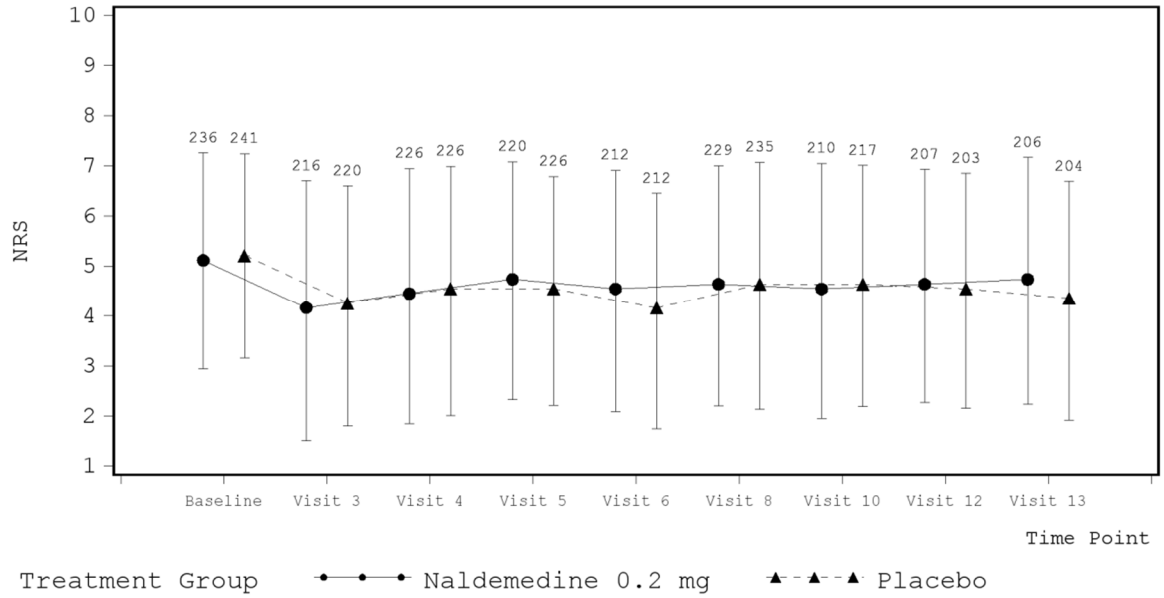
Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=237	Placebo N=243
	Median	6.0	5.0
	Max	53	51
Week 1	n	236	239
	Mean	3.57	3.00
	SD	4.600	3.548
	Min	0.0	0.0
	Median	1.86	2.00
	Max	29.8	21.1
- Change from Baseline	n	230	225
	Mean	-4.48	-4.47
	SD	7.655	7.054
	Min	-52.7	-43.0
	Median	-1.86	-2.57
	Max	15.0	6.1
Week 2	n	230	235
	Mean	3.41	2.64
	SD	5.477	3.153
	Min	0.0	0.0
	Median	1.29	1.86
	Max	42.9	18.6
- Change from Baseline	n	225	224
	Mean	-4.68	-4.78
	SD	8.647	7.302
	Min	-53.0	-43.7
	Median	-2.00	-3.00
	Max	40.9	7.1
Visit 5	n	220	228
	Mean	3.3	3.4
	SD	4.54	4.77
	Min	0	0
	Median	2.0	2.0
	Max	23	37
- Change from Baseline	n	214	214
	Mean	-4.8	-4.0
	SD	8.30	7.25
	Min	-45	-45
	Median	-2.0	-2.0
	Max	12	21
Visit 6	n	212	212
	Mean	4.5	4.0
	SD	5.86	5.18
	Min	0	0
	Median	2.0	2.0
	Max	34	28
- Change from Baseline	n	207	199
	Mean	-3.3	-3.2
	SD	7.94	7.13
	Min	-42	-47
	Median	-1.0	-2.0
	Max	23	13
Visit 8	n	229	234
	Mean	5.2	4.9
	SD	7.38	6.42
	Min	0	0

Time Point	Statistic	Naldemedine 0.2 mg N=237	Placebo N=243
	Median	3.0	3.0
	Max	47	34
- Change from Baseline	n	224	220
	Mean	-2.8	-2.4
	SD	8.27	6.99
	Min	-31	-39
	Median	-1.0	-1.0
	Max	45	24
Visit 10	n	210	217
	Mean	5.0	4.8
	SD	6.82	6.17
	Min	0	0
	Median	3.0	3.0
	Max	37	36
- Change from Baseline	n	205	203
	Mean	-2.9	-2.0
	SD	8.21	7.50
	Min	-49	-48
	Median	-1.0	-1.0
	Max	24	28
Visit 12	n	207	203
	Mean	4.4	4.0
	SD	5.83	5.60
	Min	0	0
	Median	2.0	2.0
	Max	34	32
- Change from Baseline	n	202	192
	Mean	-3.8	-3.0
	SD	8.31	8.06
	Min	-46	-45
	Median	-2.0	-2.0
	Max	32	27
Visit 13	n	206	204
	Mean	4.7	4.0
	SD	6.83	5.63
	Min	0	0
	Median	2.0	2.0
	Max	51	40
- Change from Baseline	n	202	192
	Mean	-3.3	-2.5
	SD	9.12	7.28
	Min	-50	-49
	Median	-1.5	-2.0
	Max	49	34

Baseline was Visit 2 (pre-dose).
Visit 2 (Day 1), Visit 5 (Week 6), Visit 6 (Week 12), Visit 8 (Week 24), Visit 10 (Week 36), Visit 12 (Week 48), Visit 13 (Week 52).
Daily average scores for Week 1 and Week 2.

