

## 審査報告書

平成 17 年 9 月 26 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販 売 名]	パシーフカプセル 30mg、同 60mg、同 120mg
[一 般 名]	塩酸モルヒネ
[申 請 者 名]	武田薬品工業株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 15 年 11 月 27 日
[剤 型 ・ 含 量]	1 カプセル中に塩酸モルヒネ 30mg、60mg 又は 120mg を含有するカプセル剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (5) 新剤型医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審 査 担 当 部]	新薬審査第三部

## 審査結果

平成 17 年 9 月 26 日

[販 売 名]                    パシーフカプセル 30mg、同 60mg、同 120mg  
[一 般 名]                    塩酸モルヒネ  
[申 請 者 名]                武田薬品工業株式会社  
[申請年月日]                平成 15 年 11 月 27 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、国内第Ⅲ相比較試験の成績等から示されたと判断する。安全性については、本剤が麻薬であるという点も踏まえ、十分な注意が必要であるが、既に承認されているモルヒネ製剤と同様に対応することで特に問題はないと考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は下記の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[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 30～120mg を 1 日 1 回経口  
                                         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 17 年 8 月 23 日作成

### I. 申請品目

[販売名]	アリーフカプセル 30mg、同 60mg、同 120mg
[一般名]	塩酸モルヒネ
[申請者名]	武田薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 15 年 11 月 27 日
[剤型・含量]	1 カプセル中に塩酸モルヒネ 30mg、60mg 又は 120mg を含有するカプセル剤
[申請時効能・効果]	中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛
[申請時用法・用量]	通常、成人には塩酸モルヒネとして 1 日 30～120mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

### II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本品目にかかる審査は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（審査センター）において開始されたが、平成 16 年 4 月 1 日に医薬品医療機器総合機構（機構）が設立され、その審査が移行されたことから、本報告においては、審査センターにおける照会・判断等についても機構の名称に統一し、記載している。

#### 1. 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あり、国内で鎮痛、鎮咳、止瀉等を適応として、広く臨床使用されている。塩酸モルヒネを有効成分とする製剤には、経口投与製剤（末、錠、水剤）、経直腸投与製剤（坐剤）、注射用製剤と多様な剤型が承認されているが、徐放性の経口投与製剤については、硫酸モルヒネを有効成分とした製剤のみであり、塩酸モルヒネを有効成分とする製剤は承認されていない。

今般申請者は、「中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛」を効能・効果として 1 日 1 回投与でがん性疼痛に有効性を示す徐放性製剤を開発し、その有効性及び安全性が確認されたとして、製造承認申請を行った。

なお、本邦では硫酸モルヒネの 1 日 1 回製剤として、カディアン®カプセル、同スティック及びピーガード®錠が既に承認されている。

本申請は、新剤型に係るものであり、「非臨床に関する資料（毒性試験成績）」は提出されていない。

#### 2. 品質に関する資料

##### <提出された資料の概略>

本剤は、日局「塩酸モルヒネ」を有効成分とする、1 日 1 回投与を目的とした長時間放出型徐

放射性経口製剤であるため、原薬に関する資料は省略されている。

製剤について、本剤は、マルチプルユニットタイプの製剤であり、原薬、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、安定剤を練合して製した核粒に水溶性コーティングを施して製する速放性粒と、速放性粒に水不溶性ポリマー、水溶性ポリマー及び pH 依存性の [ ] から構成される放出制御膜による徐放性コーティングを施して製する徐放性粒を [ ] : [ ] の比率で混合して日局カプセルに充填したカプセル剤で、PTP 包装にアルミ包装が施された包装形態となっている。

製造工程は、第一工程として [ ] ・ [ ] ・ [ ] ・ [ ] ・ [ ]、第二工程として [ ] ・ [ ] ・ 乾燥、第三工程として [ ] ・ 乾燥、第四工程として混合、第五工程として充填・乾燥、第六工程として包装が設定されている。第二工程、第三工程、第四工程及び第五工程が重要工程とされ、これらの工程について [ ] が管理値として規定されている。

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験（紫外可視吸光度測定法）、含量均一性試験、溶出試験、速放性粒の配合比、含量（液体クロマトグラフ法による定量法）が設定されている。

製剤の安定性試験としては、PTP 包装品について長期保存試験（25℃、60 %RH、36 ヶ月）及び加速試験（40℃、75 %RH、6 ヶ月）が、また、苛酷試験（温度 [無色ガラス瓶、密栓、50℃、3 ヶ月]、湿度 [無色ガラス瓶、開栓、25℃、31 %RH、3 ヶ月及び無色ガラス瓶、開栓、25℃、93 %RH、3 ヶ月]、光 [シャーレ、ポリ塩化ビニリデン、25℃、D65 ランプ 120 万 Lx・hr]）が実施され、製剤の規格として設定された項目と類縁物質、乾燥減量について検討された。その結果、高温条件における類縁物質の増加、高湿度条件における乾燥減量及び類縁物質の増加の他に、品質の変化は認められなかった。

