

衛 研 発 第 2188 号

平 成 15 年 2 月 12 日

厚生労働省医薬局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を下記のとおり報告する。

記

[販 売 名]	オプソ内服液 5 mg、同 10 mg
[一 般 名]	塩酸モルヒネ
[申請者名]	大日本製薬株式会社
[申請年月日]	平成 14 年 2 月 22 日
[剤形・含量]	1 包 2.5 mL 又は 5 mL 中に、それぞれ塩酸モルヒネを 5 mg 又は 10 mg 含有する液剤
[申請区分]	医療用医薬品（6）新用量医薬品
[審査担当部]	審査第二部

審査結果

平成 15 年 2 月 12 日

[販 売 名] オブソ内服液 5 mg、同 10 mg
[一 般 名] 塩酸モルヒネ
[申請者名] 大日本製薬株式会社
[申請年月日] 平成 14 年 2 月 22 日
[審査結果]

提出された資料から中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛に対する本剤の有効性及び安全性が示されたと判断する。

有効性については、第 Ⅲ 相臨床試験等の成績から示されたと判断する。安全性については、既存のモルヒネ製剤と同様に十分に注意しながら使用する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目については、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。本件については、医薬品第一部会へ報告することが妥当と判断した。

[効能・効果] 中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛
[用法・用量] 通常、成人には塩酸モルヒネとして 1 日 30～120 mg を
1 日 6 回に分割し経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

審査報告（１）

平成 15 年 1 月 10 日作成

1. 品目の概要

[販 売 名]	オプソ内服液 5 mg、同 10 mg
[一 般 名]	塩酸モルヒネ
[申請者名]	大日本製薬株式会社
[申請年月日]	平成 14 年 2 月 22 日
[剤形・含量]	1 包 2.5 mL 又は 5 mL 中に、それぞれ塩酸モルヒネを 5 mg 又は 10 mg 含有する液剤
[申請時効能・効果]	激しい疼痛を伴う各種癌における鎮痛
[申請時用法・用量]	通常、成人には塩酸モルヒネとして 1 日 30～120 mg を、1 日 6 回に分割し経口投与する。 ただし、深夜の睡眠を妨げないように就寝前の投与は 2 回分を合わせて投与することもできる。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 また、臨時追加投与（レスキュー・ドーズ）として使用する場合、1 回量は定時投与中のモルヒネ経口製剤の 1 日用量の 1/6 量を目安に使用する。

2. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器審査センターにおける審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター（以下、審査センター）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は下記のようなものであった。

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤の有効成分は塩酸モルヒネで、がん疼痛治療を目的として、既に本邦では硫酸モルヒネ徐放錠、塩酸モルヒネ坐剤、塩酸モルヒネ注射液などが承認されている。

今般申請者は、固形製剤の服用が困難な患者にも対応できる塩酸モルヒネの速放性製剤として本剤（塩酸モルヒネ液剤）を開発し、製造承認申請を行った。

類薬としては硫酸モルヒネがあり、海外では硫酸モルヒネあるいは塩酸モルヒネの液剤が米国、欧州等で既に承認されている。

なお本申請は、新用量に係るものであり、二項（急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料）、ホ項（薬理作用に関する資料）に関する資料は新たに提出されていない。

ロ．物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

原薬である「塩酸モルヒネ」は日局に収載されており、規格及び試験方法に関する資料は省略されている。

製剤の規格として、性状、薄層クロマトグラフ法による確認試験、pH、内容物質量試験及び液体クロマトグラフ法による定量法が設定されている。内容物質量試験は内容物が入った状態での質量と除いた時の質量差により 10 包分の平均内容物質量を求めている。検討はしたが規格として設定しなかった試験方法は、実容量試験、類縁物質試験、微生物限度試験であった。

審査センターは、微生物限度試験を規格として設定しなかった妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は、実測で微生物が検出されなかったことに加え、製剤の気密性、高浸透圧、低 pH 及び保存剤の配合等の理由から、設定の必要はないと判断したことを説明した。

その回答に対して審査センターは、昭和 51 年 4 月 1 日薬発第 297 号「内服液剤及び X 線造影剤の菌数の限度及び試験法について」の通知に従い製剤の検査を行うのか申請者に照会した。