[出典：添付資料 5.3.5.1-08, Table 14.3-8.1]

図 2.7.6.21-5 各観察日の NRS スコア (平均 ± SD) の推移 (追加評価期間)



Baseline was Visit 2.
Visit 2 (Day 1), Visit 3 (Week 1), Visit 4 (Week 2), Visit 5 (Week 6), Visit 6 (Week 12), Visit 8 (Week 24), Visit 10 (Week 36), Visit 12 (Week 48), Visit 13 (Week 52).
Number of subjects at each visit is shown in the figure.

[出典：添付資料 5.3.5.1-08，Figure 14.3-1.1]

オピオイドの投与量

各観察週の投与オピオイド (モルヒネ換算値) の 4 週間ごとの投与量の推移に, 臨床的に意義のある変化はみられなかった.

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．肝機能検査値については，naldemedine 群の 1 例 (被験者 ID：52325-016) で，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 倍超となった．当該症例は Hy's Law に該当し，重篤な有害事象と判断され治験薬投与を中止した．治験責任医師は，肝機能検査値異常は併用薬のベラパミルによるもので，治験薬との因果関係なしと判断した.

バイタルサイン及び心電図

バイタルサイン及び心電図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．QTcF 間隔が 500 msec 超に該当した症例は naldemedine 群，プラセボ群のいずれにも認められなかった．QTcF 間隔のベースラインからの変化量が 60 msec 超に該当した症例は naldemedine 群で 2 例 (0.8%) 及びプラセボ群で 5 例 (2.1%) であった.

2.7.6.22 海外第 1 相オピオイド誘発性嘔気嘔吐単回投与試験 (V9216)

[添付資料 5.3.5.4-01]

2.7.6.22.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.22-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.22-2 に示す.

表 2.7.6.22-1 試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	[redacted]01V9216
目的	単回経口投与時のオピオイド誘発性嘔気嘔吐 (OINE) 減弱を指標とした有効性，安全性及び薬物動態の検討.
治験デザイン	無作為化，二重盲検，プラセボ対照
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 32 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.
目標症例数	目標被験者数：80 例 (naldemedine 0.1，1 又は 10 mg 群：各 20 例，プラセボ群 20 例) 登録被験者数：80 例 (naldemedine 0.1，1 又は 10 mg 群：各 20 例，プラセボ群 20 例) 投与被験者数：80 例 (naldemedine 0.1，1 又は 10 mg 群：各 20 例，プラセボ群 20 例) 薬物動態評価対象例数：60 例 (naldemedine 0.1，1 又は 10 mg 群：各 20 例) 安全性評価対象例数：80 例 (naldemedine 0.1，1 又は 10 mg 群：各 20 例，プラセボ群 20 例)
使用薬剤	Naldemedine 0.1 mg 錠，1 mg 錠，10 mg 錠
投与方法	適格性判定期に被験者にモルヒネ硫酸塩 (MSO_4) を 0.10 mg/kg から静脈内投与を開始し，最大 0.30 mg/kg まで増量し悪心・嘔吐を誘発した．適格と判定された被験者を，7 日間以上のウォッシュアウト後に，治療期に移行させた．治療期では，被験者を naldemedine 3 用量 (0.1, 1 又は 10 mg) 又はプラセボ 4 群のいずれかに無作為に二重盲検下で割付け，MSO_4 静脈内投与の 1 時間前に割付けた治験薬を単回経口投与した．治療期では，適格性判定期の最終投与量と同じ投与量の MSO_4 を被験者に静脈内投与した.
投与期間	空腹時単回経口投与
評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 有効性 主要評価項目：治療期での MSO_4 投与後 4 時間までの悪心スコア {11 点 Likert scale [0 (悪心なし) から 10 (考えられる最悪)]} の最悪値が 30%以上減少した被験者の割合 2. 薬物動態の評価 Naldemedine 及び代謝物 (nor-naldemedine 及びベンズアミジン)，モルヒネとその代謝物 (M6G，M3G) の薬物動態パラメータ [C_{max}，T_{max}，AUC_{0-t}，AUC_{0-inf}，$\%AUC_{extrap}$，λ_z，$t_{1/2,z}$，CL，V_z，CL/F，V_z/F，$MR_{M/U,Cmax}$ (naldemedine 代謝物及びモルヒネ代謝物)，$MR_{M/U,AUC}$ (naldemedine 代謝物及びモルヒネ代謝物)] をノンコンパートメントモデルにて算出した．測定時間は，MSO_4 投与 −1 時間 (naldemedine 投与直前)，−0.5 時間，及び 0.5，1，2，4，5，7，8 時間後. 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. 有効性の解析 ITT 集団を対象として，群毎に，MSO_4 投与後 4 時間までの悪心スコアの最悪値がベースラインから 30%以上改善した被験者数及びその割合を算出した．プラセボと naldemedine 各群間でピアソンのカイ二乗検定により対比較し，割合の差の 90%信頼区間を算出した.

	感度分析として治験実施計画書適合集団 (PP) での解析を実施した. 2. 薬物動態の解析 Naldemedine 及び代謝物，モルヒネ及びその代謝物について，MSO_4投与 24 時間後までの血漿中濃度を測定し，経時プロットした．また，薬物動態パラメータの要約統計量を算出した. 3. 安全性の解析 有害事象を MedDRA (バージョン 14.0) 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，2 医療機関
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

