

られた有害事象はモルヒネ投与時に一般的なものであり、本剤の忍容性に特に問題はないと考える旨を説明した。

(2) 第Ⅱ相試験(国内試験)：本剤の各種がん患者におけるがん性疼痛に対する鎮痛効果及び薬物動態の検討(患者 PK-PD 試験) (5.3.5-2：試験番号 CPH-005<200■年■月~200■年■月>)

MS コンチン<sup>®</sup> (1回 30 mg、1日 2回) で疼痛がコントロールされているがん患者(目標症例数 12 例)を対象に本剤へ切替後の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。試験期間を前観察期、本剤投与期及び後観察期とし、用法・用量は、前観察期及び後観察期には MS コンチン<sup>®</sup>錠 60 mg/日(1日 2回：9時及び 21時)を経口投与、投与期間は各期間 3 日間、本剤投与期には本剤 60 mg/日(1日 1回：9時)を経口投与、投与期間は 5 日間と設定された。

総投与症例数 11 例全例が有効性、安全性及び薬物動態解析対象であった。

主要評価項目は疼痛の VAS (Visual Analog Scale) であり、「じっとしていても感じる痛み」は前観察期で 1.40~2.25 cm、治験薬投与期で 1.61~2.18 cm、後観察期で 1.61~2.27 cm と推移し、いずれの投与期でも同様であった。また、「体を動かしたときの痛み」及び「24 時間の平均的な痛み」についても同様に推移した。

有害事象は、治験期間を通じて 81.8 % (9/11 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。

因果関係の否定できなかった有害事象は 72.7 % (8/11 例) で認められ、主な事象は眠気 5 例、嘔気 4 例、嘔吐 2 例、口渇 1 例、尿閉 1 例で、いずれも軽度~中等度でありモルヒネ投与時に既知の事象であった。

臨床検査値異常変動は 81.8 % (9/11 例) で認められたが、全ての事象について因果関係は否定された。

理学的検査では、呼吸数が本剤投与後に有意に減少(前観察期終了時  $19.1 \pm 5.4$  → 本剤投与終了時  $15.9 \pm 4.5$  回/分、1 標本 t 検定:  $p=0.0046$ )したが、臨床的に問題となる低い値ではなかった。

以上より申請者は、本剤はがん性疼痛に対して 60 mg/日の投与により、MS コンチン<sup>®</sup> 60 mg/日と同程度の鎮痛効果を示し、安全性に関しても本剤に特有と考えられる有害事象は認められず、疼痛コントロールに有用な薬剤である可能性が示唆されたことを説明した。

(3) 第Ⅲ相試験(国内試験)

1) 本剤のがん性疼痛を対象とする硫酸モルヒネ徐放錠 (MS) \*との二重盲検交叉比較試験 (5.3.5-1.1: 試験番号 CCT-001<200■年■月~200■年■月>)

各種がん患者(前観察期開始前の 5 日間の既往治療において、硫酸モルヒネ徐放錠 (MS) を 1 日 60 mg 又は 120 mg、1 日 2 回の用法・用量で変更せずに疼痛治療を行っている患者)(目標症例数 70 例)を対象に、MS に対する非劣性及び安全性を検討するため、二重盲検交叉比較試験が

\* 新薬承認情報提供時に置き換えた

実施された。用法・用量は前観察期の MS の 1 日投与量を層別因子として 60 mg 投与群及び 120 mg 投与群に分けて、各投与群に本剤 60 mg 又は 120 mg (1 日 1 回) 若しくは MS 60mg 又は 120mg (1 日 2 回) を経口投与 (食後 2 時間程度の間隔をあける)、投与期間は各期 4 日間と設定された。

総投与症例数 64 例全例が安全性解析対象であり、GCP 実地調査で違反となった 1 例、第 I 期開始時の選択基準違反 2 例の計 3 例を除く 61 例が有効性 (FAS [Full Analysis Set]) 解析対象であった。