#### <審査の概略>

機構は、製剤規格における速放性粒の配合比が [ ] ~ [ ] % と設定されていることに対し、その上限と下限では速放性粒の含量としては [ ] % 程度の差が生じるため、設定した規格幅が臨床上の有効性及び安全性に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、がん性疼痛に対する経口塩酸モルヒネ速放性製剤の通常用法・用量は「1 日 30 ~ 120 mg を 1 日 6 回に分割経口投与する」と設定されており、本剤中の速放性粒に含有される塩酸モルヒネの含量は、速放性製剤の 1 回投与量の 1 ~ 1.4 倍に相当するが、実際の臨床現場では、就寝前の投与量を 1.5 ~ 2 倍とする 1 日 5 回投与も行われており、これに伴う臨床問題となる重篤な有害事象の発現はなく、1 日 6 回分割投与された場合の鎮痛効果とも大きな違いがないと考えられていること、本剤の速放性粒の含量幅から想定される Cmax は、経口速放性製剤の 1.5 ~ 2 倍程度高い Cmax を示す既存の徐放性モルヒネ製剤及び塩酸モルヒネ坐剤の Cmax を超える可能性はなく、安全性上問題となるような有害事象を発現することはないと考えられることから、臨床上的有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明した。

機構は、本剤の徐放化機構が pH 依存性であることから、低胃酸（無胃酸）の患者に投与した場合の溶出挙動について、有効性及び安全性の観点から説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤に含有される徐放性粒に用いている放出制御膜は pH 依存型の放出機構を採用しているが、pH の高い条件下でも急激に薬物が放出されることはない機構となっており、本剤の *in vitro* 溶出試験において、試験開始から [ ] 分までの溶出に関しては、30 mg、120 mg カプセルのいずれに関しても、pH (pH [ ]、pH [ ]、pH [ ] の試験液及び [ ]) による溶出速度の違いは認められていないこと、また、臨床試験において、胃内 pH に影響を及ぼす薬剤であるプロトンポンプインヒビター又は H<sub>2</sub> ブロッカーとの併用の有無による有害事象発現率に明らかな相違が認められていないことから、本剤を低胃酸（無胃酸）の患者或いは胃内 pH を上昇させる薬剤を併用している患者に投与した場合においても、モルヒネの過剰放出による副作用の発現あるいは溶出挙動の変化による血漿中モルヒネ濃度の持続性の低下といった事象が生じる可能性は低いと説明した。

機構は、製剤製造の重要工程において管理項目に定めた [ ] の管理値の設定に際し、[ ] を指標としたと申請者が説明していたことについて、[ ] を判断根拠としたことは製剤の品質を確保する上で適切といえるか申請者に見解を求めた。

申請者は、[ ] の管理値の検討では、[ ] に加えて塩酸モルヒネ含量及び類縁物質も評価しているが、[ ] に対する影響が最も大きかったものは [ ] であったことから指標としたことを説明した。

機構は、溶出試験におけるパドルの回転数について、本剤の場合毎分 [ ] 回転と毎分 [ ] 回転でほぼ同様な溶出挙動を示しているにもかかわらず、一般的に溶出性の違いがより顕著に判別できるとされている毎分 50 回転ではなく毎分 [ ] 回転に設定した理由を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、回転数が毎分 50 回転以下では毎分 [ ] 回転と同等の溶出率を達成するためには長時間を要するとともに、[ ] 及び [ ] が多くなるため、試験操作に影響を受けずにカプセル内容物からの薬物の放出性を把握できる条件として毎分 [ ] 回転を採用したことを説明した。

機構は、以上について了承した。

### 3. 非臨床に関する資料

#### (i) 薬理試験成績の概要

本剤の薬理作用に関する資料としては、効力を裏付ける試験としてラット Tail-flick 法による試験が新たに実施された。

#### (1) 効力を裏付ける試験

##### <提出された資料の概略>

ラット Tail-flick 法により、本剤に含まれる徐放性粒と同じ放出制御システムであるがやや放出速度が速いプロトタイプの徐放性粒 SRG-M を 1 日 1 回（塩酸モルヒネとして 160 mg/kg/day）投与する群と、塩酸モルヒネ水溶液を 1 日 4 回（塩酸モルヒネとして 1 回 40 mg/kg、1 日量とし

て 160 mg/kg) 投与する群で、鎮痛効果が比較された。その結果、SRG-M 1 日 1 回投与群と塩酸モルヒネ水溶液 1 日 4 回投与群とで同様の鎮痛効果が認められた。なお、血漿中モルヒネ濃度と鎮痛効果は、同様の推移を示しており相関性が示唆された。