表 2.7.6.22-2 観察・検査項目及び実施時期

		Study Period																					
	Visit 1	Visit 2																					Wash Out
	Screening Visit	Qualifying Visit																					
	Up to 33 Days	Check-in (Day -1)	Day 1																			Day 2	≥ 7 Days
			Pre-dose	MSO_4 Dose	Q 10 min	15 min	20 min	30 min	40 min	45 min	50 min	60 min	75 min	90 min	105 min	120 min	180 min	240 min	300 min	360 min	480 min	1440 min	
Out-patient	X																						X
In-patient		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Informed Consent	X																						
Inclusion/Exclusion Criteria	X	X																					
Demographics and Height	X																						
Medical History	X	X[1]																					
Weight/BMI[2]	X	X																					
Physical Examination[3]	X	X																					
Vital Signs and HDYF? Inquiry[4]	X	X	X	X[4]	X		X	X	X		X	X						X			X	X	
Pulse Oximetry – Spot Check[5]	X	X																			X	X	
Pulse Oximetry – Continuous[6]			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				X	X	X	X	X	X		
12-Lead ECG[7]	X		X	X														X			X		
HBsAg, HCV, HIV Screen	X																						
Urine Drug Screen for Drugs of Abuse[8]	X	X																					
Serum Pregnancy Test[9]	X	X																					
FSH Test[10]	X																						
Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale			X		X		X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
11-point Likert Scale for Nausea 0 (None) to 10 (Worst Possible Nausea)			X		X	\	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
5-point CVRS Assessments for Pruritis, Warmth, Flushing, Sweating, and Urinary Retention [11]			X		X		X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Binary Yes/No for Emesis			X		X		X	X	X		X	X				X	X	X				X	
Chemistry panel, CBC, and UA	X	X																					
MSO_4 Administration[12]				X																			
ROM Activity[13]	X	X		X	X		X	X	X		X	X											
AE Assessment, Current/Concomitant Meds	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				X	X	X	X	X	X	X	X

AE = adverse event; BMI = body mass index; CBC = complete blood count; CVRS = categorical verbal rating scale; ECG = electrocardiogram; FSH = follicle-stimulating hormone; HDYF?

= How do you feel?; HBsAg = hepatitis B surface antigen; HCV = hepatitis C virus; HIV = human immunodeficiency virus; MSO_4 = morphine sulfate; NRS=Numeric Rating Scale; min = minute; ROM = range of motion.

1 Interim medical history at check-in.

2 Weight will be measured at Visit 1 to calculate BMI and Visit 2 (Day -1) to calculate dose for MSO4 infusion.

3 Complete examination, including assessments of the skin, head, eyes, ears, nose, throat, neck, thyroid, lungs, heart, abdomen, lymph nodes, extremities, and cervical ROM and general airway assessment testing will be done Pre-dose and approximately every 10 minutes for one hour following the start of initial MSO4 dose on Day 1.

4 Vital signs (oral temperature, respiratory rate, seated BP, and pulse rate) after sitting for at least 3 minutes (except during infusion may be recumbent). Vital signs will be taken immediately following the start of MSO4 infusion. Only the first set of Vital Signs measurements on any given Study Day will include a temperature measurement (i.e. Day -1 Check-in, Day 1 Pre-dose, Day 2 Discharge).

5 A spot check for pulse oximetry will be performed with vital signs at Visit 1 (Screening); and at Visit 2 (Qualifying) at check-in, on Day 1 (following continuous monitoring), and on Day 2.

6 Continuous pulse oximetry will start prior to the dose of MSO4 and continue for 8 hours following the start of the MSO4 infusion on Day 1. Spot pulse oximetry checks will be documented with each set of vital sign measurements during the continuous monitoring period. .

7 A 12-lead ECG (in the supine position for at least 5 minutes) will be obtained at Visit 1 (Screening) and Visit 2 (Day 1) at pre-dose and approximately 60, 240, and 480 minutes post dose.

8 A urine drug screen for drugs of abuse (not including alcohol) will be performed at Visit 1 and repeated at check-in for Visit 2 (Day -1; including alcohol).

9 For all females.

10 Postmenopausal females only.

11 5-point Categorical Verbal Rating Scale Assessments will be collected every approximately 10 minute intervals for the first 60 minutes following the start of MSO4 administration; then at approximately 15 minute intervals through the 120 minute timepoint; and at approximately 180, 240, 300, 360, 480, and 1440 minutes post start of first MSO4 dose. Urinary retention at MSO4 initiation, 480 and 1440 minutes.

12 On Day 1, each subject will receive an initial loading dose of MSO4, 0.10 mg/kg. If insufficient nausea is experienced after 10 minutes, repeat doses of MSO4, 0.05 mg/kg, will be administered every 10 minutes until one of the stopping rules is reached or until nausea severity level of ?5.

13 Following initial MSO4 dose, subjects will be instructed to turn their head, to each side, every 10 minutes to increase potential for OINE

.

表 2.7.6.22-2 観察・検査項目及び実施時期 (続き)

		Study Period																							
		Visit 3																							Visit 4
		Treatment Visit																							FU/EOS Visit
	Check-in (Day -1)	Day 1																						Day 2	Day 16±2
		Pre-dose	NAL Dose -60 min	-30 min	MSO_4 Dose	10 min	15 min	20 min	30 min	40 min	45 min	50 min	60 min	75 min	90 min	105 min	120 min	180 min	240 min	300 min	360 min	420 min	480 min	1440 min	
Out-patient																									X
In-patient	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Interim Medical History	X																								
Physical Examination[1]	X																								X
Vital Signs and HDYF? Inquiry[2]	X	X			X[2]	X		X	X	X		X	X						X				X	X	X
Pulse Oximetry – Spot Check[3]	X																						X	X	
Pulse Oximetry – Continuous[4]					X	X	X	X	X	X	X	X	X				X	X	X	X	X	X	X		
12-Lead ECG[5]		X	X		X													X				X			
Urine Drug Screen for Drugs of Abuse[6]	X																								
Serum Pregnancy Test[7]	X																								
Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale		X	X		X	X		X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	
11-point Likert Scale for Nausea 0 (None) to 10 (Worst Possible Nausea		X	X		X	X		X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	
5-point CVRS Assessments for Pruritis, Warmth, Flushing, Sweating, and Urinary Retention[8]		X	X		X	X		X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	
Binary Yes/No for Emesis		X			X	X		X	X	X		X	X				X	X	X	X				X	
Chemistry Panel, CBC, and UA	X																								X
Study Drug Administration[9]			X																						
MSO_4 Administration[10]					X	X	X	X																	
Randomization			X																						
ROM Activity[11]					X	X		X	X	X		X	X												
PK Plasma Samples for S-297995[12]		X	X	X	X				X				X				X	X	X	X		X	X		
PK Plasma for Morphine[13]		X						X	X										X				X		
AE Assessment, Current/Concomitant Meds	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				X	X	X	X	X	X	X	X	X