主要評価項目である安静時痛の VAS 値 (平均値±標準偏差) は、前観察期で  $1.39 \pm 1.19$  cm、本剤投与期では  $1.60 \pm 1.52$  cm、MS 投与期では  $1.47 \pm 1.39$  cm であり、本剤と MS の薬剤差 (本剤投与期 - MS 投与期) は  $0.149 \pm 0.113$  cm (平均値±標準誤差)、両側 95 %信頼区間は [-0.077, 0.375] と上限値が許容限界値  $\Delta$  (1.0 cm) 以下であったことから、本剤の硫酸モルヒネ徐放錠 (MS) に対する非劣性が検証された ( [各投与期 3、4 日目の VAS 平均値を従属変数、薬剤差の効果、時期効果及び前観察期の硫酸モルヒネ徐放錠 (MS) 投与量を固定効果、被験者を変数効果、前観察期 2、3 日目の VAS 平均値を共変数とした] 交差計画混合効果モデルによる解析) 。

有害事象は、本剤投与期で 35.5 % (22/62 例)、MS 投与期で 49.2 % (30/61 例) で認められた<sup>\*</sup>。死亡例は試験終了後に 5 例で認められたが、いずれも試験終了後の死亡で、死因は原疾患の悪化によるものと考えられ因果関係は否定されている。また、その他の重篤な事象が 4 例で認められ、傾眠傾向・不穏行動 1 例については因果関係が否定されていない。本症例 (症例番号 26 組 2 番) は第 I 期で MS、第 II 期で本剤の投与を終了し、治験終了 6 日後に傾眠傾向及び不穏行動が出現し、精査入院が必要となった症例で、治験開始前から眠気が認められており、併用していたマイナートランキライザーの中止により症状は改善したことから、本剤のとの関連性は乏しいと考えられたが、因果関係を完全に否定する根拠もなく「関連あるかもしれない」と判定された。

因果関係が否定できなかった有害事象は、本剤投与期で 17.7 % (11/62 例)、MS 投与期で 26.2 % (16/61 例) で認められ、主な事象は、嘔気 10 例 (本剤投与期 7 例、MS 投与期 3 例)、眠気 9 例 (本剤投与期 2 例、MS 投与期 7 例)、嘔吐 5 例 (本剤投与期 2 例、MS 投与期 3 例) 等であった。

臨床検査値異常は本剤投与期で 22.6 % (14/62 例)、MS 投与期で 26.2 % (16/61 例) に発現し、このうち因果関係が否定できなかった事象は、本剤投与期で血中クレアチニン上昇 1 例、ALP 上昇 1 例、MS 投与期で血清 AST(GOT) 上昇、ALT(GPT) 上昇及びビリルビン上昇 1 例、白血球減少 1 例、白血球/好中球増多 1 例、BUN 上昇 1 例であった。

理学的検査について、本剤投与期で前観察期と比較して有意な変動は認められなかった。

以上より申請者は、本剤はがん性疼痛に対して、1 日 1 回の投与で硫酸モルヒネ徐放錠 (MS) 1 日 2 回投与と同等の鎮痛効果を発現し、忍容性の高い薬物であると考えられたことを説明した。

\*: 安全性解析対象は 64 例であるが、A 群 (本剤投与先行) で 3 例、B 群 (硫酸モルヒネ徐放錠 (MS) 投与先行) で 2 例が、第 1 期で投与を終了し第 2 期に移行しなかったため、各期での安全性解析対象数が異なっている。

2) 本剤の各種がん患者におけるがん性疼痛を対象とする高用量投与試験 (5.3.5-3 : 試験番号 OCT-001<200■年■月~200■年■月>)

各種がん患者 (目標症例数 60 例) を対象に、本剤の高用量を投与した時の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は開始用量として 120~240 mg で、必要に応じ 1 日用量として 120~480 mg まで適宜増減可能で、1 日 1 回投与 (食後 2 時間程度の間隔をあける)、7 日間以上最長 14 日まで経口投与と設定された。

総投与症例数 40 例 (切替例 36 例 [前治療と同用量の本剤へ切替]、増量例 4 例 [前治療はモルヒネ換算で 120 mg/日未満であったが、本剤 120 mg へ増量して切替]) 全例が安全性解析対象となり、観察期の疼痛の VAS が評価不能であった増量例の 1 例を除く 39 例 (切替例 36 例、増量例 3 例) が有効性 (FAS) 解析対象であった。

