

2017 年度 薬物治療塾 D コース後期 第 1 回勉強会要旨

開始日時 : 2018 年 5 月 27 日(日) 13:10~16:20

場所 : タワーホール船堀

対象 : ナルデメジントシル酸塩 (スインプロイク錠)

主な検討資料: 医薬品インタビューフォーム(スインプロイク錠 0.2mg 2017 年 6 月改訂(第 3 版))、審査報告書(2017 年 3 月 30 日)、申請資料概要

論文名: Randomized Phase III and Extension Studies of Naldemedine in Patients With Opioid-Induced Constipation and Cancer. J Clin Oncol. 2017, 35, 3859-3866.

## PK 特徴づけシート

医薬品名: スインプロイク錠 0.2mg

参照資料: ①IF 2017 年 6 月改訂(第 3 版) ②審査報告書 2017 年 3 月 30 日 ③申請資料概要

### 【PK パラメータ】

- ・ 健常人を対象として実臨床での投与量を投与したデータ、もしくはそれに準じたデータを基本とする
- ・ 体重は 60kg、体表面積は 1.6 m<sup>2</sup>を標準的値として、/kg、/m<sup>2</sup>のパラメータ値は絶対値にして考察を進める

パラメータ	値	情報源
F	該当なし	IV 試験なし
Ae (%)	該当なし	該当試験なし
CLtot(mL/min)	該当なし	IV 試験なし
Vd(L)	該当なし	IV 試験なし
fuB	0.06	①p67 ナルデメジンのヒト血清蛋白結合率は、0.02~2 µg/mL の濃度範囲で 93.2~94.2%であり 濃度依存性は認められなかった(in vitro) 中間値をとって、93.7%
B/P	0.59	②p22 ヒト血液に本薬の[ <sup>14</sup> C]標識体 0.02、0.2 及び 2 µg/mL を添加したときの血球移行率(各濃度の平均値)は 13.5~16.3%であり、検討した濃度範囲で濃度依存性は認められなかった。 中間値にして $A_{bc}/A_{bl}=14.9\%$ , $A_{bl}/A_p=1/0.851=1.18$ , $H_t=0.5$ のとき $B/P = (A_{bl}/A_p) \cdot (1 - H_t) = 0.59$

### 【特徴付け】

パラメータ*	計算値**	基準	分類
Ae	iv データがないため特徴付けできない		不明
Vd	iv データがないため特徴付けできない		不明
EH	iv データがないため特徴付けできない		不明
ER	iv データがないため特徴付けできない		不明
fuB	0.06	<0.2	binding sensitive

\* : B/P、もしくは B/P=0.5 で補正を行った場合は各パラメータに「'」をつけて記載

\*\* : 各パラメータの計算は信頼性の最も高い値が算出できる方法で検討を行う。

注) 分類の基準については目安であり、明確にパラメータを分類するものではない。

【蓄積率】

③ P30 申請資料概要 2.7.2 臨床薬理試験(選択理由:0.2mg の投与量あり)

2.7.2.2.2 国内後期第Ⅱ相がん患者対象用量設定試験 (V9222)

表 2.7.2.2-10 OIC を有するがん患者でのナルデメジン初回投与時の薬物動態パラメータ

dose (mg/day)	N	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> <sup>a</sup> (hr)	AUC <sub>0-last</sub> (ng·hr/mL)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>1/2,z</sub> (hr)
0.1	10	1.32 (34.0)	1.93 (1.00, 7.92)	12.04 <sup>b</sup> (21.1)	12.29 <sup>c</sup> (28.8)	8.96 <sup>d</sup> (37.0)
		2.02 (31.4)	2.00 (0.96, 11.50)	21.59 <sup>e</sup> (29.1)	23.79 <sup>d</sup> (19.7)	9.53 <sup>f</sup> (19.7)
0.2	16	4.80 (36.9)	1.92 (0.92, 7.64)	45.09 <sup>g</sup> (27.8)	42.20 <sup>c</sup> (26.4)	10.1 <sup>h</sup> (19.9)

幾何平均値 (%幾何変動係数)

a T<sub>max</sub>: 中央値 (最小値, 最大値).

b n=9. c n=4. d n=8. e n=15. f n=13. g n=11. h n=10.