AE = adverse event; BMI = body mass index; CBC = complete blood count; CVRS = categorical verbal rating scale; ECG = electrocardiogram; FSH = follicle-stimulating hormone; HDYF? = How do you feel?; HBsAg = hepatitis B surface antigen; HCV = hepatitis C virus; HIV = human immunodeficiency virus; MSO_4 = morphine sulfate; NAL= naldemedine; NRS=Numeric Rating Scale; min = minute; ROM = range of motion.

1 Abbreviated physical examination including general appearance, chest, cardiac, and abdomen.

2 Vital signs (oral temperature, RR, seated BP, and pulse rate) after sitting for at least 3 minutes (except during infusion could have been recumbent). Vital signs were taken immediately following the MSO_4 infusion. Only the first set of vital sign measurements on any given Study Day included a temperature measurement (ie, Day -1 Check-in, Day 1 Predose, Day 2 Discharge).

3 A spot check pulse oximetry was performed with vital signs at Check-in, on Day 1 (spot pulse oximetry checks were documented with each set of vital sign measurements during the continuous monitoring period), and on Day 2.

4 Continuous pulse oximetry monitoring was performed prior to MSO4 infusion on Day 1 through a minimum of 8 hours post MSO_4 administration.

5 A 12-lead ECG (in the supine position for at least 5 minutes) was obtained during the Treatment Period (Visit 3, Day 1) at predose and approximately -60, at Time 0 (MSO_4 dose) then 180, and 420 minutes post MSO4 dose.

6 A urine drug screen for drugs of abuse (including alcohol) was performed at Check-in for the Treatment Period (Day -1).

7 For all females.

8 Five-point Categorical Verbal Rating Scale Assessment was collected every 10 minutes for 60 minutes following start of MSO_4 administration. Urinary retention at MSO4 initiation, 480, and 1440 minutes.

9 Single dose of oral tablet of naldemedine (0.1, 1, or 10 mg) or placebo was administered 60 minutes prior to IV MSO_4 infusion.

10 Intravenous dose of MSO_4, equal to the final total dose delivered during the Qualifying Visit (Visit 2), was infused over 20 minutes.

11 ROM activity was performed 5 minutes prior to MSO_4 administration and at 10-minute intervals for 60 minutes from start of MSO_4 infusion.

12 Blood samples for plasma concentrations of naldemedine were collected at the following timepoints: -60, -30 (pre-MSO_4 infusion), then 30, 60, 120, 240, 300, 420, and 480 minutes after the start of MSO_4 infusion.

13 Blood samples for plasma concentrations of morphine were collected at the following timepoints: 0 (predose), 20 (Cmax), 30, 240, and 480 minutes after the start of MSO_4 infusion.

[出典：添付資料 5.3.5.4-01， Table 9-2]

2.7.6.22.2 試験成績

2.7.6.22.2.1 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 2.7.6.22-3 に示す．治験に組み入れられた被験者数は 80 例であり，78 例が治験を完了した．治験薬投与を受け，治験薬投与後に少なくとも 1 時点で有効性主要評価項目の評価を完了した被験者を ITT とした．ITT には 80 例 (プラセボ及び naldemedine 各用量群でそれぞれ 20 例)，薬物動態解析対象集団には 60 例 (プラセボ群を除く naldemedine 各用量群でそれぞれ 20 例) が含まれた．安全性解析対象集団には 80 例 (プラセボ及び naldemedine 各用量群でそれぞれ 20 例) 全例が含まれた．

表 2.7.6.22-3 被験者の内訳

		Naldemedine			
	Placebo	0.1 mg	1.0 mg	10.0 mg	Overall
Enrolled to Qualifying Period					125
Withdrawal During Qualifying Period					45
Randomized	20	20	20	20	80
Subject Withdrew due to (During Qualifying Period)					45
Withdrawal by Subject					5
Other					2
Failure to Qualify					37
Protocol Violation					1
Randomized	20 (100.0%)	20 (100.0%)	20 (100.0%)	20 (100.0%)	80 (100.0%)
Withdrawal During Treatment Period			1 (5.0%)	1 (5.0%)	2 (2.5%)
Completed Study	20 (100.0%)	20 (100.0%)	19 (95.0%)	19 (95.0%)	78 (97.5%)
Subject Withdrew due to (During Treatment Period)			1 (5.0%)	1 (5.0%)	2 (2.5%)
Adverse Event					
Pregnancy					
Withdrawal by Subject			1 (5.0%)	1 (5.0%)	2 (2.5%)
Investigator Decision					
Lost to Follow-up					
Study Terminated by Sponsor					
Death					
Protocol Violation					
Other					

[出典：添付資料 5.3.5.4-01，Table 10-1]

(2) 被験者特性

被験者背景を表 2.7.6.22-4 に示す．全被験者の被験者背景は，年齢 [平均値 (範囲)] 32 歳 (18～55 歳)，男性 50% (40/80 例)，体重 [平均値 (範囲)] 75.8 kg (48.7～102.9 kg)，BMI [平均値 (範囲)] 25.8 (19.2～31.9) (kg/m²)であった．