主要評価項目である疼痛の VAS (平均値±標準偏差) は、切替例では観察期で  $2.89 \pm 1.92$  cm、治験薬投与期で  $3.27 \pm 2.03$  cm であり、有意差は認められなかった (1 標本 t 検定:  $p=0.0786$ )。増量例では観察期で  $4.87 \pm 2.70$  cm、治験薬投与期で  $5.48 \pm 2.68$  cm であった (少数例のため検定は実施されていない)。

有害事象は 65.0% (26/40 例) で認められ、死亡例が 3 例で認められたが、いずれも試験終了後の死亡で、死因は原疾患の悪化によるものと考えられ因果関係は否定されている。その他の重篤な事象は 8 例で認められ、眠気の増強、血小板増加及び下痢の 3 例については因果関係が否定されていない。眠気の増強の症例 (症例番号 10104) は、投与前から眠気が認められていたが、本剤 180 mg の投与開始とともに眠気が増強したため、因果関係は「関連あるかもしれない」と判定された症例、血小板増加の症例 (症例番号 11501) は、本剤 120 mg で投与を開始し 7 日間の投与を終了したが、終了日の検査で高度の血小板増加 (最高で  $109.6 \times 10^4/\text{mm}^3$ ) が認められ、その後白血球数及び CRP が上昇し、臨床的にも残像腫瘍の増悪、局所の炎症所見が認められたため、原因として炎症反応が疑われたが、因果関係は「関連あるかもしれない」と判定された症例、下痢の症例 (症例番号 11703) は本剤 120 mg で投与を開始し、7 日間の投与終了後 4 日目に高度の下痢を発現し、生ものの経口摂取による影響も考えられたが、症状が間歇的に継続し因果関係は「関連あるかもしれない」と判定された症例であり、いずれの事象も軽快又は回復している。

因果関係が否定できなかった有害事象は 42.5% (17/40 例) で認められ、主な事象は嘔気 6 例、眠気 6 例等であった。また、投与量は最大 240 mg まで投与されたが、用量の増加に伴い発現率が高くなる傾向は認められなかった。

臨床検査値異常は 60.0% (24/40 例) で認められ、このうち因果関係が否定できなかった臨床検査値異常は、ALP 上昇 2 例、血清 LDH 上昇 1 例等であった。

理学的検査は、本剤投与 7 日目及び 14 日目について、観察期と比較して有意な変化は認められなかった。

以上より申請者は、既存の経口モルヒネ徐放性製剤の 1 日用量 120~240 mg (モルヒネ量とし

て)で疼痛がコントロールされている患者に対して、1日用量として同用量の本剤に切替えても安定した鎮痛効果が得られ、また高用量投与時の安全性も確認されたと考える旨を説明した。

### 3) 本剤の各種がん患者におけるがん性疼痛を対象とする長期投与試験 (長期投与試験)

#### (5.3.5-4: 試験番号 OCT-002<200■年■月~200■年■月>)

各種がん患者 (目標症例数 100 例) を対象に、本剤を長期投与した時の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は新規例では初回投与量を 30~120 mg、必要に応じ最大 240 mg まで適宜増減、切替例では登録時点における市販の経口モルヒネ徐放性製剤又は速放性製剤の用量を変更せずに本剤を投与した後、必要に応じ最大 240 mg まで適宜増減可能と設定され、1 日 1 回投与 (食後 2 時間程度の間隔をあける)、投与期間は 28 日以上、継続投与が可能な場合には最長 140 日まで投与可能と設定された。

総投与症例数 88 例 (新規例 10 例、切替例 78 例) 全例が安全性及び有効性 (FAS) の解析対象であった。切替例について前治療薬の内訳は、MS コンチン®錠 61 例 (78.2%)、カディアン®カプセル 16 例 (20.5%)、塩酸モルヒネ 1 例 (1.3%) であった。

主要評価項目である疼痛の VAS は、新規例では観察期で  $4.51 \pm 2.05$  cm、治験薬投与期で  $1.51 \pm 1.61$  cm と有意差が認められた (投与前後差  $-2.99 \pm 1.66$ 、95%信頼区間  $[-4.178, -1.808]$ 、1 標本 t 検定:  $p=0.0003$ )。切替例では観察期で  $2.23 \pm 1.97$  cm、治験薬投与期で  $1.96 \pm 1.81$  cm であり、有意差は認められなかった (投与前後差  $-0.274 \pm 1.62$ 、95%信頼区間  $[-0.640, 0.092]$ 、1 標本 t 検定:  $p=0.1407$ )。

