

貯 法：室温保存
有効期間：3年

経口末梢性μオピオイド受容体拮抗薬

ナルデメジントシル酸塩錠

処方箋医薬品^{注)}**スインプロイク[®]錠 0.2mg**
Symproic[®] Tablets承認番号 22900AMX00513000
販売開始 2017年6月 シオノギ製薬

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること


2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

3. 組成・性状**3.1 組成**

販売名	スインプロイク錠 0.2mg
有効成分	1錠中 ナルデメジントシル酸塩 0.2604mg (ナルデメジンとして 0.2mg に相当)
添加剤	D-マンニトール、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、黄色三酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	スインプロイク錠 0.2mg
性状・剤形	黄色の円形のフィルムコーティング錠である。
外形	
大きさ	直径 約 6.5mm 厚さ 約 3.5mm
質量	約 0.12g
識別コード	③ 222 : 0.2

4. 効能・効果

オピオイド誘発性便秘症

6. 用法・用量

通常、成人にはナルデメジンとして1回0.2mgを1日1回経口投与する。

7. 用法・用量に関連する注意

オピオイドの投与を中止する場合は本剤の投与も中止すること。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 海外で類薬の投与により、消化管穿孔を来し死亡に至ったとの報告がある。激しい又は持続する腹痛等、消化管穿孔が疑われる症状が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[9.1.1 参照]
- 8.2 オピオイド離脱症候群（一般的には、投与後数分あるいは数日以内に起こる次の症状の複合的な発現：不安、悪心、嘔吐、筋肉痛、流涙、鼻漏、散瞳、立毛、発汗、下痢、あくび、発熱、不眠）を起こすおそれがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。[9.1.2、13.1 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意**9.1 合併症・既往歴等のある患者**

- 9.1.1 消化管壁の脆弱性が認められる又は疑われる疾患を有する患者
消化管潰瘍、憩室疾患、浸潤性消化管がん、がんの腹膜転移、ク

ローン病などの患者では、消化管穿孔の危険性が高まるおそれがある。[8.1 参照]

- 9.1.2 血液脳関門が機能していない又は機能不全が疑われる患者
脳腫瘍（転移性を含む）などの患者では、オピオイド離脱症候群又はオピオイドの鎮痛作用の減弱を起こすおそれがある。[8.2 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物試験において、ウサギで流産及び早産、胎児体重の低値、ラットで分娩中の母動物の死亡、出生率及び出生児生存率の低下、並びに発育遅延が報告されている。また、ラットで胎児への移行が認められているが、いずれの動物種でも催奇形性は認められていない。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ラットで乳汁中への移行が報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用**10.2 併用注意（併用に注意すること）**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール、フルコナゾール等 [16.7.4、16.7.5 参照]	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがある。	CYP3A4 を介する本剤の代謝が阻害される。
CYP3A 誘導剤 リファンピシン等 [16.7.3 参照]	本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある。	CYP3A4 を介する本剤の代謝が促進される。
P-糖蛋白阻害剤 シクロスポリン等 [16.7.2 参照]	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがある。また、血液脳関門への影響により、本剤の脳内濃度が上昇するおそれがある。	P-糖蛋白を介する本剤の輸送が阻害される。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用**11.1.1 重度の下痢（0.7%）**

脱水症状まで至ることがあるため、異常が認められた場合には補液等の適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

種類／頻度	5%以上	1～5%未満	1%未満
消化器	下痢 (21.3%)	腹痛、嘔吐、悪心、食欲減退	
その他		ALT 増加、AST 増加	倦怠感

13. 過量投与

13.1 症状

海外臨床試験 (0.01~3mg 単回投与) において、1mg を投与した場合に、重度の悪心、胃痙攣を含むオピオイド離脱症候群が認められている。[8.2 参照]

13.2 処置

特異的な解毒剤はない。本剤は血液透析により除去されない。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男女に、0.2mg を空腹時 (15 例) 又は食後 (高脂肪食) (18 例) に単回経口投与したときのナルデメジンの薬物動態パラメータを表 16-1 に、平均血漿中濃度推移を図 16-1 に示す。空腹時投与と比べ食後投与で Cmax は 35%減少したが、AUC はほぼ同様の値であった。Tmax は空腹時の 0.75 時間から 2.50 時間に遅延した。食事摂取による吸収の遅延が示唆されたが、吸収量への影響は認められなかった²⁾ (外国人データ)。