表 2.7.6.22-4 被験者背景 (ITT)

Demographic		Statistic	Placebo (N=20)	Naldemedine 0.1 mg (N=20)	Naldemedine 1.0 mg (N=20)	Naldemedine 10.0 mg (N=20)	Overall (N=80)
Age (years)		n	20	20	20	20	80
		Mean	32	33	30	31	32
		SD	8.9	10.9	9.2	10.2	9.7
		Median	29	29	28	29	29
		Min	18	18	20	19	18
		Max	52	55	53	53	55
Gender	Male	n (%)	9 (45.0%)	9 (45.0%)	12 (60.0%)	10 (50.0%)	40 (50.0%)
	Female	n (%)	11 (55.0%)	11 (55.0%)	8 (40.0%)	10 (50.0%)	40 (50.0%)
Race	White	n (%)	11 (55.0%)	13 (65.0%)	11 (55.0%)	11 (55.0%)	46 (57.5%)
	Black or African American	n (%)	8 (40.0%)	7 (35.0%)	8 (40.0%)	8 (40.0%)	31 (38.8%)
	Asian	n (%)	---	---	---	1 (5.0%)	1 (1.3%)
	Other	n (%)	1 (5.0%)	---	1 (5.0%)	---	2 (2.5%)
Ethnicity	Hispanic or Latino	n (%)	3 (15.0%)	3 (15.0%)	2 (10.0%)	3 (15.0%)	11 (13.8%)
	Not Hispanic or Latino	n (%)	17 (85.0%)	17 (85.0%)	18 (90.0%)	17 (85.0%)	69 (86.3%)
Body Weight (kg)		n	20	20	20	20	80
		Mean	74.2	75.2	77.2	76.5	75.8
		SD	9.85	12	11.8	14.66	12.02
		Median	73.9	75.4	72.5	77.0	75.2
		Min	54.1	48.7	61.2	54.1	48.7
		Max	90	100.2	100.8	102.9	102.9
Height (cm)		n	20	20	20	20	80
		Mean	170.9	169.3	173.5	171.3	171.2
		SD	7.7	9.94	9.48	9.12	9.05
		Median	171.9	173.0	173.4	168.6	171.9
		Min	158.1	150.1	159.0	157.3	150.1
		Max	184.5	182.1	193.9	189.8	193.9
BMI (kg/m^2)		n	20	20	20	20	80
		Mean	25.5	26.2	25.6	25.9	25.8
		SD	3.46	2.84	3.19	3.36	3.17
		Median	24.6	26.2	25.3	26.4	25.9
		Min	20.6	19.4	20.7	19.2	19.2
		Max	31.9	30.8	31.1	31.1	31.9

[出典：添付資料 5.3.5.4-01, Table 11-1]

2.7.6.22.2.2 有効性

主要評価項目である，MSO_4 投与後 4 時間までの悪心スコアの最悪値がベースラインから 30%以上減少した被験者の割合について，群間で比較した結果を表 2.7.6.22-5 に示す．Naldemedine 1 mg 及び 10 mg 群では，プラセボに対して統計的有意差が認められた (1 mg 群，10 mg 群共に P = 0.0264，ITT 集団)．悪心スコアの最悪値が 30%以上減少した被験者の割合は 0.1 mg 群より高用量 (1 mg 群と 10 mg 群) で高かったが，1 mg 群と 10 mg 群では同じであった．PP 集団でも同様の結果であった．

表 2.7.6.22-5 MSO_4 投与後 4 時間までに悪心スコアの最悪値が 30%減少した被験者の割合(ITT 集団)

	Placebo (N= 20)	Naldemedine 0.1 mg (N= 20)	Naldemedine 1.0 mg (N= 20)	Naldemedine 10.0 mg (N= 20)
At least 30% reduction from Baseline[a]	9 (45.0%)	11 (55.0%)	15 (75.0%)	15 (75.0%)
Difference of Proportions[b]		10.0%	30.0%	30.0%
90% CI of Difference		(-15.9%, 35.9%)	(5.7%, 54.3%)	(5.7%, 54.3%)
P-value[c]		0.2635	0.0264	0.0264

[a] Number of subjects with at least 30% reduction in highest nausea severity from baseline as measured on the 11-point Likert scale for up to 4 hours post MSO_4 administration during the Treatment Period.
(xx%) = Proportion of subjects who had at least 30% reduction from baseline for each treatment group.
[b] Difference of proportions between naldemedine and placebo groups.
[c] For the pairwise comparison between naldemedine and placebo in proportions, approximate one-sided p-value of Z test = ½ of p-value of Pearson's Chi-square test.

