

※2020年7月改訂（第3版，使用上の注意の項の自主改訂）
※2017年5月改訂

貯 法：遮光・気密容器・室温保存
使用期限：外箱等に表示

| |
|------------|
| 日本標準商品分類番号 |
| 872359 |

経口末梢性μオピオイド受容体拮抗薬

処方箋医薬品^{注1)}

スインプロイク錠 0.2 mg

ナルデメジントシル酸塩錠
Symproic®

シオノギ製薬

| | |
|------|---------------|
| 承認番号 | 22900AMX00513 |
| 薬価収載 | 2017年5月 |
| 販売開始 | 2017年6月 |
| 国際誕生 | 2017年3月 |

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】


1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
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。〕

【組成・性状】

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) |
| 添加物 | 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，黄色三二酸化鉄 |

2. 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 |  表面 裏面 側面 |
| 大きさ | 直径 約 6.5mm 厚さ 約 3.5mm |
| 重量 | 約 0.12g |
| 識別コード | ① 222 : 0.2 |

【効能・効果】

オピオイド誘発性便秘症

【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。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

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。

【使用上の注意】**

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (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（例：消化管潰瘍，憩室疾患，浸潤性消化管がん，がんの腹膜転移，クローン病）〔消化管穿孔の危険性が高まるおそれがある。（「重要な基本的注意」の項参照）〕
- (2) 脳腫瘍（転移性を含む）等の血液脳関門が機能していない又は機能不全が疑われる患者〔オピオイド離脱症候群（「重要な基本的注意」の項参照）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。〕

2. 重要な基本的注意

- (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。〔「慎重投与」の項参照〕

- (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。〔「慎重投与」及び「過量投与」の項参照〕

3. 相互作用

本剤は，主に肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。〔「薬物動態」の項参照〕

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 | 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。〔「薬物動態」の項参照〕 | 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 | 本剤の血中濃度が低下し，効果が減弱するおそれがある。〔「薬物動態」の項参照〕 | 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 | 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。 |

4. 副作用

オピオイド誘発性便秘症〔opioid-induced constipation (OIC)〕を有するがん患者を対象とした国内臨床試験において，安全性評価対象症例 224 例中，副作用（臨床検査値異常変動を含む）は 67 例（29.9％）に認められた。主なものは，下痢 49 例（21.9％），腹痛 5 例（2.2％）であった。

OIC を有する非がん性慢性疼痛患者を対象とした国内臨床試験において，安全性評価対象症例 53 例中，副作用（臨床検査値異常変動を含む）は 17 例（32％）に認められた。主なものは，下痢 10 例（19％），腹痛 3 例（6％）であった。

(1) 重大な副作用

重度の下痢（1％未満）：重度の下痢があらわれ，脱水症状まで至ることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には補液等の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

以下の副作用があらわれた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

| 種類／頻度 | 5％以上 | 1～5％未満 | 1％未満 |
|-------|------|-----------------------|------|
| 消化器 | 下痢 | 腹痛，嘔吐，悪心，食欲減退 | |
| その他 | | ALT（GPT）増加，AST（GOT）増加 | 倦怠感 |

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので，注意すること。

6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。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

注 1) 注意－医師等の処方箋により使用すること

- 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¹⁾。]
- (2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中への移行は不明だが、ラットで乳汁中への移行が報告されている。]
7. 小児等への投与
低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]
8. 過量投与
徴候、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。また、国内及び海外臨床試験において、0.4mg を1日1回2週間又は4週間投与した場合に、投与初期に胃腸症状の副作用発現頻度の増加が認められている。
処置：特異的な解毒剤は知られていない。過量投与に対する有効な処置に関する情報は得られていないが、上記の徴候、症状があらわれた場合は、モニタリングや患者の状態に応じて対症療法を行うこと。なお、本剤は血液透析により除去されない。
9. 適用上の注意
薬剤交付時：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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 健康成人

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1に、平均血漿中濃度推移を図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⁾。（外国人によるデータ）

表1 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 | n | 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 ^a (17.1%) | 10.9 ^a (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）

a：n=14

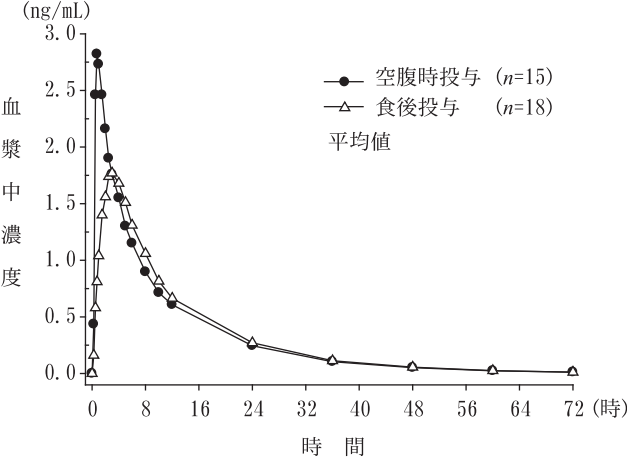


図1 ナルデメジンの平均血漿中濃度推移

2) 反復投与

健康成人男性各9例に3, 10, 30mg（すべて承認外用量）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⁾。

(2) がん患者

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2に示す⁴⁾。

表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) | n | 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 ^a (19.7%) | 9.53 ^b (19.7%) |