表 16-1 健康成人における単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	食事条件	例数	Cmax ^{※1} (ng/mL)	Tmax ^{※2} (hr)	AUC _{0-inf} ^{※1} (ng・hr/mL)	T _{1/2,z} ^{※1} (hr)
0.2	空腹時投与	15	3.07 (18.7%)	0.75 (0.50, 2.00)	23.79 ^{※3} (17.1%)	10.9 ^{※3} (14.3%)
0.2	食後投与	18	2.01 (19.0%)	2.50 (0.75, 5.02)	23.13 (14.0%)	10.9 (17.9%)

※1: 幾何平均値 (%変動係数)
 ※2: 中央値 (最小値、最大値)
 ※3: 14 例

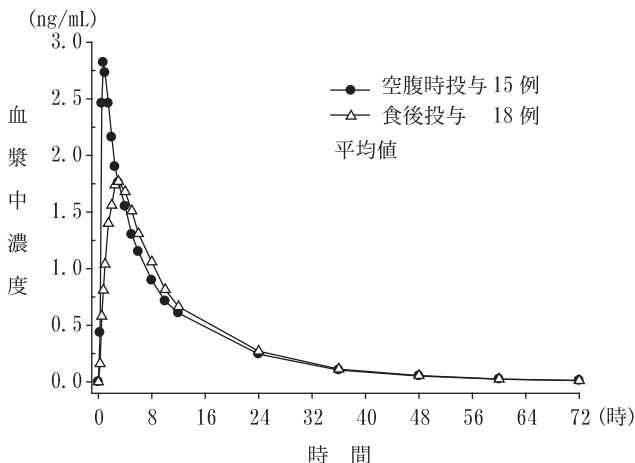


図 16-1 ナルデメジンの平均血漿中濃度推移

16.1.2 反復投与

(健康成人)

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

(がん患者)

オピオイド誘発性便秘症 (OIC) を有するがん患者に 0.2mg を 1 日 1 回 14 日間経口投与したときの投与 1 日目の薬物動態パラメータを表 16-2 に示す⁴⁾。

表 16-2 OIC を有する日本人がん患者における投与 1 日目の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例数	Cmax ^{※1} (ng/mL)	Tmax ^{※2} (hr)	AUC _{0-inf} ^{※1} (ng・hr/mL)	T _{1/2,z} ^{※1} (hr)
0.2	16	2.02 (31.4%)	2.00 (0.96, 11.50)	23.79 ^{※3} (19.7%)	9.53 ^{※4} (19.7%)

※1: 幾何平均値 (%変動係数)
 ※2: 中央値 (最小値、最大値)
 ※3: 8 例
 ※4: 13 例

(非がん患者)

OIC を有する非がん慢性疼痛患者に 0.2mg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したときの投与 1 日目及び 28 日目の薬物動態パラメータを表 16-3 に示す^{5)、6)} (外国人データ)。

表 16-3 OIC を有する外国人非がん患者における反復経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	日数	例数	Cmax ^{※1} (ng/mL)	Tmax ^{※2} (hr)	AUC _{0-τ} ^{※1} (ng・hr/mL)	T _{1/2,z} ^{※1} (hr)
0.2	1	9	1.89 (48.2%)	1.03 (0.97, 4.02)	15.95 ^{※3} (42.6%)	8.47 ^{※4} (35.9%)
	28	4	2.00 (22.7%)	1.00 (1.00, 1.03)	16.94 (46.6%)	7.11 (28.7%)

※1: 幾何平均値 (%変動係数)
 ※2: 中央値 (最小値、最大値)
 ※3: 8 例
 ※4: 7 例

16.3 分布

0.02~2 μg/mL の濃度範囲で、ヒト血清蛋白結合率は 93.2~94.2%⁷⁾、ヒト血球移行率は 13.9~15.5%⁸⁾ であった (*in vitro* 試験)。

