審議結果報告書

平成 24 年 9 月 7 日
医薬食品局審査管理課

［販　売　名］メサペイン錠5 mg、同錠10 mg
［一　般　名］メサドン塩酸塩
［申　請　者］帝國製薬株式会社
［申請年月日］平成24年3月30日

［審 議 結 果］
平成24年8月31日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。
なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体は毒薬に該当し、製剤は劇薬に該当するとされた。

［承 認 条 件］
1. がん性疼痛の治療に精通した医師によってのみ処方・使用されるとともに、本剤のリスク等についても十分に管理・説明できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ用いられ、それら薬局においては調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

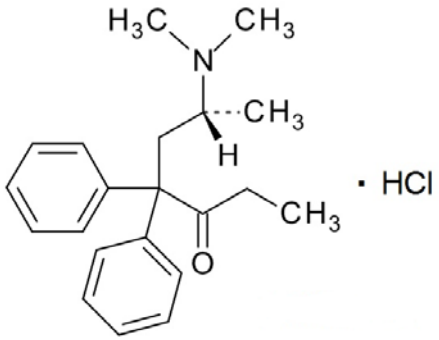
審査報告書

平成 24 年 8 月 7 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］　メサペイン錠 5 mg、同錠 10 mg
［一　般　名］　メサドン塩酸塩
［申 請 者 名］　帝國製薬株式会社
［申請年月日］　平成 24 年 3 月 30 日
［剤形・含量］　1 錠中にメサドン塩酸塩 5 又は 10 mg を含有する錠剤
［申 請 区 分］　医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
［化 学 構 造］



及び鏡像異性体

分子式：　$C_{21}H_{27}NO$・HCl
分子量：　345.91
化学名：
（日 本 名）　(6*RS*)-6-(ジメチルアミノ)-4,4-ジフェニルヘプタン-3-オン　一塩酸塩
（英　　名）　(6*RS*)-6-(Dimethylamino)-4,4-diphenylheptan-3-one monohydrochloride

［特 記 事 項］　なし
［審査担当部］　新薬審査第三部

審査結果

平成 24 年 8 月 7 日

［販　売　名］　メサペイン錠 5 mg、同錠 10 mg
［一　般　名］　メサドン塩酸塩
［申 請 者 名］　帝國製薬株式会社
［申請年月日］　平成 24 年 3 月 30 日
［審 査 結 果］

提出された資料から、他の強オピオイド鎮痛剤で治療困難な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は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、QT 延長、呼吸抑制、過量投与及び甲状腺に関連する有害事象、薬物依存及び退薬症候、高用量の前治療オピオイド鎮痛剤からの切り替え及び長期投与時の安全性及び有効性、食事及び併用薬の影響、特別な集団（肝及び腎機能障害、並びに高齢者）における安全性等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・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］　他の強オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛
中等度から高度の疼痛を伴う各種癌

［用法・用量］　本剤は、他の強オピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する。
通常、成人に対し初回投与量は本剤投与前に使用していた強オピオイド鎮痛剤の用法・用量を勘案して、メサドン塩酸塩として 1 回 5～15 mg を 1 日 3 回経口投与する。
その後の投与量は患者の症状や状態により適宜増減する。

［承 認 条 件］
1. がん性疼痛の治療に精通した医師によってのみ処方・使用されるとともに、本剤のリスク等についても十分に管理・説明できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ用いられ、それら薬局においては調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告（1）

平成 24 年 7 月 9 日

Ⅰ．申請品目

［販　売　名］	メサペイン錠 5 mg、同錠 10 mg
［一　般　名］	メサドン塩酸塩
［申 請 者 名］	帝國製薬株式会社
［申請年月日］	平成 24 年 3 月 30 日
［剤形・含量］	1 錠中にメサドン塩酸塩 5 又は 10 mg を含有する錠剤
［申請時効能・効果］	下記疾患における鎮痛（ただし、他の強オピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合に限る。） 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］	本剤は、オピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する。 通常、成人に対する初回投与量は本剤投与前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法・用量を勘案して、メサドン塩酸塩として 1 日 45 mg を上限とし、2～3 回に分割経口投与する。 なお、患者の症状や状態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

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

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

本剤の有効成分であるメサドン塩酸塩（本薬）は、1937 年に I.G. FarbenindustriesA.G.（ドイツ）により合成されたオピオイドμ受容体作動薬である。

海外において、本薬を有効成分とする製剤は、米国では 1947 年 8 月に錠剤及び注射剤が承認され、米国及び欧州（英国、ドイツ、フランス）では錠剤、注射剤のほか、経口液剤、散剤及びカプセル剤が承認されている。本薬を有効成分とする錠剤は、米国では「非麻薬性鎮痛薬不応の中等度から高度の疼痛における鎮痛」及び「オピオイド等依存における解毒及び維持」、英国では「中等度から高度の疼痛における鎮痛」を効能・効果として承認されている。本剤は、米国で 2004 年 4 月に Mallinckrodt Inc.が承認を取得した Methadone Hydrochloride Tablets USP 5 mg 及び同 10 mg と同一の製剤であり、2011 年 3 月現在、世界[redacted]国において承認されている。

本邦においては、第 14 回未承認薬使用問題検討会議（2007 年 10 月 29 日）において、本薬の国内開発が「早急に行われるよう検討すべき」との結論が出されたことを踏まえ、20[redacted] 年[redacted] 月より臨床試験が開始され、今般申請者は、その有効性及び安全性が確認されたと判断して製造販売承認申請を行った。

2. 品質に関する資料

＜提出された資料の概略＞

（1）原薬

原薬であるメサドン塩酸塩は、Mallinckrodt Inc.（米国）により原薬等登録原簿（MF 登録番号

223MF10179）に登録されている。

1）特性

原薬は無色の結晶又は白色の結晶性粉末であり、性状、融点、pH（1 %水溶液）、溶解性、解離定数、分配係数、粒子径、溶媒和について検討されている。

原薬の化学構造は、赤外吸収スペクトル（IR）、質量スペクトル（MS、MS/MS）、X 線結晶構造解析、核磁気共鳴スペクトル（^{1}H-、^{13}C-NMR）、熱分析（熱重量分析、示差走査熱量測定）により確認されている。なお、原薬はラセミ体である。

2）製造方法

別添のとおりである。

3）原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR、塩化物）、pH、純度試験（類縁物質〈[redacted]〉、残留溶媒〈ガスクロマトグラフィー［GC］〉）、乾燥減量、強熱残分、定量法（滴定）が設定されている。

4）原薬の安定性

原薬の安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

表 1　原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 5 ロット	25℃	60 %RH	低密度ポリエチレン袋（二重）/高密度ポリエチレン製容器	60 ヶ月
加速試験	実生産 3 ロット	40℃	75 %RH		6 ヶ月

以上より、原薬のリテスト期間は、遮光した気密容器（二重の低密度ポリエチレン袋/高密度ポリエチレン製容器）で室温保存するとき、60 ヶ月と設定された。

（2）製剤

1）製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 錠中に原薬 5 又は 10 mg を含有する素錠である。製剤には、乳糖水和物、結晶セルロース、含水二酸化ケイ素及びステアリン酸マグネシウムが添加剤として含まれる。

2）製造方法

製剤は、篩過、混合、打錠、充てんからなる工程により製造される。なお、打錠工程及び充てん工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

3）製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（液体クロマトグラフィー〈HPLC〉、TLC）、純度試験（類縁物質〈HPLC〉）、製剤均一性（含量均一性試験〈HPLC〉）、平均錠剤質量、錠剤厚み、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

4）製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 2 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

表 2　製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 5 及び 10 mg 各 3 ロット	25℃	60 %RH	褐色 PTP〈ポリ塩化ビニルフィルム/アルミ箔〉包装/アルミ袋	12 ヶ月
加速試験	実生産 5 及び 10 mg 各 3 ロット	40℃	75 %RH		6 ヶ月

以上より、製剤の有効期間は「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日付医薬審発第 0603004 号に基づき、遮光及び防湿した気密容器（褐色 PTP〈ポリ塩化ビニルフィルム/アルミ箔〉包装/アルミ袋）で室温保存するとき、24 ヶ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 ヶ月まで継続予定である。

＜審査の概略＞

機構は、提出された資料より原薬及び製剤の品質は適切に管理されていると判断した。

3. 非臨床に関する資料

本薬は海外において長年にわたり臨床使用されており、動物及びヒトにおける薬理、薬物動態及び毒性に関する情報が集積されていることから、本申請に際して新たな非臨床試験は実施されておらず、参考資料として公表文献が提出された。機構は、承認申請にあたっては、科学性及び信頼性の担保された資料に基づき有効性及び安全性が示される必要があると考えるものの、本薬は海外において既に広く臨床使用されていることを考慮し、提出された公表文献を参考として評価することとした。なお、本薬はメサドン塩酸塩のラセミ体であり、非臨床試験はメサドン塩酸塩又はメサドンのラセミ体、*l* 体又は *d* 体を用いて実施され、特に記載のない限りラセミ体を示す。

（ｉ）薬理試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

特に記載のない限り、メサドン塩酸塩及びメサドンのラセミ体、*l* 体又は *d* 体の投与量及び濃度は遊離塩基として、数値は平均値又は平均値 ± 標準誤差で示されている。

（1）効力を裏付ける試験

1）作用機序

① *in vitro* におけるオピオイド受容体に対する結合親和性及び機能活性

ウシ尾状核ホモジネート標本におけるオピオイド μ_1、μ_2、δ 及び κ 受容体に対する本薬、メサドン塩酸塩 *l* 体及び *d* 体、並びにモルヒネの 50 %阻害濃度（IC_{50}）は表 3 のとおりであった（参考 4.2.1.1.1: Kristensen K et al, *Life Sci*, 56: PL45-50, 1995）。

表 3　オピオイド受容体に対する結合親和性（IC_{50}）

	μ_1	μ_2	δ	κ
本薬	5.73 ± 1.5	10.0 ± 3.1	752 ± 686	1,817 ± 573
メサドン *l* 体	3.01 ± 0.18	6.94 ± 1.3	371 ± 75	1,332 ± 280
メサドン *d* 体	26.4 ± 3.7	87.5 ± 9.0	9,532 ± 854	2,137 ± 881
モルヒネ	2.55 ± 0.37	6.59 ± 1.73	365 ± 97	213 ± 102

平均値 ± 標準偏差（nM）、評価例数 3 ～4 例

ラットオピオイド μ 又は δ 受容体を発現させた C6 グリオーマ細胞（C6μ 又は C6δ 細胞）及びヒトオピオイド κ 受容体を発現させたチャイニーズハムスター卵巣細胞（CHOκ 細胞）の膜画分における本薬、モルヒネ、オキシコドン及びフェンタニルの阻害定数（Ki 値）、並びに C6μ 細胞の膜画分及びラットの視床スライス標本におけるオピオイド μ 受容体の完全作動薬である DAMGO（D-アラニン(2)-*N*-メチルフェニルアラニン(4)-グリシンオール(5)-エンケファリン）による［^{35}S］GTPγS（グアノシン-5'-*O*-(3-[^{35}S]チオ三リン酸)）結合活性を 100 %とした本薬、モルヒ

ネ、オキシコドン及びフェンタニルのオピオイドμ受容体機能活性は表4のとおりであった（参考 4.2.1.1.2: Peckham EM et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 316: 1195-1201, 2006）。

表4　オピオイド受容体に対する結合親和性及びオピオイドμ受容体活性化機能

	結合親和性（Ki 値: nM）			オピオイドμ受容体機能活性（%）		
	C6μ 細胞	C6δ 細胞	CHOκ 細胞	C6μ 細胞	視床（雄）	視床（雌）
本薬	2.90 ± 0.90	358 ± 119	1,427 ± 249	100 ± 7.0	58.5 ± 5.6	45.2 ± 9.6
モルヒネ	1.70 ± 0.50	104.57 ± 27.18	65.5 ± 22.6	83.8 ± 1.0	42.8 ± 5.3	41.7 ± 8.1
オキシコドン	43.9 ± 7.04	2,160 ± 397	5,943 ± 671	66.1 ± 3.6	36.6 ± 4.9	37.4 ± 4.5
フェンタニル	0.71 ± 0.27	51.16 ± 12.98	86.0 ± 24.0	77.1 ± 6.0	50.9 ± 7.3	59.4 ± 10.7

平均値 ± 標準誤差、評価例数 3 例

② *in vivo* におけるオピオイド受容体を介した抗侵害作用

ラットにメサドンのラセミ体（5、25、50 及び 250 μg/匹）及び *d* 体（5、25、50、250 及び 500 μg/匹）を髄腔内投与（i.t.）し、後肢への電気的刺激による脊髄後角の神経活動に対する影響[1)]を検討したとき、ラセミ体は 25 μg 以上で Aβ 線維、Aδ 線維及び C 線維反応、並びに wind-up 現象、50 μg 以上で input、250 μg で後発射を抑制し、*d* 体は 250 μg 以上で C 線維反応、500 μg で Aδ 線維反応、後発射、input 及び wind-up 現象を抑制したが、*d* 体の抑制作用はラセミ体と比較して弱く、Aβ 線維反応は抑制しなかった。ラセミ体（250 μg）及び *d* 体（500 μg）の抑制作用はナロキソン（5 μg/匹、i.t.）により拮抗された（参考 4.2.1.1.3: Carpenter KJ et al, *Eur J Pain*, 4: 19-26, 2000）。

2）各種疼痛モデルにおける鎮痛作用

ラット侵害受容性疼痛モデル（Tail-flick テスト、Hot-plate テスト、Paw pressure テスト）及びラット脊髄神経部分結紮（Spinal nerve ligation: SNL）モデル（機械刺激誘発性及び冷感刺激性アロディニア）において、本薬、メサドン塩酸塩 *l* 体及び *d* 体（いずれも 1.12、2.24 及び 4.47 mg/kg）、オキシコドン塩酸塩（1.12、2.24 及び 4.48 mg/kg）、並びにモルヒネ塩酸塩（2.22、4.43 及び 8.87 mg/kg）を皮下投与（s.c.）したとき、いずれの試験においても本薬、メサドン塩酸塩 *l* 体、オキシコドン塩酸塩及びモルヒネ塩酸塩は用量依存的な鎮痛作用を示したが、メサドン塩酸塩 *d* 体は鎮痛作用を示さなかった（参考 4.2.1.1.4: Lemberg K et al, *Anesth Analg*, 102:1768-74, 2006）。

ラットに本薬、モルヒネ、オキシコドン及びフェンタニル（s.c）を投与したとき、温水刺激からの回避反応に対する抑制作用の 50 %有効用量（ED_{50}）は、雄でそれぞれ 1.49 ± 0.20、2.17 ± 0.25、1.53 ± 0.29 及び 0.06 ± 0.002 mg/kg、雌でそれぞれ 1.81 ± 0.37、6.08 ± 0.62、1.71 ± 0.30 及び 0.06 ± 0.0004 mg/kg であった（参考 4.2.1.1.2）。

ラット Tail-flick テストにおいて、ED_{50} の 1/4 量のモルヒネ硫酸塩（0.8 mg/kg/hr、s.c.）を 7 日間持続投与したとき、モルヒネ硫酸塩投与前後の本薬、モルヒネ硫酸塩及びフェンタニルクエン酸塩（s.c.）の相対活性（モルヒネ硫酸塩投与前の ED_{50}/投与後の ED_{50}）は、それぞれ 0.78、0.54 及び 0.70 であった（参考 4.2.1.1.7: Paronis CA et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 262: 1-9, 1992）

ラット坐骨神経レーザー照射損傷モデル（機械刺激誘発性アロディニア）において、モルヒネ塩酸塩（20 mg/kg/日、s.c.）は 14 日間反復投与により鎮痛作用がほぼ完全に消失し、当該ラットに対して本薬（4.5 mg/kg、s.c.）は鎮痛作用を示した。一方、本薬（8.9 mg/kg/日、s.c.）は 21 日間反復投与でも鎮痛作用は部分的に減弱するに留まり、当該ラットに対してモルヒネ塩酸塩（10 mg/kg、s.c.）は本薬（4.5 mg/kg、s.c.）を上回る鎮痛作用を示さなかった（参考 4.2.1.1.6: Bulka A et al, *Pain*, 95: 103-109, 2002）。

---

1) 「Aβ 線維、Aδ 線維及び C 線維反応」は反応潜時がそれぞれ刺激後 0-20 ms、20-90 ms 及び 90-300 ms の神経活動、「wind-up 現象」は繰り返しの刺激により神経活動が増強する現象、「input」は最初の刺激による C 線維反応及び後発射における活動電位の総数、「後発射」は反応潜時が刺激後 300-800 ms の神経活動を示す。

ラットに本薬の主代謝物である 2-エチリデン-1,5-ジメチル-3,3-ジフェニルピロリジン（EDDP）及び 2-エチル-5-メチル-3,3-ジフェニル-1-ピロリン（EMDP）を皮下（いずれも 100 mg/kg）又は経口（いずれも 200 mg/kg）投与し、尾部熱刺激に対する回避時間を指標とした鎮痛作用を検討したとき、EDDP 及び EMDP はいずれも投与経路によらず鎮痛作用を示さず、モルヒネ（1.0 mg/kg、s.c.）及びメサドン（0.05 mg/kg、s.c.）の鎮痛作用に対して拮抗作用を示さなかった（参考 4.2.1.1.5: Pohland A et al, *J Med Chem*, 14: 194-197, 1971）。

（2）副次的薬理試験

1）NMDA 受容体に対する作用

① *in vitro* における NMDA 受容体に対する結合親和性

ラット前脳及び脊髄ホモジネート標本における *N*-メチル-D-アスパラギン酸（NMDA）受容体とその放射性リガンドである［^{3}H］MK-801（非競合性 NMDA 受容体拮抗薬）及び［^{3}H］CGS-19755（競合性 NMDA 受容体拮抗薬）の結合に対する本薬、メサドン *l* 体及び *d* 体、デキストロメトルファン（非競合性 NMDA 受容体拮抗薬）、並びにモルヒネの Ki 値は表 5 のとおりであった（参考 4.2.1.2.1: Gorman AL et al, *Neurosci Lett*, 223: 5-8, 1997）。

表 5　NMDA 受容体に対する結合親和性（Ki 値）

	［^{3}H］MK-801		［^{3}H］CGS-19755
	前脳	脊髄	前脳
本薬	8.3 ± 1.2	2.5 ± 0.0	>100
メサドン *l* 体	3.4 ± 0.3	2.8 ± 0.9	>100
メサドン *d* 体	7.4 ± 1.2	2.6 ± 1.4	>100
デキストロメトルファン	5.0 ± 0.3	0.8 ± 0.6	>100
モルヒネ	>100	-	-

平均値 ± 標準誤差（μM）、評価例数 2～4 例、-: 該当データなし

② *in vivo* における NMDA 受容体を介した鎮痛作用

ラット足蹠ホルマリンテスト[2)] において、メサドン *d* 体（32、160 及び 320 μg/匹、i.t.）は第 1 相の疼痛関連行動に対して影響を及ぼさず、第 2 相の疼痛関連行動に対して 160 μg 以上で用量依存的な抑制作用を示した。第 2 相の疼痛関連行動に対するメサドン *d* 体（250 μg/匹、i.t.）の抑制作用は、ナロキソン塩酸塩（30 μg/匹、i.t.）により拮抗されなかった。また、ラット NMDA 誘発疼痛に対して、メサドン *d* 体（250 μg/匹、i.t.）は抑制作用を示した（参考 4.2.1.2.2: Shimoyama N et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 283: 648-652, 1997）。

2）ノルアドレナリン及びセロトニン再取り込み阻害作用

ラット橋・延髄及び大脳皮質ホモジネート標本における［^{3}H］ノルアドレナリン（NA）及び［^{3}H］セロトニン（5-HT）の再取り込みに対するメサドン *l* 体及び *d* 体、モルヒネ、並びにトラマドールの Ki 値は表 6 のとおりであった（参考 4.2.1.2.3: Codd EE et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 274: 1263-1270, 1995）。