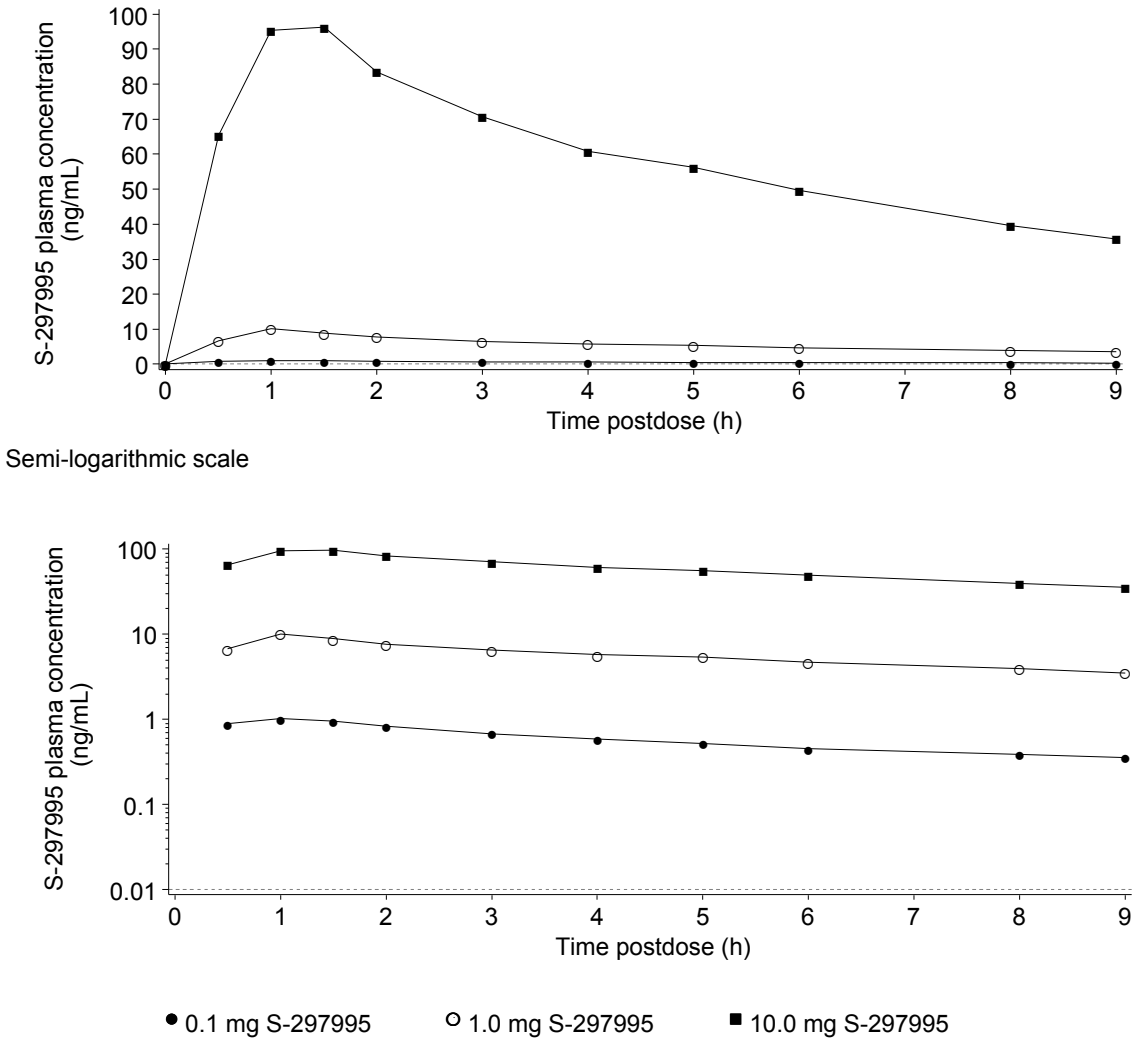
[出典：添付資料 5.3.5.4-01，Table 11-3]

2.7.6.22.2.3 薬物動態

(1) Naldemedine の薬物動態

0.1～10 mg 単回投与時の naldemedine の血漿濃度の推移を図 2.7.6.22-1 に示す．0.1～10 mg の範囲で，naldemedine の T_{max} は投与後約 0.97～1.5 時間であり，吸収は速やかであった．C_{max} 到達後，naldemedine の血漿中濃度は一相性の消失を示し，$t_{1/2,z}$ は投与量に依存せず一定であり，幾何平均値は約 6～7 時間であった (表 2.7.6.22-6)．0.1～10 mg の範囲で AUC_{0-t}，AUC_{0-inf} 及び C_{max} は用量に比例して増大した．Nor-naldemedine の濃度は naldemedine に比べて低く，C_{max} は naldemedine の約 7%～13%，AUC は naldemedine の約 13～18%であった (表 2.7.6.22-7)．

図 2.7.6.22-1 Naldemedine 単回投与時の naldemedine の血漿中濃度時間推移 (幾何平均)



上図：Linear Scale, 下図：Semi logarithmic Scale

[出典：添付資料 5.3.5.4-01, Figure 11-4, Figure 11-5]

表 2.7.6.22-6 Naldemedine 単回投与時の naldemedine の血漿中薬物動態パラメータ

	Naldemedine		
Parameter	0.1 mg (N=20)	1.0 mg (N=20)	10.0 mg (N=20)
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	5.18 (18.5)	50.6 (11.3)	503 (34.0)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	8.84 (23.3)	91.5 (32.0)[b]	843 (21.2)[c]
C_{max} (ng/mL)	1.15 (23.9)	10.2 (22.7)	102 (35.8)
T_{max}[a] (h)	0.967 (0.500-1.52)	0.967 (0.500-1.68)	1.50 (0.533-6.00)
$t_{1/2,z}$ (h)	7.11 (21.1)	7.31 (43.5)[b]	5.77 (20.5)[c]
CL/F (mL/min)	189 (23.3)	182 (32.0)[b]	198 (21.2)[c]
V_z/F (L)	116 (20.5)	115 (14.4)[b]	98.8 (21.7)[c]

Geometric mean (CV%) data are presented
N = Number of subjects studied
(norm) = Normalized for dose and body weight (mg/kg)
a Median (min max), b N=3, c N=4

[出典：添付資料 5.3.5.4-01，Table 11-12]

表 2.7.6.22-7 Naldemedine 単回投与時の nor-naldemedine の血漿中薬物動態パラメータ

	Naldemedine		
Parameter	0.1 mg (N=2)	1.0 mg (N=20)	10.0 mg (N=20)
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	0.225 (NC)	4.48 (32.3)	47.3 (43.7)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	NC	8.99 (23.3)[b]	118 (41.9)[c]
C_{max} (ng/mL)	0.159 (NC)	0.670 (34.3)	7.16 (40.3)
T_{max}[a] (h)	8.73 (8.47-9.00)	6.00 (4.00-9.00)	6.00 (3.00-9.03)
$t_{1/2,z}$ (h)	NC	7.53 (12.8)[b]	10.5 (32.3)[c]
$MR_{M/U,\ auc}$	NC	0.130 (24.7)[b]	0.183 (22.8)[c]
$MR_{M/U,\ cmax}$	0.129 (NC)	0.0725 (37.3)	0.0779 (35.9)