#### <審査の概略>

機構は、薬理試験で使用した徐放性粒は、申請製剤で使用された徐放性粒と放出速度が異なるため、提出された薬理試験の意義等について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、鎮痛効果と同時に血漿中モルヒネ濃度の検討を行い、両者で相関性が認められており、申請製剤と同様の放出制御システムにより設計された徐放性粒の投与で鎮痛効果の持続が確認できたことが本試験の意義であること、また、申請製剤による薬物動態の持続を検討することで、鎮痛効果の持続が推定可能と考えていることを説明した。

機構は、本剤の持続性については、申請製剤による評価が実施されておらず、薬理的な観点から明確になっているとは言えないものの、上記試験は本剤開発のための予備的な検討であり、本剤の持続性については薬物動態試験において検討するとの申請者の説明も踏まえ、以上について了承した。

#### (ii) 薬物動態試験成績の概要

##### <提出された資料の概略>

イヌでの試験結果が提出されており、この条件下では、本剤投与後の血漿中モルヒネ（未変化体）濃度は 2 峰性に推移し、徐放特性が示唆されている。またイヌでは、食事（固形食）により本剤投与後の血漿中モルヒネ濃度の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24h}$  は約 1/2 に低下し、 $T_{max}$  が遅延する傾向があるが、胃の酸性度によって薬物動態パラメータは影響を受けないことなどが示唆された。

機構は、イヌでの薬物動態試験結果をヒトに外挿することは困難であり、これらは参考的な情報として取り扱うことが妥当と考える（平成 15 年 2 月 12 日付衛研発第 2196 号審査報告書 <塩酸オキシコドン> 参照）。

#### 4. 臨床に関する資料

##### (i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要

##### <提出された資料の概略>

ヒト血漿及び尿中でのモルヒネ（未変化体）及び代謝物（M3G [morphine-3-glucuronide]、M6G [morphine-6-glucuronide]）は、液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析（LC/MS/MS）法により定量された。本法において血漿中のモルヒネは 1～500 ng/mL、M3G 及び M6G とともに 10～2000 ng/mL、尿中のモルヒネは 50～10000 ng/mL、M3G は 500～100000 ng/mL 及び M6G は 100～20000 ng/mL の濃度範囲で良好な直線性を示した。定量限界は、血漿中モルヒネが 1.0 ng/mL、M3G 及び M6G とともに 10 ng/mL、尿中モルヒネが 50 ng/mL、M3G が 500 ng/mL 及び M6G が 100ng/mL であった。

徐放化された製剤においても血中に移行した後のモルヒネの薬物動態特性は変わらないと考えられることから *in vitro* の蛋白結合試験、肝ミクロゾーム酵素を用いた代謝実験、腎機能障害や肝機能障害者での薬物動態については検討されていない。

### (1) 健康成人における検討

白人健康成人男子を対象に、放出速度の異なる3種類のモルヒネ徐放性製剤(SRG-F、SRG-M、SRG-S)及び速放性製剤(FRG)の単回投与時の安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検4剤4期交叉比較試験が実施された。モルヒネ(未変化体)はFRG投与後、速やかに吸収され( $T_{max}$ :  $1.04 \pm 0.498$  hr)、速やかに消失した(投与4時間以後は定量下限以下であった)が、3種類の徐放性製剤については、放出速度の違いに応じた $T_{max}$ の延長(SRG-F:  $2.25 \pm 0.452$  hr、SRG-M:  $5.83 \pm 1.40$  hr、SRG-S:  $23.0 \pm 5.88$  hr)、 $C_{max}$ の低下(SRG-F:  $19.0 \pm 7.63$  ng/mL、SRG-M:  $8.74 \pm 3.54$  ng/mL、SRG-S:  $4.32 \pm 1.65$  ng/mL)及び平均滞留時間(Mean Residence Time: MRT)の増加(SRG-F:  $7.97 \pm 2.61$  hr、SRG-M:  $14.0 \pm 2.09$  hr、SRG-S:  $24.3 \pm 1.10$  hr)が認められた。また、活性代謝物M6G及び不活性代謝物M3Gの血漿中濃度はいずれもモルヒネより高く、血漿中濃度推移はモルヒネと同様のパターンで推移した。以上から申請者は、1日1回投与型モルヒネ製剤として最適な血漿中濃度推移を示すためには、SRG-MからSRG-Sの間となる放出特性を持つ徐放性粒が適切であると考えられたことを説明した(5.3.3-1: 試験番号CPH-001<199█年█月~199█年█月>)。

白人健康成人男子を対象に、本剤60 mgを朝空腹時あるいは朝食(高脂肪食)摂取5分後に単回経口投与した時、血漿中モルヒネ(未変化体)の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、血漿中モルヒネ濃度は、ばらつきが大きいものの、食後投与により $AUC_{0-48h}$ 及び $C_{max}$ (速放部)の低下傾向、 $T_{max}$ の延長傾向が認められたが、MRTに影響は認められなかった。M6G(活性代謝物)及びM3G(不活性代謝物)については、食後投与により $T_{max}$ (速放部)の延長傾向が認められたが、 $C_{max}$ 、 $AUC_{0-48h}$ 、MRT等において食事による影響は認められなかった。