---

2) ラット足蹠ホルマリンテストにおいて、第 1 相（ホルマリン投与 0～10 分後）の疼痛関連行動は、ホルマリンによる知覚神経終末への直接刺激に起因し、第 2 相（ホルマリン投与 10～60 分後）の疼痛関連行動は、ホルマリン注入部位の組織障害及び第 1 相の侵害刺激で惹起された NMDA 受容体活性化による脊髄後角神経の感作に起因して発現すると考えられている（Coderre TJ et al, *J Neurosci*, 12: 3665-3670, 1992）。

表 6　NA 及び 5-HT 再取り込み阻害作用（Ki 値）

	［^{3}H］NA	［^{3}H］5-HT
	橋・延髄	大脳皮質
メサドン *l* 体	702	14.1
メサドン *d* 体	12,700	992
モルヒネ	>100,000	>100,000
トラマドール	785	992

平均値（nM）、評価例数 2～3 例

本薬（3.5 及び 35 mg/kg、s.c.）、モルヒネ塩酸塩（4.3 及び 40 mg/kg、s.c.）及びトラマドール塩酸塩（31 mg/kg、s.c.）を投与したラット大脳皮質シナプトソーム標本において、本薬は Hot-plate テストにおける 90 %有効用量（ED_{90}、35 mg/kg）で［^{3}H］5-HT の再取り込みを 52 %抑制したが、ED_{50}（3.5 mg/kg）では抑制作用を示さなかった。一方、トラマドール塩酸塩は ED_{50}（31 mg/kg）で［^{3}H］5-HT の再取り込みを 63 %抑制し、モルヒネ塩酸塩は ED_{50}（4.3 mg/kg）及び ED_{90}（40 mg/kg）のいずれでも抑制しなかった（参考 4.2.1.2.4 : Giusti P et al, *Br J Pharmacol*, 122: 302-306, 1997）。

ラットに本薬及びモルヒネ塩酸塩（いずれも 10 mg/kg）を腹腔内投与したとき、投与 1 時間後の脳内 5-HT 濃度に影響は認められなかった。パルギリン（モノアミンオキシダーゼ阻害剤）投与による脳内 5-HT 濃度の経時的増加に対して、本薬は影響を及ぼさなかった（参考 4.2.1.2.5: Goodlet I et al, *Eur J Pharmacol*, 29: 241-248, 1974）。

3）催吐作用及び制吐作用

イヌにメサドン（0.2、0.5 及び 1 mg/kg）、フェンタニル（0.005 及び 0.01 mg/kg）及びモルヒネ塩酸塩（0.3、1 及び 2 mg/kg）を静脈内投与（i.v.）したとき、メサドン及びフェンタニルでは嘔吐は認められず、モルヒネ塩酸塩では 0.3 mg/kg で 6/6 例、1 mg/kg で 1/5 例に嘔吐が認められた。また、アポモルフィン塩酸塩（0.03 mg/kg、i.v.）及びアポモルフィン塩酸塩/硫酸銅（16 mg/kg、胃内投与）併用誘発嘔吐に対して、メサドン 0.5 mg/kg 以上、フェンタニル 0.005 mg/kg 以上及びモルヒネ 1 mg/kg 以上で制吐作用が認められた（参考 4.2.1.2.6: Blancquaert JP et al, *Eur J Pharmacol*, 128: 143-150, 1986）。

（3）安全性薬理試験

1）中枢神経系に及ぼす影響

① ラセミ体を用いた検討

ラットに本薬（2.5、5 及び 10 mg/kg、i.p.）及びモルヒネ塩酸塩（5、10、20 及び 40 mg/kg、i.p.）を投与したとき、自発運動量は、本薬 5 mg/kg、並びにモルヒネ塩酸塩 10 及び 20 mg/kg では、一旦低下した後に増加し、本薬 10 mg/kg 及びモルヒネ塩酸塩 40 mg/kg では低下した（参考 4.2.1.3.1: Babbini M et al, *Pharmacol Res Commun*, 11: 809-816, 1979）。

ラットに本薬（0.22、0.45、0.89 及び 2.24 mg/kg、s.c.）及びモルヒネ硫酸塩（1.0、2.5、5.0 及び 10 mg/kg、s.c.）を投与したとき、自発運動量は、本薬 2.24 mg/kg 及びモルヒネ硫酸塩 2.5 mg/kg 以上で投与 1 時間後に低下し、本薬 0.45 mg/kg 以上及びモルヒネ硫酸塩 1.0 mg/kg 以上で投与 2～4 時間後に用量依存的に増加した（参考 4.2.1.3.2: Browne RG et al, *Biol Psychiatry*, 15: 77-86, 1980）。

ラットにメサドン（5、10 及び 15 mg/kg、i.p.）を投与したとき、用量依存的にカタレプシーが認められた。投与 90 分後の直腸温は環境温度 20℃下で用量依存的に低下し、環境温度 4℃下ではより顕著に低下した（参考 4.2.1.3.4: Sasame HA et al, *J Neurochem*, 19: 1953-1957, 1972）。

ラットに本薬（1.0 及び 10 mg/kg、s.c.）及びモルヒネ硫酸塩（3.0 及び 10 mg/kg、s.c.）を投与したとき、本薬 1.0 mg/kg 及びモルヒネ硫酸塩 3.0 mg/kg で投与 30～60 分後にカタレプシー、本薬

10 mg/kg 及びモルヒネ硫酸塩 10 mg/kg でそれぞれ投与 7～60 分後及び投与 30～60 分後にカタレプシー及び筋硬直が認められ、筋硬直は本薬とモルヒネ硫酸塩で同程度であった（参考 4.2.1.3.5: Barnett A et al, *Eur J Pharmacol*, 30: 23-28, 1975）。

ラットに本薬（0.89、2.24、4.47、6.71 及び 8.95 mg/kg、s.c.）及びモルヒネ硫酸塩（5.0、7.5、10 及び 20 mg/kg、s.c.）を投与したとき、本薬 2.24 mg/kg 以上、モルヒネ硫酸塩 5.0 mg/kg 以上で用量依存的に筋硬直及び正向反射の消失が認められ、本薬による筋硬直はモルヒネ硫酸塩よりも強かった（参考 4.2.1.3.6: Browne RG et al, *Life Sci*, 24: 933-941, 1979）。

マウスに本薬（8.5 mg/kg、i.p.）及びモルヒネ塩酸塩（10 mg/kg、i.p.）を投与したとき、ロータロッド試験における協調運動の抑制が認められた（参考 4.2.1.3.7: Saarnivaara L et al, *Arch Int Pharmacodyn Ther*, 222: 282-292, 1976）。

マウスに本薬（2.24、8.95、17.9 及び 35.8 mg/kg、s.c.）、モルヒネ硫酸塩（2.13、8.53、34.1 及び 136.5 mg/kg、s.c.）及びフェンタニルクエン酸塩（0.020、0.080 及び 0.32 mg/kg、s.c.）を投与したとき、直腸温は、環境温度 20℃下では本薬 8.95 mg/kg 以上、モルヒネ硫酸塩 34.1 mg/kg 以上及びフェンタニルクエン酸塩 0.32 mg/kg で低下し、環境温度 30℃下ではいずれの薬剤も用量依存的に上昇した（参考 4.2.1.3.9: Rosow CE et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 213: 273-283, 1980）。

② 各光学異性体を用いた検討

ラットにメサドン塩酸塩 *l* 体（0.27～3.72 mg/kg、i.p.）及び *d* 体（2.68～26.8 mg/kg、i.p.）を投与したとき、投与 1 時間後までの総自発運動量は、*l* 体では 3.72 mg/kg でほぼ完全に抑制され、*d* 体では 8.9 mg/kg で約 50 %、26.8 mg/kg でほぼ完全に抑制された。投与後 6 時間までの 1 時間あたりの自発運動量は、*l* 体（2.68 mg/kg）では 1 時間後に抑制、3～5 時間後に亢進し、*d* 体（15.7 mg/kg）では 1 時間後に抑制された（参考 4.2.1.3.3: Raitano LA et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 226: 440-448, 1983）。

ウサギにメサドン塩酸塩 *l* 体及び *d* 体（いずれも 0.89 及び 1.79 mg/kg、s.c.）を投与したとき、直腸温は、*l* 体では用量依存的に低下し、*d* 体では影響は認められなかった（参考 4.2.1.3.10: Thorp RH, *Br J Pharmacol Chemother*, 4: 98-104, 1949）。

2）心血管系に及ぼす影響

① ラセミ体を用いた検討

覚醒ラットに本薬（26.8 mg/kg/日、s.c.）を 4 日間持続投与したとき、夜間心拍数の減少が認められたが、血圧に対する明らかな影響は認められなかった（参考 4.2.1.3.11: Lewanowitsch T et al, *Eur J Pharmacol*, 484: 303-310, 2004）。

覚醒イヌに本薬（1 mg/kg、i.v.）を投与したとき、血圧の上昇及び心拍数の減少が認められた（参考 4.2.1.3.12: Hellebrekers LJ et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 248: 329-333, 1989）。

覚醒イヌに本薬（1 mg/kg、i.v.）を投与したとき、血圧の変動は認められず、心拍数の減少が認められた（参考 4.2.1.3.13: Hellebrekers LJ et al, *Eur J Pharmacol*, 136: 279-286, 1987）。

ウサギ摘出心臓標本において、本薬（0.3、1、3、10 及び 30 μM）は QT 間隔を 1 及び 3 μM で 10～12 %、10 μM で 21 %、30 μM で 44 %延長させた（参考 4.2.1.3.15: Katchman AN et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 316: 1098-1106, 2006）。

ヒト遅延整流カリウムイオンチャネル遺伝子（hERG）を発現させた HEK293 細胞において、本薬、EDDP、モルヒネ、フェンタニル及びブプレノルフィンの hERG 電流阻害作用の IC_{50} は、それぞれ 9.8、>50、>1,000、1.8 及び 7.5 μM であった（参考 4.2.1.3.16: Katchman AN et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 303: 688-694, 2002）。

② 各光学異性体を用いた検討

麻酔イヌにメサドン塩酸塩 *l* 体（0.89 mg/kg、i.v.）及び *d* 体（0.89 及び 1.79 mg/kg、i.v.）を投与したとき、いずれも一過性の血圧低下が認められた（参考 4.2.1.3.10）。

hERG を発現させたアフリカツメガエル卵母細胞において、メサドン *l* 体及び *d* 体の hERG 電流阻害作用の IC_{50} はそれぞれ 0.27 及び 0.10 mM であった（参考 4.2.1.3.17: Lin C et al, *Cardiology*, 113: 59-65, 2009）。

3）呼吸器系に及ぼす影響

① ラセミ体を用いた検討

覚醒ラットに本薬（26.8 mg/kg/日、s.c）を 4 日間持続投与したとき、日中及び夜間呼吸数の減少が認められた（参考 4.2.1.3.11）。

覚醒ラットに本薬（1.5、5 及び 15 mg/kg、i.p.）を投与したとき、15 mg/kg で動脈血中酸素分圧（pO_2）及び動脈血 pH の低下、動脈血中二酸化炭素分圧（pCO_2）の増加、分時換気量及び呼吸数の減少、並びに吸気時間及び呼気時間の延長が認められた（参考 4.2.1.3.18: Chevillard L et al, *Addict Biol*, 15: 62-80, 2010）。

覚醒ラットに本薬（15 mg/kg、i.p.）、モルヒネ硫酸塩（80 mg/kg、i.p.）及びフェンタニルクエン酸塩（1.7 mg/kg、i.p.）を投与したとき、いずれの薬剤でも pO_2 及び動脈血 pH の低下、pCO_2 の増加、並びに吸気時間の延長が認められ、本薬及びフェンタニルクエン酸塩では加えて分時換気量及び呼吸数の低下、並びに呼気時間の延長が認められた（参考 4.2.1.3.19: Chevillard L et al, *Toxicol Lett*, 191: 327-340, 2009）。

覚醒イヌに本薬（2 mg/kg、s.c.）を投与したとき、血漿中未変化体濃度依存的に二酸化炭素換気応答の抑制が認められた（参考 4.2.1.3.20: Schlitt SC et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 207: 109-122, 1978）。

覚醒イヌに本薬（1 mg/kg、i.v.）を投与したとき、動脈血 pH の低下及び pCO_2 の増加が認められたが、pO_2 の明らかな変化は認められなかった（参考 4.2.1.3.12、参考 4.2.1.3.13）。

② 各光学異性体を用いた検討

覚醒モルモットにメサドン塩酸塩 *l* 体及び *d* 体（いずれも 5 mg/kg、s.c.）を投与したとき、5 %CO_2 負荷において、*l* 体では呼吸数、分時吸気量及び一回換気量の減少、並びに吸気時間及び呼気時間の延長が認められ、*d* 体ではこれらの影響は認められなかった（参考 4.2.1.3.21: Silverman DA et al, *Respir Physiol Neurobiol*, 169: 252-261, 2009）。

4）その他の器官系に及ぼす影響

① ラセミ体を用いた検討

腸管内輸送能に及ぼす影響について、ラットに本薬及びモルヒネ塩酸塩を投与（s.c.）したとき、炭末輸送能は用量依存的に低下し、50 %阻害用量（ID_{50}）はいずれも 0.89 mg/kg であった。また、ラットに本薬、モルヒネ及びフェンタニルを経口投与したとき、炭末輸送能は用量依存的に低下し、炭末輸送能抑制作用（移動率 65 %以下）の ED_{50} はそれぞれ 14.2、56.6 及び 0.77 mg/kg であった（参考 4.2.1.3.23: Peracchia F et al, *J Pharm Pharmacol*, 36: 699-701, 1984、参考 4.2.1.3.24: Megens AA et al, *Arch Int Pharmacodyn Ther*, 298: 220-229, 1989）。

平滑筋に及ぼす影響について、モルモット摘出回腸において、本薬はバリウム塩化物、ニコチン、セロトニン、アセチルコリン、ヒスタミン及びブラジキニンによる収縮反応を抑制し、ID_{50} はそれぞれ 0.059、0.57、0.45、3.8、2.3 及び 2.5 μg/mL であった。一方、モルヒネ塩酸塩はバリウム塩化物、ニコチン及びセロトニンによる収縮反応を抑制し、ID_{50} はそれぞれ 0.44、6.4 及び 38

μg/mL であったが、アセチルコリン、ヒスタミン及びブラジキニンによる収縮反応は 0.89～18 μg/mL で抑制しなかった（参考 4.2.1.3.25: Sohji Y et al, *Nihon Yakurigaku Zasshi*, 74: 213-223, 1978）。

糞便排泄に及ぼす影響について、ウサギに本薬（0.89 及び 1.79 mg/kg、i.v.）及びモルヒネ硫酸塩（1.71 及び 4.27 mg/kg、i.v.）を投与したとき、投与 8 時間後までの糞便回数は、対照群 112 回に対し、本薬でそれぞれ 76 及び 24 回、モルヒネ硫酸塩でそれぞれ 121 及び 14 回であった（参考 4.2.1.3.27: Scott CC et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 91: 147-156, 1947）。

② 各光学異性体を用いた検討

平滑筋に及ぼす影響について、ラット摘出子宮及びモルモット摘出回腸において、メサドン塩酸塩 *l* 体及び *d* 体（いずれも 0.2～10 μg/mL）の収縮反応抑制作用は、ブラジキニン及びアセチルコリンによる収縮反応に対して *l* 体で強く、サブスタンス P による収縮反応に対して *d* 体で強く、バリウム塩化物及びセロトニンによる収縮反応に対して光学異性体間で明らかな差は認められなかった（参考 4.2.1.3.26: Antopol W et al, *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*, 1: 121-140, 1970）。

＜審査の概略＞

（1）本薬の抗侵害作用における NMDA 受容体阻害作用の寄与について

機構は、本薬の抗侵害作用における NMDA 受容体阻害作用の寄与について、光学異性体間の異同を含めて説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、本薬はオピオイド μ 受容体作動作用及び NMDA 受容体阻害作用を有し、*in vitro* において、オピオイド μ 受容体に対する結合親和性は *d* 体よりも *l* 体で約 10 倍高いこと（参考 4.2.1.1.1）、NMDA 受容体に対する結合親和性（参考 4.2.1.2.1）及びラット脳スライスにおける NMDA 電流の抑制作用（Matsui A et al, *Br J Pharmacol*, 161: 1403-1413, 2010）は光学異性体間で大きな差は認められていないことを説明した。

その上で申請者は、侵害刺激による脊髄広作動域神経の発火頻度増加に対するメサドン（3 mg/kg、i.v.）の抑制作用は、正常ラットではナロキソン（5 mg/kg、i.v.）による最大拮抗率は 94 %であったのに対し、ラット絞扼性神経損傷モデルでは 60 %であったこと、メサドン（5 mg/kg、i.v.）はナロキソン（5 mg/kg、i.v.）前処置ラットにおける NMDA による脊髄広作動域神経の発火頻度増加を抑制したことから、神経障害性疼痛に対する NMDA 受容体を介した鎮痛作用の関与が示唆されると報告（Sotgiu ML et al, *Pharmacol Res*, 60: 284-290, 2009）されていることを説明した。

しかしながら申請者は、ラット各種疼痛モデル（Tail-flick テスト、Hot-plate テスト、Paw pressure テスト、SNL モデル）において、メサドンのラセミ体及び *l* 体は用量依存的な鎮痛作用を示したのに対し、*d* 体は鎮痛作用を示さなかったこと（参考 4.2.1.1.4）、ラット Tail-flick テストにおいて、メサドン *l* 体の鎮痛作用の ED_{50}（15.6 μg/匹、i.t.）は、メサドン *d* 体がラット足蹠ホルマリンテストにおける第 2 相の疼痛関連行動[3)] に対する抑制作用を示した用量（160 μg/匹以上、i.t.）と比較して低く、かつその作用はナロキソン（30 μg/匹以上、i.t.）により完全に拮抗されたこと（参考 4.2.1.2.2）から、本薬の抗侵害作用として、神経障害性疼痛に対する NMDA 受容体を介した鎮痛作用が期待されるものの、主たる作用機序は *l* 体のオピオイド μ 受容体作動作用であると考えていることを説明した。

[3)] ラット足蹠ホルマリンテストにおける第 2 相の疼痛関連行動は、NMDA 受容体活性化による脊髄後角神経の感作に起因して発現すると考えられており（Coderre TJ et al, *J Neurosci*, 12: 3665-3670, 1992）、これに対するメサドン *d* 体（250 μg/匹、i.t.）の鎮痛作用はナロキソン（30 μg/匹、i.t.）により拮抗されなかった（参考 4.2.1.2.2）。

なお申請者は、ラット侵害受容性疼痛モデル（Tail-flick テスト）において、NMDA 受容体阻害剤であるケタミン塩酸塩（0.3、3 及び 10 mg/kg、s.c.）はモルヒネ硫酸塩（30～90 mg/kg/日、s.c.）の 3 日間漸増投与による耐性形成を用量依存的に抑制したことが報告（Shimoyama N et al, *Anesthesiology*, 85: 1357-1366, 1996）されており、本薬はラット坐骨神経レーザー照射損傷モデルにおいて、モルヒネ塩酸塩と比較して耐性形成が遅く、その機序は明らかではないものの、要因の一つとして、NMDA 受容体阻害作用の関与が考えられていること（参考 4.2.1.1.6）を説明した。

機構は、本薬の抗侵害作用の主たる作用機序はオピオイド μ 受容体作動作用であり、加えて神経障害性疼痛及び耐性形成の抑制に NMDA 受容体阻害作用が関与している可能性があるとする申請者の説明に大きな問題はないと考える。

（ⅱ）薬物動態試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

ラット、ウサギ、及びイヌにおける吸収、分布、代謝及び排泄に関する公表文献が提出された。特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