16.4 代謝

- 16.4.1 健康成人男性 12 例に 2mg^注 を単回経口投与したときの血漿中代謝物を検索した結果、血漿中の主要な成分は未変化体であり、nor-ナルデメジン及びナルデメジン 3-G の全身曝露量は、それぞれ未変化体の 9~13%及び 1~2%であった⁹⁾ (外国人データ)。
- 16.4.2 ナルデメジンは主に CYP3A4 によって nor-ナルデメジンに代謝され、一部の代謝に UGT1A3 が寄与し、UGT1A3 によりナルデメジン 3-G へと代謝されると推定された¹⁰⁾ (*in vitro* 試験)。

16.5 排泄

放射能で標識した [carbonyl-¹⁴C]-ナルデメジン及び [oxadiazole-¹⁴C]-ナルデメジン 2mg^注 をそれぞれ健康成人男性 6 例に空腹時単回経口投与したとき、[oxadiazole-¹⁴C]-ナルデメジン投与では投与された放射能の 57.3%及び 34.8%がそれぞれ尿及び糞中に排泄され、[carbonyl-¹⁴C]-ナルデメジン投与では投与された放射能の 20.4%及び 64.3%がそれぞれ尿及び糞中に排泄された。投与量の約 20%が尿中に未変化体として排泄された⁹⁾ (外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害者

健康成人、軽度~重度腎機能障害患者、血液透析を要する末期腎機能不全 (ESRD) 患者各 6~8 例に 0.2mg を単回経口投与したとき、健康成人と比較し、軽度、中等度、重度の腎機能障害患者及び ESRD 患者で AUC_{0-inf} の比がそれぞれ 1.08、1.06、1.38、0.83 倍であった。ナルデメジンは血液透析により除去されなかった¹¹⁾ (外国人データ)。

16.6.2 肝機能障害者

健康成人、軽度 (Child-Pugh 分類 A)、中等度 (Child-Pugh 分類 B) の肝機能障害患者各 8 例に 0.2mg を単回経口投与したとき、健康成人と比べ軽度及び中等度の肝機能障害患者で AUC_{0-inf} の比がそれぞれ 0.83 及び 1.05 倍であった¹²⁾ (外国人データ)。

16.6.3 高齢者

母集団薬物動態解析で、OIC を有するがん患者の高齢患者 (65~

85歳) 47例と非高齢患者(37~64歳) 50例を比較した結果、年齢は本剤の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

また、OICを有する非がん性慢性疼痛患者の高齢患者(65~79歳) 58例と非高齢患者(19~64歳) 387例を比較した結果、年齢は本剤の薬物動態に影響を及ぼさなかった¹³⁾(外国人データ)。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ナルデメジンはP-糖蛋白トランスポーターの基質である¹⁴⁾(*in vitro*試験)。

16.7.2 健康成人男性14例にナルデメジン0.4mg^注単独、あるいはシクロスポリン600mgとの併用で、空腹時単回経口投与した。P-糖蛋白の阻害剤シクロスポリンとの併用により、ナルデメジンのAUCは1.8倍に増大し、Cmaxは1.4倍であった¹⁵⁾(外国人データ)。^[10.2参照]

16.7.3 健康成人男女14例にナルデメジン0.2mgを単回経口投与したのち、リファンピシン600mgを1日1回17日間反復経口投与し、リファンピシン投与15日目にナルデメジン0.2mgを併用投与した。強力なCYP3A誘導剤リファンピシンとの併用で、ナルデメジンのCmaxは38%、AUCは83%低下した¹⁶⁾(外国人データ)。^[10.2参照]

16.7.4 健康成人男女14例にナルデメジン0.2mgを単回経口投与したのち、イトラコナゾールを7日間反復経口投与(1日目に200mgを1日2回投与、その後200mgを1日1回6日間投与)し、イトラコナゾール投与5日目にナルデメジン0.2mgを併用投与した。強力なCYP3A阻害剤及びP-糖蛋白の阻害剤イトラコナゾールとの併用で、ナルデメジンのAUCは2.9倍に増大し、Cmaxは1.1倍であった¹⁷⁾。^[10.2参照]