表 絶食下又は食後投与時における本剤(60 mg)単回投与後の血漿中モルヒネ(未変化体)の薬物動態パラメータ

項目名	投与条件	症例数	平均値±標準偏差	最小値-最大値	最小二乗平均値の比 (食後/絶食下)
$AUC_{0-48h}$ (ng·hr/mL)	絶食下投与	12	122±50.7	29.3-214	0.810
	食後投与	12	100±46.8	38.8-187	
$C_{max}$ (速放部) (ng/mL)	絶食下投与	11	7.55±3.98	2.20-15.9	0.638
	食後投与	8	4.56±1.19	2.90-6.10	
$C_{max}$ (徐放部) (ng/mL)	絶食下投与	11	5.96±2.06	3.30-11.0	1.23
	食後投与	8	6.75±1.61	4.20-9.40	
$T_{max}$ (速放部) (hr)	絶食下投与	11	0.795±0.445	0.500-2.00	2.25 <sup>1)</sup>
	食後投与	8	3.09±1.41	0.750-5.00	
$T_{max}$ (徐放部) (hr)	絶食下投与	11	8.64±2.94	5.00-14.0	2.00 <sup>1)</sup>
	食後投与	8	10.5±4.07	6.00-16.0	
$t_{1/2}$ (hr)	絶食下投与	4	14.4±6.76	7.57-22.2	NC <sup>2)</sup>
	食後投与	1	NC <sup>2)</sup>	10.9-10.9	
MRT (hr)	絶食下投与	12	14.9±2.92	7.69-17.9	0.929
	食後投与	12	13.9±3.35	7.62-18.4	

1) 中央値の差  
2) NC: 算出せず

以上から申請者は、血漿中モルヒネ濃度は高脂肪食を摂取したことによる胃排出時間の遅延に起因すると考えられる速放部の Cmax の低下及び Tmax の延長が認められたが、空腹時投与では血漿中モルヒネ濃度は速やかに立ち上がり、その濃度推移は長時間持続することが確認され、M6G（活性代謝物）及び M3G（不活性代謝物）については食事による影響は認められなかったことを説明した（5.3.3-2: 試験番号 CPH-002<200■年■月～200■年■月>）。

白人健康成人男子に、本剤 30 mg、60 mg 及び 120 mg を空腹時単回投与した時、血漿中モルヒネ（未変化体）の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、Cmax、AUC いずれも用量に依存して増加したが、MRT について大きな差異は認められず、投与後 24 時間においてもモルヒネ（未変化体）濃度は持続することが確認された。M3G（不活性代謝物）及び M6G（活性代謝物）の Cmax は、用量に依存して増加し、AUC はそれぞれ未変化体の約 70～90 倍及び約 10 倍であった。

表 本剤単回投与後の血漿中モルヒネ（未変化体）の薬物動態パラメータ

項目名	投与条件	症例数	平均値±標準偏差	最小値-最大値
AUC <sub>0-48h</sub> (ng·hr/mL)	30 mg	12	61.1±35.5	4.49-122
	60 mg	12	145±46.0	70.0-248
	120 mg	12	275±99.1	162-530
C <sub>max</sub> （速放部） (ng/mL)	30 mg	11	3.50±1.42	1.80-6.20
	60 mg	12	8.12±2.83	3.50-13.5
	120 mg	12	20.6±10.2	7.10-38.5
C <sub>max</sub> （徐放部） (ng/mL)	30 mg	10	3.99±1.32	1.80-6.60
	60 mg	12	6.76±1.70	4.10-10.2
	120 mg	12	14.6±5.00	8.40-24.0
T <sub>max</sub> （速放部） (hr)	30 mg	11	0.705±0.188	0.500-1.00
	60 mg	12	0.917±0.389	0.500-2.00
	120 mg	12	0.854±0.419	0.500-2.00
T <sub>max</sub> （徐放部） (hr)	30 mg	10	9.80±3.49	5.00-16.0
	60 mg	12	8.42±3.82	2.00-16.0
	120 mg	12	9.42±2.97	5.00-14.0
t <sub>1/2</sub> (hr)	30 mg	3	11.3±1.14	10.2-12.4
	60 mg	7	13.5±3.82	7.37-18.0
	120 mg	5	12.3±5.79	5.24-20.9
MRT (hr)	30 mg	12	13.2±4.25	3.49-17.9
	60 mg	12	16.6±2.33	11.8-19.3
	120 mg	12	16.0±2.05	12.0-18.4

以上より申請者は、本剤 30～120 mg の範囲において、血漿中モルヒネ濃度は、用量に依存して増加し、1 日 1 回の投与で 24 時間持続することが確認されたことを説明した（5.3.3-3: 試験番号 CPH-003<200■年■月～200■年■月>）。