（1）吸収

雌性ラットに本薬 5 mg/kg を単回経口投与したとき、血清中未変化体（蛍光免疫測定法）の最高濃度到達時間（T_{max}）は 1 時間、最高濃度（C_{max}）は 51 ng/mL、0 時間から 3 時間までの濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}3h}$）は 113 ng･h/mL であった（参考 4.2.2.2.2: de Castro J et al, *Biopharm Drug Dispos*, 17: 551-563, 1996）。

雌性ラットに本薬 3 mg/kg を単回経口投与又は 0.35 mg/kg を単回静脈内投与したとき、一次吸収のある 1-コンパートメントモデルにより解析した経口投与時の血漿中未変化体（高速液体クロマトグラフィー［HPLC］）の T_{max} は 39 分、C_{max} は 83.5 ng/mL、$AUC_{0\text{-}\infty}$は 215.6 ng･h/mL であり、2-コンパートメントモデルにより解析した静脈内投与時の $AUC_{0\text{-}\infty}$（88.2 ng･h/mL）から算出した絶対的バイオアベイラビリティ[4)]は 28.4 %であった（参考 4.2.2.2.1: Carlos MA et al, *J Pharm Sci*, 91: 1627-1638, 2002）。

雄性ラットに ^{3}H 標識体（メサドン）0.9 及び 1.5 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血漿中放射能（放射免疫測定）の消失半減期（$t_{1/2}$）はそれぞれ 1.50 及び 1.46 時間、全身クリアランス（CL）はそれぞれ 3.37 及び 3.74 L/h/kg であった（参考 4.2.2.2.3: Ling GS et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 217: 147-151, 1981）。

雌雄ラットに本薬 0.35 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 1 分後の血漿中未変化体濃度（HPLC）は雄及び雌でそれぞれ 86.4 及び 181.1 ng/mL、2-コンパートメントモデルにより解析した CL はそれぞれ 6.12 ± 0.30 及び 4.62 ± 0.36 L/h/kg であった（参考 4.2.2.2.5: Rodriguez M et al, *Pharm Res*, 19: 858-867, 2002）。

雌雄イヌに本薬 2 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体（液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析計［LC/MS/MS］）の T_{max} は 0.5 時間後、C_{max} は 5.5 ng/mL、$t_{1/2}$ は 2.7 時間、$AUC_{0\text{-}6h}$ は 13.1 ng･h/mL であった（参考 4.2.2.2.9: Kukanich B et al, *Vet Anaesth Analg*, 38: 224-230, 2011）。

[4)] バイオアベイラビリティは $AUC_{0\text{-}\infty}$を投与量で補正した値を用いて算出された。

雄性イヌに本薬（0.5 mg/kg）、メサドン塩酸塩 *l* 体又は *d* 体（いずれも 0.25 mg/kg）を単回静脈内投与したとき、血漿中 *l* 体及び *d* 体の薬物動態パラメータ（HPLC）は表 7 のとおりであった（参考 4.2.2.2.6: Schmidt N et al, *Chirality*, 6: 492-495, 1994）。

表 7　雄性イヌに本薬、メサドン *l* 体又は *d* 体を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与薬	定量物質	$AUC_{0-\infty}$（ng･h/mL）	$t_{1/2}$（h）	CL（L/h）
本薬	*l* 体	271 ± 56	4.3 ± 0.6	19.1 ± 5.5
	d 体	165 ± 39	3.8 ± 0.4	29.2 ± 7.7
メサドン塩酸塩 *l* 体	*l* 体	238 ± 79	3.3 ± 1.0	21.4 ± 5.1
メサドン塩酸塩 *d* 体	*d* 体	248 ± 83	4.5 ± 1.1	19.0 ± 4.9

平均値 ± 標準偏差、評価例数 4 例

（2）分布

1）タンパク結合率

in vitro において、無処置及びヒト α_1-酸性糖タンパク（AGP）を前処置[5]したラット血漿（血漿中 AGP 濃度はそれぞれ 0.52 及び 6.98 g/L）に ^{14}C 標識体（本薬）を 70 ng/mL となるように添加したとき、限外ろ過法により測定したタンパク非結合率（液体シンチレーションカウンター［LSC］、平均値 ± 標準誤差）はそれぞれ 21.96 ± 1.54 及び 9.09 ± 0.73 %であり、AGP 濃度の増加によりタンパク非結合率が減少した（参考 4.2.2.3.10: Rodriguez M et al, *J Pharm Sci*, 93: 2836-2850, 2004）。

2）組織・臓器分布

雄性白色ラットに本薬 1.29～5.59 mg/kg/日[6]を 2 週間反復経口投与した後、^{14}C 標識体（本薬）1.45 mg を単回経口投与したとき、組織・臓器中未変化体濃度（LSC）は投与 1 時間後に肝臓、肺、腎臓、脾臓及び副腎で血液より高値を示したが、投与 24 時間後には肝臓及び副腎を除き血液と同程度又は低値となった。血液及び血漿中未変化体濃度に顕著な差は認められなかった（参考 4.2.2.3.4: Barry S et al, *Drug Alcohol Depend*, 7: 311-318, 1981）。

雄性有色ラットにメサドンを飲水中に混入（0.25 mg/mL）して 6 週間反復経口投与（16.2 ± 0.6 mg/kg/日）したとき、体毛中未変化体濃度（放射免疫測定/紫外吸光光度計）は黒色及び白色部分でそれぞれ 31.1 及び 7.4 ng/mg であり、体毛中メラニン含量（それぞれ 35 及び 10 ng/mg）に相関したことから、メサドンはメラニン親和性を有することが示唆された（参考 4.2.2.3.5: Green SJ et al, *J Anal Toxicol*, 20: 121-123, 1996）。

雄性白色ウサギにメサドン塩酸塩 *d* 体 40 mg を単回筋肉内投与したとき、投与 130 分後の組織・臓器中未変化体濃度（ガスクロマトグラフィー［GC］）はいずれの組織・臓器も血液より高く、肺、脾臓、腎臓、心臓、前立腺、精巣、精嚢、肝臓の順に高値（それぞれ血液中未変化体濃度の 79.8、72.9、36.2、13.7、10.9、10.3、8.4、3.7 倍）を示した（参考 4.2.2.3.6: Swanson BN et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 206: 507-514, 1978）。

雌雄イヌに ^{3}H 標識体（メサドン塩酸塩 *l* 体）4.47 mg/kg を単回皮下投与したとき、組織・臓器中放射能濃度（薄層クロマトグラフィー）は多くの組織・臓器で投与 2 時間後に C_{max} に達した。投与 2 時間後の組織・臓器中放射能濃度はいずれも血漿と比較して高く、肺、肝臓、脾臓、腎臓、心臓、十二指腸、小腸の順に高値（それぞれ血漿中放射能濃度の 41.8、29.9、20.5、20.0、10.6、9.6、8.1 倍）を示した。また、雌雄イヌにメサドン塩酸塩 *l* 体 1.12～4.47 mg/kg/日[7]を 23 週間反

[5] AGP 前処置として、ヒト AGP 250～325 mg/匹が静脈内投与された。
[6] 本薬の投与量は漸増され、1.29 mg/kg/日から開始し、投与 1 週目に 1.45 mg/kg/日、投与 2 週目に 5.59 mg/kg/日で投与された。
[7] 本薬の投与量は漸増され、投与 1 週目は 1.12 mg/kg/日、投与 2 週目は 2.24 mg/kg/日、投与 3 週目は 3.36 mg/kg/日、投与 4～23 週目は 4.47 mg/kg/日で投与された。

復皮下投与（最終 3 日間は ^{3}H 標識体〈メサドン塩酸塩 *l* 体〉4.47 mg/kg/日を皮下投与）したとき、最終投与 2 時間後の組織・臓器中放射能濃度は胆汁では単回皮下投与時と比較して高値を示したが、その他の組織・臓器では反復投与による影響は認められなかった。組織・臓器中放射能濃度は、最終投与 24 時間後にほとんどの組織・臓器で C_{max} の 1/20 未満（血漿は C_{max} の約 1/18）まで低下し、最終投与 3 週間後には肝臓、心臓、腎臓、脂肪、肺及び脾臓で定量下限（2 ng/g or mL）を超えたが、いずれも C_{max} の 1/120 未満まで低下した（参考 4.2.2.3.8: Misra AL et al, *Xenobiotica*, 5: 237-244, 1975）。

白色ラットに ^{14}C 標識体（本薬）10 mg/kg を単回腹腔内投与したとき、投与 45 分後の組織・臓器中放射能濃度（LSC）はいずれも血液と比較して高く、肝臓、肺、腎臓、脾臓、心臓、子宮の順に高値（それぞれ血液中放射能濃度の 36.8、33、15.3、14.4、7.3、6.4 倍）を示した。また、妊娠白色ラットに ^{14}C 標識体（本薬）10 mg/kg を単回腹腔内投与したとき、投与 45 分後の組織・臓器中放射能濃度は非妊娠白色ラットと比較して、脳、心臓、腎臓、肺、脾臓で同程度、肝臓で低値、子宮で高値を示した。胎児における組織・臓器中放射能濃度は肺、肝臓、脳、心臓、腎臓の順に高値を示し、脳（母動物における脳の 2.7 倍）を除く組織・臓器では母動物と比較して低値であった（参考 4.2.2.3.3: Peters MA et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 181: 273-278, 1972）。

妊娠白色ラットに本薬を 1.2 mg/kg 単回静脈内投与した後、190 μg/h で 4 時間点滴静脈内投与したとき、定常状態（血液中未変化体濃度約 120 ng/mL）における臓器・組織中未変化体濃度（ガスクロマトグラフィー/質量分析計）はいずれも血液より高く、肺、肝臓、腎臓、脂肪、心筋・腸、筋肉、胎児（脳・肝臓）、脳の順に高値を示した（参考 4.2.2.3.2: Gabrielsson JL et al, *J Pharmacokinet Biopharm*, 16: 183-201, 1988）。

（3）代謝

雄性ラットに本薬 6 mg/kg/日を 2 日間反復経口投与したとき、投与 48 時間後までの尿中（GC）に主な代謝物として EDDP、EMDP 及び *p*-水酸化体が認められた。また、胆管カニューレを施した雄性ラットに本薬 6 mg/kg/日を 2 日間反復経口投与したとき、投与 48 時間後までの胆汁中に EDDP 及び *p*-水酸化体が認められた（参考 4.2.2.4.2: Gerardy BM et al, *Drug Metab Dispo*, 14: 477-481, 1986）。

胆管カニューレを施した雄性ラットに ^{14}C 標識体（メサドン塩酸塩 *l* 体及び *d* 体）5 mg/kg を単回皮下投与したとき、胆汁中（LSC）に主な代謝物として EDDP 及び EMDP が認められ、その他、メサドール、ノルメサドール、*p*-水酸化 EDDP 及び *p*-水酸化 EMDP が検出され、光学異性体間で代謝物の種類に差は認められなかった（参考 4.2.2.4.1: Sullivan HR et al, *J Pharm Pharmac*, 27: 728-732, 1975）。

雌雄イヌに ^{3}H 標識体（メサドン *l* 体）2 mg/kg を単回皮下投与したとき、投与 96 時間後までの尿中（GC）に EDDP、EMDP、N-オキシド体及びメサドールが認められ、これら代謝物のグルクロン酸抱合体も検出された（参考 4.2.2.3.7: Misra AL et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 188: 34-44, 1974）。

以上より、本薬の推定代謝経路は図 1 のとおり推定されており、主に N-脱メチル化及び環化により EDDP に代謝されると考えられている。

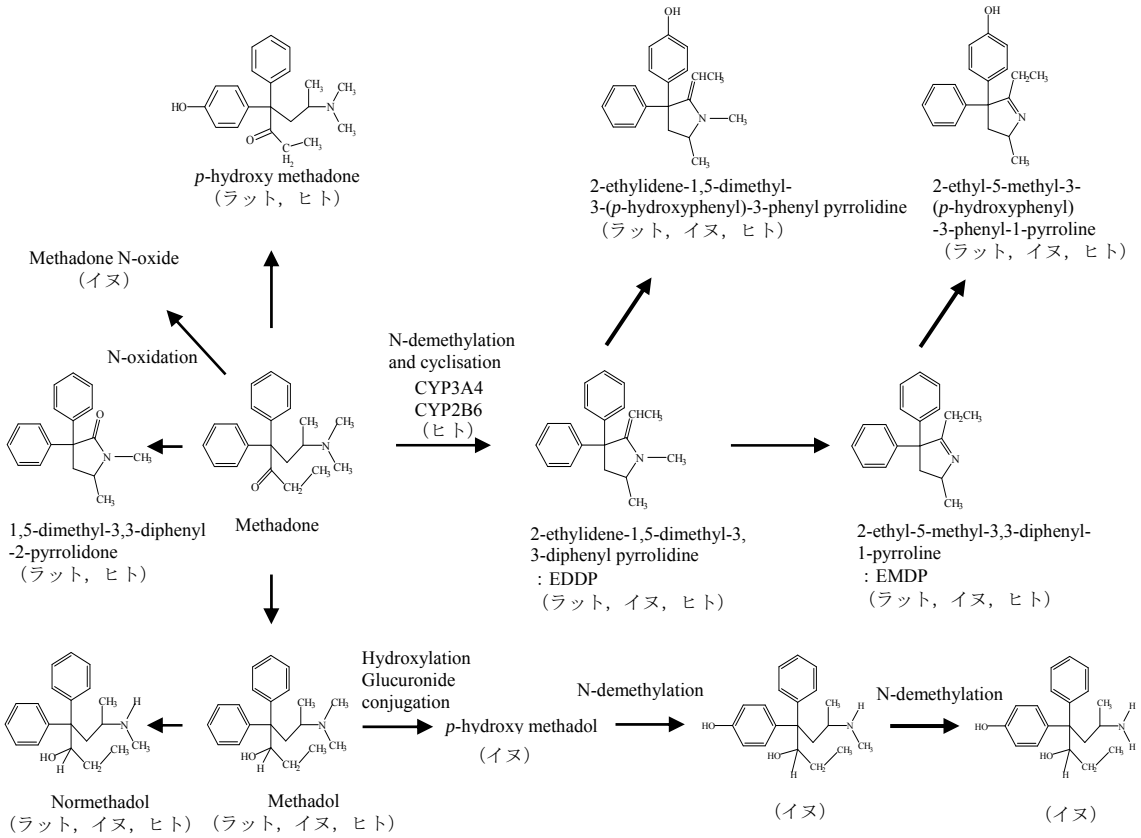


図 1　本薬の推定代謝経路

（4）排泄

胆管カニューレを施した雄性ラットに本薬 6 mg/kg/日を 2 日間反復経口投与したとき、投与 48 時間後までの尿中排泄率(GC)は未変化体 1.30 %、EDDP 5.20 %、EMDP 0.51 %、*p*-水酸化体 1.82 %、胆汁中排泄率は EDDP 31.6 %、*p*-水酸化体 38.1 %であった（参考 4.2.2.4.2）胆管カニューレを施した雄性ラットに ^{14}C 標識体（メサドン塩酸塩 *l* 体及び *d* 体）5 mg/kg を単回皮下投与したとき、投与 24 時間後までの放射能の胆汁中累計排泄率（LSC）はそれぞれ 90.1 及び 84.2 %であった（参考 4.2.2.4.1）。

雌雄イヌに ^{3}H 標識体（メサドン *l* 体）2 mg/kg を単回皮下投与したとき、投与 96 時間後での放射能の尿中排泄率（LSC）は雌及び雄でそれぞれ 34.0 及び 26.7 %、糞中排泄率はそれぞれ 34.3 及び 40.4 %であった。また、雌雄イヌに ^{3}H 標識体（メサドン *l* 体）1～2 mg/kg/日[8)] を 4 週間反復皮下投与したとき、最終投与 96 時間後までの放射能の尿中排泄率は雄及び雌でそれぞれ 20.3 及び 17.8 %、糞中排泄率はそれぞれ 20.7 及び 17.4 %であった（参考 4.2.2.3.7）。

＜審査の概略＞

（1）組織分布が安全性に及ぼす影響について

機構は、本薬は組織・臓器移行性が高いことから、未変化体又は代謝物が高濃度に分布又は消失が遅延する組織・臓器における安全性について、申請者に説明を求めた。

8) ^{3}H 標識体（メサドン *l* 体）の投与量は漸増され、投与 1 週目 1 mg/kg/日、投与 2 週目 1.5 mg/kg/日、投与 3～4 週目 2 mg/kg/日で投与された。

申請者は、本薬は脂溶性が高く、ラット及びイヌを用いた分布試験（参考 4.2.2.3.4、参考 4.2.2.3.8）において、組織・臓器中放射能濃度はいずれも血漿より高く、特に肺、肝臓、脾臓及び腎臓で高値を示したが、放射能の消失が血漿よりも顕著に遅い組織・臓器は認められなかったこと、これらの組織・臓器ではヒトにおいても本薬投与後に未変化体及び EDDP が認められていること（参考 5.3.3.2.3: Robinson AE et al, *J Pharm Pharmacol*, 23: 353-358, 1971）を説明した。

その上で申請者は、本薬が高濃度に分布した肺、肝臓、脾臓及び腎臓における安全性について、マウス、ラット及びイヌ反復経口投与毒性試験（参考 4.2.3.1.1、参考 4.2.3.1.10、参考 4.2.3.2.1）において、ラットでは斑状無気肺及び肺炎が認められたが、斑状無気肺は本薬の呼吸抑制作用に起因するものであり、肺炎は本薬投与との関連性は低いと考えていること、その他の試験では肺、肝臓、脾臓及び腎臓に本薬投与に関連した毒性所見は認められていないことを説明した。

また申請者は、ヒトにおける肺、肝臓、脾臓及び腎臓における安全性[9)]について、日本人がん性疼痛患者を対象とした第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: TK-642-0201 試験）及び長期投与試験（5.3.5.4.1: TK-642-0301 試験）において、複数例に認められた腎臓に関連する有害事象は血尿 2 例のみで、いずれも因果関係は否定されており、肺、肝臓及び脾臓に関連する有害事象は認められなかったこと、WHO 医薬品副作用情報収集センター（Uppsala Monitoring Centre: UMC）に集積された本薬の安全性情報[10)]において、全報告件数の 0.1 %以上を占める事象として、肺に関連する事象は呼吸停止 815 件、呼吸抑制 162 件、肺水腫 136 件、呼吸困難 105 件、肺うっ血 73 件、呼吸不全 57 件、無呼吸 54 件、誤嚥 48 件、低酸素症 34 件、呼吸窮迫 25 件、誤嚥性肺炎 24 件、肝臓に関連する事象はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加 35 件、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加 31 件、脂肪肝 26 件、腎臓に関連する事象は血中カリウム減少 40 件、急性腎不全 27 件、低カリウム血症 26 件、腎不全 23 件（脾臓に関連する事象はなし）が報告されたが、米国 FDA の Adverse Event Reporting System（AERS）に集積された安全性情報[11)]において、これらの事象の推定処方件数あたりの発現頻度は、他のオピオイド鎮痛剤と比較して大きな違いは認められなかったことを説明した。

したがって申請者は、本薬が高濃度に分布する組織・臓器において、直接的な毒性により安全性の問題を生じる可能性は低いと考えていることを説明した。

機構は、本薬はメラニン親和性を有することが示唆されていることから、メラニン含有組織における安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、マウス、ラット及びイヌ反復経口投与毒性試験（参考 4.2.3.1.1、参考 4.2.3.1.10、参考 4.2.3.2.1）において、メラニン含有組織（眼及び皮膚）の毒性所見は認められていないこと、日本人がん性疼痛患者を対象とした第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: TK-642-0201 試験）及び長期投与試験

---

9) 各組織・臓器に関連する有害事象は、MedDRA J の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）により以下の事象が集計された。
肺：呼吸器、胸郭および縦隔障害に該当するすべての PT
肝臓：肝胆道系障害に該当するすべての PT、代謝および栄養障害のうち「高アンモニア血症、低蛋白血症、低アルブミン血症」、並びに臨床検査のうち「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、総蛋白減少、血中アルブミン減少、ロイシンアミノペプチダーゼ上昇、血中乳酸脱水素酵素増加、血中ビリルビン増加、総胆汁酸増加」
脾臓：血液およびリンパ系障害のうち「脾腫、脾機能亢進、汎血球減少症」、並びに臨床検査のうち「血小板数減少、免疫グロブリン減少、自己抗体陽性」
腎臓：腎および尿路障害に該当するすべての PT、臨床検査のうち「血中クレアチニン増加、血中尿酸異常、尿中シュウ酸塩増加、血中カリウム減少」、並びに代謝および栄養障害のうち「高尿酸血症、高カルシウム血症、低カリウム血症」