有害事象は 93.2% (82/88 例) (新規例 100.0% (10/10 例)、切替例 92.3% (72/78 例)) に認められた。死亡例は 16 例 (新規例 2 例、切替例 14 例) で認められたが、いずれも本剤投与終了後の死亡で、死因は原疾患の悪化によるもの等と考えられ因果関係は否定されている (本剤投与終了後 30 日以内の死亡例は 11 例)。その他重篤な事象は 27 例で認められ、イレウス及び S 状結腸がん、がん性腹膜炎に起因する腹痛及び腸管麻痺、見当識障害の 3 例については因果関係が否定されていない。イレウス及び S 状結腸がんの症例 (症例番号 21403) は、本剤 60 mg で投与を開始し、投与 28 日目の試験終了時に高度のイレウスを発現し因果関係は「多分関連あり」と判定されており、投与終了から 6 日目には S 状結腸がんが認められたが因果関係は「なし」と判定され手術により回復した症例、がん性腹膜炎に起因する腹痛及び腸管麻痺の症例 (症例番号 22803) は、本剤 30 mg で投与を開始し、投与初日に腹痛及び腸管麻痺を発現し、3 日目に本剤の投与を中止した症例で、腹痛についてはがん性腹膜炎によるもので因果関係は「関連なし」、腸管麻痺について因果関係は「関連あるかもしれない」と判定された症例で、本症例は投与中止から 36 日後に原疾患の悪化により死亡している。また、見当識障害の症例 (症例番号 21101) は本剤 30 mg で投与を開始し、投与開始 63 日目に見当識障害を発現し、投与開始 67 日目に本剤の投与が中止され、処置により軽快しており、因果関係は「関連あるかもしれない」と判定された症例であった。

因果関係が否定できなかった有害事象は 68.2% (60/88 例) (新規例 90.0% (9/10 例)、切替例

65.4 % (51/78 例)) に認められた。主な事象は嘔吐 (増悪も含む) 30 例 (新規例 5 例、切替例 25 例)、嘔気 26 例 (新規例 5 例、切替例 21 例)、眠気 23 例 (新規例 6 例、切替例 17 例) 等であった。

臨床検査値異常は 61.4 % (54/88 例) (新規例 6 例、切替例 48 例) で認められ、このうち因果関係が否定できなかった臨床検査値異常は 11.4 % (10/88 例) (新規例 0 例、切替例 10 例) でリンパ球減少 4 例、BUN 上昇 4 例、血清 LDH 上昇 3 例、白血球増多 3 例、赤血球減少 3 例等であった。

理学的検査は、脈拍数が投与終了時に観察期終了時と比較して有意に上昇したが、変化量はわずかであり ( $6.3 \pm 15.9$  回/分 [前観察期 76.9 回/分]、1 標本 t 検定:  $p=0.0026$ )、特に問題となる変化ではなかった。なお、因果関係の否定できない有害事象として血圧上昇 (切替例 1 例) が認められたが、原疾患の悪化により治験を終了しており、他院に入院となったため転帰は不明であった。

以上より申請者は、本剤はがん性疼痛に対して 1 日 1 回で速やかに、かつ安定した持続的な鎮痛効果を発揮することが確認され、安全性に関しても従来のモルヒネ製剤で既知の有害事象が主であり、4 週間以上の長期投与も可能であることが示されたと考える旨を説明した。

#### <審査の概略>

##### (1) 試験デザインの妥当性について

機構は、第Ⅲ相二重盲検比較試験 (5.3.5-1.1: CCT-001 試験) で硫酸モルヒネ徐放錠 (MS) \* との非劣性の許容限界値 ( $\Delta$ ) を 1.0 cm と設定した根拠について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、類薬では「疼痛の VAS」を主要評価項目と設定した試験はなく、許容限界値 ( $\Delta$ ) の設定に利用できる情報はなく、「痛みがコントロールされている患者では、疼痛の VAS が 1 cm 程度以下の差であれば、臨床的判断として痛みに対する有効性で差がないと考えられる」との専門家の意見 (国立がんセンター中央病院 平賀一陽氏) を踏まえて、本試験では痛みがコントロールされている患者 (疼痛の VAS の初期値が 0~4 cm) を対象とし、本剤の対照薬 硫酸モルヒネ徐放錠 (MS) に対する非劣性を検証する際の疼痛の VAS の許容限界値 ( $\Delta$ ) を 1 cm と設定することに大きな問題はないと考えたことを説明した。