## （2）患者における検討

MS コンチン<sup>®</sup>により疼痛がコントロールされているがん患者で、MS コンチン<sup>®</sup>（60 mg/日: 1 回 30 mg、1 日 2 回）から本剤 60 mg（1 日 1 回）へ切替、5 日間経口投与した時、血漿中モルヒネ（未変化体）濃度は、速放部及び徐放部での Cmax は、投与 1 日目でそれぞれ 26.20±8.44 ng/mL、28.88±13.70 ng/mL、投与 5 日目でそれぞれ 28.00±21.21 ng/mL、28.40±13.40 ng/mL、AUC は投与 1 日目及び 5 日目でそれぞれ 439.80±187.39 ng·hr/mL、461.40±232.95 ng·hr/mL であり、患



者間でバラツキが認められたが、反復投与で大きな差異は認められなかった。代謝物の M3G 及び M6G の血漿中濃度推移は未変化体と同様に推移し、血漿中の組成比 ( $AUC_{0-24h}$  の比、モルヒネ : M3G : M6G) は投与 1 日目で 1.0 : 51.2 : 6.3、投与 5 日目で 1.0 : 42.3 : 5.5 であった。本剤投与 24 時間後の血漿中モルヒネ濃度は、投与 1 日目で  $9.50 \pm 4.04$ 、投与 5 日目で  $11.90 \pm 6.32$  ng/mL で、本剤への切替直前の値 ( $11.09 \pm 8.26$ : MS コンチン<sup>®</sup>投与時のトラフ濃度) と同程度であった。以上から申請者は、MS コンチン<sup>®</sup>1 日 2 回投与から本剤 1 日 1 回投与へ切替えた場合においても、血漿中モルヒネ濃度を同程度に維持できることが確認されたことを説明した (5.3.5-2: 試験番号 CPH-005<200 年 月 ~ 200 年 月>)。

高用量投与試験 (5.3.5-3: 試験番号 OCT-001<200 年 月 ~ 200 年 月>) 及び長期投与試験 (5.3.5-4: 試験番号 OCT-002<200 年 月 ~ 200 年 月>) において、一部の患者 19 例 (高用量投与試験 3/40 例、長期投与試験 16/88 例) で薬物動態が検討された。多くの症例で本剤投与後 0.5~2 時間までにモルヒネ (未変化体) の吸収が認められ、本剤に切替え 24 時間後、48 時間後、72 時間後のトラフ値は、投与前値とほぼ同程度の血漿中モルヒネ濃度を維持していた (評価可能例がなかった 180 mg/日及び 210 mg/日を除く)。尿中薬物濃度の測定を行った 30 mg/日投与の 2 例及びレスキュー薬の投与のなかった 150 mg/日投与の 1 例におけるモルヒネの尿中排泄率は 2.4~5.8 %、M3G は 64.5~82.1 % 及び M6G は 7.3~15.7 % であり、総排泄率は 78.7~98.9 % であった。なお、いずれの症例も経口モルヒネ徐放性製剤からの切替例であり、切替 24 時間後までの尿中排泄率は前治療薬の影響を受けていることが考えられるが、尿中排泄率の推移等から切替 24 時間までと 24 時間以降で大きな差異は認められなかった。

申請者は、外国人で検討された薬物動態試験成績の日本人への外挿性について以下のように考察した。

モルヒネの消化管からの吸収は良好であり (高折 修二他監訳, グッドマン・ギルマン薬理書 (第 9 版), 廣川書店, 691-738, 1999)、薬物動態に線形性が認められ、蛋白結合率は 12~35 % と比較的低いこと (Milne RW et al, *Drug Metab Rev*, 28: 345-472, 1996)、また本剤の主代謝酵素である UDP-glucuronyl transferase 2B7 (UGT2B7) には遺伝的多型が知られているが、UGT2B7 の多型に基づく酵素活性に差はなく、代謝物生成量の差として現れる可能性は低いと考えられること (Bhasker CR et al, *Pharmacogenetics*, 10: 679-685, 2000) 等から、モルヒネの薬物動態学的特性に人種差が影響する可能性は低いと考えられる。

また、本剤は投与後速やかに吸収される速放性粒と 24 時間にわたる持続性を目的とした徐放性粒とからなる製剤であり、「徐放性製剤 (経口投与製剤) の設計及び評価に関するガイドライン」(昭和 63 年 3 月 11 日、薬審 1 第 5 号) を参考として、溶出試験液の pH、攪拌強度、試験液の界面活性剤濃度、イオン強度、機械的力、飲料について検討したが、pH を除く各要因で製剤学的特性への影響は認められなかったこと、徐放性粒からの溶出性は酸性領域 (pH ) で遅いことが示されたが、消化管内における生理学的特性は個人間差が大きく、人種差の程度は不明であるが、徐放性製剤の溶出特性に影響する要因についての検討結果などから、本剤の製剤学的特