[出典: 添付資料 5.3.5.1-01, Table 11-30]

投与間隔 τ=24h

T<sub>1/2</sub> の値を使用して算出 投与量 0.2mg/日: T<sub>1/2</sub>=9.53hr

τ=n·T<sub>1/2</sub> より n=2.5

蓄積係数=1/{1-(1/2)<sup>n</sup>

・上記の結果と、実データとの比較について検討を行う

① P61 国内第Ⅰ相反復投与試験

健康成人男性各 9 例を対象にナルデメジン 3~30 mg を空腹時に 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した結果, ナルデメジンの血漿中濃度は 2 日以内に定常状態に達した。投与 1 日目の C<sub>max</sub> に対する投与 10 日目の C<sub>max</sub> より算出した蓄積比(RC<sub>max</sub>)は 0.963 ~ 1.299, 投与 1 日目での台形法により算出した投与間隔 τにおける AUC(AUC<sub>0-τ</sub>)に対する投与 10 日目の AUC<sub>0-τ</sub> の蓄積比(RAUC)は 0.994 ~ 1.186 であり, わずかに蓄積した。

→国内第Ⅱ相試験がん患者の測定値から算出した値とほぼ一致。

参考:

②P31 非がん慢性疼痛患者を対象とした海外第Ⅱ相試験

表 27 OIC を有する外国人非がん慢性疼痛患者における未変化体の血漿中薬物動態パラメータ

	本薬 投与量	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h) <sup>a)</sup>	AUC <sub>0-τ</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
1 日目	0.1 mg	9	0.99 (41.1)	1.00 (0.97, 2.27)	8.49 (24.5) <sup>b)</sup>	8.38 (19.9) <sup>b)</sup>
	0.2 mg	9	1.89 (48.2)	1.03 (0.97, 4.02)	15.95 (42.6) <sup>c)</sup>	8.47 (35.9) <sup>d)</sup>
	0.4 mg	10	3.67 (41.3)	1.03 (0.95, 4.00)	30.58 (26.9) <sup>d)</sup>	8.04 (14.4) <sup>e)</sup>
28 日目	0.1 mg	4	1.15 (25.8)	1.03 (1.00, 1.97)	9.68 (33.7) <sup>e)</sup>	8.64 (16.4) <sup>e)</sup>
	0.2 mg	4	2.00 (22.7)	1.00 (1.00, 1.03)	16.94 (46.6)	7.11 (28.7)
	0.4 mg	4	4.03 (32.3)	1.00 (1.00, 1.08)	31.72 (11.4) <sup>f)</sup>	10.8 (31.5) <sup>f)</sup>

幾何平均値 (%幾何変動係数)

a) 中央値 (最小値, 最大値), b) n=6, c) n=8, d) n=7, e) n=5, f) n=3

投与量 0.2mg: AUC<sub>0-τ</sub>(day28) / AUC<sub>0-τ</sub>(day1) =16.94/15.95=1.06

→蓄積比の傾向は同じ。

【定常状態到達時間】

定常状態到達時間=(4~5) × T<sub>1/2</sub> = (4~5) \* 9.53=38.12~47.65h

・上記結果と、実データとの比較について検討を行う

2 日目以内に定常に到達すると考えられることから、上記の反復投与試験結果と一致する。

## 文献評価シート

論文名 : Randomized Phase III and Extension Studies of Naldemedine in Patients With Opioid-Induced Constipation and Cancer. J Clin Oncol. 2017, 35, 3859-3866.