機構は疼痛がコントロールされている状態を VAS で 4.0 cm 未満と考える根拠について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、がん性疼痛で VAS 値に基づく鎮痛効果の評価を検討した報告 (平賀一陽他, *PAIN RESEARCH*, 14: 9-19, 1999) で、患者の疼痛の VAS 値の平均は、鎮痛薬が効いている場合 2.5 cm、効いていない場合 5.4 cm であり、また、新たな薬剤の投与前の VAS 値が 3 cm 以下である場合、VAS 値として 1 cm の増加までは効いていると考える患者がいること、医師の評価においても、鎮痛薬の投与前の VAS 値が 3 cm 以下では、VAS 値の減少に加えて、この値の維持または 1 cm 程度の増加であっても有効と判断していることが述べられており、患者、看護師、医師の 3 者間における VAS の有効域閾値は近似しており、鎮痛効果の認識はほぼ一致していると結論付けて

\* 新薬承認情報提供時に置き換えた

いることから、安定した鎮痛効果を評価する基準として、疼痛コントロールの基準を評価期間の VAS 値（2 日間以上の VAS の平均値）が 4.0 cm 未満を維持することと規定したこと、海外でも同様に認識されていること（Lauretti GR et al, *J Clin Anesth*, 14(2): 83-86, 2002）を説明した。

機構は、非劣性限界値の設定根拠については明確ではないものの、実際に得られた安静時痛の VAS 値における群間差の 95 %信頼区間 [-0.0770, 0.3748] から考えて、結果として本剤の有効性を評価する上では問題はないと考え、以上について了承した。

## （2）本剤の有効性について

機構は、長期投与試験（5.3.5-4: OCT-002 試験）において併用可能とされた NSAIDs、鎮痛補助薬が本剤の有効性の評価に影響を与えた可能性はないか申請者に考察を求めた。

申請者は、本試験では NSAIDs 及び鎮痛補助薬の新たな併用を可能と設定し、1 日用量の増減も可能であったこと、実際に鎮痛補助薬が新たに併用された症例は 4 例存在し、神経因性疼痛又は骨転移等に対して使用されていたこと、一方 NSAIDs が新たに併用された症例は 15 例存在し、疼痛コントロールが不十分、患者の希望等を理由に投与が開始されていたことを述べた上で、これらの薬剤が新たに併用された症例の内訳をみると、併用開始前の VAS 値が 4 cm 未満の症例がモルヒネ投与によって VAS 値が十分にコントロールできていなかった症例が多く、結果として、NSAIDs 及び鎮痛補助薬の併用を開始しても、VAS 値に大きな変化は認められておらず、本剤の有効性評価に及ぼす影響は小さいと考えることを説明した。

機構は第Ⅲ相二重盲検比較試験（5.3.5-1.1: CCT-001 試験）について、副次的評価項目の疼痛の程度において「かなり痛い」「極めて痛い」と判定された症例が本剤群で多かったことについて、本剤の有効性を評価する上で問題がないか申請者に説明を求めた。

申請者は、本試験において、前観察期、本剤投与期及び対照薬投与期に「かなり痛い」又は「極めて痛い」と判定された症例は 17 例で、本剤投与期が対照薬投与期に比べ疼痛の程度が劣っていた症例が 6 例、対照薬投与期が本剤投与期に比べ劣っていた症例が 2 例あったこと、本剤投与期が劣っていた症例では、服薬忘れ又は服薬時間のずれによって評価時点で疼痛が発現したためと考えられる症例が 2 例、原疾患悪化や骨転移のために評価時点で突出痛があったためと考えられる症例が 2 例含まれており、必ずしも本剤の薬効不足による悪化ではなかったと考えていることを説明した。その上で申請者は、本剤の鎮痛効果は VAS 値を主要評価項目として試験を実施し、対照薬との非劣性が検証されていること、副次的評価項目である 4 段階評価による疼痛程度の評価においても、対照薬との疼痛程度に有意差は認められていないこと等から、本剤の有効性を評価する上で特に問題はないと考える旨を説明した。