Geometric mean (CV%) data are presented
N = Number of subjects studied; NC = not calculated
(norm) = Normalized for dose and body weight (mg/kg)
a Median (min max), b N=3, c N=4

[出典：添付資料 5.3.5.4-01，Table 11-14]

(2) モルヒネの薬物動態

MSO_4 持続静脈内投与後，モルヒネ及び 2 つの代謝物 [モルヒネ-3-グルクロナイド (M3G) 及びモルヒネ-6-グルクロナイド (M6G)] はすべての群で持続投与終了時付近で最高血漿中濃度を示した．血漿中モルヒネ濃度は一相性の消失を示し，$t_{1/2,z}$ の幾何平均値は約 1.7～1.8 時間であり，これまでに知られているモルヒネの薬物動態と一致していた (表 2.7.6.22-8)．モルヒネ及び 2 つの代謝物の AUC_{0-last} 及び C_{max} はすべての群間で同様の値であったことから，naldemedine の投与量の増加はモルヒネの薬物動態に影響を与えないと考えられた (表 2.7.6.22-9，表 2.7.6.22-10)．

表 2.7.6.22-8 MSO_4 静脈内投与時のモルヒネ血漿中薬物動態パラメータ

	Naldemedine		
Parameter	0.1 mg (N=11)	1.0 mg (N=10)	10.0 mg (N=10)
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	239 (52.7)	208 (53.7)	204 (44.5)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	221 (65.6)	205 (51.3)[b]	194 (32.9)[b]
C_{max} (ng/mL)	235 (61.7)	192 (47.6)	219 (43.3)
T_{max}[a] (h)	0.300 (0.300-0.383)	0.300 (0.300-0.500)	0.300 (0.300-0.500)
$t_{1/2,z}$ (h)	1.66 (20.1)	1.75 (17.9)[b]	1.76 (13.0)[b]
CL (mL/min)	573 (46.3)	585 (20.5)[b]	597 (20.4)[b]
V_z (L)	82.3 (58.7)	88.6 (32.7)[b]	90.9 (20.9)[b]

Geometric mean (CV%) data are presented
N = Number of fully evaluable subjects studied (ie those with a sample taken at 0.3 h)
a Median (min max), b N=9

[出典：添付資料 5.3.5.4-01，Table 11-16]

表 2.7.6.22-9 MSO_4 静脈内投与時のモルヒネ代謝物 (M6G) 血漿中薬物動態パラメータ

	Naldemedine		
Parameter	0.1 mg (N=20)	1.0 mg (N=20)	10.0 mg (N=20)
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	216 (47.2)[b]	187 (40.8)[b]	215 (27.9)
C_{max} (ng/mL)	45.7 (62.6)	38.4 (49.9)	47.8 (26.8)
T_{max}[a] (h)	0.500 (0.500-4.00)	0.500 (0.500-4.10)	0.500 (0.500-4.00)
$MR_{M/U,\ cmax}$	0.128 (60.2)[c]	0.105 (66.3)[d]	0.136 (35.1)[d]

Geometric mean (CV%) data are presented
N = Number of subjects studied
a Median (min max), b N=19, c N=11, d N=10

[出典：添付資料 5.3.5.4-01，Table 11-17]

表 2.7.6.22-10 MSO_4 静脈内投与時のモルヒネ代謝物 (M3G) 血漿中薬物動態パラメータ

	Naldemedine		
Parameter	0.1 mg (N=20)	1.0 mg (N=20)	10.0 mg (N=20)
AUC_{0-t} (ng.h/mL)	1414 (45.2)[b]	1234 (357)[b]	1396 (27.9)
C_{max} (ng/mL)	315 (58.5)	270 (44.8)	332 (25.7)
T_{max}[a] (h)	0.500 (0.500-0.567)	0.500 (0.300-0.500)	0.500 (0.500-0.567)
$MR_{M/U,\ cmax}$	0.871 (53.3)[c]	0.759 (61.8)[d]	0.920 (30.6)[d]

Geometric mean (CV%) data are presented
N = Number of subjects studied
a Median (min max), b N=19, c N=11, d N=10

[出典：添付資料 5.3.5.4-01，Table 11-18]

2.7.6.22.2.4 安全性

(1) 有害事象

発現した有害事象（発現率 10%以上）を表 2.7.6.22-11 に，naldemedine の副作用を表 2.7.6.22-12 に示す．死亡及び重篤有害事象は認められなかった．有害事象による中止は認められず，すべての有害事象は回復した．有害事象は，プラセボ群及び naldemedine 3 用量群共に 100%の被験者で認められ，プラセボ群で 116 件，naldemedine 0.1 mg で 96 件，naldemedine 1 mg 群で 100 件，及び naldemedine 10 mg 群で 116 件発現し，有害事象発現件数はプラセボ群及び naldemedine 3 用量群で同様であった．有害事象の重症度は，軽度又は中等度であり，高度の有害事象は認められなかった．最も多く認められた有害事象は，SOC では胃腸障害，皮膚及び皮下組織障害であった．多く認められた有害事象は嘔吐，多汗症，そう痒症，熱感及び潮紅であり，これらの有害事象は MSO_4 により誘発された有害事象であると考えられた．