性が民族間で異なる可能性は低いと考えられる（なお、イヌでは、胃内 pH の変動により本剤の吸収に差が生じないことが確認されている）。

#### <審査の概略>

機構は、本剤の薬物動態の線形性の有無について申請者に説明を求めた。

申請者は、薬物動態の線形性について、外国人健康成人単回投与試験（5.3.3-3、試験番号 CPH-003 試験）におけるモルヒネ（未変化体）及び代謝物 M6G、M3G の  $AUC_{0-48h}$  と  $C_{max}$  の用量反応性を回帰分析により検討し、モルヒネの徐放部の  $C_{max}$  は傾きが 0.947（95 %信頼区間 [0.734, 1.15]）と用量比に比例した増加が認められたこと、モルヒネの  $AUC_{0-48h}$ 、速放部の  $C_{max}$  では用量比以上に増大する傾向（ $AUC_{0-48h}$ : 傾き 1.27、95 %信頼区間 [0.797, 1.74]、速放部の  $C_{max}$ : 傾き 1.25、95 %信頼区間 [1.03, 1.47]）が認められたが、前投与薬の影響が無視できないと考えられた 2 例を除外した場合には、モルヒネの  $AUC_{0-48h}$  は傾きが 0.960（95%信頼区間 [0.791, 1.13]）と用量比にほぼ比例した増加を示したこと（なおモルヒネの速放部の  $C_{max}$  については、2 例を除外した場合にも用量比以上の増加傾向（傾き 1.20、95 %信頼区間 [0.957, 1.44]）が認められた）、M6G（活性代謝物）の  $AUC_{0-48h}$  は用量比を若干上回る増加傾向を示したが、M6G の速放部・徐放部の  $C_{max}$  は用量比と同程度の比率で増加を示したこと、及び不活性代謝物 M3G の  $AUC_{0-48h}$  と速放部・徐放部の  $C_{max}$  はいずれも用量比と同程度の比率で増加したこと等から、本剤 30~120 mg の投与量の範囲では概ね線形であると考えられることを説明した。

機構は、本剤 30 mg、60 mg 及び 120 mg のヒトにおける生物学的同等性試験は実施されていないが、この理由及び生物学的同等性試験を実施しないことの妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、ヒトにおける生物学的同等性試験は実施していないが、本剤 30 mg、60 mg 及び 120 mg カプセルに含有される速放性粒と徐放性粒は、同一粒であり、配合比も製剤間で同じであることから、『含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン』（平成 13 年 5 月 31 日付医薬審発第 786 号通知）における製剤の処方変更水準は A 水準に該当し、溶出挙動はいずれの試験液でも同等であることから、臨床においていずれの組み合わせで服用しても薬物動態は同等であると考えられることを説明した。また申請者は、外国人健康成人男子を対象に行った薬物動態試験成績（5.3.3-3、試験番号 CPH-003）からの検討により、速放部の  $C_{max}$  において生物学的同等性の許容域を逸脱する結果が得られたものの、症例数の少なさ、モルヒネの吸収の個体間差の大きさを考慮すると、 $AUC_{0-48h}$ 、徐放部の  $C_{max}$  で概ね同等性が確認されており、本剤の含量が異なる製剤（30 mg、60 mg 及び 120 mg）は、生物学的に同等な製剤であると考えられることを併せて説明した。

機構は、本剤、MS コンチン<sup>®</sup>錠及びカディアン<sup>®</sup>カプセルの薬物動態特性について説明を求めた。

申請者は、日本人がん性疼痛患者を対象とした第Ⅱ相患者 PK-PD 試験（5.3.5-2、試験番号 CPH-005）及びカディアンカプセル申請資料概要における結果から、血漿中モルヒネ（未変化体）

濃度の  $C_{max}$ 、 $T_{max}$ 、 $AUC$  及び日内変動の指標となる変動度 ( $C_{max}-C_{min}/C_{average}$ ) について比較したところ、 $C_{max}$  は MS コンチン錠>本剤>カディアンカプセル、 $T_{max}$  はカディアンカプセル≒本剤>MS コンチン錠、 $AUC$  は本剤>カディアンカプセル>MS コンチン錠、変動度は MS コンチン錠>本剤≒カディアンカプセルのようになり (下表参照)、本剤の血漿中モルヒネ濃度は、本剤投与直後において1日2回投与型の MS コンチン錠と同程度の速やかな立ち上がりを示し、その後、1日1回投与型のカディアンカプセルと同程度に血漿中モルヒネ濃度が持続するという特性を有していると考えられることを説明した。