機構は、以上について、併用していた NSAIDs 及び鎮痛補助薬が評価に影響していたと考えられる症例（症例番号 22001）も一部に存在し、これらの併用薬の新規投与や用量の増減を可能としていたことについては不適切と考えるが、全体の評価に及ぼす影響は大きなものではなかったと考える。

### (3) 他剤からの切り替え及び本剤への切り替えについて

機構は、本剤を用いたオピオイドローテーションの切替時期における用法・用量及び投与間隔等（次回投与までの時間）について申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤の臨床試験においてオキシコドン徐放錠や経皮フェンタニル貼付剤から切替え投与された症例はなかったが、塩酸オキシコドン徐放錠から本剤への切替えは、オキシコドンとモルヒネとの用量比が、2:3と考えられていることから、塩酸オキシコドン徐放錠の1日用量の1.5倍量を切替え時における本剤の1日用量とすることが原則と考えること、なお、本剤の換算用量が設定できないような場合には、原則として薬理的に等力価と考えられる用量よりも低用量で切替えを行い、その後、適切な増減量を実施することが望ましいと考えることを説明した。また、投与間隔について申請者は、塩酸オキシコドン徐放錠は12時間間隔、1日2回で投与されていることから、前治療薬（塩酸オキシコドン徐放錠）の投与間隔にあわせて最終投与から12時間後に本剤の投与を開始することが原則と考えることを説明した。

経皮フェンタニル貼付剤から本剤への切替えについて申請者は、既存のモルヒネ徐放性製剤と同様に、経皮フェンタニル貼付剤の添付文書に記載されている換算用量を目安として、本剤の投与量を設定することとし、投与間隔については、経皮フェンタニル貼付剤は3日間の持続型製剤であり、剥離後にフェンタニルの血中濃度が50%に減少するまで17時間以上かかることから、剥離直後に本剤の使用は避け、本剤の使用を開始するまでに、フェンタニルの血中濃度が適切な濃度に低下するまでの時間をあける必要があると考えていることを説明した。

以上の点を踏まえ申請者は、オキシコドン徐放錠及び経皮フェンタニル貼付剤から本剤への切替えについて、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」に必要な事項を記載し、注意喚起することを説明した。

機構は、以上について了承するが、他剤から本剤への切替あるいは本剤から他剤へ切替えた際の安全性及び有効性については、製造販売後にさらに検討する必要があると考える。

### (4) 用法・用量について

機構は、申請された製剤が30mg、60mg及び120mgであるため、より細かな用量調節（10mg毎等）ができないことについて、臨床上問題となることはないか申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤の長期投与試験（5.3.5-4: OCT-002 試験）でモルヒネを新規に投与した10例全例が30 mg/日から開始しており、60 mg/日に増量された症例は1例のみで、増量後は投与開始45日目に一度だけ突出痛が認められた以外、レスキューの必要もなく、安定した疼痛コントロールが得られていたこと、国内臨床試験で本剤投与中に増量が必要となった症例は、高用量投与試験（5.3.5-3: OCT-001 試験）39例中5例、長期投与試験（5.3.5-4: OCT-002 試験）88例中30例であり、ほとんどの症例で本剤30 mg単位での増量が行われ、モルヒネの薬理作用による副作用が増加する傾向は認められず、本剤との因果関係が否定できない有害事象の発現による中止例も認められなかったことを説明した。その上で申請者は、がん性疼痛治療におけるモルヒネ経口投与の開始用量及び用量増減に関する厚生労働省、日本医師会及び関連学会による指針（がん

緩和ケアに関するマニュアル（癌末期医療に関するケアのマニュアル改訂版）、厚生労働省・日本医師会監修、2002、厚生労働省医薬品等適正使用推進施行事業－麻酔薬及び麻酔関連薬使用ガイドライン、社団法人日本麻酔科学会、2004等）では、経口モルヒネの推奨投与開始1日量は30～60 mg/日で、増減量は30～50%（ただし、30 mg/日から開始した場合は60 mgに増量）と規定されていること、新規投与例においては速放性製剤での用量調整により、1日投与量を決定した後に本剤を投与することが基本となること、また、モルヒネの用量不足により効果が得られない場合は、レスキュー投与を適切に実施した後に、適切な用量へ増量されると考えられることを説明し、30 mg、60 mg、及び120 mgの3製剤並びに既存の速放性製剤を用いることでがん性疼痛治療の指針に則した治療が可能と考えており、これら3製剤のみでも特に臨床上問題となることはないとする旨を説明した。