申請者は、今後社内の工程管理として実施するが、製造工程バリデーションにおいて必要性がないことが検証された場合には工程管理項目から削除する予定である旨を回答した。

審査センターは、製剤設計で を配合している理由を製剤の着色防止及び類縁物質生成抑制と説明している点について、具体的なデータを示して説明するよう求めた。

申請者は、 を配合することにより、吸光度の増加が抑制され着色防止効果が認められること及び光安定性試験で類縁物質の増加が抑制されたことを、それぞれデータを示して説明しその配合意義を述べた。

また審査センターは、同じく製剤設計において、製剤の pH を に調整したところ安定性が改善された旨を申請者は説明しているが、規格上限 (pH) でも安定性が担保できるのか説明を求めた。

申請者は、各 pH による類縁物質増加の試験を改めて実施したところ、結果について問題はなかったと回答した。しかし、 、 日間の苛酷条件下での pH における再現性が得られなかったことから、近似の pH での試験結果の再現性等の担保について再度申請者に照会した。申請者は試験条件を変更して再試験を行い pH では影響がない旨を確認したが、実測値や品質管理の点等から、より規格幅を厳しく設定する (pH ~) と回答した。

審査センターは以上について了承した。

八．安定性に関する資料

製剤の安定性については、長期保存試験、加速試験及び苛酷試験を行っている。規格外の項目では、類縁物質、保存剤の残存量、微生物限度等の試験を行った。長期保存試験では、ほとんどの試験で安定であったが、類縁物質でやや増加しているものがあり、また保存剤の含量も若干低下していたが、どちらも問題となるものではないと申請者は説明した。加速試験でも同様の傾向が見られた。苛酷試験では、温度、光に対して類縁物質の増加や主薬の含量低下等が見られた。

審査センターは、長期保存試験等で類縁物質が増加していることに関して、規格に設定する必要がないか照会したところ、必要と考え設定すると申請者は回答した。

また審査センターは、保存剤含量の低下について品質上問題とはならないか説明を求めたところ、試験の結果より低下しても十分効力を保つ量は3年後も担保できるため問題はないと申請者は回答した。

審査センターは以上について了承した。

へ．吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

本申請では、本剤をイヌに投与した場合の試験成績が新たに提出された。薬物動態の検討には本剤が用いられ、血漿中モルヒネ濃度は高速液体クロマトグラフ（HPLC）により測定された。

（１）非臨床薬物動態試験成績

イヌに本剤 10 mg を単回経口投与したとき、血漿中モルヒネの C_{max} 、 T_{max} 、 AUC_{0-} 及び $t_{1/2}$ は、それぞれ 13.0 ng/mL、0.54 hr、33.0 ng・hr/mL 及び 2.0 hr であり、モルヒネを静脈内投与した際の AUC_{0-} から算定された本剤のバイオアベイラビリティ（BA）は 14.3 %であった。これらのパラメータは塩酸モルヒネ錠あるいは塩酸モルヒネ水溶液を投与した場合と同様であった（添付資料へ-2）。

以上の成績のほか申請者は、公表文献を提示し、ラットにおいて、塩酸モルヒネ水溶液 5 mg/kg を単回経口投与した時、脳内モルヒネ濃度は血漿中モルヒネ濃度の約 1/3 であるが、 T_{max} は 1.0 hr、 $t_{1/2}$ は 2.3 hr と血漿中でのパラメータと同様であること（参考資料へ-1）、 $[^3H]$ -モルヒネ 10 mg/kg を皮下投与した時、腎臓、回腸、肝臓、肺、筋肉内に高い分布が認められ、回腸での放射能濃度は投与後 4 時間に最高値を示し、その後も高い値を示しモルヒネの腸肝循環が示唆されること（Mullis KB et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 208: 228-231, 1979）を説明した。

（２）臨床薬物動態試験成績

申請者は、イヌにおける薬物動態試験の結果から本剤と塩酸モルヒネ水溶液との薬物動態パラメータに差は認められなかったと考え、本剤のヒトにおける薬物動態試験

を実施する必要はないと判断し、既存資料及び公表文献から説明した。

1) 健康成人における検討

硫酸モルヒネ水溶液 25 mg を健康成人男性（外国人）に単回経口投与したとき、血漿中モルヒネの C_{max} 、 T_{max} 及び AUC_{0-48} は、それぞれ 16.1 ng/mL、0.88 hr 及び 90.7 ng・hr/mL であった（参考資料へ-2）。