表 モルヒネ製剤単回投与後の血漿中モルヒネ (未変化体) の薬物動態パラメータの比較

製剤	用量	例数	$C_{max}$ (ng/ml)	$T_{max}$ (h)	$AUC$ (ng·h/ml)	変動度
MS コンチン錠	30 mg	7	30.6±7.8	2.3±0.5	182.0±41.5	1.4±0.7
カディアンカプセル	60 mg	7	22.3±3.1	7.4±1.6	336.4±57.8	1.1±0.4
本剤	5日目 60 mg	10	28.40±13.401	8.000±5.9628	461.40±232.953	1.05±0.33

AUC: 本剤及びカディアンカプセル:  $AUC_{0-24}$ 、MS コンチン錠:  $AUC_{0-12}$

機構は、腎障害及び肝障害患者における本剤の薬物動態と安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、外国人腎障害患者8例 ( $CL_{CR}<5$  mL/min) における塩酸モルヒネ (0.1 mg/kg) 単回静脈内投与時のモルヒネ (未変化体) の全身血漿クリアランス (CL) は、健康成人 (10例) の約60%に低下し、投与直後 (投与5分後) の血漿中濃度は健康成人の約2倍高く、モルヒネの主代謝物である M6G、M3G の  $AUC_{0-12}$  は健康成人に比してそれぞれ約5倍、約4倍と腎障害の影響が大きく認められていること (R Osborne, *Clin Pharmacol Ther*, 54: 158-167, 1993)、また、腹膜透析療法を受けている腎障害患者におけるモルヒネの代謝物 M6G、M3G の腎クリアランスはクリアランスに相関し、塩酸モルヒネの反復投与による明らかな蓄積性が報告されている (Pauli-Magnus C et al, *Nephrol Dial Transplant*, 14: 903-909, 1999) ことから、経口モルヒネ徐放性製剤である本剤でも、腎障害患者では未変化体のクリアランス低下や代謝物の蓄積の可能性が考えられることを説明した。また、申請者は、肝硬変患者7例 (Child-Pugh 分類 A: 1例、同 B: 2例、同 C: 4例) に塩酸モルヒネを単回静脈内投与 (4 mg) 又は単回経口投与 (5 または 10 mg) した時の本剤の薬物動態は、肝機能・腎機能が正常ながん患者 (6例、静脈内投与: 4 mg、経口投与: 20 mg) に比して、モルヒネ未変化体の CL の低下、半減期の延長、バイオアベイラビリティの増加 (経口投与後)、代謝物/モルヒネの比の低下が認められており (J Hasselström, *Br J Clin Pharmacol*, 29: 289-297, 1990)、代謝の低下が考えられることを説明した。さらに、申請者は、腎不全患者及び血液透析患者に対し類薬の硫酸モルヒネ徐放錠を投与した際の活性代謝物 M6G の蓄積によると考えられる意識障害又は呼吸抑制の報告 (Pauli-Magnus C et al, *Nephrol Dial Transplant*, 14: 903-909, 1999) 及び肝硬変患者群1例において脳波検査で鎮静剤投与時にみられる波形が認められ、モルヒネの蓄積による変化と推察されている報告 (J Hasselström, *Br J Clin Pharmacol*, 29: 289-297, 1990) もあることから、添付文書の「慎重投与」の項で肝・腎機能障害のある患者を記載し注意喚起すると回答した。

機構は、以上について了承するが、本剤のヒトにおける線形性及び生物学的同等性については、

症例数も少なく、個体間差も大きいため、十分な検討が行われているとは言えないが、現時点で特にヒトにおける線形性、生物学的同等性を否定するデータはないと考える。また、特殊集団については、既承認のモルヒネ製剤と同様に、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、さらに、小児、高齢者、妊産婦などの患者についての安全性を、製造販売後調査の中でさらに検討する必要があると考える。

## (ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

有効性評価資料として国内第Ⅱ相試験1試験、国内第Ⅲ相試験3試験の試験成績が提出された。安全性評価資料としては、これら国内4試験と海外第Ⅰ相試験3試験が評価資料として提出された。

#### (1) 第Ⅰ相試験 (英国)

##### 1) 3種類の徐放性製剤 (60 mg) 及び速放性製剤 (10 mg) の健康成人男子に対する薬物動態の検討 (製剤検討試験) (5.3.3-1: 試験番号 CPH-001<199■年■月~199■年■月>)

白人健康成人男子 (目標症例数 12 例) を対象に、放出速度の異なる3種類のモルヒネ徐放性製剤 (SRG-F、SRG-M、SRG-S) 及び速放性製剤 (FRG) の単回投与時の安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検4剤4期交叉比較試験が実施された。用法・用量は、3種類のモルヒネ徐放性製剤については60 mg、速放性製剤については10 mgを朝空腹時に単回経口投与とし、次期移行までの休薬期間は6日間と設定された。(薬物動態は「(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照)