16.7.5 健康成人男女14例にナルデメジン0.2mgを単回経口投与したのち、フルコナゾールを7日間反復経口投与(1日目に400mgを1日1回投与、その後200mgを1日1回6日間投与)し、フルコナゾール投与5日目にナルデメジン0.2mgを併用投与した。中程度のCYP3A阻害剤フルコナゾールとの併用で、ナルデメジンのAUCは1.9倍に増大し、Cmaxは1.4倍であった¹⁷⁾。^[10.2参照]

注) 本剤の承認された用法・用量は、ナルデメジンとして1回0.2mgの1日1回経口投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

(がん患者でのオピオイド誘発性便秘症)

17.1.1 国内第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験

本剤又はプラセボ投与開始日前14日間のオピオイド投与量が安定し、かつその間の自発排便回数が5回以下であるOICを有するがん患者に、本剤0.2mg又はプラセボを2週間投与した。主要評価指標である自発排便レスポンス率は表17-1のとおりであり、本剤のプラセボに対する優越性が示された。

表 17-1 自発排便レスポンス率

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

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

※2: Clopper-Pearson法

※3: カイ二乗検定

*: 有意差あり(p<0.05)

副作用発現頻度は21.6%(21/97例)であった。主な副作用は下痢17.5%(17/97例)、腹痛2.1%(2/97例)、嘔吐2.1%(2/97例)であった^{18)、19)}。

17.1.2 国内第Ⅲ相継続投与試験

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

副作用発現頻度は15.3%(20/131例)であった。主な副作用は下痢9.2%(12/131例)であった²⁰⁾。

(非がん性慢性疼痛患者でのオピオイド誘発性便秘症)

17.1.3 国内第Ⅲ相長期投与試験

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

副作用発現頻度は32.1%(17/53例)であった。主な副作用は下痢18.9%(10/53例)、腹痛5.7%(3/53例)であった²¹⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ナルデメジンは末梢性 μ オピオイド受容体拮抗薬(peripherally-acting mu-opioid receptor antagonist: PAMORA)で、消化管に存在する μ オピオイド受容体に結合し、オピオイドの末梢性作用に拮抗することによりOICを改善する^{22)、23)}。

18.2 薬理作用

18.2.1 オピオイド受容体に対する結合親和性

受容体結合実験において、選択的なヒト組換え μ 、 δ 及び κ オピオイド受容体結合親和性を示した²⁴⁾(*in vitro*試験)。

18.2.2 オピオイド受容体に対する機能活性

ヒト組換え μ 、 δ 及び κ オピオイド受容体に対し、アンタゴニスト活性を示し、アゴニスト活性を示さなかった²⁴⁾(*in vitro*試験)。

18.2.3 便秘に対する作用

単回経口投与により、ラットでモルヒネ及びオキシコドン皮下投与により誘発される小腸輸送能阻害作用及びヒマシ油誘発下痢モデルにおけるモルヒネにより誘発される便秘に対する改善が0.03mg/kg以上で認められた²⁵⁾。

18.2.4 モルヒネ誘発鎮痛作用に対する影響

ラットに皮下投与したモルヒネの鎮痛作用に対し、単回経口投与で3mg/kgまで有意な影響を及ぼさなかった²⁶⁾。

18.2.5 オピオイド離脱症状

モルヒネ依存ラットへの単回経口投与で1mg/kgの用量まで中枢性のオピオイド離脱症状は認められなかった²⁷⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: ナルデメジントシル酸塩

(Naldemedine Tosilate) (JAN)

化学名: (5R)-17-(Cyclopropylmethyl)-6,7-didehydro-4,5-epoxy-3,6,14-trihydroxy-N-[2-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)propan-2-yl]morphinan-7-carboxamide mono(4-methylbenzenesulfonate)

分子式: C₃₂H₃₄N₄O₆ · C₇H₈O₃S

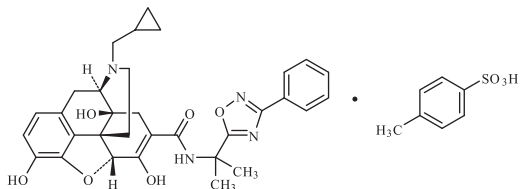
分子量: 742.84

性状: 白色〜微褐色の粉末である。

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

スインプロロイク錠 (4)

化学構造式：



融点：明確な融点は示さない。

分配係数：1.02 [1-オクタノール/水]