その他申請者は、健康成人（外国人）において検討された公表文献を提示し、硫酸モルヒネ水溶液 10 mg を経口投与したとき、BA は 23.8 %、モルヒネ代謝物 M6G（morphine-6-glucuronide）と未変化体との血漿中 AUC_0 比（M6G/未変化体）は 10.9 倍であったこと（Hoskin PJ et al, *Br J Clin Pharmacol*, 27: 499-505, 1989）、硫酸モルヒネ水溶液 15 mg を 6 時間おきに 3 日間（60 mg/日）反復経口投与したときの C_{max} は 22.0 ng/mL、 T_{max} は 0.77 hr、 AUC_{0-12} は 71.8 ng・hr/mL であったこと（Savarese JJ et al, *Clin Pharmacokinet*, 11: 505-510, 1986）、硫酸モルヒネの分布容積は 4.0 L/kg（Osborne R et al, *Clin Pharmacol Ther*, 47: 12-19, 1990）、血漿蛋白結合率は約 35 %（主にアルブミンに結合）（Olsen GD et al, *Clin Pharmacol Ther*, 17: 31-35, 1975）、腎・肝不全患者では結合率が 19.6 ~ 31.9 % に低下すること（Olsen GD et al, *Clin Pharmacol Ther*, 17: 677-684, 1975）、経口投与時のモルヒネは消化管から吸収され、肝臓や消化管粘膜で速やかにグルクロン酸抱合されること（Brunk SF et al, *Clin Pharmacol Ther*, 16: 51-57, 1974）などを説明した。また、塩酸モルヒネ水溶液、硫酸モルヒネ水溶液、塩酸モルヒネ速放錠及び硫酸モルヒネ速放錠の間で C_{max} 、 T_{max} 等に差はないと報告されていること（Collins SL et al, *J Pain Symptom Manage*, 16: 388-402, 1988）についても併せて説明した。

2) 患者における検討

申請者は、癌患者（外国人）に塩酸モルヒネ水溶液 30 mg を単回経口投与したとき、血漿中モルヒネの C_{max} は 20.7 ng/mL、 T_{max} は 1.1 hr、AUC は 70.2 ng・hr/mL で、AUC の M6G/未変化体比は 6.3 倍であり、反復投与の場合も挙動は同様であったこと（Hasselström J et al, *Eur J Clin Pharmacol*, 40: 585-591, 1991）、塩酸モルヒネ水溶液を反復経口投与後の尿中モルヒネ及びグルクロン酸抱合体の総排泄率は 39 ~ 71.4 %（Säwe J et al, *Br J Clin Pharmacol*, 16: 85-93, 1983）あるいは 74.6 %（Somogyi AA et al, *Clin Pharmacokinet*, 24: 413-420, 1993）、モルヒネの約 1/3 が血漿蛋白と結合し（Reisine T et al, *Goodman Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*(10th ed)、McGraw Hill, NY pp569-619, 2001）、塩酸モルヒネ水溶液投与時の BA は 38.2 % で（Säwe J et al, *Clin Pharmacol Ther*, 30: 629-635, 1981）、投与量と血漿中濃度の間には線形性が認められたこと（Säwe J et al, *Br J Clin Pharmacol*, 16: 85-93, 1983、Säwe J et al, *Eur J Clin Pharmacol*, 24: 537-542, 1983）を説明した。

また申請者は、癌患者（日本人）に塩酸モルヒネ水溶液 60 mg/日で反復経口投与したとき、血漿中未変化体の Cmax は 19.5 ng/mL、Tmax は 0.5 hr、AUC₀₋₄ は 53.6 ng・hr/mL であり、M6G の Cmax は 85.2 ng/mL、Tmax は 1.1 hr、AUC₀₋₄ は 307.7 ng・hr/mL であり、24 時間の尿中排泄率は、モルヒネが 4.1 %、M6G が 6.5 %、M3G（morphine-3-glucuronide）が 27.6 % であり、尿中総排泄率は 38.2 %（20.2～78.8 %）であったことを説明した（平賀一陽他，*臨床薬理*，20: 639-647, 1989）。