総投与症例数12例全例が安全性及び薬物動態解析対象であった。

有害事象は、SRG-Fで91.7% (11/12例)、SRG-Mで91.7% (11/12例)、SRG-Sで83.3% (10/12例)、FRGで8.3% (1/12例)で認められたが、死亡及び重篤な事象は認められなかった。

因果関係が否定できなかった有害事象は、SRG-Fで91.7% (11/12例)、SRG-Mで91.7% (11/12例)、SRG-Sで75.0% (9/12例)、FRGで8.3% (1/12例)であり、主な事象は浮動性めまい14例 (SRG-F7例、SRG-M5例、SRG-S2例)、頭痛13例 (SRG-F2例、SRG-M6例、SRG-S5例)、嘔気11例 (SRG-F6例、SRG-M2例、SRG-S3例)等であった。

臨床検査値、理学的検査 (血圧、脈拍数、呼吸数)、心電図については、臨床上問題となる変化及び変動は認められなかった。

以上より申請者は、薬物動態の観点からはSRG-MからSRG-Sの間となる放出特性を持つ徐放性粒が適切と考えられ、安全性上も特に問題ないと考えられる旨を説明した。

##### 2) 本剤の薬物動態に与える食事の影響の検討 (食事の影響検討試験) (5.3.3-2: 試験番号 CPH-002<200■年■月~200■年■月>)

白人健康成人男子 (目標症例数 12 例) を対象に、本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討

するため、非盲検 1 剤 2 期交叉比較試験が実施された。用法・用量は朝空腹時あるいは朝食（高脂肪食）後に本剤 60mg を単回経口投与、次期移行までの休薬期間は 6 日間以上と設定された。

（薬物動態は「(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照）

総投与症例数 12 例全例が安全性及び薬物動態解析対象であった。

有害事象は、空腹時投与で 75.0 % (9/12 例)、食後投与で 91.7 % (11/12 例) で認められたが、死亡及び重篤な事象は認められなかった。

因果関係が否定できなかった有害事象は、有害事象が発現した全ての被験者で認められ、主な事象は便秘 10 例（空腹時投与 6 例、食後投与 4 例）、疲労感 6 例（空腹時投与 3 例、食後投与 3 例）、鎮静 5 例（空腹時投与 3 例、食後投与 2 例）、腹痛 4 例（空腹時投与 1 例、食後投与 3 例）、嘔気 4 例（空腹時投与 2 例、食後投与 2 例）等であった。

臨床検査値、理学的検査、心電図については、臨床上問題となる変化及び変動は認められなかった。

以上より申請者は、本剤の安全性について空腹時投与と食後投与で臨床的な差異は無く、本剤 60 mg 単回投与時の忍容性に問題はないと考える旨を説明した。

### 3) 本剤 (30mg、60mg 及び 120mg) 単回投与時の薬物動態の検討 (単回投与試験) (5.3.3-3 : 試験番号 CPH-003<200■年■月~200■年■月>)

白人健康成人男子 (目標症例数 12 例) を対象に、本剤 30 mg、60 mg 及び 120 mg の単回投与時の薬物動態、安全性及び忍容性を検討するため、非盲検 3 剤 3 期交差比較試験が実施された。用法・用量は、本剤 30 mg、60 mg 及び 120 mg のいずれかを空腹時単回経口投与、次期移行期までの休薬期間は 6 日間以上と設定された。(薬物動態は「(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照)

総投与症例数 12 例全例が安全性及び薬物動態解析対象であった。

有害事象は 30 mg 投与群で 58.3 % (7/12 例)、60 mg 投与群で 83.3 % (10/12 例) 及び 120 mg 投与群で 91.7 % (11/12 例) で認められたが、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定できなかった有害事象は、30 mg 投与群で 41.7 % (5/12 例)、60 mg 投与群で 83.3 % (10/12 例) 及び 120 mg 投与群で 91.7 % (11/12 例) に認められ、主な事象は嘔気 15 例 (30 mg 投与群 0 例、60 mg 投与群 7 例、120 mg 投与群 8 例)、頭痛 11 例 (30 mg 投与群 2 例、60 mg 投与群 3 例、120 mg 投与群 6 例)、口内乾燥 9 例 (30 mg 投与群 1 例、60 mg 投与群 3 例、120 mg 投与群 5 例)、起立性めまい 7 例 (30 mg 投与群 1 例、60 mg 投与群 3 例、120 mg 投与群 3 例)、鎮静 7 例 (30 mg 投与群 2 例、60 mg 投与群 2 例、120 mg 投与群 3 例)、浮動性めまい 6 例 (30 mg 投与群 0 例、60 mg 投与群 3 例、120 mg 投与群 3 例)、嘔吐 5 例 (30 mg 投与群 0 例、60 mg 投与群 2 例、120 mg 投与群 3 例) 等であった。

臨床検査値、理学的検査、心電図については臨床上問題となる変化及び変動は認められなかった。

以上より申請者は、本剤の安全性について、用量依存的に有害事象の発現は増加したが、認め