

再審査報告書

令和 8 年 7 月 9 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	スインプロイク錠 0.2 mg
有 効 成 分 名	ナルデメジントシル酸塩
申 請 者 名	塩野義製薬株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	オピオイド誘発性便秘症
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人にはナルデメジンとして1回0.2 mgを1日1回経口投与する。
承 認 年 月 日	平成 29 年 3 月 30 日
再 審 査 期 間	8 年
承 認 条 件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備 考	

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたことから、当該承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

スインプロイク錠 0.2 mg（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。再審査期間中の令和 4 年 9 月に、重要な潜在的リスクの「オピオイド離脱症候群」が重要な特定されたリスクに移行された。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
- 使用成績調査（がん患者を対象とした調査） - 特定使用成績調査（非がん性慢性疼痛患者を対象とした長期投与に関する調査）	- 使用成績調査（がん患者を対象とした調査） - 特定使用成績調査（非がん性慢性疼痛患者を対象とした長期投与に関する調査）	該当なし

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査、及び表 4 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

使用成績調査（がん患者を対象とした調査）	
目的	オピオイド誘発性便秘症を有するがん患者に対する本剤の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報を収集するとともに、本剤の重要な特定されたリスクである下痢が発現あるいは重篤化しやすい患者背景の探索を行う。
安全性検討事項	下痢、オピオイド離脱症候群、オピオイドの鎮痛作用の減弱
有効性に関する検討事項	使用実態下における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤の使用経験のないオピオイド誘発性便秘症を有するがん患者
実施期間	平成 30 年 1 月～令和 2 年 10 月
目標症例数	1,200 例
観察期間	本剤の投与開始から 12 週間 (投与期間が 12 週間未満の場合、投与終了日まで)
実施施設数	209 施設
収集症例数	1,184 例
安全性解析対象症例数	1,177 例
有効性解析対象症例数	953 例
備考	

表 4 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（非がん性慢性疼痛患者を対象とした長期投与に関する調査）	
目的	オピオイド誘発性便秘症を有する非がん性慢性疼痛患者に対する本剤の長期使用時を含む使用実態下における安全性及び有効性に関する情報を収集するとともに、本剤の重要な特定されたリスクである下痢が発現あるいは重篤化しやすい患者背景の探索を行う。
安全性検討事項	下痢、オピオイド離脱症候群、オピオイドの鎮痛作用の減弱
有効性に関する検討事項	使用実態下における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤の使用経験のないオピオイド誘発性便秘症を有する非がん性慢性疼痛患者
実施期間	平成 30 年 1 月～令和 4 年 3 月
目標症例数	350 例
観察期間	本剤の投与開始から 52 週間 (投与期間が 52 週間未満の場合、投与終了日まで)
実施施設数	74 施設
収集症例数	351 例
安全性解析対象症例数	348 例
有効性解析対象症例数	303 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 安全性検討事項

使用成績調査（がん患者を対象とした調査）

使用成績調査における副作用発現割合は 11.3%（133/1,177 例）であり、主な副作用（基本語で 5 例以上）は下痢 9.1%（107/1,177 例）、腹痛 0.7%（8/1,177 例）であった。重篤な副作用は、譫妄（2 件）、下痢（2 件）、及び肺炎、脱水、高カリウム血症、嘔吐、大腸出血がそれぞれ 1 件であった。がん患者を対象とした承認時までの臨床試験¹⁾における副作用発現割合は 29.9%（67/224 例）であり、本使用成績調査における副作用発現割合は承認時までと比較して高くなく、また発現した副作用の種類に大きな違いはなかった。使用成績調査における副作用の発現時期については、本剤投与開始後 1 週間未満に約半数の副作用が発現し、12 週以降に発現した副作用は下痢（非重篤）の 1 例であり、本剤の長期使用による安全性の懸念は認められなかった。