Naldemedine の副作用は，ほとんどが軽度であり，中等度が数件あり，高度は認められなかった．Naldemedine の副作用で最も多く認められたものは，SOC では，神経系障害（PT で最も多いものは頭痛,次いで口内乾燥），胃腸障害（下痢），腎及び尿路障害（排尿躊躇）であった．MSO_4 の副作用はほとんどが軽度で，これまでに知られている MSO_4 のプロファイルと同様であった．

表 2.7.6.22-11 第 1 相 OINE 単回投与試験で認められた有害事象の要約（発現率 10%以上）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ (N=20)	Naldemedine 0.1 mg (N=20)	Naldemedine 1 mg (N=20)	Naldemedine 10 mg (N=20)
全体	20 (116) 100.0%	20 (96) 100.0%	20 (100) 100.0%	20 (116) 100.0%
胃腸障害	16 (35) 80.0%	15 (28) 75.0%	11 (18) 55.0%	13 (36) 65.0%
嘔吐	16 (35) 80.0%	15 (27) 75.0%	10 (17) 50.0%	7 (24) 35.0%
皮膚及び皮下組織障害	19 (29) 95.0%	18 (27) 90.0%	20 (32) 100.0%	18 (29) 90.0%
多汗症	9 (11) 45.0%	3 (5) 15.0%	12 (14) 60.0%	9 (9) 45.0%
そう痒症	16 (18) 80.0%	18 (21) 90.0%	17 (18) 85.0%	18 (20) 90.0%
一般・全身障害及び投与部位の状態	19 (27) 95.0%	14 (16) 70.0%	15 (16) 75.0%	17 (20) 85.0%
熱感	19 (21) 95.0%	14 (14) 70.0%	15 (15) 75.0%	17 (18) 85.0%
神経系障害	8 (12) 40.0%	9 (12) 45.0%	13 (17) 65.0%	10 (13) 50.0%
浮動性めまい	3 (4) 15.0%	3 (3) 15.0%	7 (7) 35.0%	---
頭痛	2 (3) 10.0%	6 (6) 30.0%	6 (7) 30.0%	6 (7) 30.0%
傾眠	4 (4) 20.0%	3 (3) 15.0%	2 (2) 10.0%	2 (2) 10.0%
血管障害	10 (10) 50.0%	6 (8) 30.0%	10 (10) 50.0%	10 (10) 50.0%
潮紅	10 (10) 50.0%	5 (7) 25.0%	10 (10) 50.0%	10 (10) 50.0%

本表では，AE を発現した被験者数（件数）及び発現率を示した．有害事象名は MedDRA (Version 14.0) を用いた．悪心は本表から除外した．

[出典：添付資料 5.3.5.4-01，Table 12-2]

表 2.7.6.22-12 第 1 相 OINE 単回投与試験で認められた naldemedine の副作用

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	プラセボ (N=20)	Naldemedine 0.1 mg (N=20)	Naldemedine 1 mg (N=20)	Naldemedine 10 mg (N=20)
Naldemedine の副作用 発現例数 (件数) 発現率	2 (4) 10.0%	6 (6) 30.0%	8 (10) 80.0%	10 (14) 50.0%
神経系障害	2 (3) 10.0%	5 (5) 25.0%	6 (6) 30.0%	5 (6) 25.0%
浮動性めまい	1 (1) 5.0%	---	---	---
頭痛	1 (2) 5.0%	5 (5) 25.0%	6 (6) 30.0%	5 (6) 25.0%
胃腸障害	---	1 (1) 5.0%	1 (1) 5.0%	6 (7) 30.0%
腹痛	---	---	---	1 (1) 5.0%
上腹部痛	---	---	---	2 (2) 10.0%
下痢	---	---	---	3 (3) 15.0%
口内乾燥	---	1 (1) 5.0%	1 (1) 5.0%	1 (1) 5.0%
腎及び尿路障害	1 (1) 5.0%	---	3 (3) 15.0%	1 (1) 5.0%
排尿躊躇	1 (1) 5.0%	---	2 (2) 10.0%	---
尿閉	---	---	1 (1) 5.0%	1 (1) 5.0%

本表では，副作用を発現した被験者数 (件数) 及び発現率を示した．有害事象名は MedDRA (Version 14.0) を用いた．悪心は本表から除外した．

[出典：添付資料 5.3.5.4-01，Table 14.3.1.5.1]

(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．

2.7.6.22.3 結論

主要評価項目である悪心スコアの最悪値がベースラインから 30%以上減少した被験者の割合は，naldemedine 1 mg 及び 10 mg 群では，プラセボに対して統計的有意差が認められた (1 mg 群，10 mg 群共に P = 0.0264，ITT 集団)．悪心スコアの最悪値が 30%以上減少した被験者の割合は 0.1 mg 群より高用量 (1 mg 群と 10 mg 群) で高かったが，1 mg 群と 10 mg 群では同じであった．

0.1～10 mg の範囲で，naldemedine は速やかに吸収され (T_{max} 0.97～1.5 時間)，$t_{1/2,z}$ は投与量に依存せず一定であった (幾何平均値は 6～7 時間)．0.1～10 mg の範囲で AUC_{0-t}，AUC_{0-inf} 及び C_{max} は用量に比例して増大した．Nor-naldemedine の濃度は naldemedine に比べて低く，C_{max} は naldemedine の約 7%～13%，AUC は約 13%～18%であった．また，naldemedine の投与量の増加はモルヒネの薬物動態に影響を与えないと考えられた．

死亡及び重篤有害事象，有害事象による中止は認められなかった．有害事象はプラセボ群及び naldemedine 3 用量群共に 100%の被験者で認められたが，高度の有害事象は認められず，多く認められた有害事象 (嘔吐，多汗症，そう痒症，熱感及び潮紅) は MSO_4 により誘発された有害事象であると考えられた．