(臨床試験の結果に影響を与えるかの有無に基づき総合評価を判定してください。)

N、NA となった項目が潜在的な研究の限界点である

項目	総合評価	記載場所・評価理由など
<b>Introduction</b>		
<p>1. 研究目的の記載があるか。</p> <p>研究の背景に筆者の先入観が入っていないか。 引用された文献の質や、引用元の論文の主旨と引用内容に整合性はあるかなども確認</p> <p>Here, we report, to our knowledge, results of the first placebo-controlled, 2-week, phase III clinical trial (COMPOSE-4) to evaluate the efficacy and safety of naldemedine for the treatment of OIC specifically in patients with cancer. We also report the safety results from the open-label, 12-week extension study (COMPOSE-5).</p>	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>Introduction P2 最終行</p> <p>癌患者でのオピオイド誘発性便秘症に対する Naldemedine の有効性と安全性を検証するところがあるが、現状では下剤に対応しているところもあり、本薬を使用する具体的な対象患者が明確でない。</p>
<p><b>Introduction の限界点</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 既存の緩下剤を使用している患者が対象であり、単独使用での効果のみをみた試験ではないことに注意が必要である。</li> <li>・ 試験は日本人を対象としているが、目的には OIC の海外と国内の治療の違い等の記載はなく、何を目的として対象患者を設定しているかが明確ではない。</li> <li>・ 試験期間を 2W としたことに対する経緯について記載があってもよかつたのではないか？</li> </ul>		

Method	総合評価	記載場所・評価理由など
<p>2. 試験デザインの記載があるか。割り付け比を含む。</p> <p>(例) ランダム化、オープンダブルブラインド、ダブルダミーパラレル、クロスオーバー、要因、漸増、固定用量プラセボ対照、実薬対照 (active-controlled)、無処置対照、多施設</p> <p>COMPOSE-4 was a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, phase III trial</p> <p>Because of ethical and technical considerations of conducting long-term, placebo-controlled, double-blind studies in patients with cancer, we also conducted an open-label, single-arm, 12-week extension study (COMPOSE-5).</p> <p>In COMPOSE-4, eligible patients were randomly assigned on a 1:1 basis (without stratification factors) to receive naldemedine or placebo for 2 weeks.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>Study Design and Procedures 3 行目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ COMPOSE-5 は open-label のため、結果の解釈に注意</li> <li>・ 割り付けは層別化を行っていないとの記載あり</li> <li>◆ Protocol P28 にランダム化は最小化法を使用しているとの記載あり (本文 p2 左下から 10 行目にも記載あり)</li> </ul>
<p>3. 参加者の適格基準について、組み入れ基準 (inclusion criteria) や除外基準 (exclusion criteria) の記載があるか。</p> <p>除外基準は適切か、又その除外は結果に影響がないものか。</p> <p>組み入れ基準 Eligible patients for COMPOSE-4 had an Eastern Cooperative Oncology Group performance status ≤ 2, any cancer type that did not directly affect GI function, and a cancer condition expected to remain stable for the extent of the study. Patients were on a stable daily dose of opioids for ≥ 2 weeks before screening and had OIC. The diagnostic criteria for OIC were five or fewer spontaneous bowel movements (SBMs; a bowel movement not induced by rescue laxatives) and experience with straining, incomplete evacuation, and/or hard stools in 25% or more of all BMs during the 2 weeks before random assignment.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>Patients</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 消化器に障害を生じる癌は除外されている点に注意</li> <li>大腸小腸以外にも肝癌等の消化器癌も除外されている可能性がある</li> <li>スクリーニング期間中の摘便歴、試験期間中の摘便の見込まれる場合・人工肛門・心疾患等の除外基準に注意 (Protocol の除外基準参照)</li> </ul>