使用成績調査における副作用発現割合に影響を与える要因²⁾について検討した結果、「合併症（がんを除く）」及び「先行便秘薬（便秘予防薬を含む）」の項目において副作用発現割合に統計学的な有意差が認められたが、特段の対応が必要となる問題はなかった。なお、副作用発現割合に関する併用便秘薬の影響については、併用「有」の症例では 12.1%（115/950 例）、併用「無」の症例では 7.9%（18/227 例）であり、副作用発現割合に統計学的な有意差は認められなかった。

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副

¹⁾ 国内第Ⅱ相用量設定試験（試験番号：1108V9222）、国内第Ⅲ相検証試験（試験番号：1331V9236）、及び国内第Ⅲ相継続投与試験（試験番号：1332V9237）の併合解析

²⁾ 検討された患者背景因子及び治療因子等：年齢、体重、性別、肝機能障害の有無、腎機能障害の有無、合併症（がんを除く）の有無、本剤投与開始前 2 週間以内のオピオイドの曝露量（モルヒネ換算量）、先行便秘薬（便秘予防薬を含む）の有無、併用便秘薬の有無等

作用等について、使用成績調査における発現状況は表 5 のとおりであった。

表 5 使用成績調査における副作用発現状況

安全性解析対象症例数	1,177	
安全性検討事項※1	重篤	非重篤
	発現症例数（発現割合%）	発現症例数（発現割合%）
重要な特定されたリスク	－	－
下痢※2	2（0.2）	105（8.9）
オピオイド離脱症候群※3	0（0）	0（0）
重要な潜在的リスク	－	－
オピオイドの鎮痛作用の減弱※4	0（0）	1（0.1）
消化管穿孔※5	0（0）	0（0）
心血管系事象※6	0（0）	0（0）

MedDRA/J version（23.0）

※1 使用成績調査の実施計画書に記載されていない安全性検討事項（消化管穿孔、心血管系事象）についても、本表に記載した。
下記リスクの定義において、MedDRA の標準検索式を SMQ、基本語を PT とする。

※2：PT：下痢

※3：SMQ：薬剤離脱（広域）に包含される PT

※4：オピオイドの鎮痛作用の減弱：調査票において「オピオイドの鎮痛作用の減弱の有無」欄が「有」であった事象

※5：SMQ：消化管の穿孔（狭域）に包含される PT

※6：SMQ：心筋梗塞（広域）、中枢神経系出血および脳血管性損傷に伴う状態（広域）、出血性中枢神経系血管障害（広域）、
虚血性中枢神経系血管障害（広域）に包含される PT

本剤の重要な特定されたリスクである「下痢」について、使用成績調査における発現割合は承認時の臨床試験¹⁾における下痢の発現割合 21.9%（49/224 例、うち重篤な下痢の発現割合 0.9%（2/224 例））と比べて高くなかった。また、本剤の重要な潜在的リスクである「オピオイドの鎮痛作用の減弱」に該当する症例（非重篤）を使用成績調査において 1 例認めたが、原疾患であるがん疼痛の悪化の可能性が考えられた。その他の本剤に設定された安全性検討事項に該当する副作用は使用成績調査では認められなかった。

特定使用成績調査（非がん性慢性疼痛患者を対象とした長期投与に関する調査）

特定使用成績調査における副作用発現割合は 6.0%（21/348 例）であり、主な副作用（基本語で 5 例以上）は下痢 4.0%（14/348 例）、腹痛 1.7%（6/348 例）であった。重篤な副作用の発現はなかった。非がん性慢性疼痛患者を対象とした承認時までの臨床試験³⁾における副作用発現割合は 32.1%（17/53 例）であり、特定使用成績調査における副作用発現割合は承認時までと比較して高くなく、また発現した副作用の種類に大きな違いはなかった。特定使用成績調査における副作用の発現時期については、本剤投与開始後 1 週間未満に約半数の副作用が発現し、12 週以降に発現した副作用は下痢（非重篤）の 2 例であり、本剤の長期使用による安全性の懸念は認められなかった。