10) WHO 医薬品副作用情報収集センター（Uppsala Monitoring Centre: UMC）において、1967 年 11 月～2012 年 5 月 1 日にメサドンの安全性情報として収集された 23,676 件の事象について検討された。

11) 米国 FDA の Adverse Event Reporting System（AERS）において、1997 年 7 月～2011 年 9 月にメサドンの安全性情報として収集された 10,671 件の事象について検討された。

（5.3.5.4.1: TK-642-0301 試験）において、複数例に認められた眼関連の有害事象[12)] はなく、皮膚関連の有害事象 [12)] は湿疹、脱毛症、褥瘡性潰瘍、皮膚乾燥及び紅斑 各 2 例に認められたが、いずれも因果関係は否定されていること、UMC に集積された本薬の安全性情報 [10)] において、全報告件数の 0.1 %以上を占める事象として、眼関連の事象は縮瞳 67 件、視力低下 28 件、斜視 27 件、皮膚関連の事象は多汗症 109 件、発疹 104 件、そう痒症 72 件、皮膚剥脱 38 件が報告されたが、AERS に集積された安全性情報において、これらの事象の推定処方件数あたりの発現頻度は、他のオピオイド鎮痛剤と比較して大きな違いは認められなかったことから、メラニン含有組織における安全性に特段の問題はないと考えていることを説明した。

機構は、本薬は組織・臓器移行性が高く、特に肺、肝臓、脾臓及び腎臓に高濃度に分布すること、またメラニン親和性を有することが示されているものの、現時点ではこれらに起因する特段の問題は認められていないと考える。

（iii）毒性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験（免疫毒性及び依存性）に関する公表文献が提出された。なお、無毒性量は、認められた毒性所見に基づき、申請者により判断されている。

（1）単回投与毒性試験

単回投与毒性については、マウスにおける経口、皮下、静脈内及び腹腔内投与試験、ラットにおける経口、皮下、静脈内及び腹腔内投与試験、並びにサルにおける皮下投与試験が評価された。本薬の 50 %致死用量（LD_{50}）は、マウス[13)] では経口投与で 106～199 mg/kg、皮下投与で 34～49.2 mg/kg、静脈内投与で 15.9～24.2 mg/kg、腹腔内投与で 8.3～27.9 mg/kg、ラット[14)] では経口投与で 30～95.0 mg/kg、皮下投与で 12.4～100 mg/kg、静脈内投与で 9.2 mg/kg、腹腔内投与で 11～24.0 mg/kg であり、アカゲザルでは本薬 15 mg/kg 皮下投与で死亡が認められた（参考 4.2.3.1.11: Woods LA et al, *Proc Soc Exp Biol Med*, 65: 113-114, 1947）。投与後の症状として、いずれの動物種でも中枢神経系への影響（自発運動の亢進、行動異常等）及び呼吸抑制が認められた。

（2）反復投与毒性試験

反復投与毒性については、マウス（90 日間）、ラット（100 日間）及びイヌ（1 年間）における経口投与試験が評価された。いずれの動物種でも中枢神経系への影響が認められ、ラットでは呼吸抑制が認められた。無毒性量は、マウス混餌投与で 16.8 mg/kg/日、ラット混餌投与で 6.0 mg/kg/

[12)] メラニン含有組織（眼、皮膚）に関連する有害事象として、MedDRA J の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）により以下の事象が集計された。
眼：眼障害に該当するすべての PT、皮膚: 皮膚および皮下組織障害に該当するすべての PT

[13)] 参考 4.2.3.1.1: Rosenkrantz H et al, *Fundam Appl Toxicol*, 11: 640-651, 1988、参考 4.2.3.1.2: Paalzow L, *Acta Pharm Suec*, 6: 207-226, 1969、参考 4.2.3.1.3: Chen KK, *Ann N Y Acad Sci*, 51: 83-97, 1948、参考 4.2.3.1.4: Scott CC et al, *Science*, 104:587-588, 1946、参考 4.2.3.1.5: Scott CC et al, *Science*, 104; 334-339, 1946、参考 4.2.3.1.6: Scott CC et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 87: 63-71, 1946、参考 4.2.3.1.7: Kikuchi T et al, *Nihon Yakurigaku Zasshi*, 57: 585-593, 1961、参考 4.2.3.1.12: Leimbach DGet al, *J Pharmacol Exp Ther*, 110: 135-147, 1954、参考 4.2.3.1.13: Bianchi C et al, *Br J Pharmacol Chemother*, 9: 280-284, 1954、参考 4.2.1.3.10。

[14)] 参考 4.2.3.1.3、参考 4.2.3.1.8: Carroll MN Jr., *Arch Int Pharmacodyn Ther*, 123: 48-57, 1959、参考 4.2.3.1.9: Stockhaus K et al, *Naunyn Schmiedebergs Arch Exp Pathol Pharmakol*, 260: 206-207, 1968、参考 4.2.3.1.10: Finnegan JK et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 92: 269-276, 1948、参考 4.2.1.3.21: Silverman DA et al, Respir Physiol Neurobiol, 169: 252-261, 1978。

日、イヌ経口投与で 5 mg/kg/日未満であり、臨床曝露量[15] と比較した安全域はいずれも 1 を下回った。

1）マウス 90 日間経口投与試験

B6C3F1 マウス（雌雄各 10 例/群）に本薬 16.8、33.5 及び 67.1 mg/kg/日を 90 日間経口（混餌）投与したとき、本薬投与に関連した死亡例は認められなかった。本薬 16.8 mg/kg/日以上の群で自発運動の亢進、33.5 mg/kg/日以上の群で行動異常及び闘争、67.1 mg/kg/日群の雄で摂餌量の低下が認められた。無毒性量は 16.8 mg/kg/日と判断されている（参考 4.2.3.1.1: Rosenkrantz H et al, *Fundam Appl Toxicol*, 11: 640-651, 1988）。

2）ラット 100 日間経口投与試験

ラット（雌雄各 6 例/群）に本薬 0.01、0.05、0.1、0.25、0.5 及び 1.0 %（それぞれ 6.0、30、60、150、300 及び 600 mg/kg に相当[16] ）を 100 日間経口（混餌）投与したとき、0.5 %以上の群で呼吸抑制作用に起因すると考えられる死亡例が増加し、死亡例では体重減少及び肺炎が認められた。生存例では 0.05 %以上の群で体重増加抑制が認められた。無毒性量は 0.01 %（6.0 mg/kg/日）と判断されている（参考 4.2.3.1.10: Finnegan JK et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 92: 269-276, 1948）。

3）イヌ 1 年間経口投与試験

ビーグル犬（雌雄各 8 例/群）に本薬 5、10 及び 20 mg/kg/日[17] を 1 年間経口投与したとき、本薬投与に関連した死亡例は認められなかった。5 mg/kg/日以上の群で体重増加抑制、鎮静、心拍数増加及び心電図異常（T 波異常、QRS 間隔の延長等）、10 mg/kg/日以上の群で流涎、嘔吐及び易刺激性、20 mg/kg/日群の雄で血中アルカリホスファターゼ（ALP）増加、雌で血中カルシウム増加が認められ、いずれの所見も 7 週間の休薬期間中に回復傾向を示した。無毒性量は 5 mg/kg/日未満と判断されている（参考 4.2.3.2.1: Cooper JR et al edi,: *Research on the Treatment of Narcotic Addiction*, 286-314, 1983）

（3）遺伝毒性試験

遺伝毒性については、*in vitro* 試験として、細菌を用いる復帰突然変異試験及びマウスリンフォーマ TK 試験（参考 4.2.3.3.1: Brusick D et al, *Drug Chem Toxicol*. 4: 1-18, 1981）、*in vivo* 試験として、マウス優性致死試験（参考 4.2.3.3.2: Badr FM et al, *Mutat Res*, 68: 235-249, 1979）及びラット骨髄細胞を用いる染色体異常試験（参考 4.2.3.3.3: Zimmering S, *Mutat Res*, 66: 133-134, 1979）が評価された。マウスリンフォーマ TK 試験及びマウス優性致死試験において、本薬の遺伝毒性が示唆された。

（4）がん原性試験

がん原性については、マウス及びラットにおける長期投与によるがん原性試験が評価され、いずれの試験においてもがん原性は認められなかった。

1）マウスにおける 24 ヶ月間がん原性試験

B6C3F1 マウス（雌雄各 50 例/群）に本薬 16.8 及び 67.1 mg/kg/日を 24 ヶ月間経口（混餌）投与したとき、本薬投与による腫瘍性病変の発生頻度の増加は認められなかった。非腫瘍性変化とし

---

[15] 日本人がん性疼痛患者に本剤 10～90 mg/日（中央値 30 mg/日）を反復漸増経口投与したとき（5.3.5.2.1: TK-642-0201 試験）、定常状態における各症例のトラフ値の最大値（796 ng/mL）及びそれに 24 を乗じた推定 $AUC_{0\text{-}24h}$（19,104 ng/hr/mL）と比較された。

[16] ラットの食餌量を体重の 6 %として推定された。

[17] 本薬群は 2.5 mg/kg で投与を開始し、4 週ごとに 5 mg/kg までの範囲で増量

て、本薬 16.8 mg/kg/日以上の群で体重増加傾向、摂餌量の増加、甲状腺濾胞上皮細胞の過形成及び精巣の変性が認められた。（参考 4.2.3.1.1）。

2）ラットにおける 24 ヶ月間がん原性試験

Fischer344 ラット（雌雄各 50 例/群）に本薬 22.4 及び 67.1 mg/kg/日を 24 ヶ月間経口（混餌）投与したとき、本薬投与による腫瘍性病変の発生頻度の増加は認められなかった。非腫瘍性変化として、本薬 22.4 mg/kg/日以上の群で体重増加抑制、下垂体過形成[18]、副腎の血管拡張、甲状腺 C 細胞の過形成、子宮細胞の過形成及び肝臓のエオジン好性が認められた（参考 4.2.3.1.1）。

（5）生殖発生毒性試験

生殖発生毒性については、マウス、ラット及びハムスターにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギにおける胚・胎児発生への影響に関する試験、ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が評価された。本薬又はメサドンの投与により親動物（雌雄）の生殖能力の低下、着床後死亡数の増加、吸収胚数の増加、催奇形性（骨化異常、中枢神経系の発達異常）及び出生児の退薬症候が認められた。なお、ラットにおいて本薬の胎児移行性（参考 4.2.2.3.1）が認められている。

1）受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

C3H マウス（雄 12 例/群）に本薬 1、2、4 及び 6 mg/kg/日を交配前 3 日間腹腔内投与したとき、1 mg/kg 以上の群で着床前死亡率の増加、2 及び 6 mg/kg/日群で受精率の低下、4 mg/kg/日以上の群で精子異常、早期の精細胞及び精原細胞の異常が認められた。無毒性量は、親動物（雄）の一般毒性について 6 mg/kg/日、生殖能について 1 mg/kg/日、胚・胎児について 1 mg/kg/日未満と判断されている（参考 4.2.3.3.2）。

CD ラット（雄 3 例/群）に本薬 25 及び 52 mg/kg を交配日に 24 時間経口（飲水）投与したとき、25 mg/kg以上の群で死産児の増加及び出生児の産後21日死亡率の増加が認められた。無毒性量は、生殖能（雄）について 25 mg/kg/日未満と判断されている（参考 4.2.3.5.1.1: Smith DJ et al, *Nature*, 253: 202-203, 1975）。

CD ラット（雄 4 例/群）に本薬 10 及び 20 mg/kg/日[19] を 136 日間皮下投与し、投与 21～32 日目に無処置の雌と交配させたとき、親動物では 10 mg/kg/日以上の群で体重減少、精巣及び副腎重量の増加、出生児では 20 mg/kg/日群で体重増加が認められた。無毒性量は、親動物（雄）の一般毒性について 10 mg/kg/日未満、出生児について 10 mg/kg/日と判断されている（参考 4.2.3.5.1.2: Soyka LF et al, *Pharmacol Biochem Behav*, 9: 405-409, 1978）。

SD ラット（雌 12～21 例/群）にメサドン 2.5、5 及び 7.5 mg/kg/日を交配前 1 週から産後 3 週まで腹腔内投与したとき、親動物では 2.5 mg/kg/日以上の群で死亡率増加、5 mg/kg/日以上の群で同腹児数の減少、胚・胎児では 2.5 mg/kg/日以上の群で生存産児数の減少が認められた。無毒性量は、親動物（雌）の一般毒性及び生殖能について 2.5 mg/kg/日、胚・胎児について 2.5 mg/kg/日未満と判断されている（参考 4.2.3.5.1.4: Buchenauer D et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 189: 66-71, 1974）。

シリアンゴールデンハムスター（雄 10 例/群）に本薬 1、2、4、8 及び 16 mg/kg を交配日に腹腔内投与したとき、2 mg/kg 以上の群で正常性交率の低下、8 mg/kg 以上の群で交配期間の短縮が認

[18] 下垂体過形成は、用量依存性は認められず、その発現頻度は報告されている背景値（Haseman JK et al, *Toxicol Pathol*, 26: 428-441, 1998）の範囲内であった。

[19] 本薬の投与量は漸増され、投与 1～4 日目、5～8 日目、9～12 日目及び 13～136 日目に、10 mg/kg/日群ではそれぞれ 2.5、5 、7.5 及び 10 mg/kg/日、20 mg/kg/日群ではそれぞれ 5、10、15 及び 20 mg/kg/日が皮下投与された。

められた。無毒性量は、親動物（雄）の一般毒性について 16 mg/kg、生殖能について 1 mg/kg と判断されている（参考 4.2.3.5.1.3: Murphy MR, *Pharmacol Biochem Behav*, 14: 561-567, 1981）。

2）胚・胎児発生への影響に関する試験

妊娠 CD-1 マウス（20 例/群）に本薬 11.2、22.4 及び 31.3 mg/kg/日を妊娠 6 日から 15 日まで皮下投与したとき、母動物では 11.2 mg/kg/日以上の群で体重減少、胎児では 11.2 mg/kg/日以上の群で着床後死亡数の増加、22.4 mg/kg/日群以上の群で生存胎児数の減少、31.3 mg/kg/日群で吸収胚数の増加、頭蓋骨、胸骨及び指骨の骨化異常、並びに低体重及び低身長が認められた。無毒性量は、母動物の一般毒性及び胚・胎児について 11.2 mg/kg/日未満と判断されている（参考 4.2.3.5.2.1: Bui QQ et al, *Drug Chem Toxicol*, 6: 41-70, 1983）。

妊娠 JBT/Jd マウス（29～56 例/群）に本薬 24.6～26.8 mg/kg を妊娠 9 日に皮下投与したとき、胎児で外脳及び脊髄のねじれが認められた。無毒性量は、胚・胎児について 24.6 mg/kg 未満と判断されている（参考 4.2.3.5.2.5: Jurand A, *J Embryol exp Morph*, 30: 449-458, 1973）。

妊娠 Wistar ラット（7～16 例/群）に本薬 5.6、11.2、16.8 及び 22.4 mg/kg/日を妊娠 8 日から 22 日まで経口投与したとき、母動物では 11.2 mg/kg/日以上の群で死亡例、胎児では 16.8 mg/kg/日以上の群で着床数の減少、胎児死亡率（死産及び吸収胚の合算）の増加が認められた。無毒性量は、母動物の一般毒性について 5.6 mg/kg/日、生殖能及び胚・胎児について 11.2 mg/kg/日と判断されている（参考 4.2.3.5.2.2: Hutching DE et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 197: 171-179, 1976）。

妊娠 Harlan albino ラット（19～25 例/群）に本薬 22.4 及び 44.7 mg/kg/日を妊娠 6 日から 15 日まで経口投与したとき、母動物では 22.4 mg/kg/日以上の群で死亡例、胚・胎児では 44.7 mg/kg/日群で着床数に対する吸収胚数の増加が認められた。無毒性量は、母動物の一般毒性について 22.4 mg/kg/日未満、生殖能について 44.7 mg/kg/日、胚・胎児について 22.4 mg/kg/日と判断されている（参考 4.2.3.5.2.4: Markham JK et al, *Nature*, 233: 342-343, 1971）。

妊娠 Dutch belted ウサギ（11～15 例/群）に本薬 22.4 及び 44.7 mg/kg/日を妊娠 6 日から 18 日まで経口投与したとき、母動物では 44.7 mg/kg/日群で死亡例、胚・胎児では 44.7 mg/kg/日群で胸骨分節異常の増加が認められた。無毒性量は、母動物の一般毒性について 22.4 mg/kg/日、生殖能について 44.7 mg/kg/日、胚・胎児について 22.4 mg/kg/日と判断されている（参考 4.2.3.5.2.4）。

妊娠 Lakeview outbred ハムスター（20～100 例/群）に本薬 34.7、74.9、82.7、96.1、104.0、120.7、128.6、201.2 及び 206.8 mg/kg を妊娠 8 日に皮下投与したとき、母動物では 74.9 mg/kg 以上の群で死亡率の増加、胚・胎児では 34.7 mg/kg 以上の群で奇形（外脳、頭蓋裂等）、96.1 mg/kg 以上の群で同腹児数の減少が認められた。無毒性量は、母動物の一般毒性について 34.7 mg/kg、胚・胎児について 34.7 mg/kg 未満と判断されている（参考 4.2.3.5.2.6: Geber WF et al, *Am J Obstet Gynecol*, 123: 705-713, 1975）。

3）出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

妊娠 CD-1 マウス（13～14 例/群）に本薬 5.6、11.2、22.4 及び 31.3 mg/kg/日を妊娠 6 日から 15 日まで皮下投与したとき、母動物では 5.6 mg/kg/日以上の群で体重増加抑制、22.4 mg/kg/日以上の群で摂餌量減少、31.3 mg/kg/日群で妊娠期間の延長、1 腹あたりの産児数及び生存胎児数の減少、出生児では 5.6 mg/kg/日以上の群で産児生存率（授乳 4 日生存産児数/生存胎児数）及び 1 腹あたりの平均生存胎児数の減少、負の走光性及び眼瞼開裂の遅延、22.4 mg/kg/日以上の群で体重増加抑制及び低身長が認められた。無毒性量は、母動物の一般毒性及び出生児について 5.6 mg/kg/日未満と判断されている（参考 4.2.3.5.2.1）。

妊娠 Wistar ラット（17～27 例/群）に本薬 10 及び 15 mg/kg/日を妊娠 8 日から出産まで埋め込み

浸透圧ポンプを用いて皮下投与したとき[20]、母動物では 15 mg/kg/日群で死亡例、出生児では 10 mg/kg/日以上の群で周産期死亡率の増加、15 mg/kg/日で退薬症候（自発運動亢進）が認められた。無毒性量は、母動物の一般毒性について 10 mg/kg/日、出生児について 10 mg/kg/日未満と判断されている（参考 4.2.3.5.3.2: Hutchings DE et al, *Neurotoxicol Teratol*, 14: 65-71, 1992）。

妊娠 Wistar ラット（21～35 例/群）に本薬 9 及び 14 mg/kg/日を妊娠 16 日から産後 7 日まで埋め込み浸透圧ポンプを用いて皮下投与したとき、出生児では 14 mg/kg/日群で周産期死亡率の増加が認められた。無毒性量は、母動物の一般毒性について 14 mg/kg/日、出生児について 9 mg/kg と判断されている（参考 4.2.3.5.3.3: Barr GA et al, *Pharmacol Biochem Behav*, 60: 97-104, 1998）。