<p>除外基準 To ensure that target patients had some functional BMs and were not at an increased risk of bowel perforations, patients who did not have a BM for <math>\geq 7</math> consecutive days were excluded from COMPOSE-4.</p>		
<p>4. 再現可能となるような詳細な各群の介入（治療やプロトコル）についての記載があるか。</p> <p>用法、用量、剤型、プラセボ薬、コンプライアンス確認、併用薬、食事との関係、生活状況などを述べているか、期間は効果をみるうえで適切か、wash-out 期間は適切か、データの収集及び測定方法について述べているか</p> <p>測定法：(例) 部位、時間、回数、値、使用器具、測定者の質の均一か データ収集：(例)前向き試験・・・データ収集のタイミング、比較群間で均一か</p> <p>In COMPOSE-4, eligible patients were randomly assigned on a 1:1 basis (without stratification factors) to receive naldemedine or placebo for 2 weeks.</p>	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>Study Design and Procedures 2 段落目 生活状況、併用薬、来院頻度などに記載が乏しい</p> <p>本文中にはデータの測定方法や評価期間の具体的な記載がない</p> <p>◆Protocol に Time and Events Schedule あり 制限薬の記載はあるが併用薬はなし</p>
<p>5. 事前に特定され明確に定義された主要（副次的）評価項目（primary endpoint、secondary endpoints）について記載があるか</p> <p>評価項目は試験目的を達成するために適切と考えられるか。</p> <p>The primary end point of COMPOSE-4 was the <u>proportion</u> of SBM responders during the 2-week treatment period.</p> <p>The secondary efficacy end points assessed in COMPOSE-4 included the change from baseline in the frequency of SBMs/week, SBMs with a feeling of complete evacuation (CSBMs)/week, and SBMs without straining/ week.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>Study Assessments</p> <p>・主要評価項目を Proportion としているが、比率ではなく回数を示したほうが臨床的にわかりやすいかとの意見あり</p>
<p>6. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。</p> <p>The diagnostic criteria for OIC were five or fewer spontaneous bowel movements (SBMs; a bowel movement not induced by rescue laxatives) and experience with straining, incomplete evacuation, and/or hard stools in 25% or more of all BMs during the 2weeks before random assignment</p> <p>An SBM responder was defined as a patients with three or more SBMs/week who had an increase of one or more SBM/week from baseline.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>OIC の定義に関する記載あり</p> <p>◆審査報告書 P44 に 「便秘の改善の判断について、開発時点では OIC の診断基準は確立していなかったため、Rome III の機能性便秘の診断基準を参考に「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」に該当する患者を SBM レスポンダーと定義した」との記載あり</p>
<p>7. 試験開始後のアウトカムの変更がある場合、変更内容と理由の記載があるか。</p>	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	
<p>8. どのように目標症例数が決められたかの記載があるか。</p> <p><math>\alpha</math>、検出力、事前に設定した差などの必要な数値、両側（片側）検定についての記載を含む。</p> <p>A sample size of 190 patients was planned for COMPOSE-4 on the basis of calculations that indicated a requirement of 94 patients per treatment group to detect a 23.5% difference in the primary end point between groups with a power of <math>\geq 90\%</math> and a two-sided significance level of .05 with the x2 test.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>Statistical Analysis</p>
<p>9. 事前に設定した差について、その根拠の記載があるか、またそれは臨床的に意味があるものか。</p> <p>統計上判定される有意な差が臨床上的の意味のある差と一致するようにプロトコルが組み立てられていることが望ましい。</p>	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>論文には記載なし。</p> <p>●ProtocolP51 9.2 Determination of Sample Size 詳細に記載あり</p>