審査センターは主に以下の点について検討した。

ヒトにおける薬物動態の検討は、本剤そのものではなく、塩酸モルヒネ水溶液あるいは硫酸モルヒネ水溶液等で検討されていることから、本剤の薬物動態をこれらの試験成績から説明できると考える根拠を説明するよう求めた。

申請者は、イヌにおいて、本剤を含む数種の塩酸モルヒネの水溶液あるいは錠剤を単回経口投与したとき、Cmax や AUC に差は認められなかったこと、ヒトにおいて本剤の薬物動態試験は実施していないが、癌患者 454 名、健康人 1692 名に、速放性の塩酸モルヒネあるいは硫酸モルヒネ製剤（水溶液、錠剤）を投与した時の薬物動態を比較検討したところ、補正した投与量に対する Cmax、Tmax に差は認められなかったと報告されていること（Collins SL et al, *J Pain Symptom Manage*, 16: 388-402, 1998）

塩酸モルヒネ及び硫酸モルヒネの溶解度は、いずれも高くほぼ同様であるため（pH2.0～5.5 で約 80～90 mg/mL）、消化管内で結晶析出の可能性は低く、塩の違いが吸収性に影響を及ぼすことはないと考えられることなどから、本剤は塩酸モルヒネ水溶性製剤であり、本剤をヒトに投与した場合の薬物動態は、既存の塩酸モルヒネ速放性製剤と同様であると考え旨を説明した。

審査センターは、外国人がん患者における薬物動態データを日本人がん患者へ外挿することの妥当性について説明を求めた。

申請者は、モルヒネの血漿中濃度は個体内及び個体間で線形性を示すと報告されていること（Säwe J et al, *Br J Clin Pharmacol*, 16: 85-93, 1983、木村嘉明他，*臨床薬理*，30: 305-306, 1999、Maccarrone C et al, *Drug Invest*, 7: 262-274, 1994、Säwe J et al, *Eur J Clin Pharmacol*, 24: 537-542, 1983、Säwe J et al, *Adv Pain Res Ther*, 8: 45-55, 1986、Thirlwell MP et al, *Cancer*, 63(suppl.1): 2275-2283, 1989）を説明した上で、提出した国内外の文献についてモルヒネ反復投与時の定常状態における AUC（平均値）を、1 日当りモルヒネ投与量 60 mg として換算し比較すると、外国人患者では 173～446 ng・hr/mL（Hasselström J et al, *Eur J Clin Pharmacol*, 40: 585-591, 1991、Thirlwell MP et al, *Cancer*, 63(suppl.1): 2275-2283, 1989、Säwe J et al, *Eur J Clin Pharmacol*, 24: 537-542, 1983）日本人患者では 322 ng・hr/mL（平賀一陽他，*臨床薬理*，20: 639-647, 1989）であり、日本人がん患者と外国人がん患者の間で差があるとは言えず、これらの報告ではいずれも変動係数が 26 % 以上と大きく、個体差によるものと考えられることを説明した。

審査センターは、以上について、イヌの検討は参考でありヒトでの薬物動態を評価するための根拠とはならないが、本剤はモルヒネの速放性経口製剤であり、本剤の薬物動態が、既存のモルヒネ速放性製剤の場合と大きく異なることはないと考え、申請者の回答を了承した。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

< 提出された臨床試験成績の概略 >

本剤のがん疼痛治療における有効性及び安全性を検討するため、新規例（強オピオイド以外の鎮痛薬により除痛困難な症例）、切替例（モルヒネ速放性製剤により3日間以上除痛を維持できた症例）、レスキュー・ドーズ例（MS コンチン錠[®]（硫酸モルヒネ）で除痛管理されていて、レスキューとしてモルヒネ速放性製剤を用いていた症例）を対象として、第 相非盲検非対照試験が実施された。