（6）その他の毒性試験

その他の毒性について、免疫毒性試験及び依存性試験が評価された。本薬の免疫系に及ぼす影響が示唆されたが、宿主抵抗性に影響は認められなかった。他のオピオイド鎮痛剤（モルヒネ、フェンタニル）では動物及びヒトにおける免疫抑制作用が報告（Pergolizzi et al, *Pain Pract*, 8: 287-313, 2008）されているが、本薬は高用量で血中 IgG 濃度の上昇が確認されているのみであり、臨床使用において免疫系に影響を及ぼす可能性は低い（Ryle PR, *Fundam Clin Pharmacol*, 19: 317-22, 2005）と考えられている。また、本薬は精神依存性及び身体依存性を有することが確認されたが、その作用はモルヒネよりも軽度であった。

1）免疫毒性試験

Wistar ラット（雄 6 例/群）に本薬 0.02、0.04 及び 0.08 %（それぞれ 15、30 及び 60 mg/kg/日に相当[21]）を 6 週間経口（混餌）投与したとき、0.02 %以上の群で腸管膜リンパ節の重量増加及び髄索細胞密度の増加、0.08 %群で血中 IgG 濃度の増加が認められ、体液性免疫の亢進が示唆された（参考 4.2.3.7.2.1: Van Der Laan JW et al, *Int J Immunopharmacol*, 17: 535-543, 1995）。

Wistar ラット（雄 12 例/群）に本薬 15 及び 30 mg/kg/日を 6 週間経口（混餌）投与し、脾臓及び肺のリンパ球様細胞及び腹膜細胞を用いて NK 細胞活性を検討したとき、NK 細胞活性の抑制が示唆された（参考 4.2.3.7.2.2: Van Der Laan JW et al, *Int J Immunopharmacol*, 18: 401-407, 1996）。

Wistar ラット（雄 6 例/群）に本薬 0.02 及び 0.04 %（それぞれ 15 及び 30 mg/kg/日に相当[21]）を 6 週間経口（混餌）投与したとき、0.04 %群で血中 IgG 濃度の増加が認められた。また、*L. monocytogenes* 及び *T. spiralis* を用いた宿主抵抗性試験（雄 12 例/群）において、本薬投与による影響は認められなかった（参考 4.2.3.7.2.3: De Waal EJ et al, *Toxicology*, 129: 201-210, 1998）。

2）依存性試験

SD ラット（雄 5 例/群）に本薬 0.01、0.03、0.1 及び 0.3 mg/kg/回を静脈内自己投与させたとき、総注入量は用量依存的に増加した（参考 4.2.3.7.4.1: Werner TE et al, *Psychopharmacologia*, 47: 209-211, 1976）。

アカゲザル（雄 4 例/群）に本薬 0.01625、0.02275、0.0325、0.04615、0.065、0.09165、0.13、0.1833、

---

[20] 浸透圧ポンプを用いて本薬 10 及び 15 mg/kg/日で投与を開始し、その後は一定の流速で皮下投与され、最終投与量は 10 及び 15 mg/kg/日群でそれぞれ約 6 及び約 9 mg/kg/日であった。

[21] Wistar ラットを用いた免疫毒性試験（参考 4.2.3.7.2.1: Van Der Laan JW et al, *Int J Immunopharmacol*, 17: 535-543, 1995、参考 4.2.3.7.2.2: Van Der Laan JW et al, *Int J Immunopharmacol*, 18: 401-407, 1996、参考 4.2.3.7.2.3: De Waal EJ et al, *Toxicology*, 129: 201-210, 1998）はいずれも同一施設にて同一の動物種及び系統を用いて実施されており、試験開始時の体重に差はないことから、公表文献中に体重あたりの投与量が記載されていない試験（参考 4.2.3.7.2.1、参考 4.2.3.7.2.3）では体重あたりの投与量が記載されている試験（参考 4.2.3.7.2.2）に基づき推定された。なお、高用量群では本剤の投与量は漸増され、0.04 %群では投与 1 週目目に 0.02 %、投与 2～6 週目に 0.04 %、0.08 %（30 mg/kg/日）群では投与 1 週目に 0.02 %、投与 2 週目に 0.04 %、投与 3～6 週目に 0.08 %が投与された。

0.26、0.3705、0.52 mg/回を自己経口（飲水）投与させたとき、総摂取量は用量依存的に増加し、精神依存性強化作用が示唆された（参考 4.2.3.7.4.2: Stewart RB et al, *Psychopharmacology(Berl)*, 123: 111-118, 1996）。

SD ラット（雄 9 例/群）に本薬 0.0136 mg/kg/分を 72 時間持続静脈内投与した後、ナロキソン塩酸塩 4 mg/kg を皮下投与したとき、退薬症候（体重減少、身震い、自己刺激等）が認められ、本薬の身体依存性が示唆された（参考 4.2.3.7.4.3: Ling GS et al, *Life Sci*, 34: 683-690, 1984）。

＜審査の概略＞

（1）甲状腺に及ぼす影響について

機構は、マウス及びラット 24 ヶ月間がん原性試験（参考 4.2.3.1.1）において、甲状腺濾胞上皮細胞の過形成及び甲状腺 C 細胞の増殖性病変が認められていることから、当該所見の発現機序及びヒトにおける安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、マウス及びラット 24 ヶ月がん原性試験（参考 4.2.3.1.1）において、マウスで甲状腺濾胞上皮細胞の過形成、ラットで甲状腺 C 細胞の過形成が認められたが、いずれも非腫瘍性変化であり、甲状腺 C 細胞の過形成については、その発現頻度に用量依存性は認められず、報告されている背景値（Haseman JK et al, *Toxicol Pathol*, 26: 431, 1998）の範囲内であったこと、一方、甲状腺濾胞上皮細胞の過形成については、その発現頻度（雄 34 %、雌 20 %）は報告されている背景値（Hirouchi Y et al, *J Toxicol Pathol*, 7: 153-177, 1994、雄 1.7 %、雌 4.4 %）を上回ったことを説明した。

その上で申請者は、マウスにおいて認められた甲状腺濾胞上皮細胞の過形成の発現機序として、げっ歯類において、オピオイド鎮痛剤は内分泌系に影響を及ぼし、甲状腺刺激ホルモン（TSH）及び甲状腺ホルモン（T_3 及び T_4）の分泌低下を起こすこと（Vuong C et al, *Endocr Rev*, 31: 98-132, 2010、Berglund et al, *Neuroendocrinology*,52: 303-308, 1990）、本薬の長期投与により同様の影響が報告（Kuhn CM et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 234: 204-210, 1985）されていることから、これらが影響した可能性が考えられるが、詳細な発現機序は不明であることを説明した。

しかしながら申請者は、ヒトにおいて、オピオイド鎮痛剤は TSH 分泌に比較的影響を与えない（Gutstein HB et al, *グッドマン・ギルマン薬理書 第11 版*, 687-688, 2007）とされていること、日本人がん性疼痛患者を対象とした第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: TK-642-0201 試験）及び長期投与試験（5.3.5.4.1: TK-642-0301 試験）において、甲状腺に関連する有害事象[22)] は認められず、UMC[10)] に集積された本薬の安全性情報おいて、全報告件数の 0.1 %以上を占める甲状腺関連の事象は報告されていないこと、AERS[11)] に集積された安全性情報において、甲状腺関連の事象の推定処方件数あたりの発現頻度は、他のオピオイド鎮痛剤と比較して大きな違いは認められなかったことから、臨床使用において本薬は甲状腺に影響を及ぼさないと考えていることを説明した。

機構は、本薬が甲状腺に及ぼす影響について、現時点では臨床使用において特段の問題は認められていないことから、臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えるものの、マウスにおいて発現機序が特定されていない甲状腺濾胞上皮細胞の過形成が認められていることから、製造販売後調査において引き続き検討することが適切と考える。

[22)] 甲状腺に関連する有害事象は、MedDRA J の器官別大分類（SOC）で「内分泌障害」に該当する基本語（PT）のうち、甲状腺に関連する事象が集計された。

（2）遺伝毒性について

機構は、本剤の臨床使用における遺伝毒性のリスクについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、*in vitro* マウスリンフォーマ TK 試験（参考 4.2.3.3.1）において、本薬は代謝活性化（S9）の存在下で弱い陰性を示し、*in vivo* マウス優性致死試験（参考 4.2.3.3.2）において、本薬 1 mg/kg 以上の腹腔内投与により優性致死変数の増加及び精母細胞の染色体異常が認められたこと、これらの臨床曝露量（C_{max}）[15)] と比較した安全域は、マウスリンフォーマ TK 試験における最大無影響量（75 μg/mL）は 94.2 倍であったが、マウス優性致死試験における最小影響量（1 mg/kg、C_{max} 80.5 ng/mL[23)] ）は 0.10 倍であり、本剤の臨床使用においても遺伝毒性への影響は否定できないことを説明した。

なお申請者は、本剤の添付文書（案）において、これらの遺伝毒性試験の結果を記載し、注意喚起を行うことを説明した。

機構は、本薬は遺伝毒性が示唆され、臨床使用においてもそのリスクは否定できないものの、本剤は他のオピオイド鎮痛剤で十分な疼痛コントロールが得られないがん性疼痛患者にのみ使用されることから、臨床適用は許容可能と考える。しかしながら機構は、本剤投与時には遺伝毒性のリスクを含むリスク・ベネフィットバランスを十分に検討した上で、本剤投与の必要性を判断する必要があると考える。

（3）生殖発生毒性について

機構は、本剤の臨床使用における生殖発生毒性のリスクについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、マウス、ラット及びハムスターにおいて、本薬投与により精子及び精原細胞の異常、吸収胚数の増加、着床後死亡数の増加、死産、出生後死亡率の増加が認められたこと、これらの発現機序について、オピオイド鎮痛剤は視床下部に作用して性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnLH）の分泌を抑制し、黄体ホルモンの分泌低下及びテストステロンの産生低下を起こすこと（Cicero TJ et al *Endocrinology*, 98: 637-372, 1976、Ceccarelli I et al, *Neuroscience*, 140: 929-937, 2006）が知られており、親動物の生殖能力の低下及び吸収胚数の増加は、親動物における性ホルモンの分泌低下に起因して発現したと考えていること、一方、死産及び出生後死亡率の増加は、胎児における本薬の中枢神経系への影響に起因するものと考えていることを説明した。

また申請者は、本薬の催奇形性について、マウス及びウサギにおいて骨化異常（頭蓋骨、胸骨、指骨）、マウス及びハムスターにおいて中枢神経系の発達異常（外脳、頭蓋裂、脊髄のねじれ）が認められたこと、これらの発現機序は明らかではないものの、中枢神経系の発達異常については、オピオイド受容体拮抗薬（ナロキソン等）によりその発現頻度が軽減したこと（Jurand A, *Teratology*, 31: 235-240, 1985、参考 4.2.3.5.2.6）から、オピオイド受容体を介する作用が関与した可能性があると考えていることを説明した。

さらに申請者は、ラットにおいて、母動物に本薬を皮下投与した 7 日齢の出生児にナルトレキソンを投与したとき、出生児における活動量の増加が認められたこと（参考 4.2.3.5.3.3）、ヒトにおいても、新生児における退薬症候（多動、神経過敏、不眠、振戦等）が報告（Dashe JS et al, *Obste Gynecol*, 100: 1244-1249, 2002）されていることを説明した。

その上で申請者は、生殖発生毒性試験において認められたこれらの所見の臨床曝露量（C_{max}）[15)] と比較した安全域はいずれも 1 を下回っており、本剤の臨床使用においても生殖発生毒性の影響

[23)] ラット腹腔内投与による薬物動態試験成績（Shah NS et al, *J Pharmacol Exp Ter*, 199: 103-116, 1976）に基づき推定された。

は否定できないこと、しかしながら、コクランレビューによる麻薬中毒患者の妊婦 96 例に関する評価において、本薬、モルヒネ及びブプレノルフィンは、新生児に退薬症候、小頭症、神経行動学的障害及び死亡の増加が報告されたが、母親及び新生児の転帰に薬剤間で差は認められなかったこと（Minozzi S et al, *Cochrane Database of Systematic Reviews, 2:* CD006318, 2008）から、本剤で特に問題となるものではないと考えていることを説明した。

なお申請者は、添付文書（案）において、本剤は他のオピオイド鎮痛剤と同様に「妊娠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」こととし、生殖発生毒性試験において認められた所見を記載して注意喚起を行うことを説明した。

機構は、申請者の説明を了承し、現時点で本薬の生殖発生毒性に関する注意喚起は適切になされているものと判断した。

4. 臨床に関する資料

（ｉ）生物薬剤学的試験成績及び関連する分析法の概要

＜提出された資料の概略＞

参考資料として、外国人健康成人及びがん患者における絶対的バイオアベイラビリティ（BA）に関する公表文献が提出された。特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

（1）バイオアベイラビリティ

外国人健康成人 8 例を対象に、本薬 10 mg を空腹時[24)]に経口投与したとき、血漿中未変化体の 0 から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）は 1,514 ng･h/mL であり、本薬 10 mg 単回静脈内投与時の $AUC_{0-\infty}$（1,774 ng･h/mL）から算出した経口投与時の絶対的 BA は 85 %であった（参考 5.3.1.1.1: Dale O et al, *Clin Pharmacol Ther,* 72: 536-545, 2002）。

外国人健康成人（薬物動態解析例数 7 例）を対象に、本薬 10 mg を空腹時[24)]に経口投与したとき、$AUC_{0-\infty}$は 980 ng･h/mL であり、本薬 5 mg 単回静脈内投与時の $AUC_{0-\infty}$（587 ng･h/mL）から算出した経口投与時の絶対的 BA は 86 %であった（参考 5.3.1.1.2: Dale O et al, *Br J Clin Pharmacol*, 58: 156-162, 2004）。

外国人がん性疼痛患者（薬物動態解析例数 8 例）を対象に、メサドン 11.25～18.75 mg を空腹時に経口投与したとき[25)]、本薬 15～25 mg 単回静脈内投与時の $AUC_{0-\infty}$から算出した経口投与時の絶対的 BA は 79 ± 11.7 %であった（参考 5.3.1.1.3: Gourlay GK et al, *Pain*, 25: 297-312, 1986）。

＜審査の概略＞

（1）食事の影響について

機構は、本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本薬を経口投与したときの薬物動態パラメータは表 8 のとおりであり、本剤の薬物動態は外国人では検討されておらず、外国人における本薬の薬物動態に関する報告は試験間でばらつきがあり、本剤を用いた米国在住日本人健康成人を対象とした第 I 相試験（5.3.3.1.1:

24) 投与前日夜から絶食し、本薬投与 2 時間後に食事を摂取した。

25) メサドンの投与量は、静脈内投与では患者の体重、状態等を勘案して 15～25 mg、経口投与では静脈内投与時の投与量の 75 %（BA）を投与すると設定された。

TK-642-0101 試験）とは測定時点、分析方法等が異なるものの、本薬 10 mg 投与時の薬物動態に日本人と外国人で顕著な差は認められていないこと、本薬は塩基性薬物で水に溶けやすく、本剤は溶出試験において pH によらず速やかに溶出（15 分間でほぼ 100 %）することを説明した。

表 8　本薬を経口投与したときの薬物動態パラメータ

対象（薬物動態解析例数）	投与量	食事条件	定量物質	T_{max}（h）	C_{max}（ng/mL）	$AUC_{0-\infty}$（ng･h/mL）	$t_{1/2}$（h）	BA（%）
日本人健康成人（各群 6 例）[a)]	5 mg（単回）	空腹時	未変化体	4.9	15.56	612	37.2	-
	10 mg（単回）	空腹時	未変化体	3.3	30.77	1,098	38.3	-
	15 mg/日（反復）[f)]	空腹時	未変化体	2.8	94.56	689[g)]	-	-
外国人健康成人（8 例）[b)]	10 mg（単回）	空腹時	未変化体	2.1	43	1,514	33.9	85
外国人健康成人（9 例）[c)]	10 mg（単回）	空腹時	未変化体	2.8	30	980	31	86
外国人がん性疼痛患者（9 例）[d)]	11.25～18.75 mg	空腹時	未変化体	-	-	-	30.4	79
外国人麻薬中毒患者（12 例）[e)]	67 mg/日	食事と同時	*l* 体	3.0	230	4,150[h)]	-	-
			d 体	3.0	281	4,278[h)]	-	-

a）5.3.3.1.1、b）参考 5.3.1.1.1、c）参考 5.3.1.1.2、d）参考 5.3.1.1.3
e）参考 5.3.1.1.5: Shelton MJ et al, *J Clin Pharmacol*, 44: 293-304, 2004
f）薬物動態解析例数 5 例、1 回 5 mg を 1 日 3 回 7 日間投与したときの投与 7 日目、g）AUC_{0-8h}、h）AUC_{0-24h}

その上で申請者は、本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響として、消化管内 pH 上昇に伴う吸収量の増加、胃内容排出速度の遅延による吸収速度の遅延等の可能性が考えられるが、経口投与時の絶対的 BA は約 80 %と高く、空腹時投与及び食事と同時投与したときの T_{max} に大きな差はないことから、明確に結論づけることは困難であるものの、本剤の薬物動態が食事の影響を受ける可能性は低いと考えていることを説明した。

また申請者は、日本人がん性疼痛患者を対象とした第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: TK-642-0201 試験）において、本剤は食事の時刻によらず等間隔（8 又は 12 時間毎）で投与されたが、食事条件の違いによる有効性及び安全性への明らかな影響は認められなかったこと、本薬は海外において長期にわたり臨床使用されているが、有効性及び安全性における食事の影響に関する公表文献等は報告されていないことから、本剤の用法として食事条件を規定する必要はないと考えていることを説明した。

機構は、本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響は、臨床試験において確認すべきであったと考えるが、申請者の説明を踏まえ、現時点で本剤の用法・用量として、食事条件に関する特段の注意喚起を行わないことに大きな問題はないと考える。なお機構は、このような考え方の適切性は、専門協議での検討を踏まえて最終的に判断するとともに、本剤の有効性及び安全性における食事の影響については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

（ⅱ）臨床薬理試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

評価資料として、海外在住日本人健康成人を対象とした第 I 相試験（5.3.3.1.1: TK-642-0101 試験）及び日本人がん性疼痛患者を対象とした第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: TK-642-0201 試験）の成績が提出された。また、参考資料として、特別な患者集団における薬物動態、薬物相互作用等に関する公表文献が提出された[26)]。評価資料における生体試料中未変化体及び 2-エチリデン-1,5-ジメチル-3,3-ジフェニルピロリジン（EDDP）濃度は、液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析計（定

[26)] 提出された一部の公表文献では、投与された薬剤名は「メサドン」と記載され、「メサドン塩酸塩」であるか否かは確認できなかったが、世界的にメサドン塩酸塩のラセミ体（本薬）又は *l* 体以外の製剤は市販されていないことから、本報告書では *in vivo* 臨床薬物動態試験における薬剤名はメサドン塩酸塩として記載した。

量下限: 100 ng/mL）によりバリデートされた方法で測定された。なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

（1）ヒト生体試料を用いた試験

1）タンパク結合率

ヒト（健康成人）血漿にメサドンのラセミ体、*d* 体及び *l* 体を 600 ng/mL になるように添加したとき、平衡透析法により測定した *in vitro* タンパク結合率はそれぞれ 87.3、90.0 及び 85.8 %であった（参考 5.3.3.1.2: Eap CB et al, *Clin Pharmacol Ther*, 47: 338-346, 1990）。

外国人がん患者及び健康成人の血漿におけるメサドン臭化水素酸塩 *l* 体のタンパク結合率は、血漿中 α_1-酸性糖タンパク濃度の増加に伴い増加した（参考 5.3.3.2.4: Abramson FP, *Clin Pharmacol Ther*, 32: 652-658, 1982）。