		→Phase II B (日本・韓国)における placebo との差は40.1%で、95%IC の下限が23.5%であったことから23.5%を臨床的に意味のある差とした。  ・上記、Phase II では SBM レスポンダー率は副次評価項目として用いている点に注意。 ・変化量に比べて、レスポンダー率のほうが差は出やすい点に注意が必要であるが、ベースの SBM が週 1 回であるため、少しでも SBM の回数が増えることは意義があると考えられるとの意見もあり
10. 中間解析が行われた場合、中止基準についての記載があるか。	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	
11. ブラインドについての記載があるか (患者、介入者、アウトカム評価者、データ解析者)。ブラインドの方法を含む。  All investigators and patients were blinded to the treatment allocation, and the study drugs were indistinguishable in appearance, labeling, and packaging. The person responsible for random assignment and treatment allocation stored the randomization codes in a sealed envelope, which were revealed only after all data from case report forms were locked.	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Study Design and Procedures 2 段落目 6 行目  データ解析者の具体的な記載はない
12. 主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の記載があるか。適切な方法が選択されているか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Statistical Analysis
13. 資金提供者と他の支援者 (薬剤の供給者など) の記載があるか。資金提供者の役割の記載を含む。  資金提供元と利害関係のない研究者が試験をデザインし、データ解析も利害関係のない者が行うことが望ましい。  Funded by Shionogi & Co Ltd, Osaka, Japan.	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P8 Support
Method の限界点 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 食事の内容等, 生活習慣に関連する制限の記載はない(食事内容や運動習慣が影響する可能性もある)</li> <li>・ 排便回数には非薬剤性の要因も関連があるため評価時に注意する必要がある。</li> <li>・ 主要評価項目におけるプラセボとの差を 23.5%としている理由について, 第 II 相試験の結果に基づいて設定されているが, 臨床的意義に関する記載はない。また, SBM の変化量ではなく SBM レスポンダー率を用いているため, 差は出やすいと考えられるが, 患者背景として SBM が週 1 回の患者が多いため, 今回の試験で SBM レスポンダー率を主要評価項目としている点は許容できるとの意見あり。</li> <li>・ 2 週間で評価を行っているが, 有効性の評価として期間が短い可能性がある (オピオイドの用量固定で限界があるためと考えられる)</li> </ul>		

<b>Results</b>		
14. 各群について、ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記載があるか。フローチャートの図示を含む	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Fig1
15. 各群について、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者 (脱落者) や追跡不能者が理由とともに記載されているか。その人数は結果に影響をあたえるものではないか。  転居など治療とは無関係のもの、副作用による途中辞退など有効性や安全性評価に影響のあるものとの区別。途中で試験を脱落した被験者の数、質などが比較群間で同じか、最終的に最初に割り付けられたバランスが維持されているかの確認。長期治療の場合は 15%未満、短期治療は 10%未満が許容範囲	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Fig1

<p>16. 参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付の記載があるか。</p> <p>Between November 21, 2013, and March6, 2015, 290 patients were assessed for eligibility</p> <p>Between December 7, 2013, and December 26, 2014, 131 patients who completed COMPOSE-4 chose to enter COMPOSE-5 and received open-label naldemedine (Fig 1).</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Patients 1 行目
<p>17. 試験が終了した日付、または中止した場合にはその日付と理由の記載があるか。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	
<p>18. 各群のベースラインにおける人口統計学(demographic)の記載があるか。臨床的特徴を示す表を含む。</p> <p>研究対象集団、及び、その結果はその疾患を代表しているか。各群は均質か。差異がある場合結果に影響を与えるものでないか。</p>	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Table1
<p>19. 有効性・安全性の各解析における解析集団（分母となる数）の記載があるか。</p> <p>ITT、FAS、PPS など適切な解析集団が選択されているか。</p> <p>Efficacy analyses were performed on the FAS (all randomly assigned patients who had at least one dose of study drug and an evaluation of OIC at baseline and postdose).</p> <p>Safety analyses were conducted on the safety population (all patients who received at least one dose of the study drug).</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Statistical Analysis 8 行目
<p>20. 主要・副次エンドポイントのそれぞれについて、各群の結果と介入による効果-リスク比（ハザード比）が信頼区間とともに記載されているか。平均値（中央値）を記載する際、標準偏差（レンジ、四分位値）も記載しているか。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Fig2  それぞれの SBM レスポンダーの割合は SE を用いているが、その差は 95%信頼区間を用いており、棒グラフを用いることでわかりにくい印象がある
<p>21. 解析で得られる P 値が記載されているか。</p> <p>有意差あり、有意差なしが判定された P 値がどの程度であるか評価するため重要な情報。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Fig2
<p>22. 治療によって発生した可能性のある、各群の重要な有害作用の記載があるか。</p> <p>副作用、有害事象の定義と確認方法は適切か。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Table2  Fig4 においてオピオイドの退薬症状に関しても確認をしている
<p>Result の限界点</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>副作用による脱落は Naldemedine 群で 10%、プラセボ群で 1%である点には注意する必要がある。</li> <li>オピオイドの平均量はプラセボ群の方が 12mg 多く、SD もプラセボ群の方が大きいいため、結果に影響を与える可能性がある。</li> <li>オピオイド量をモルヒネ換算としているが、薬剤によって便秘の副作用リスクが異なるため、薬剤選択が結果に影響を与える可能性がある。</li> <li>併用薬の記載がないが、癌種からオピオイド以外の鎮痛補助薬（抗うつ薬等）、利尿薬、Ca 拮抗薬等の使用が考えられ、それらが結果に影響している可能性もある</li> <li>緩下剤の種類や使用頻度によっては結果に影響を及ぼす可能性がある。</li> <li>癌種は肺癌、乳癌などの消化管に影響の少ない領域が大部分であるため、本試験結果を消化管癌に外挿することは難しい（消化管障害などの副作用発現率が上昇する可能性がある）</li> <li>COMPOSE4 は 2 週間、COMPOSE5 でも 12 週間（最大 14 週間）であり、副作用の観察期間としては短い。心血管系への影響などについては本試験では評価はできない。有効性に関しては 2 週間の期間の結果で有意差が出ているものの、長期的な使用が必要となる薬剤であるため評価期間が短い可能性はある。</li> <li>ターミナル期の癌患者で消化管障害が長期に続くと QOL に影響する可能性があり、23.7%（COMPOSE-4）、43.5%（COMPOSE-5）の発現率は無視できないと考える。</li> </ul>		