- 第 相非盲検非対照試験（添付資料ト-1：プロトコル番号 AN982-321-1） -

（1）新規例（強オピオイド以外の鎮痛薬により除痛困難な症例）を対象とした試験結果

用法・用量は、本剤 1 回 5 又は 10 mg を 1 日 6 回経口投与（なお、深夜投与を省くために就寝前に 2 回分を一度に投与することもできる）と設定され、痛みの程度に応じて増減可能と設定された。

総症例数 34 例全例が安全性解析対象であり、前治療薬が強オピオイドであった 1 例を除く 33 例が有効性解析対象（Full Analysis Set <FAS>）であった。なお、臨床検査値異常については、臨床検査実施日のずれが生じた 9 例を除く 25 例により解析された。

有効性評価項目の疼痛程度（0:痛みなし～3:非常に痛いまでの 4 段階評価）における改善率（投与前よりも改善した症例の割合）は 97.0 %（32/33 例）であり有意な改善が認められ（ $p<0.001$ Wilcoxon 1 標本検定）、3（非常に痛い）又は 2（かなり痛い）から 0（痛みなし）に変化した症例の割合は 21.2 %（7/33 例）であった。また、VAS（Visual Analogue Scale）での評価（平均値）は 66.3 mm（投与開始日） 24.2 mm（投与終了日）と有意に改善した（ $p<0.001$ 1 標本 t 検定）。

本剤の投与終了日の 1 日投与量は、30 mg が 63.6 %（21/33 例）、60 mg が 24.2 %（8/33 例）、90 mg が 12.1 %（4/33 例）であり、途中での減量例は 1 例（60 → 30 mg）、増量例は 11 例（30 → 60 mg: 7 例、30 → 90 mg: 4 例）であった。

有害事象は 88.2 %（30/34 例）で認められたが重篤な事象はなかった。因果関係が否定できない有害事象は 85.3 %（29/34 例）で認められ、主な事象は、便秘 20 例、嘔気 15 例、眠気 13 例、嘔吐 11 例などであった。

臨床検査値異常は 52.0 % (13/25 例) に認められ、このうち因果関係が否定できない事象は 16.0 % (4/25 例) であり、ALT(GPT)上昇 1 例、AST(GOT)、ALT(GPT)及び ALP 上昇 1 例、ALT(GPT)及び ALP 上昇 1 例、尿糖陽性 1 例であった。

以上から申請者は、本剤は初めてモルヒネ製剤を経口投与する患者において、用量調節に適しており、認められた副作用もほとんどがモルヒネ製剤として既知の事象であり、本剤の有効性及び安全性が示されたと考える旨を説明した。

(2) 切替例 (モルヒネ速放性製剤により 3 日間以上除痛を維持できた症例) を対象とした試験結果

用法・用量は、本剤投与開始前に使用していたモルヒネ速放性経口製剤と同じ用法・用量で本剤を 3 日間経口投与すると設定された。

総症例数 11 例全例が安全性解析対象であり、投与開始直前の疼痛程度が「かなり痛い」と判定された 1 例及び放射線療法が施行された 1 例の計 2 例を除く 9 例が有効性解析対象であった。

有効性評価項目の疼痛程度において、切替前後で変化がなかった症例の割合は 77.7 % (7/9 例) で、その他の 2 例のうち 1 例は 1 (少し痛い) → 0 (痛みなし)、残る 1 例は 0 (痛みなし) → 1 (少し痛い) へ変化した症例であり、申請者は本剤への切替により疼痛程度改善率は維持されたと考えることを説明した。なお、切替前後でモルヒネとしての 1 日投与量が変化した症例はなく、1 日投与量が 30 ~ 120 mg であった症例が 66.7 % (6/9 例)、130 mg 以上であった症例が 3 例であり最高用量は 400 mg であった。

有害事象は、72.7 % (8/11 例) で認められたが重篤な事象はなかった。因果関係が否定できない有害事象は 63.6 % (7/11 例) に認められ、主な事象は便秘 7 例、眠気 3 例、嘔気 2 例であった。

臨床検査値異常は 36.4 % (4/11 例) に認められ、このうち因果関係が否定できない事象は 9.1 % (1/11 例) であり、白血球数増多 1 例であった。