特定使用成績調査における副作用発現割合に影響を与える要因⁴⁾について検討した結果、「消化管疾患の合併」の項目において副作用発現割合に統計学的な有意差が認められたが、特段の対応

³⁾ 国内第Ⅲ相長期投与試験（試験番号：1336V9238）、及び国内第Ⅲ相オキシコドン併用長期投与試験（試験番号：1339V9239）の併合解析

⁴⁾ 検討された患者背景因子及び治療因子等：年齢、体重、性別、肝機能障害の有無、腎機能障害の有無、消化管疾患の合併の有無、併用便秘薬の有無等

が必要となる問題はなかった。なお、副作用の発現割合に関する併用便秘薬の影響については、併用「有」の症例では6.2%（9/146例）、併用「無」の症例では5.9%（12/202例）であり、副作用発現割合に統計学的な有意差は認められなかった。

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用等について、特定使用成績調査における発現状況は、表6のとおりであった。

表6 特定使用成績調査における副作用発現状況

安全性解析対象症例数	348	
安全性検討事項※1	重篤	非重篤
	発現症例数（発現割合%）	発現症例数（発現割合%）
重要な特定されたリスク	—	—
下痢※2	0（0）	14（4.0）
オピオイド離脱症候群※3	0（0）	0（0）
重要な潜在的リスク	—	—
オピオイドの鎮痛作用の減弱※4	0（0）	0（0）
消化管穿孔※5	0（0）	0（0）
心血管系事象※6	0（0）	0（0）

MedDRA/J version（24.1）

※1 特定使用成績調査の実施計画書に記載されていない安全性検討事項（消化管穿孔、心血管系事象）についても、本表に記載した。

リスクの定義を下記に示す。

※2：PT：下痢

※3：SMQ：薬剤離脱（広域）に包含されるPT

※4：オピオイドの鎮痛作用の減弱：調査票において「オピオイドの鎮痛作用の減弱の有無」欄が「有」であった事象

※5：SMQ：消化管の穿孔（狭域）に包含されるPT

※6：SMQ：心筋梗塞（広域）、中枢神経系出血および脳血管性損傷に伴う状態（広域）、出血性中枢神経系血管障害（広域）、虚血性中枢神経系血管障害（広域）に包含されるPTのうち、重篤性が重篤のもの

本剤の重要な特定されたリスクである「下痢」について、承認時の臨床試験³⁾における下痢の発現割合18.9%（10/53例、非重篤のみ）と比べて、特定使用成績調査における下痢の発現割合は高くなかった。その他の本剤に設定された安全性検討事項に関連する副作用の発現は特定使用成績調査では認められなかった⁵⁾。

以上の使用成績調査及び特定使用成績調査の結果から、本剤の安全性については、現時点で新たな懸念事項はなく、特段の対応は不要と判断した。

4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は236例354件（重篤72例126件、非重篤171例228件）、予測できる重篤な副作用は55例86件であった。「使用上の注意」から予測できない副作用のうち主な副作用（基本語別で総数の件数が5件以上）は表7のとおりであった。なお、感染症報告はなかった。

再審査期間中の副作用の集積状況等を踏まえ、以下の添付文書の改訂を行った。

- ・「重大な副作用」の項の「重度の下痢」について、脱水症状に関する注意喚起の追記（令和2年

⁵⁾ 特定使用成績調査において、心血管事象に関連する非重篤な副作用として、血中クレアチンホスホキナーゼ増加の1例が認められた。

7月)

- ・「その他の副作用」の項に「オピオイド離脱症候群」の追記（令和4年9月）

それ以外の副作用に関しては、原疾患や合併症などの患者要因の影響が考えられる症例の報告、情報不足により評価が困難な症例の報告等であり、本剤との関連性が明確な症例の報告が蓄積している副作用は認められていないことから、更なる注意喚起は不要と判断し、「使用上の注意」への追記等を行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表7 「使用上の注意」から予測できない主な副作用（基本語別）