<b>Discussion</b>		
<p>23. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか</p>	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	ベースライン時の排便回数が 1 回/W の患者層なので、回数は

<p>統計的な有意差あり（なし）の判定と共に、試験結果は事前に設定した差を確保しているか。得られた差に対する臨床的意義について考察されているか。</p>		<p>明らかに増加しているとの意見もあり</p>
<p>24. 試験結果の一般化について、外的妥当性や適用性の記載があるか。</p> <p>試験に組み込まれた集団の背景を考慮して、どのような集団に対して治療が適用可能かなど。</p>	<p><input type="checkbox"/>Y <input checked="" type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	
<p>25. 試験の限界について記載があるか。</p> <p>バイアスの可能性、試験精度の問題、解析上での問題、今回のデザインでは明確にできない内容の問題など</p> <p>Study limitations included a lack of ethnic diversity; representation of limited cancer types; and a relatively short, placebo-controlled, double-blind treatment period.</p> <p>Another limitation was that efficacy measures on the frequency of BMs were collected only during the 2-week blinded treatment period in COMPOSE-4 and not during the 12-week open-label treatment period in COMPOSE-5.</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>P6 右 6 行目～</p>
<p>26. 結論は目的と合致しているか。研究結果で得られたことから結論が導かれているか。</p> <p>今回の研究結果のみに基づいて導かれるべきで、他の試験結果を引用して結論を導くのは不適。</p>	<p><input type="checkbox"/>Y <input checked="" type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>試験結果を用いて結論付けているが、AEsにより10%の脱落例が生じ、有害事象がプラセボと20%近く差があることをwell toleratedと表現することに疑問が残る</p>
<p>Discussionの限界点</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>得られた結果（RRR36.8%）に対する具体的な考察は記載されていない（事前に設定した差23.5%は上回っているが）</li> <li>限界点として併用の緩下剤は調節可能であるため、naldemedineの臨床的意義について判断が難しい点が考えられる。</li> <li>本試験結果の外的妥当性、一般化に関する記載がない。</li> <li>2週間の観察期間で10%の脱落例のある薬剤を忍容性の良い薬剤とは言えないと考える。</li> <li>COMPOSE4とCOMPOSE5との比較では、後者で消化管障害の副作用発現率が上昇していることからRCTの観察期間による副作用評価の不十分さについては、もう少し言及すべきではないか。</li> </ul>		

Y：はい、N：いいえ、NA：Not Applicable 該当しない