※1：幾何平均値（%変動係数）

※2：中央値（最小値，最大値）

a：n=8, b：n=13

(3) 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3に示す⁵⁾。（外国人によるデータ）

表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 | n | 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 ^a (42.6%) | 8.47 ^b (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）

a：n=8, b：n=7

2. 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⁶⁾。（外国人によるデータ）

3. 腎機能障害患者

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⁷⁾。（外国人によるデータ）

4. 肝機能障害患者

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, 1.05倍であった⁸⁾。（外国人によるデータ）

5. 分布

0.02～2μg/mLの濃度範囲で、ヒト血清蛋白結合率は93.2～94.2%⁹⁾、ヒト血球移行率は13.9～15.5%¹⁰⁾であった。

6. 代謝

- (1) 健康成人男性12例に2mg（承認外用量）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¹¹⁾。（外国人によるデータ）

- (2) *In vitro*試験の結果、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¹²⁾。

7. 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 (承認外用量)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¹¹⁾。(外国人によるデータ)

8. 薬物相互作用

- (1) *In vitro* 試験の結果、ナルデメジンは主に CYP3A4 によって代謝された¹²⁾。また、P-糖蛋白トランスポーターの基質であった¹³⁾。
- (2) 健康成人男性 14 例にナルデメジン 0.4mg (承認外用量) 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¹⁴⁾。(外国人によるデータ)
- (3) 健康成人男女 14 例にナルデメジン 0.2mg を単独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¹⁵⁾。(外国人によるデータ)
- (4) 健康成人男女 14 例にナルデメジン 0.2mg を単独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¹⁶⁾。
- (5) 健康成人男女 14 例にナルデメジン 0.2mg を単独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¹⁶⁾。

【臨床成績】

1. がん患者でのオピオイド誘発性便秘症

(1) 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ド率は表 4 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¹⁷⁾。

表 4 自発排便レスポンド率

| 投与群 | n | レスポンド率 ^{注1} | レスポンド率の 95%信頼区間 ^{注2} | | プラセボ群との対比較 | |
|-------|----|----------------------|-------------------------------|-------|--------------|-------------------|
| | | | 下限 | 上限 | 群間差 (標準誤差) | p 値 ^{注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% | | |

注 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
注 2：Clopper-Pearson 法
注 3：カイ二乗検定
p：有意確率，*：有意差あり (p<0.05)

(2) 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) レスポンド率は 18.5%、PAC-QOL (満足度) レスポンド率は 35.3% であった¹⁸⁾。

2. 非がん性慢性疼痛患者でのオピオイド誘発性便秘症

長期投与試験

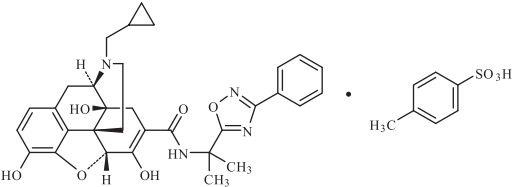
本剤投与開始日前 14 日間のオピオイド投与量が安定し、かつその間の自発排便回数が 5 回以下である OIC を有する非がん性慢性疼痛患者 53 例を対象に本剤 0.2mg を 48 週間投与した (2 試験の併合)。有効性評価項目未観測 1 例を除く計 52 例における、投与 2 週間での自発排便レスポンド率は 82.7% であった¹⁹⁾。

【薬効薬理】

- 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²⁰⁾。
- 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²⁰⁾。
- 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²¹⁾。
- 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²²⁾。
- 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²³⁾。

【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 (JAN)
Naldemedine Tosilate
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
化学構造式：



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。
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]

【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。

【包装】*

スインプロイク錠 0.2mg：PTP14 錠 (14 錠 ×1),
PTP50 錠 (10 錠 ×5)

【主要文献】

〔文献請求番号〕

- 1) 社内資料 (生殖発生毒性試験) [201700044]
- 2) 社内資料 (商用製剤と治験用製剤との BA/FE 試験)
[201700053]
- 3) 社内資料 (健康成人を対象とした反復投与試験) [201700052]
- 4) 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)
[201700054]
- 5) 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) [201700055]
- 6) 社内資料 (母集団薬物動態解析) [201700068]
- 7) 社内資料 (腎機能障害患者での薬物動態試験) [201700059]
- 8) 社内資料 (肝機能障害患者での薬物動態試験) [201700060]
- 9) 社内資料 (*In vitro* 蛋白結合) [201700031]
- 10) 社内資料 (血球移行性) [201700032]
- 11) 社内資料 (海外マスバランス試験) [201700061]
- 12) 社内資料 (*In vitro* 代謝試験) [201700034]
- 13) 社内資料 (*In vitro* 薬物相互作用試験) [201700035]
- 14) 社内資料 (シクロスポリンとの薬物相互作用試験)
[201700063]
- 15) 社内資料 (リファンピシンとの薬物相互作用試験)
[201700065]
- 16) 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) [201700066]
- 17) 社内資料 (がん患者を対象とした国内第Ⅲ相検証試験)
[201700047]
- 18) 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)
[201700048]
- 19) 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
ブンラベル試験の併合) [201700050]
- 20) 社内資料 (ナルデメジンの効力を裏付ける *In vitro* 試験)
[201700036]
- 21) 社内資料 (ラットにおける便秘改善作用) [201700037]
- 22) 社内資料 (ラットにおけるモルヒネ鎮痛に対する作用)
[201700038]
- 23) 社内資料 (その他の毒性試験) [201700045]

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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/>

製造販売元

塩野義製薬株式会社

〒 541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号