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	236	354	72	126	171	228
血液およびリンパ系障害	7	7	7	7	0	0
貧血	5	5	5	5	0	0
代謝および栄養障害	8	8	4	4	4	4
高カリウム血症	5	5	4	4	1	1
精神障害	15	18	9	12	6	6
譫妄	6	6	6	6	0	0
神経系障害	28	32	7	8	21	24
浮動性めまい	7	7	0	0	7	7
胃腸障害	83	96	29	31	55	65
腹部膨満	12	12	0	0	12	12
便秘	17	17	2	2	15	15
皮膚および皮下組織障害	48	49	5	5	43	44
薬疹	10	10	0	0	10	10
発疹	18	18	1	1	17	17
一般・全身障害および投与部位の状態	38	45	9	10	31	35
鎮痛効果不十分	6	6	0	0	6	6
疼痛	6	6	1	1	5	5

MedDRA/J version (27.1)

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 使用成績調査（がん患者を対象とした調査）

使用成績調査では、有効性評価項目として本剤投与後12週時点までの排便回数の改善割合及び排便状況（便の硬さ、いきみ、残便感）の改善割合について検討を行った。

観察時期別の排便回数及び排便状況の改善割合は表8及び表9のとおりであった。がん患者を対象とした承認時の臨床試験（国内第Ⅲ相継続投与試験（試験番号：1332V9237））とは有効性の評価方法等が異なるため厳密な比較は困難であるが、使用成績調査においても承認時の臨床試験と同様に、本剤投与開始後の早期から効果が発現し、12週後まで効果が持続することが確認された。

有効性に影響を与える要因⁹⁾に関して、排便回数の改善割合については「年齢（40歳未満）」及

⁹⁾ 有効性の要因解析について検討した要因項目は、使用成績調査における副作用発現割合に関して検討された要因項目と同一である。

び「本剤投与開始前 2 週間以内のオピオイドの曝露量（モルヒネ換算量）」、排便状況の改善割合については「年齢（40 歳未満）」の項目において統計学的な有意差が認められたが、特段の対応が必要な問題は認められなかった。なお、併用便秘薬の有無に関しては、排便回数及び排便状況の改善割合のいずれにおいても改善割合に統計学的な有意差は認められなかった。

表 8 観察時期別の排便回数の改善割合

観察時期	評価 症例数	排便回数の改善度（症例数）			改善割合（%）※ [95%信頼区間]
		改善	不変	悪化	
2 週後	856	642	200	14	75.0 [72.0, 77.9]
4 週後	597	461	122	14	77.2 [73.6, 80.5]
8 週後	424	323	80	21	76.2 [71.8, 80.2]
12 週後	274	228	39	7	83.2 [78.3, 87.4]

※ 各観察時期の評価症例における「改善」症例の割合

表 9 観察時期別の排便状況の改善割合

観察時期	評価 症例数	排便状況の改善度（症例数）					改善割合（%）※ [95%信頼区間]
		改善	やや 改善	不変	やや 悪化	悪化	
2 週後	856	347	338	154	11	6	80.0 [77.2, 82.7]
4 週後	597	266	227	89	11	4	82.6 [79.3, 85.5]
8 週後	424	187	159	56	14	8	81.6 [77.6, 85.2]
12 週後	274	152	89	27	2	4	88.0 [83.5, 91.6]

※ 各観察時期の評価症例における「改善」又は「やや改善」症例の割合

5.2 特定使用成績調査（非がん性慢性疼痛患者を対象とした長期投与に関する調査）

特定使用成績調査では有効性評価項目として、本剤投与後 52 週時点までの排便回数の改善割合及び排便状況（便の硬さ、いきみ、残便感）の改善割合について検討を行った。