機構は実臨床において既存のモルヒネ徐放性製剤等は1日1回投与の製剤であるにも関わらず1日2回服用されているケースがあることから、本剤における1日複数回投与時の安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤同用量を1日1回投与から1日2回投与又は1日3回投与へ切替えた場合の血漿中モルヒネ濃度について、シミュレーションを実施した結果、モルヒネ最高血中濃度は、1日1回投与>1日2回投与>1日3回投与の順に低くなり、24時間内の濃度の変動幅（C<sub>max</sub>とC<sub>min</sub>の差）も1日1回投与>1日2回投与>1日3回投与の順で小さくなると推定されたことから、既存薬の徐放性製剤でみられるような分割投与が行われた場合でも、1日1回投与と比較して血中濃度が上昇することはなく、安全性上問題はないと考えられることを説明した。

機構は、本剤の血中濃度推移は食事による影響が大きいと考えられるため、本剤の投与時期の相違による薬物動態変化について説明した上で、適切な投与時期について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、食事の影響検討試験（5.3.3-2: CPH-002試験）において、本剤を食直後投与した時、T<sub>max</sub>（速放部）の延長とC<sub>max</sub>（速放部）の低下等が認められているが、平均滞留時間は食事の影響を受けず、血漿中モルヒネ濃度が維持されていること、国内第Ⅲ相二重盲比較試験では、1日2回投与での定時投与が実施され、ほとんどの症例で食後2時間以内に投与されたが、VAS値変化量と食後から投与までの時間との間で一定の傾向は認められず安全性上も特に問題はないと考えられたこと、本剤の*in vitro* 溶出試験結果から、pHを除く他の要因（飲料、攪拌強度等）による製剤（粒）からの薬物放出の低下はないこと等を説明し、本剤の薬物動態は、主として服薬直前の高脂肪・高カロリー食摂取に起因する胃排出速度の遅延により影響を受けると考えられるが、本剤投与にあたって食事の影響を特に考慮する必要はないと考えていること、なお試験結果については、添付文書の「薬物動態」の項で記載し情報提供することを説明した。

機構は、各患者の症状等を十分に観察しながら、本剤の用量が適切に調節される限り、特に臨床上大きな問題となる可能性は低いと考え、以上について了承した。

#### （5）有害事象について



機構は、増量又は長期投与時の有害事象の発現状況について検討し、本剤の製剤上の特徴に起因する有害事象発現のプロファイルが既存薬と異なる点はないか考察するよう申請者に求めた。

申請者は、高用量投与試験（5.3.5-3: OCT-001 試験）での有害事象発現率は、投与量固定例で 31.4 %（11/35 例）、増量例で 40.0 %（2/5 例）であったが、増量例における有害事象はいずれも増量前に発現したものであり、最大 240 mg/日まで増量投与されたが、用量の増加に伴い有害事象が増加するといった傾向はなかったこと、長期投与試験（5.3.5-4: OCT-002 試験）での有害事象発現率は、投与量固定例で 61.1 %（33/54 例）、増量例で 64.7 %（22/34 例）と大きな差異は認められず、増量例での有害事象は、便秘増悪を除き増量後に発現頻度が増加するといったことはなかったこと、また、120 mg/日を超える投与量においても、全体及び個々の有害事象が増加する傾向は認められなかったことから、本剤を増量したことで安全性上特に懸念されることはないと考え旨を説明した。また、長期投与試験（5.3.5-4: OCT-002 試験）での有害事象について検討したところ、新規患者での有害事象の大部分は本剤投与開始から 6 日以内に発現しており、切替例においても本剤投与開始から 6 日以内の有害事象発現率が最も高く、大部分の有害事象は 4 週間以内に発現しており、長期投与時に新たに発現する有害事象が増加する傾向は認められなかったことを説明した。