2）肝代謝酵素

ヒト肝ミクロソームに本薬、メサドン塩酸塩 *l* 体又は *d* 体を添加したとき、EDDP が認められ、光学異性体間のミカエリス定数（K_m 値）に差は認められなかった。また、ヒト肝ミクロソームを用いて本薬の代謝に対する各種薬剤[27] の阻害作用を検討したとき、本薬の EDDP への代謝は主にケトコナゾール及びトロレアンドマイシン（CYP3A 阻害剤）、その他スルファフェナゾール（CYP2C9 阻害剤）、フルオキセチン（CYP2D6 阻害剤）、ジエチルジチオカルバメート（CYP2E1 阻害剤）及びオメプラゾールによって阻害された（参考 5.3.2.2.3: David JRF et al, *J Clin Pharmacol*, 47: 403-412, 1999）。

ヒト肝ミクロソームを用いてメサドン塩酸塩 *l* 体及び *d* 体の代謝に対する各種 CYP 選択的阻害剤[28] の阻害作用を検討したとき、*l* 体及び *d* 体ともにトリメトプリム（CYP2C8 阻害剤）、パロキセチン（CYP2D6 阻害剤）及びケトコナゾール（CYP3A 阻害剤）により未変化体の消失及び EDDP の生成が阻害された。また、6 種のヒト組換え CYP 分子種（CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4）発現系ミクロソームを用いて *l* 体及び *d* 体の EDDP への代謝を検討したとき、*l* 体及び *d* 体ともに CYP3A4、CYP2C8 及び CYP2D6 の関与が示唆され、CYP3A4 は *l* 体に対する立体選択性が認められた（参考 5.3.2.2.1: Wang JS et al, *Drug Metab Dispos*, 31: 742-747, 2003）。

12 種のヒト組換え CYP 分子種（CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C18、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4、CYP3A5 及び CYP3A7）発現系ミクロソームを用いてメサドン *l* 体及び *d* 体の EDDP への代謝を検討したとき、*l* 体では主に CYP3A4、CYP2B6 及び CYP2C19、*d* 体では主に CYP3A4 及び CYP2B6 の関与が示唆され、CYP2C19 は *l* 体、CYP2B6 は *d* 体に対する立体選択性が認められた。また、CYP3A4 高活性ヒト肝ミクロソームにおける *l* 体及び *d* 体の EDDP への代謝は、CYP3A4/5 の抗体によりそれぞれ 56.6 及び 42.5 %、CYP2B6 高活性ヒト肝ミクロソームにおける *l* 体及び *d* 体の EDDP への代謝は、CYP2B6 の抗体によりそれぞれ 64.7 及び 84.5 %、CYP2C19 高活性ヒト肝ミクロソームにおける *l* 体及び *d* 体の EDDP への代謝は、CYP2C19 の抗体によりそれぞれ 13.9 及び 0 %阻害された（参考 5.3.2.2.5: Chang Y et al, *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 108: 55-62, 2011）。

---

[27] フラフィリン（CYP1A2）、クマリン（CYP2A6）、スルファフェナゾール（CYP2C9）、S-メフェニトイン（CYP2C19）、キニジン（CYP2D6）、フルオキセチン（CYP2D6/3A）、ジエチルジチオカルバメート（CYP2E1）、ケトコナゾール及びトロレアンドマイシン（CYP3A）、ジアゼパム（CYP3A/2C19）のほか、オメプラゾール及びクロルゾキサゾンの阻害作用について検討された。

[28] フルボキサミン（CYP1A2）、トラニルシプロミン（CYP2A6）、トリメトプリム（CYP2C8）、スルファフェナゾール（CYP2C9）、S-メフェニトイン（CYP2C19）、パロキセチン（CYP2D6）、ジエチルジチオカルバメート（CYP2E1）、ケトコナゾール及びトロレアンドロマイシン（CYP3A）の阻害作用について検討された。

ヒト肝初代培養細胞に本薬を 10～50 μM となるように添加し、37℃で 36 時間インキュベートしたとき、CYP3A4、CYP2B6、UGT1A1 及び MDR1 の mRNA 発現量及びタンパク発現量の増加が認められた。また、CYP2B6-2.2kb レポーター遺伝子を組み込んだプラスミドベクターを導入した HepG2 細胞に本薬を 10～50 μM となるように添加し、37℃で 24 時間インキュベートしたとき、hPXR 及び hCAR3 を介した CYP2B6 レポーター遺伝子の発現量が増加した（参考 5.3.2.2.4: Antonia HT et al, *Drug Metab Dispos*, 37: 1887-1894, 2009）。

ヒト P 糖タンパク質を発現させたブタ腎上皮細胞を用いてメサドン及び EDDP の膜透過性を検討したとき、メサドン及び EDDP は P-糖タンパク質の基質になることが示唆された（参考 5.3.2.3.2: Crettol S et al, *Pharmacology*. 80: 304-311, 2007）。

3）組織・臓器分布

産後ヒト胎盤を用いて ^{3}H 標識体（メサドン）の胎盤通過性を検討したとき、母親側から胎児側及び胎児側から母親側への移行が認められ、母親側から胎児側と比較して胎児側から母親側への移行が多く認められた（参考 5.3.2.3.1: Nekhayeva IA et al, *Biochem Pharmacol*, 69: 187-197, 2005）。

本薬を服用していた患者死体（11 例）における臓器・組織中未変化体濃度は、肺、肝臓、脾臓又は腎臓、脳の順に高値を示し、脳以外は血液より高かった。また、臓器・組織中 EDDP 濃度は腎臓で高値を示し、脾臓、肝臓、肺でも認められたが、血液では認められなかった（参考 5.3.3.2.3: Robinson AE et al, *J Pharm Pharmacol*, 23: 353-358, 1971）。

（2）健康成人における検討

海外在住日本人健康成人 12 例（各群 6 例）を対象に、本剤 5 又は 10 mg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体及び EDDP の薬物動態パラメータは表 9 のとおりであり、C_{max} 及び AUC は用量に依存して増加した。投与 7 日後までの尿中排泄率は、本剤 5 及び 10 mg で未変化体はそれぞれ 13.51 ± 3.25 及び 13.14 ± 4.81 %、EDDP はそれぞれ 26.01 ± 2.96 及び 24.23 ± 5.59 %であった。また、海外在住日本人健康成人（薬物動態解析例数 5 例[29)]）を対象に、本剤 5 mg を 1 日 3 回（8 時間毎）7 日間反復経口投与したとき、投与 7 日目の血漿中未変化体及び EDDP の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}8h}$ は、投与 1 日目と比較して未変化体はそれぞれ 5.2 及び 6.8 倍、EDDP はそれぞれ 3.9 及び 5.0 倍高値を示し、トラフ値の推移から投与約 6～9 日後に定常状態に達すると考えられている。投与 14 日後までの尿中排泄量は、未変化体は 15.80 ± 6.28 %、EDDP は 24.72 ± 4.37 %であった（5.3.3.1.1: TK-642-0101 試験）。

表 9　日本人健康成人に本剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体及び EDDP の薬物動態パラメータ

	未変化体				EDDP			
投与量（mg）	t_{max}（h）	C_{max}（ng/mL）	$AUC_{0\text{-}\infty}$（ng･h/mL）	$t_{1/2}$（h）	t_{max}（h）	C_{max}（ng/mL）	$AUC_{0\text{-}144h}$（ng･h/mL）	$t_{1/2}$（h）
5	4.92 ± 2.11	15.56 ± 4.08	612 ± 178	37.2 ± 4.60	5.92 ± 3.61	1.49 ± 0.51	51.4 ± 14.0	40.3 ± 12.3
10	3.33 ± 2.36	30.77 ± 4.55	1,098 ± 265	38.3 ± 4.94	2.17 ± 0.61	3.44 ± 0.6	94.2 ± 16.0	28.3 ± 9.67

平均値 ± 標準偏差、薬物動態解析例数各群 6 例

（3）患者における検討

日本人がん性疼痛患者（薬物動態解析例数 19 例）を対象に、本剤 10～90 mg/日（中央値 30 mg/日）[30)] を 7～20 日間（中央値 8 日間）経口投与したとき、用量調節期終了時[31)] の血漿中未変化体

[29)] 6 例を対象に実施されたが、1 例は投与 7 日目の採血時刻を逸脱した。

[30)] 本剤の投与量は漸増され、初回投与量は 5、10 又は 15 mg を 1 日 3 回、その後は少なくとも 3 日間以上の間隔を空けて 1 日投与量の 50 %を上限として適宜増量又は 1 回投与量を変更せずに投与回数を減じて適宜減量すると設定された。

濃度のトラフ値は図 2 のとおりであった。用量調節期終了時及び観察期終了時[32] の血漿中濃度のトラフ値は未変化体でそれぞれ 278.7 ± 156.6 及び 290.9 ± 201.6 ng/mL、EDDP でそれぞれ 32.3 ± 22.3 及び 34.1 ± 30.0 ng/mL であり、用量調節期終了時と観察期終了時で大きな差は認められなかった（5.3.5.2.1: TK-642-0201 試験）。

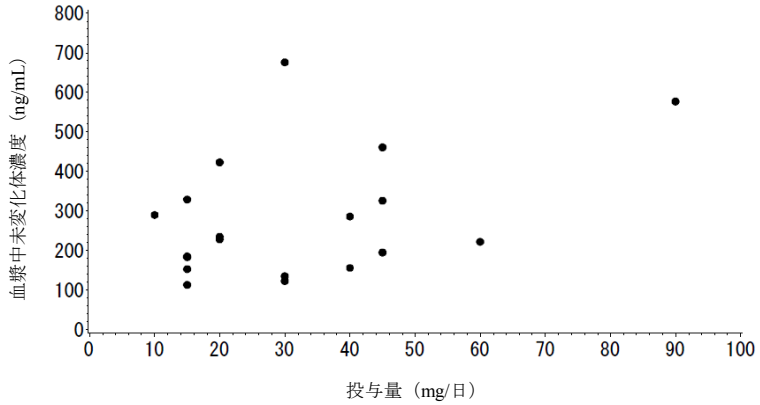


図 2　日本人がん性疼痛患者に本剤を投与したときの投与量と血漿中未変化体濃度の関係

（4）がん性疼痛以外の患者（麻薬中毒患者）における検討

外国人麻薬中毒患者の授乳婦 8 例において、本薬 40～105 mg/日経口投与による維持療法中の乳汁中に未変化体が検出され、投与 24 時間後までの乳児移行率[33] は *l* 体及び *d* 体でそれぞれ 3.54 ± 1.83 及び 2.09 ± 0.91 %であった（参考 5.3.3.2.8: Begg EJ et al, *Br J Clin Pharmacol*, 52: 681-685, 2001）。

外国人麻薬中毒患者の妊婦 10～12 例において、本薬 30～100 mg/日経口投与による維持療法中の羊水、臍帯血及び乳汁中に未変化体が検出され、未変化体濃度はそれぞれ血漿の 0.39～1.56、0.33～0.82 及び 0.29～1.89 倍であった。新生児の尿中に未変化体が検出された（参考 5.3.3.2.9: Blinick G et al, *Am J Obstet Gynecol*. 121: 617-621, 1975）。

外国人麻薬中毒患者 6 例を対象に、本薬 10～80 mg を 1 日 1 回 30 日間反復経口投与[34]したとき、尿中には主に EDDP が検出され、その他、メサドール、ノルメサドール、*p*-水酸化体等が検出され、糞中には EDDP 及び 1,5-dimethyl-3,3-diphenyl-2-pyrrolidone が検出された。また、6 例中 4 例を対象に、^{14}C 標識体（本薬）を投与 1 及び 25～30 日目に経口投与したとき、放射能の尿中及び糞中排泄率はそれぞれ 24～79 %及び 18～42 %であった（参考 5.3.3.2.5: Änggård E et al, *Clin Pharmacol Ther*, 17: 258-266, 1975）。

（5）内因性要因の検討

外国人麻薬中毒患者 19 例（肝機能正常者 5 例、軽度の肝機能障害者 4 例、中等度の肝機能障害者 5 例、重度の肝機能障害者 5 例[35]）において、本薬（それぞれ 63.0 ± 12.2、43.8 ± 12.5、48.0 ± 9.7 及び 64.0 ± 11.7 mg/日）経口投与による維持療法中の血漿中未変化体濃度の消失半減期（$t_{1/2}$）は、それぞれ 18.8 ± 3.0、11.3 ± 1.9、13.0 ± 1.6 及び 35.5 ± 7.6 時間であり、重度の肝機能障害者では肝

---

[31] 「用量調節期終了時」は、3 日間以上同一用量で投与され、用量変更不要と判断された時点から、さらに 3 日間同一用量で継続投与し、至適用量と判断された時点と設定された。

[32] 「観察期終了時」は、用量調節期終了期に決定した至適用量を、継続 5 日間投与された時点と設定された。

[33] 乳児移行率は、母親の 1 日投与量に対する母乳を介した乳児のメサドン摂取量と定義され、「平均乳汁濃度 ×1 日平均乳汁摂取量 0.15 L/kg」により算出された。

[34] 本薬の投与量は 10 mg/日より開始し、7～8 日間毎に 20、40 及び 80 mg/日まで増量した。

[35] 肝機能障害の重症度は、臨床検査、生化学的検査、肝生検による診断及び総合的な臨床所見により分類された。

機能正常者と比較して消失が遅延した（参考 5.3.3.3.5: Novick DM et al, *Clin Pharmacol Ther*, 30: 353-362, 1981）。

（6）薬物相互作用の検討

1）エファビレンツ

HIV に罹患している外国人麻薬中毒患者 11 例を対象に、本薬 35～100 mg/日経口投与による維持療法中に、エファビレンツ 600 mg を 1 日 1 回 14 又は 21 日間経口投与したとき[36]、血漿中未変化体の C_{max} はエファビレンツ非併用及び併用時でそれぞれ 689 及び 358 ng/mL、$AUC_{0\text{-}24h}$ はそれぞれ 12,341 及び 5,309 ng･h/mL であり、エファビレンツ併用により低下した（参考 5.3.3.4.2: Clarke SM et al, *Br J Clin Pharmacol*, 51: 213-217, 2001）。

2）サキナビル及びリトナビル

外国人麻薬中毒患者 25 例を対象に、本薬 60～120 mg/日経口投与による維持療法中に、試験 2～15 日目にサキナビル 1,000 mg 及びリトナビル 100 mg を 1 日 2 回経口投与したとき、血漿中メサドン *l* 体及び *d* 体の C_{max} は、サキナビル及びリトナビル併用時に非併用時と比較してそれぞれ 19.8 及び 20.2 %低下し、$AUC_{0\text{-}24h}$ はそれぞれ 18.6 及び 20.9 %低下した（参考 5.3.3.4.9: Jamois C et al, *Addict Biol*, 14: 321-327, 2009）。

3）フェニトイン

外国人麻薬中毒患者 5 例を対象に、本薬 20～60 mg/日経口投与による維持療法中に、試験 3 日目にフェニトイン 500 mg を 1 日 2 回（6 時間毎）、試験 4～7 日目にフェニトイン 300 mg を 1 日 1 回経口投与し、試験 21 日目までのメサドンの薬物動態を検討したとき、血漿中未変化体濃度のトラフ値は、フェニトイン併用前、併用中及び併用後でそれぞれ 108 ± 30、45 ± 30 及び 121 ± 45 ng/mL であり、フェニトインの併用により低下した（参考 5.3.3.4.5: Tong TG et al, *Ann Intern Med*, 94: 349-351, 1981）。

4）フルコナゾール

外国人麻薬中毒患者 13 例を対象に、本薬 20～90 mg/日経口投与による維持療法中に、試験 2 日目からフルコナゾール 200 mg/日を 2 週間経口投与したとき、フルコナゾール併用後の血漿中未変化体の C_{max}、トラフ値及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、併用前と比較してそれぞれ 26.9 ± 5.7、48.4 ± 9.6 及び 34.8 ± 6.3 %増加した（参考 5.3.3.4.6: Cobb MN et al, *Clin Pharmacol Ther*, 63: 655-662, 1998）。

5）フルボキサミン及びフルオキセチン

外国人麻薬中毒患者 6 例を対象に、本薬 45～100 mg/日経口投与による維持療法中に、フルボキサミン 50～250 mg/日を 7 日間以上経口投与したとき、フルボキサミン併用後の血漿中未変化体、*l* 体及び *d* 体の濃度/投与量比は併用前と比較して増加した。また、外国人麻薬中毒患者 9 例を対象に、本薬 30～175 mg/日経口投与による維持療法中に、フルオキセチン 20 mg/日を 28 日間以上経口投与したとき、フルオキセチン併用後の血漿中濃度/投与量比は、*l* 体では併用前と比較して増加したが、未変化体及び *d* 体では影響は認められなかった（参考 5.3.3.4.7: Eap CB et al, *J Clin Psychopharmacol*, 17: 113-117, 1997）。

6）キニジン

外国人健康成人 10 例を対象に、キニジン 600 mg 又はプラセボを単回経口投与し、その 1 時間後に本薬 10 mg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}8h}$ はキニジン前投与

[36] エファビレンツの他、CYP3A4 との相互作用が知られていない 2 種のヌクレオチド系抗レトロウイルス剤が併用投与された。

による影響を受けず、T_{max} はキニジン及びプラセボ前投与でそれぞれ 1.6 ± 0.9 及び 2.4 ± 0.7 時間であり、キニジン前投与により短縮した。血漿中 EDDP の C_{max} はキニジン及びプラセボ前投与でそれぞれ 10.6 ± 3.7 及び 5.9 ± 1.2 ng/mL であり、キニジン前投与により増加した（参考 5.3.3.4.8: Kharasch ED et al, *Br J Clin Pharmacol*, 57: 600-610, 2004）。

7）ボリコナゾール

外国人麻薬中毒患者 16 例を対象に、本薬 30～100 mg/日経口投与による維持療法中に、試験 3 日目にボリコナゾール 400 mg、試験 4～7 日目にボリコナゾール 200 mg を 1 日 2 回経口投与したとき、ボリコナゾール併用時の血漿中 *l* 体及び *d* 体の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$[37] は併用前と比較して *l* 体でそれぞれ 30.7 及び 47.2 %、*d* 体でそれぞれ 65.4 及び 103.4 %増加した（参考 5.3.3.4.14: Liu P et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 51: 110-118, 2007）。

8）グレープフルーツジュース（GFJ）

外国人麻薬中毒患者 10 例を対象に、本薬 63～150 mg/日経口投与による維持療法中に、水及び GFJ を 5 日間、本薬投与 30 分前に経口摂取したとき、GFJ 併用時の血漿中未変化体 C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は水併用時と比較していずれも 17 %増加した（参考 5.3.3.4.16: Benmebarek M et al, *Clin Pharmacol Ther*, 76: 55-63, 2004）。

9）ジダノシン又はサニルブジン

外国人麻薬中毒患者 27 例（本薬 40～105 mg/日経口投与による維持療法中の患者 17 例、本薬非投与患者 10 例）を対象に、試験 1～2 日目にジダノシン 200 mg、試験 3～4 日目にサニルブジン（別名: スタブジン）40 mg 又は試験 1～2 日目にサニルブジン 40 mg、試験 3～4 日目にジダノシン 200 mg をいずれも 1 日 2 回経口投与したとき、本薬維持療法中の患者及び本薬非投与患者における血清中ジダノシンの $AUC_{0\text{-}12h}$ はそれぞれ 203 及び 553 ng･h/mL、血清中サニルブジンの $AUC_{0\text{-}12h}$ はそれぞれ 1,562 及び 2,018 ng･h/mL であり、血清中ジダノシン及びサニルブジン濃度は本薬の併用により低下したが、本薬の薬物動態はジダノシン又はサニルブジンの併用による影響を受けなかった（参考 5.3.3.4.4: Rainey PM et al, *J Acquir Immune Defic Syndr*, 24: 241-248, 2000）。

10）ジドブジン

外国人麻薬中毒既往歴のある HIV 患者（薬物動態解析例数 7 例）を対象に、ジドブジン 200 mg を 1 日 3 回経口投与し、ジドブジン投与 2 時間前に本薬 50 mg を経口投与したとき、本薬投与前及び投与後の血清中ジドブジンの C_{max} はそれぞれ 1,029 及び 1,169 ng/mL、$AUC_{0\text{-}8h}$ はそれぞれ 1,585 及び 2,240 ng･h/mL であり、本薬の併用により血清中ジドブジン濃度が増加した（参考 5.3.3.4.17: McCance-Katz EF et al, *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retroviril*, 18: 435-443 1998）。