20. 取扱い上の注意

遮光して保存すること。

21. 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。

22. 包装

14錠 [14錠 (PTP) ×1]

50錠 [10錠 (PTP) ×5]

23. 主要文献

[文献請求番号]

- 社内資料:生殖発生毒性試験 (2017/3/30 承認、申請資料概要 2.6.6.6) [201700044]
- 社内資料:商用製剤と治験用製剤との BA/FE 試験 (2017/3/30 承認、申請資料概要 2.7.6.2) [201700053]
- 社内資料:健康成人を対象とした反復投与試験 (2017/3/30 承認、申請資料概要 2.7.6.4) [201700052]
- 社内資料:がん患者を対象とした日韓後期第Ⅱ相用量設定試験 (2017/3/30 承認、申請資料概要 2.7.6.12) [201700054]
- 社内資料:非がん性慢性疼痛患者を対象とした海外後期第Ⅱ相用量設定試験 (2017/3/30 承認、申請資料概要 2.7.6.18) [201700055]
- Webster LR. et al. :Pain Med. 2017;18:2350-2360 [202000096]
- 社内資料:*In vitro* 蛋白結合 (2017/3/30 承認、申請資料概要 2.6.4.4) [201700031]
- 社内資料:血球移行性 (2017/3/30 承認、申請資料概要 2.6.4.4) [201700032]
- 社内資料:海外マスバランス試験 (2017/3/30 承認、申請資料概要 2.7.6.5) [201700061]
- 社内資料:*In vitro* 代謝試験 (2017/3/30 承認、申請資料概要 2.6.4.5) [201700034]
- 社内資料:腎機能障害患者での薬物動態試験 (2017/3/30 承認、申請資料概要 2.7.6.6) [201700059]
- 社内資料:肝機能障害患者での薬物動態試験 (2017/3/30 承認、申請資料概要 2.7.6.7) [201700060]
- 社内資料:母集団薬物動態解析 (2017/3/30 承認、申請資料概要 2.7.2.3) [201700068]
- 社内資料:*In vitro* 薬物相互作用試験 (2017/3/30 承認、申請資料概要 2.6.4.7) [201700035]
- 社内資料:シクロスポリンとの薬物相互作用試験 (2017/3/30 承認、申請資料概要 2.7.6.8) [201700063]
- 社内資料:リファンピシンの薬物相互作用試験 (2017/3/30 承認、申請資料概要 2.7.6.9) [201700065]
- 社内資料:イトラコナゾール又はフルコナゾールとの薬物相互作用試験 (2017/3/30 承認、申請資料概要 2.7.6.10) [201700066]
- 社内資料:がん患者を対象とした国内第Ⅲ相検証試験 (2017/3/30 承認、申請資料概要 2.7.6.13、2.7.4.7) [201700047]
- Katakami N. et al. :J Clin Oncol. 2017;35:3859-3866 [201700421]
- 社内資料:がん患者を対象とした国内第Ⅲ相継続投与試験 (2017/3/30 承認、申請資料概要 2.7.6.14、2.7.4.7)

[201700048]

- 社内資料:非がん性慢性疼痛患者を対象とした国内第Ⅲ相オープンラベル試験の併合 (2017/3/30 承認、申請資料概要 2.7.3.3、2.7.4.7) [201700050]
- Kanemasa T. et al. :Neurogastroenterol Motil. 2019;31:e13563 [201900207]
- Watari R. et al. :Drug Metab Pharmacokinet. 2019;34:126-133 [202000097]
- 社内資料:ナルデメジンの効力を裏付ける *In vitro* 試験 (2017/3/30 承認、申請資料概要 2.6.2.2) [201700036]
- 社内資料:ラットにおける便秘改善作用 (2017/3/30 承認、申請資料概要 2.6.2.2) [201700037]
- 社内資料:ラットにおけるモルヒネ鎮痛に対する作用 (2017/3/30 承認、申請資料概要 2.6.2.3) [201700038]
- 社内資料:その他の毒性試験 (2017/3/30 承認、申請資料概要 2.6.6.8) [201700045]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター

〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号

電話 0120-956-734

FAX 06-6202-1541

<http://www.shionogi.co.jp/med/>

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

塩野義製薬株式会社

大阪市中央区道修町3丁目1番8号