機構は、本剤は投与後速やかにモルヒネ血漿中濃度が上昇することから新規患者での本剤投与は切替え例よりも悪心・嘔吐、眠気、便秘などの有害事象の発現頻度が高いと考えられることについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、長期投与試験（5.3.5-4: OCT-002 試験）における有害事象は新規例で 90.0 %（9/10 例）、切替例で 65.4 %（51/78 例）に認められ、嘔気（新規例 50.0 %、切替例 26.9 %）、嘔吐（新規例 50.0 %、切替例 32.1 %）、便秘（新規例 60.0 %、切替例 23.1 %）、眠気（新規例 60.0 %、切替例 21.8 %）等モルヒネの薬理作用に基づくと考えられる事象が新規例で多く認められており、切替例ではモルヒネ使用による慣れによりこれらの事象について発現頻度が低くなっていると推定されること、しかしながら、大部分が軽度の事象であり有害事象の種類及びその程度については、新規例と切替例で差はないと考えられたことを説明し、本剤の用量を適切に調整し、新規例においては制吐剤、緩下薬の投与などの予防策を講じることで特に臨床上問題はないと考える旨を説明した（なお、添付文書の「重要な基本的注意」の項には便秘、嘔気・嘔吐に対する予防策、眠気に対する対応策について注意喚起されている）。

機構は本剤の薬物動態特性として 2 峰性が認められるが、悪心、嘔吐等投与初期に認められる消化器症状の発現時期が他のモルヒネ製剤と異なる可能性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、患者を対象とした臨床試験では、有害事象の発現時刻を記録していないため正確な発現時刻は不明であること、健康成人を対象とした第 I 相試験では、本剤投与後から有害事象発現までの時間を記録しており、1 例を除きいずれも 4 時間以降に発現が認められていたこと、投与後早期に有害事象が発現した 1 例では、第 I 相単回投与試験（5.3.3-3: CPH-003 試験）で 30 mg（投与後 32 分）及び 120 mg（投与後 20 分）服薬時に軽度の嘔気が認められたが、60 mg 服薬

時には認められていないことから、本剤の速放部にあたる時期に発現頻度が集中することはないと考えられることを説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤の安全性については、製造販売後に更に検討する必要があると考えており、本剤投与後早期における安全性及び長期投与時の安全性について確認が必要と考える。

### Ⅲ. 承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

#### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に重大な違反は認められなかったことから、提出された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機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5-1、5.3.5-2、5.3.5-3、5.3.5-4）に対して GCP 実地調査が行われ、その結果、5.3.5-1（二重盲検比較試験）の 1 症例（薬剤番号 ■ 組 ■ 番）については、視力障害により説明文書を読むことができないが、口頭又は他の伝達方法ではその内容を理解することができる被験者であったにもかかわらず、説明に際して公正な立会人を立ち合わせていなかったことから、本症例を解析対象から除外するという条件の下に GCP 適合と判断した。

なお機構は、当該 1 症例を削除した場合の結果を確認し、当該症例の削除が本剤の有効性及び安全性を否定するものではないと判断した。

### Ⅳ. 機構の総合評価

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がんにおける鎮痛に対する有効性及び安全性は示されたと判断する。

有効性については、国内第Ⅲ相二重盲検比較試験等の成績から示されたと判断する。本剤の安全性について、本剤特有の事象は、現時点で特になく考えるが、本剤の安全性については製造販売後にさらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえ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 17 年 9 月 21 日

専門協議における検討を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（機構）において、以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

### 1. 製造販売後調査について

機構は、本剤の高用量あるいは長期投与時の安全性、他剤からの切替え時の安全性等について検討するため製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、各種がん患者 400 例を対象に、投与期間を 24 週間以上と設定して、長期特定使用成績調査を実施すること、この中で性別、年齢、基礎疾患、罹病期間、合併症等の患者背景、本剤の 1 日投与量、投与期間、併用薬、副作用等の情報を収集して安全性に影響を及ぼす要因等につき検討すること、切替え前の薬剤についても調査し、本剤へ切替えた際の安全性及び有効性等について検討することなどを説明した。

機構は、以上について了承し、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。

その他、本剤の販売名に「アリーフカプセル 30mg、同 60mg、同 120mg」という名称が用いられていたが、既承認薬である「アリーゼ」と名称が類似しており、リスクマネジメントの観点から、名称を変更するよう機構が求めたところ、申請者は「パシーフカプセル 30mg、同 60mg、同 120mg」に変更すると述べ、機構は了承した。

以上の審査を踏まえ、機構は、本剤の製造を承認して差し支えないと判断する。