11）尿中 pH に影響を及ぼす薬物

外国人健康成人 5 例を対象に、アンモニウム塩化物又は炭酸水素ナトリウム 26 g[38] を 3 日間かけて経口投与し、酸性尿（pH 5.2）及びアルカリ尿（pH 7.8）とした後、本薬 10 mg を単回筋肉内投与したとき、未変化体の全身クリアランスはそれぞれ 8.0 ± 1.3 及び 5.5 ± 0.5 L/h、$t_{1/2}$ はそれぞれ 19.5 ± 3.6 及び 42.1 ± 8.8 時間であり、アルカリ尿では尿細管再吸収による未変化体の排泄遅延が示唆された（参考 5.3.3.3.1: Nilsson MI et al, *Eur J Clin Pharmacol*, 22: 337-342, 1982）。

---

[37] C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、本薬の投与量 100 mg あたりの値が算出された。

[38] アンモニウム塩化物及び炭酸水素ナトリウムは、投与 1 日目に 16 g、投与 2 日目に 8 g、投与 3 日目に 2 g 投与された。

＜審査の概略＞

（1）本薬の薬物動態学的特性について

機構は、米国添付文書において、本剤は他のオピオイド鎮痛剤から切り替える際には、本薬の薬物動態に関する理解が不可欠である旨が注意喚起されていることから、本薬の薬物動態学的特性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、日本人健康成人を対象とした第 I 相試験（5.3.3.1.1: TK-642-0101 試験）において、本剤 5 及び 10 mg を単回経口投与したときの血漿中未変化体の $t_{1/2}$ はそれぞれ 37.2 ± 4.60 及び 38.3 ± 4.94 時間であり、本剤 5 mg を 1 日 3 回 7 日間反復経口投与したときの血漿中未変化体濃度推移は図 3 のとおりで、定常状態に達するまで 6～9 日を要したこと、日本人がん性疼痛患者を対象とした第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: TK-642-0201 試験）において、本剤 10～90 mg/日を経口投与したとき、用量調節期終了時 [31)] の血漿中未変化体濃度（図 2 参照）はばらつきが大きく、線形性は明らかではなかったが、外国人麻薬中毒患者におけるメサドン維持療法中の本薬の投与量と血清中未変化体濃度の関係は図 4 のとおりであり、投与量に伴って血漿中未変化体濃度が増加したこと（Kell MJ, *J Addict Dis*, 14: 85-108, 1995、Lubomir O et al, *Heroin Add & Rel Clin Probl*, 7: 49-58, 2005）を説明した。

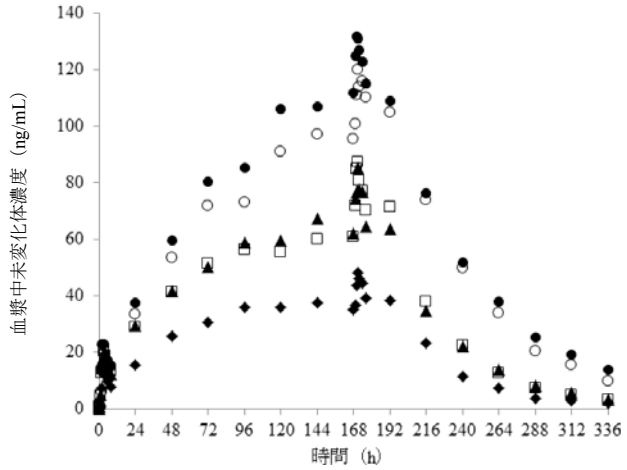


図 3　日本人健康成人に本剤 5 mg を 1 日 3 回 7 日間経口投与したときの各症例における投与量と血漿中未変化体濃度の関係（5.3.3.1.1: TK-642-0101 試験）

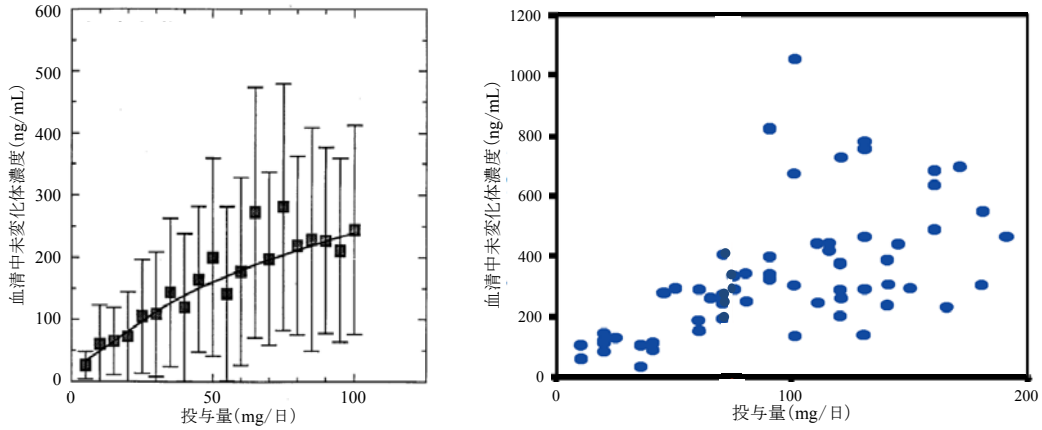


図 4　外国人麻薬中毒患者におけるメサドン維持療法中の投与量と血清中未変化体濃度の関係

（左: Kell MJ, *J Addict Dis*, 14: 85-108, 1995、平均値 ± 標準偏差、
右: Lubomir O et al, *Heroin Add & Rel Clin Probl*, 7: 49-58, 2005）

その上で申請者は、本薬は脂溶性の高い塩基性薬物であり、分布容積が大きく、肺、肝臓、脾臓、腎臓等の組織・臓器に移行しやすく（参考 5.3.3.2.3）、また血中濃度の消失半減期が長く、定常状態に達するまでの期間が長い特性を有するが、このような薬物動態学的特性を十分に理解せず、定常状態に達する前の不適切な増量や薬物相互作用による過量投与、呼吸抑制等の重篤な有害事象の発現が問題視されていること（Bryson J et al, *Curr Oncol Rep*, 8: 282-288, 2006、Corkery JM et al, *Hum Psychopharmacol*, 19: 565-576, 2004、SAMHSA, *Methadone-Associated Mortality: Report of a National Assessment*, 2003、SAMHSA, *Summary Report of the Meeting: Methadone Mortality - A Reassessment*, 2007）、米国総合がんネットワーク（National Comprehensive Cancer Network: NCCN）による成人のがん性疼痛に関する「腫瘍学臨床実践ガイドライン」（http.//www.nccn.org/professionals/physician_gls /pdf/pain.pdf）では、本薬の消失半減期は 8～120 時間以上のばらつきがあり、このような薬物動態の個体間差が本薬のがん性疼痛に対する使用を難しくしている旨が記載されていることを説明した。

機構は、本薬の薬物動態の変動要因について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本薬の代謝には主に CYP3A4 及び CYP2B6、一部 CYP2C19、CYP2D6、CYP2C8 及び CYP2C9 が関与する（参考 5.3.2.2.1、参考 5.3.2.2.3、参考 5.3.2.2.5）とともに、本薬は P 糖タンパク質の基質である（参考 5.3.2.3.2）ため、これらが変動要因となる可能性があり、CYP3A4 の表現型や CYP2B6 の遺伝子型（Crettol S et al, *Clin Pharmacol Ther,* 82: 668-681, 2006）、CYP3A4 や CYP2B6 の阻害又は誘導作用を有する薬剤との併用等（参考 5.3.3.4.5、参考 5.3.3.4.14、SAMHSA, *Methadone-Associated Mortality: Report of a National Assessment*, 2003）が影響すると報告されていること、本薬は塩基性薬物であるため、尿中 pH の上昇により全身クリアランスの低下が認められること（参考 5.3.3.3.1）、さらに本薬は *in vitro* において CYP3A4 及び CYP2B6 の誘導能を有し[39)]（参考 5.3.2.2.4）、自己誘導の可能性が報告（参考 5.3.3.2.6: Verebely K et al, *Clin Pharmacol Ther*, 18: 180-190, 1975、参考 5.3.3.3.6: Rostami-Hodjegan A et al, *Br J Clin Pharmacol*, 48: 43-52, 1999）されているため、これらの種々の要因により本薬の薬物動態が変動する可能性があることを説明した。

なお申請者は、本剤の添付文書（案）においては、血中濃度が定常状態に達するまでに時間を要するため、本剤投与後少なくとも 7 日間は増量せずに患者を観察すること、薬物動態及び鎮痛効果に関する患者間の変動が大きいため、個々の患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与量を決定することを注意喚起するとともに、本薬の代謝に関与する肝代謝酵素、本薬の肝代謝酵素の誘導能及び P 糖タンパク質の基質である旨を記載すること、さらに患者に対して、本剤は併用薬との相互作用に注意が必要であるため、投与中に併用薬の中止や新たな薬剤の服用を行う場合は医師等に相談するよう指導するための情報提供を行うことを説明した。

機構は、海外では本薬の意図しない過量投与による重篤な有害事象が報告されていることから、本剤の使用に際しては、薬物動態学的特性を十分に理解するよう、臨床現場へ周知することが重要と考える。また機構は、併用薬が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響、並びに長期投与時の有効性及び安全性（肝代謝酵素の誘導に伴う影響）については、製造販売後調査においてさらに検討する必要があると考える。

---

39) ヒト肝初代培養細胞において、CYP3A4 及び CYP2B6 の mRNA 量及びタンパク発現量の増加が認められた最小作用濃度（10 μM= 3,459.1 ng/mL（参考 5.3.2.2.4: Antonia HT et al, *Drug Metab Dispos*, 37: 1887-1894, 2009）は、日本人がん性疼痛患者に本剤 10～90 mg/日（中央値 30 mg/日）を反復漸増経口投与したとき（5.3.5.2.1: TK-642-0201 試験）、定常状態における各症例のトラフ値の最大値（796 ng/mL）の約 4 倍であった。

（2）特殊集団における薬物動態について

機構は、特殊集団（肝及び腎機能障害、高齢者）における本薬の薬物動態とその臨床的影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本薬は主として肝臓で不活性体である EDDP に代謝され（図 1 参照）、未変化体及び EDDP は尿中及び糞中に排泄される（5.3.3.1.1: TK-642-0101 試験、参考 5.3.3.2.5）ため、肝及び腎機能障害患者では本薬の薬物動態が変動する可能性があると考えており、重度の肝機能障害者では肝機能正常者と比較して消失半減期の延長が認められたこと（参考 5.3.3.3.5）、本薬維持療法中の乏尿症（腹膜透析）、無尿症（血液透析）及び腎移植患者 各 1 例に本薬 40 又は 50 mg/日を経口投与したとき、血漿中未変化体濃度はいずれも腎機能正常者での報告値の範囲内であり、無尿患者では投与量の 98 %が糞中に排泄されたこと、腹膜透析及び血液透析による未変化体の除去率はそれぞれ 4 及び 1 %以下であったこと（Kreek MJ et al, *Drug Alcohol Depend*, 5: 197-205, 1980）が報告されていることを説明した。

また申請者は、高齢者と非高齢者の薬物動態を比較した公表文献は見出せなかったが、高齢（65 歳以上）がん性疼痛患者（5 例）に本薬 7.5～20 mg/日を経口投与したときの血中未変化体の消失半減期は 31.0 時間であり（参考 5.3.1.1.3）、非高齢者（5.3.3.1.1: TK-642-0101 試験、参考 5.3.1.1.1、参考 5.3.1.1.2、参考 5.3.1.1.3、表 8 参照）と比較して大きな違いはないことを説明した。

その上で申請者は、日本人がん性疼痛患者を対象とした第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: TK-642-0201 試験）及び長期投与試験（5.3.5.4.1: TK-642-0301 試験）において、因果関係が否定されていない有害事象は、肝臓に関連する合併症なし及びあり（軽度 6 例、中等度 1 例[40)]）でそれぞれ 71.4 %（10/14 例）及び 85.7 %（6/7 例）、腎臓に関連する合併症なし及びあり（軽度 2 例、中等度 3 例[40)]）でそれぞれ 73.3 %（11/15 例）及び 83.3 %（5/6 例）、非高齢者及び高齢者でそれぞれ 66.7 %（10/15 例）及び 100 %（6/6 例）に認められたが、肝及び腎機能障害者、並びに高齢者において臨床上問題となる特段の発現傾向は認められなかったこと、WHO 医薬品副作用情報収集センター（Uppsala Monitoring Centre: UMC）[10)] 及び米国 FDA の Adverse Event Research System（AERS）[11)] に集積された安全性情報では、原疾患及び合併症に関する情報を収集していないため、肝及び腎機能障害の有無別の検討はできなかったが、非高齢者及び高齢者における報告件数は UMC でそれぞれ 19,671 及び 851 件（年齢不明 5,786 件）、AERS でそれぞれ 8,150 及び 399 件（年齢不明 2,122 件）であり、高齢者に特徴的な発現傾向は認められなかったことを説明した。

なお申請者は、本剤の添付文書（案）においては、肝及び腎機能障害患者では本薬の代謝又は排泄が遅延し、副作用があらわれるおそれがあること、高齢者では一般に生理機能が低下しており、特に呼吸抑制の感受性が高いことから、いずれも慎重投与とすることを説明した。

機構は、現時点で申請者の説明に大きな問題はないと考えるが、本剤の臨床試験における検討は極めて限定的であることから、肝及び腎機能障害、並びに高齢者における安全性については、製造販売後調査においてさらに検討する必要があると考える。

[40)] 肝臓及び腎臓に関連する合併症あり症例における重症度は、「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」（平成 4 年 6 月 29 日付薬安第 80 号 厚生省薬務局安全課長通知）に基づき、軽度（グレード 1）、中等度（グレード 2）及び重度（グレード 3）に分類された。

（iii）有効性及び安全性試験成績の概略

＜提出された資料の概略＞

有効性及び安全性に関する評価資料として、日本人がん性疼痛患者を対象とした第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: TK-642-0201 試験）及び長期投与試験（5.3.5.4.1: TK-642-0301 試験）の成績が提出され、安全性に関する評価資料として、海外在住日本人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験（5.3.3.1.1: TK-642-0101 試験）の成績が提出された。なお、有害事象について、特に記載がない投与群は発現例数が 0 例であることを示す。

（1）第Ⅰ相試験（5.3.3.1.1: TK-642-0101 試験＜20■ 年■ 月～20■ 年■ 月＞）

海外在住日本人健康成人男性（目標症例数 18 例、各群 6 例）を対象に、本剤の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（薬物動態については「（ii）臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、本剤 5 若しくは 10 mg を単回経口投与、又は本剤 5 mg を 1 日 3 回（8 時間ごと）7 日間反復経口投与すると設定された[41)]。

総投与症例数 18 例（各群 6 例）全例が安全性解析対象集団であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、5 mg 単回投与群 66.7 %（4/6 例）、10 mg 単回投与群 83.3 %（5/6 例）、反復投与群 66.7 %（4/6 例）に認められた。死亡例及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定されていない有害事象（臨床検査値異常を含む）は、5 mg 単回投与群 66.7 %（4/6 例）、10 mg 単回投与群 66.7 %（4/6 例）、反復投与群 66.7 %（4/6 例）に認められ、主な事象は、疲労（5 mg 単回投与群 2 例、10 mg 単回投与群 4 例、反復投与群 1 例）、食欲減退（5 mg 単回投与群 2 例）、悪心（反復投与群 2 例）等であった。

心電図検査及びバイタルサイン（血圧、脈拍、体温及び呼吸数）について、臨床上問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、日本人健康成人男性に本剤 5 及び 10 mg を単回投与、並びに本剤 5 mg を 1 日 3 回 7 日間反復投与したとき、忍容性に大きな問題は認められなかったことを説明した。

（2）第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: TK-642-0201 試験＜20■ 年■ 月～20■ 年■ 月＞）

既存のオピオイド鎮痛剤の投与[42)]により十分な疼痛管理が得られない（疼痛強度〈Numerical Rating Scale: NRS〉[43)]が 4 以上又はレスキュー・ドーズ投与回数が 1 日 3 回以上）日本人がん性疼痛患者（目標症例数 20 例）を対象に、本剤の有効性、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（薬物動態については「（ii）臨床薬理試験成績の概略」の項参照）。

用法・用量は、用量調節期では、本剤を入院下で前治療オピオイド鎮痛剤の投与量（レスキュー・ドーズを除く）に応じて、表 10 の換算表に従って決定した初回投与量より開始し、至適用量

41) 本剤はナルトレキソン併用下（50 mg を本剤投与 13 時間前より 12 時間毎に、本剤単回投与時には本剤投与 23 時間後、本剤反復投与時には本剤投与 14 日後まで、その後は必要に応じて）投与すると設定された。

42) モルヒネ（経口投与量として 60～600 mg/日相当量）、オキシコドン（経口投与量として 40～400 mg/日相当量）又はフェンタニル貼付剤（定常状態における推定平均吸収量として 0.6～2.4 mg/日）（レスキュー・ドーズを除く）を 1 週間以上投与されている患者。

43) 疼痛強度（Numerical Rating Scale: NRS）は、患者により「0: 痛くない～10: 想像できる最大の痛み」の 11 段階で評価された。

到達の判定基準[44] を満たすまで適宜増減[45] して投与すると設定され、投与期間は最長 18 日間と設定された。その後の観察期では、入院又は在宅下で本剤の至適用量を用法・用量を変更せずに投与すると設定され、投与期間は 5 日間[46] と設定された。また、突出痛及び疼痛管理が不十分になった場合のレスキュー・ドーズとして、速効性オピオイド鎮痛剤を 1 回あたり本剤 1 日投与量と同量（経口モルヒネ換算量）[47] を目安に投与すると設定された。

表 10　本剤の初回投与量への換算表（5.3.5.2.1: TK-642-0201 試験）

前治療オピオイド鎮痛剤の投与量		本剤の初回投与量
モルヒネ又はオキシコドン（経口モルヒネ換算量）[a]	フェンタニル貼付剤（定常状態における推定平均吸収量）	
60～160 mg/日	0.6 mg/日	1 回 5 mg、1 日 3 回（8 時間毎）
	1.2 mg/日	
161～390 mg/日	1.8 mg/日	1 回 10 mg、1 日 3 回（8 時間毎）
391～600 mg/日	2.4 mg/日	1 回 15 mg、1 日 3 回（8 時間毎）

a）モルヒネ経口剤: オキシコドン経口剤= 3 : 2 に基づき換算

総投与症例 20 例全例が安全性解析対象集団であり、Full Analysis Set（FAS）であった。

安全性解析対象集団における最終評価時の本剤 1 日投与量（平均値 ± 標準偏差）は 30.5 ± 18.06 mg（中央値 30 mg、範囲 10～90 mg）であった。

主要評価項目である FAS における至適用量到達の判定基準[44] を満たした前治療オピオイド鎮痛剤から本剤への切り替え成功例（用量調節期完了例）の割合とその 95 %信頼区間は、85.0［69.4, 100.0］%（17/20 例）であった。なお、用量調節期未完了例 3 例はいずれも有害事象による中止例であった。用量調節期完了例における用量調節期完了時の本剤 1 日投与量（平均値 ± 標準偏差）は 30.6 ± 19.68mg/日（中央値 30 mg/日、範囲 10～90 mg/日）であり、至適用量到達[44] までに要した期間（平均値 ± 標準偏差）は 10.6 ± 4.54 日（中央値 8、範囲 7～20 日）であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、85.0 %（17/20 例）に認められた。死亡例は 1 例（腎不全）に認められたが、因果関係は否定されている。死亡以外のその他の重篤な有害事象は 4 例（傾眠、発熱、倦怠感及び嘔吐 各 1 例）に認められ、このうち 2 例（傾眠及び嘔吐 各 1 例）は因果関係が否定されていない。有害事象による中止は 3 例（腎不全〈死亡例と同一症例〉、傾眠及び胃