観察時期別の排便回数及び排便状況の改善割合は表 10 及び表 11 のとおりであった。非がん性慢性疼痛患者を対象とした承認時の臨床試験³⁾とは有効性の評価方法等が異なるため厳密な比較は困難であるが、特定使用成績調査においても承認時の臨床試験と同様に、本剤投与開始後の早期から効果が発現し、52 週後まで効果が持続することが確認された。

有効性に影響を与える要因⁷⁾に関して、排便回数の改善割合については「消化管疾患の合併の有無」の項目において統計学的な有意差が認められたが、特段の対応が必要な問題は認められなかった。また、排便状況の改善割合については統計学的な有意差が認められた項目はなかった。なお、併用便秘薬の有無に関しては、排便回数及び排便状況の改善割合のいずれにおいても改善割合に統計学的な有意差は認められなかった。

以上の使用成績調査及び特定使用成績調査の結果から、使用実態下における本剤の有効性に関して、特段の問題は認められないと判断した。

⁷⁾ 有効性の要因解析について検討した要因項目は、特定使用成績調査における副作用発現割合に関して検討された要因項目と同一である。

表 10 観察時期別の排便回数改善割合

観察時期	評価 症例数	排便回数の改善度（症例数）			改善割合（%）※ [95%信頼区間]
		改善	不変	悪化	
2 週後	202	149	53	0	73.8 [67.1, 79.7]
4 週後	194	153	39	2	78.9 [72.4, 84.4]
8 週後	183	139	42	2	76.0 [69.1, 82.0]
12 週後	158	131	26	1	82.9 [76.1, 88.4]
24 週後	133	112	21	0	84.2 [76.9, 90.0]
36 週後	114	97	14	3	85.1 [77.2, 91.1]
52 週後	89	81	8	0	91.0 [83.1, 96.0]

※ 各観察時点の評価症例における「改善」症例の割合

表 11 観察時期別の排便状況改善割合

観察時期	評価 症例数	排便状況の改善度（症例数）					改善割合（%）※ [95%信頼区間]
		改善	やや 改善	不変	やや 悪化	悪化	
2 週後	202	99	62	40	1	0	79.7 [73.5, 85.0]
4 週後	194	100	66	26	1	1	85.6 [79.8, 90.2]
8 週後	183	94	56	29	4	0	82.0 [75.6, 87.3]
12 週後	158	89	52	13	3	1	89.2 [83.3, 93.6]
24 週後	133	78	43	11	1	0	91.0 [84.8, 95.3]
36 週後	114	73	32	7	2	0	92.1 [85.5, 96.3]
52 週後	89	66	18	4	1	0	94.4 [87.4, 98.2]

※ 各観察時期の評価症例における「改善」又は「やや改善」症例の割合

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は 1 件、研究報告は 5 件であり、その概要は表 12 のとおりであった。情報入手時点で添付文書改訂の可否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 12 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	①本剤の製品概要において、消化管穿孔に関する情報及び注意喚起の追加等の推奨（EMA）に関する報告（令和元年 10 月）
研究報告	①オピオイド誘発性便秘症に対して初めて本剤を投与された 70 例を対象とした、下痢のリスク因子に関する研究（令和 3 年 5 月） ②入院中に本剤の投与を開始した 20 歳以上の患者を対象とした、下痢発現のリスク因子に関する研究（令和 3 年 7 月） ③本剤の投与を開始した入院患者 242 例を対象とした、本剤による下痢のリスク因子の解析に関する研究（令和 3 年 9 月） ④本剤の投与を開始した 18 歳以上の入院患者 85 名を対象とした、下痢の発現状況とオピオイド投与期間についての解析に関する研究（令和 5 年 2 月） ⑤オピオイドスイッチング時に本剤を新たに投与した入院患者 50 名を対象とした、本剤導入後の下痢及び有害事象の発現状況に関する研究（令和 6 年 6 月）
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、本剤の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたことから、当該承認条件は満たされたものと判断した。

以上