以上から申請者は、本剤は除痛管理が既に実施されている患者に対しても、既存のモルヒネ速放性経口製剤と同様に使用できる薬剤であると考えられることを説明した。

(3) レスキュー・ドーズ例 (MS コンチン錠[®] (硫酸モルヒネ) で除痛管理されていて、レスキューとしてモルヒネ速放性製剤を用いていた症例) を対象とした試験結果

用法・用量は、突出痛出現時に本剤をレスキューとして用い、1 回あたりの投与量は MS コンチン錠[®] (硫酸モルヒネ) の 1 日投与量の 1/6 量を目安にすると設定された。

総症例数 40 例全例が有効性及び安全性解析対象であった。

有効性評価項目の鎮痛効果における「まあまあ効いている」以上の割合は 77.5 %

(31/40例)であり、これらの症例のうち58.1%(18/31例)の症例で本剤投与後30分以内に鎮痛効果が得られ、2時間以内に全31例で鎮痛効果が得られた。本剤の1回投与量は5~140mgで、そのうち5~20mgの症例が85%(34/40例)であり、MSコンチン錠の投与量の約1/6量が投与された症例が多かった。

有害事象は75.0%(30/40例)で認められたが重篤な事象はなかった。因果関係が否定できない有害事象は67.5%(27/40例)で認められ、主な事象は便秘18例、眠気9例、嘔気5例であり、本剤投与により新たに発現した副作用としては、嘔気、そう痒感、一過性無呼吸及び排尿困難が各1例であった。

以上より申請者は、本剤はがん性疼痛治療中に発現する突出痛に対してもレスキューとして使用可能なモルヒネ速放性経口製剤であると考えられることを説明した。

< 審査センターにおける審査の概略 >

(1) 本剤の臨床的位置付けについて

本剤の臨床的位置付けについて、既存のモルヒネ製剤との比較等を踏まえて説明するように申請者に求めた。

申請者は、本剤は世界保健機関(World Health Organization < WHO >)が示した「がんの痛みからの解放」(第2版, 1996)(WHO方式がん疼痛治療法)におけるLadder 3(中等度~高度の強さの痛み)において使用されるオピオイド製剤であること、本剤は速放性経口製剤であり患者ごとの至適投与量を設定するのに有用な薬剤であり、レスキューとしての利用価値もあること、本剤は液剤であることから、錠剤やカプセル剤が嚥下困難な患者にも投与することができること、本剤は長期間安定な分包製剤であることから、患者等で保管・管理することもでき、在宅でがん疼痛管理治療を受けている患者にとっても有用な薬剤であると考えられることなどを説明した。

審査センターは、以上について了承するが、本剤の現時点での効能・効果は「激しい疼痛を伴う各種癌における鎮痛」となっているが、臨床試験で対象となった患者は強オピオイド以外の鎮痛薬で除痛困難な患者やモルヒネで既に疼痛管理されていた患者であり、WHO方式がん疼痛治療法も参考とすると「中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛」と記載したほうがより適切ではないかと考えるが、既承認類薬の効能・効果との関係もあり、この点については専門委員の意見を踏まえて判断することとしたい。

(2) 切替例を対象とした試験の位置付けについて

モルヒネ速放性製剤から本剤への切替えについて検討した試験(切替例を対象とした試験)があるが、実際の医療現場では速放性製剤によって用量調節を実施しそのまま維持する場合と、用量調節後に徐放性製剤へ切替えて疼痛管理を行う場合が想定され、他の速放性製剤から本剤(速放性製剤)へ切替える場合について説明し、この試

験の意義等を明確にするよう申請者に求めた。

申請者は、まず現在他の速放性製剤として用いられてるものには、塩酸モルヒネ錠、塩酸モルヒネ末の他に、院内調剤による塩酸モルヒネ水溶液があるが、本剤の供給により塩酸モルヒネ末及び院内調剤による塩酸モルヒネ水溶液を用いる必要性はなくなると予想されることを説明した。その上で、本剤を使用する場合としては、塩酸モルヒネ錠で疼痛管理をしている患者が嚥下困難になった時や本剤は水溶液で水なしで服用できることから、入院患者の一時外出時や在宅医療時等が考えられることを説明した。そして申請者は、切替例を対象とした試験の目的は、本剤が既存のモルヒネ速放性製剤と同様に疼痛治療に使用可能な製剤であることを確認することであり、実際の医療現場において想定されている使用状況を必ずしも反映しているものではないと認識している旨を説明した。

審査センターは、以上について了承した。

(3) 副作用への対応について

本剤投与時に便秘、嘔気、嘔吐等の副作用が認められており、実際の具体的な対処法について説明するとともに添付文書における注意喚起について検討するよう申請者に求めた。

申請者は、WHO 方式がん疼痛治療法においては、便秘に対する積極的な緩下薬の使用が推奨されていること、嘔気・嘔吐については服薬拒否にもつながることから制吐薬の使用が望ましいと考えること、眠気は投与開始初期あるいは増量時に発現し、その後3~5日で耐性を生じると考えられるが、痛みがなく眠気が持続する場合には本剤の減量といった対応が考えられることなどを説明した。そして申請者はこれらを踏まえ、添付文書、重要な基本的注意に副作用に対する対処について記載し、注意を喚起すると回答した。

審査センターは、以上について了承した。

その他審査センターは、用法・用量での「ただし、深夜の睡眠を妨げないように就寝前の投与は2回分を合わせて投与することもできる。」及び「また、臨時追加投与(レスキュー・ドーズ)として使用する場合、1回量は定時投与中のモルヒネ経口製剤の1日用量の1/6量を目安に使用する。」との記載は、絶対的な基準ではないため、当該事項については「用法・用量に関連する使用上の注意」として適切に記載するよう求め、申請者は了承した。

3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び医薬品審査センターの判断

(1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査が実施され、その結果、一部に不適合があった(一部臨床試験での治験実施計画書からの逸脱等)が、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについては支障ないものと判断した。

(2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

提出された資料(添付資料ト-1)に対して GCP 実地調査が行われ、特に重大な逸脱等はみられず GCP 適合と判断した。

4. 審査センターの総合評価

提出された資料から、本剤の中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛に対する有効性及び安全性が示されたと判断する。なお、市販後には高用量あるいは長期使用時の安全性について調査する必要があると考える。

専門委員の意見を参考にした上で、特に問題がないと判断できる場合には、本剤の製造を承認して差し支えないと考える。

審査報告(2)

平成 15 年 2 月 3 日作成

専門協議における検討を踏まえ、以下の点が確認され必要な対応が行われた。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

(1) 本剤の効能・効果について

専門委員の意見も踏まえ審査センターは、本剤が「がんの痛みからの解放」(第2版, 1996)(WHO方式がん疼痛治療法)における Ladder Ⅲ(中等度～高度の強さの痛み)で使用されるオピオイド製剤であることをより明確にするため、本剤の効能・効果については、「中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛」と記載することが適切であると判断し、申請者に対して変更するよう指示し、申請者は了承した。

(2) 本剤の市販後調査について

本剤が麻薬であるという点も踏まえ、本剤の高用量あるいは長期使用時の安全性等について、市販後に確認が必要であると考え、申請者に対して市販後調査を計画するよう求めた。

申請者は、本剤は基本的に用量調節時あるいはレスキュー投与時に用いられると考えられるが、長期又は高用量投与症例における安全性については、十分考慮する必要があり、当該症例を対象とした特別調査を実施すると回答した。

審査センターは以上について了承した。なお、審査センターは、本剤はモルヒネ製剤であり、本邦では癌疼痛に対して使用されるモルヒネ含有製剤が既に複数承認されており、また本剤のような経口液剤については、これまで院内製剤として調剤されてきた事が知られていることから、本剤の承認により特に新たな問題が生じる可能性は低く、本剤に対して再審査期間を設定する必要はないと判断した。

また、審査センターは、本剤が麻薬であるという点も踏まえて、本剤の医療目的以外への使用防止についての注意喚起を記載すること、他のオピオイド製剤から本剤への切替えについて適切な注意喚起を記載することを申請者に求め、添付文書の記載が変更された。

以上の審査を踏まえ、審査センターは、効能・効果、用法・用量における記載を下記のように整備し、本剤の製造を承認して差し支えないと判断する。本件は医薬品第一部に報告する。

[効能・効果]

中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛

[用法・用量]

通常、成人には塩酸モルヒネとして 1 日 30 ~ 120 mg を
1 日 6 回に分割し経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。