---

44) 「至適用量到達の判定基準」は、十分な本剤の投与量が 3 日間以上同一となり、投与量の変更の必要がないと判断された時点から、さらに 3 日間同一用量で投与し、4 日目（同一用量での投与 7 日目）に以下のすべてを満たす場合と設定された。
① 第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: TK-642-0201 試験）：評価前日のレスキュー・ドーズ投与回数が 1 日 2 回以下、かつ NRS が切り替え前の値以下
長期投与試験（5.3.5.4.1: TK-642-0301 試験）：評価前日のレスキュー・ドーズ投与回数が 1 日 2 回以下、かつ NRS が 3 以下又は切り替え前の値以下
② 忍容できない副作用がない
③ 過量投与の兆候がない
④ その他、安全性・有効性観点から、投与量に問題ありと考えられる要因がない

45) 増量及び減量基準は以下のとおり設定された。
増量：以下に該当する場合に 3 日以上の間隔を空けて、1 日投与量の 50 %を上限として増量できる。なお、1 日 2 回（12 時間毎）投与で鎮痛効果の持続が不十分な場合は、1 回投与量を変更せずに、1 日 3 回（8 時間毎）投与とする。
第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: TK-642-0201 試験）：NRS が切り替え前よりも高い又はレスキュー・ドーズ投与回数が 1 日 3 回以上
長期投与試験（5.3.5.4.1: TK-642-0301 試験）：目安として評価日の直近 3 日間の NRS が 4 以上でかつ切り替え前よりも高い、又はレスキュー・ドーズ投与回数が 1 日 3 回以上
減量：過量投与の徴候（鎮静、呼吸抑制等）が認められた場合は、原則として、1 回休薬後、1 回投与量を変更せず、1 日あたりの投与回数を 1 回減じる。なお、減量後に再度増量する場合は、1 日投与回数は変更せず、1 回投与量を 5 mg ずつ増量する。

46) 観察期に本剤の投与量を減量した場合は、減量した時点から 3 日後又は観察期 5 日目のいずれか遅い日を「観察期終了時」と設定された。

47) 本剤 1 日投与量の 1/6 量に相当する経口モルヒネ換算量は、次式により本剤 1 日投与量と同量となるため、レスキュー・ドーズ投与量は、本剤 1 日投与量と同量の経口モルヒネ換算量を目安とし、その 2 倍量を上限とすると設定された。
1 回あたりのレスキュー・ドーズ投与量（経口モルヒネ換算量）= 本剤 1 日投与量× 1/6 × 換算比 6/1※
※: 本剤: モルヒネ経口剤= 1: 6（本剤はモルヒネ経口剤の 15～20 %）

癌 各 1 例）に認められ、このうち傾眠 1 例は因果関係が否定されていない。

因果関係が否定されていない有害事象は、55.0 %（11/20 例）に認められ、主な事象は、傾眠 7 例、悪心 5 例、嘔吐 4 例、便秘及び譫妄 各 2 例等であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍、体温及び呼吸数）及び心電図について、発熱 2 例が有害事象として報告されたが、いずれも因果関係は否定されている。

以上より申請者は、他のオピオイド鎮痛剤で十分な疼痛管理が得られないがん性疼痛患者において、本剤への切り替えにより疼痛管理が得られることが示唆され、安全性に特に問題は認められなかったことを説明した。

（3）長期投与試験（5.3.5.4.1: TK-642-0301 試験＜20■ 年■ 月～20■ 年■ 月（データカットオフ）＞）

第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: TK-642-0201 試験）の用量調節期完了例（継続症例、目標症例数 20 例）及び既存のオピオイド鎮痛剤の投与 [42] により十分な疼痛管理が得られない（NRS[43] が 4 以上、レスキュー・ドーズ投与回数が 1 日 3 回以上）日本人がん性疼痛患者（新規症例、目標症例数 10 例）を対象に、本剤の長期投与時の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、継続症例では、本剤を入院又は在宅下で第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: TK-642-0201 試験）における観察期終了時の用法・用量より開始し、適宜増減 [45] して投与すると設定され、新規症例では、用量調節期に入院下で前治療オピオイド鎮痛剤の投与量（レスキュー・ドーズを除く）に応じて、表 10 の換算表に従って決定した初回投与量より開始し、至適用量到達の判定基準 [44] を満たすまで適宜増減 [45] した後、長期投与期に入院又は在宅下で適宜増減 [45] して投与すると設定された。なお、投与期間は特に設定されていない。

総投与症例 17 例（継続症例 16 例、新規症例 1 例）全例が安全性解析対象集団であった。

安全性解析対象集団におけるデータカットオフ（20■ 年■ 月■ 日）時の本剤 1 日投与量（平均値 ± 標準偏差）は、49.1 ± 47.4 mg（中央値 40 mg、範囲 10～210 mg）であり、投与期間（平均値 ± 標準偏差、継続症例では第Ⅱ相試験の投与期間を含む）は、115.6 ± 113.7 日（中央値 68 日、範囲 21～335 日）であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、94.1 %（16/17 例）に認められた。死亡例は 3 例（肝転移・膵癌、胃癌及び前立腺癌 各 1 例、いずれも継続症例）に認められたが、いずれも因果関係は否定されている。死亡以外のその他の重篤な有害事象は 11 例（悪液質、背部痛、腸閉塞、細菌性腸炎、癌胎児性抗原増加、心電図 QT 延長、性器出血、脱水、発熱性好中球減少症・骨転移、乳癌及び食欲減退・倦怠感 各 1 例、いずれも継続症例）に認められ、このうち 2 例（腸閉塞及び心電図 QT 延長 各 1 例）は因果関係が否定されていない。有害事象による中止は 10 例（心電図 QT 延長 2 例、肝転移・膵癌〈死亡例と同一症例〉、悪液質、胃癌〈死亡例と同一症例〉、腸閉塞、傾眠、摂食障害・脱水、譫妄及び嘔吐 各 1 例、いずれも継続症例）に認められ、このうち 6 例（心電図 QT 延長 2 例、腸閉塞、傾眠、譫妄及び嘔吐 各 1 例）は因果関係が否定されていない。また、データカットオフ以降[48] に、重篤な有害事象は 7 例（発熱、腎後性腎不全、倦怠感、呼吸不全、嚥下障害、全身健康状態低下及び皮膚炎 各 1 例）に認められたが、いずれも因果関係は否定されている。

因果関係が否定されていない有害事象（臨床検査値異常を含む）は、52.9 %（9/17 例、いずれ

[48] データカットオフ（20■ 年■ 月■ 日）以降の安全性については、重篤な有害事象の他、重要な有害事象として、呼吸抑制、QTc 間隔延長（薬物相互作用を含む）、トルサード ド ポアント（薬物相互作用を含む）、難聴、心拍数低下、収縮期血圧低下及び睡眠時無呼吸症候群が収集され、審査の過程で 20■ 年■ 月■ 日までに収集された事象が報告された。

も継続症例）に認められ、主な事象は、傾眠 4 例、嘔吐及び心電図 QT 延長 各 2 例等であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍、体温及び呼吸数）及び心電図について、発熱 3 例（継続症例 2 例、新規症例 1 例）及び心電図 QT 延長 2 例（いずれも継続症例）が有害事象として報告され、このうち心電図 QT 延長 2 例は因果関係が否定されていない。また、データカットオフ以降に、心電図 QT 延長 2 例（いずれも新規症例）が有害事象として報告され、いずれも因果関係は否定されていない。

以上より申請者は、他のオピオイド鎮痛剤で十分な疼痛管理が得られないがん性疼痛患者において、本剤を長期投与したときの安全性に大きな問題は認められなかったことを説明した。

＜審査の概略＞

（1）がん性疼痛治療における臨床的位置づけについて

機構は、がん性疼痛治療における本剤の臨床的位置づけについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、WHO 方式がん疼痛治療法における 3 段階除痛ラダー（武田文和著, 世界保健機構編, *がんの痛みからの解放*, 金原出版株式会社, 14-19, 1996）及び NCCN による診療ガイドライン「Clinical Practice Guideline in Oncology: Adult Cancer pain, 2011」（http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pain.pdf）において、本薬はモルヒネの代替となる第 3 段階（中等度から高度の痛みに用いるオピオイド鎮痛剤）として位置づけられており、コクラン共同計画（The Cochrane Collaboration）によるレビュー（参考 5.3.5.4.5: Nicholson AB, *Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 4*, CD003971, 2008）において、6 つの無作為化比較試験成績[49)] から、本薬はがん性疼痛に対してモルヒネと同程度の鎮痛効果を有すると結論づけられていることを説明した。

また申請者は、本薬は他のオピオイド鎮痛剤との交差耐性が不完全であることが示唆されており（参考 4.2.1.1.6: Bulka A et al, *Pain*, 95: 103-109, 2002、参考 4.2.1.1.7: Paronis CA et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 262: 1-9, 1992）、モルヒネ及びフェンタニルで十分な疼痛管理が得られない患者において、それぞれ 88.9 %（24/27 例）及び 75.0 %（18/24 例）で本薬への切り替えが有効であったと報告（参考 5.3.5.2.2: Tse DM et al, *Palliat Med*, 17: 206-211, 2003、参考 5.3.5.2.4: Mercadante S et al, *J Clin Oncol*, 23: 5229-5234, 2005）されていることを説明した。

さらに申請者は、本邦では適切な対照薬を設定した検証的試験を実施していないものの、既存のオピオイド鎮痛剤で十分な疼痛管理が得られない患者を対象とした第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: TK-642-0201 試験）において、NRS[43)] 及びレスキュー・ドーズ投与回数は図 5 のとおりであり、用量調節完了例の割合は 85.0 %（17/20 例）、本剤への切り替えにより疼痛が改善した症例[50)] の割合は 65.0 %（13/20 例）であり、本剤へ切り替えたときの有効性が示唆されたこと、レスキュー・ドーズの投与回数及び 1 日投与量（モルヒネ換算量）は用量調節期を通じてほぼ一定であり、レスキュー・ドーズが有効性評価に影響を及ぼした可能性は低いと考えていることを説明した。

---

49) Gourlay GK et al, *Pain*, 25: 297-312, 1986、Ventafridda V et al, *J Pain Symptom Manage*, 1: 203-207, 1986、Mercadante S et al, *J Clin Oncol*, 16: 3656-3661, 1998、Bruera E et al, *J Clin Oncol*, 22: 185-192, 2004、Beaver WT et al, *Clin Pharmacol Thera*, 8: 415-426, 1967、Grochow L et al, *Pain*, 38: 151-157, 1989。

50) 本剤への切り替えにより疼痛が改善した症例は、評価日直前 3 日間のレスキュー・ドーズ投与回数の平均値が 1 日 2 回以下、かつ評価日直前 3 日間の NRS の平均値がベースラインの NRS 未満に低下した症例とされた。

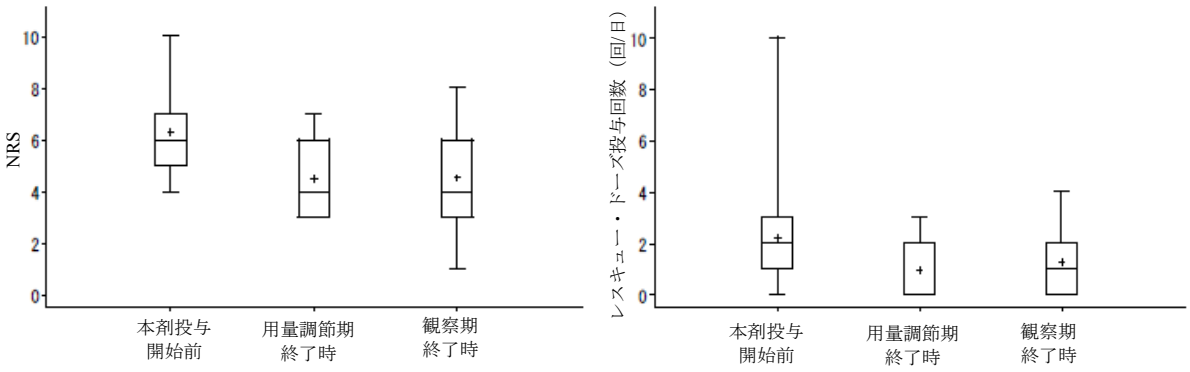


図 5　第Ⅱ相試験における NRS 及びレスキュー・ドーズ投与回数（5.3.5.2.1: TK-642-0201 試験、FAS）

一方で申請者は、本薬は他のオピオイド鎮痛剤と異なり、海外規制当局より QT 間隔延長及びトルサード・ド・ポアントに関する注意喚起がなされていること[51)]、不適切な増量や薬物相互作用により過量投与、呼吸抑制等の重篤な有害事象を発現するおそれがあること（「（ⅱ）臨床薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞（1）本薬の薬物動態学的特性について」の項参照）から、本邦において、本剤は他のオピオイド鎮痛剤で十分な疼痛管理が得られない患者に対してのみ使用することが適切と判断したこと、諸外国と比較して本邦におけるオピオイド鎮痛剤の選択肢は限られているため、新たな選択肢が必要とされており、本剤は他のオピオイド鎮痛剤で耐性が生じた難治性がん性疼痛に対する選択肢として期待されていることを説明した。

なお申請者は、本剤の臨床的位置づけが明確となるよう、効能・効果を「他の強オピオイド鎮痛剤で治療困難な中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛」とするとともに、添付文書（案）の警告欄において、本剤の投与にあたっては、慎重に患者を選択した上で治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与する旨を注意喚起することを説明した。

機構は、本邦において本剤の開発が望まれており（「1. 起源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」の項参照）、海外における臨床使用実績、第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: TK-642-0201 試験）の成績等を踏まえると、他の強オピオイド鎮痛剤で治療困難な患者に対する一定の有効性が期待できると判断することに大きな問題はないと考える。しかしながら機構は、本剤は QT 間隔延長、過量投与、呼吸抑制等の致死的な副作用のリスクを有することから、これらのリスクを理解した上で、リスク・ベネフィットバランスを十分に検討し、慎重に選択されるべきであると考える。なお、このような機構の考え方については、専門協議において検討したい。

（2）用法・用量について

1）本剤の初回投与量について

機構は、他のオピオイド鎮痛剤から本薬への切り替え換算比について、申請者に説明を求めた。

申請者は、英国添付文書（Physeptone Tablets, Methadone Tablets BP 5 mg）において、前治療オピオイド鎮痛剤から本薬への切り替え換算比に関する記載はないものの、米国添付文書及び海外治療ガイドラインにおいて、本薬は他のオピオイド鎮痛剤との交差耐性が不完全で、薬物動態の個体間差が大きいため、他のオピオイド鎮痛剤との等鎮痛比は確立していない旨が注意喚起されて

[51)] 本薬の QT 間隔延長及びトルサード ド ポアントについて、スイスで 2004 年 1 月（WHO Pharmaceutical Letter No.1, 2004）、アメリカで 2004 年 2 月（注射剤の添付文書改訂）及び 2006 年 11 月（経口剤の添付文書改訂）、スウェーデンで 2004 年 6 月（WHO Pharmaceutical Letter No.4, 2004）、ニュージーランドで 2005 年 11 月（WHO Pharmaceutical Letter No.5, 2005）、イギリスで 2006 年 5 月（MHRA, Current Problems in Pharmacovigilance, 31, 2006）、フランスで 2007 年 2 月（WHO Pharmaceutical Letter No.1, 2007）に注意喚起がなされている。

いること、その上で目安として表 11 のとおりモルヒネ経口剤から本薬への換算比が記載されており、経口モルヒネ換算量で 100 mg/日未満、100～300 mg/日、300～500 mg/日、500～1,000 mg/日及び 1,000 mg/日超から切り替える場合、メサドン経口剤の 1 日投与量（対モルヒネ%）はそれぞれ 20～50、10～30、8～20、5～10 及び 5 %以下が推奨されており、前治療モルヒネ製剤が高用量であるほど換算比が低下すること、これらの海外添付文書及び海外診療ガイドラインにおいて、オキシコドン製剤及びフェンタニル貼付剤からの切り替え換算比は記載されていないことを説明した。

表 11　米国添付文書及び海外治療ガイドラインにおけるモルヒネ経口剤から本薬への換算比

<table>
<tr><td rowspan="2">モルヒネ経口剤の
1 日投与量（mg）</td><td colspan="4">メサドン経口剤の推定 1 日投与量（対モルヒネ%）</td></tr>
<tr><td>米国添付文書</td><td>NCCN
ガイドライン a)</td><td>PDQ
ガイドライン b)</td><td>VA/DoD
ガイドライン c)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">～100</td><td rowspan="2">20-30%</td><td>25 %（30～90 mg）</td><td>50 %（<30 mg）</td><td rowspan="2">10-30%</td></tr>
<tr><td>12.5 %（91 mg～）</td><td>25 %（30～99 mg）</td></tr>
<tr><td>～200</td><td rowspan="2">10-20%</td><td rowspan="2">12.5 %</td><td rowspan="2">12.5 %（～299 mg）</td></tr>
<tr><td>～300</td><td rowspan="2">10-20%</td></tr>
<tr><td>～400</td><td rowspan="2">8-12%</td><td rowspan="7">8.3 %</td></tr>
<tr><td>～500</td><td>8.3 %（～499 mg）</td></tr>
<tr><td>～600</td><td rowspan="5">5-10%</td><td rowspan="5">6.7 %（～999 mg）</td><td rowspan="5">5-10%</td></tr>
<tr><td>～700</td></tr>
<tr><td>～800</td></tr>
<tr><td>～900</td></tr>
<tr><td>～1000</td></tr>
<tr><td>>1000</td><td><5 %</td><td>5 %</td><td>5% or less</td></tr>
</table>

a）米国総合がんネットワーク（National Comprehensive Cancer Network: NCCN）による「*Clinical Practice Guideline in Oncology: Adult Cancer Pain*, 2011」（http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pain.pdf）
b）米国国立がん研究所（National Cancer Institute: NCI）による「PDQ® -National Cancer Institute, *Pain*, 2011」（http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/pain/HealthProfessional/page3）
c）米国退役軍人省（U.S. Department of Veterans Affairs）による「VA/DoD Clinical Practice Guideline for Management of Opioid Therapy for Chronic Pain. May, 2010.」（http://www.healthquality.va.gov/COT_312_Full-er.pdf）

機構は、本剤の初回投与量の設定根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は、第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: TK-642-0201 試験）及び長期投与試験（5.3.5.4.1: TK-642-0301 試験）において、本剤の初回投与量（表 10）は、米国添付文書におけるモルヒネ経口剤からの切り替え換算比を参考に設定し、オキシコドン経口剤からの切り替えはモルヒネ経口剤: オキシコドン経口剤= 3: 2 の換算比、フェンタニル貼付剤からの切り替えは 75～80 %の症例で切り替えが成功したことが報告（参考 5.3.5.2.3: Miguel Angel Benitez-Rosario et al, *Cancer*, 101: 2866-2873, 2004、参考 5.3.5.2.4: Mercadante S et al, *J Clin Oncol*, 23: 5229-5234, 2005）されているフェンタニル: メサドン= 1: 20 の換算比に基づき、前治療オピオイド鎮痛剤の 1 日投与量に応じて本剤 5、10 又は 15 mg を 1 日 3 回経口投与すると設定したことを説明した。

その上で申請者は、第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: TK-642-0201 試験）において、前治療オピオイド鎮痛剤別の本剤初回投与量の内訳は表 12 のとおりであり、本剤への切り替え後 3 日以内に発現した有害事象は、モルヒネ製剤 0 例、オキシコドン経口剤 5 例（悪心・嘔吐 2 例、下痢・発熱、傾眠・血尿及び悪心 各 1 例）、フェンタニル貼付剤 4 例（傾眠 2 例、悪心・嘔吐・頭痛及び傾眠・胃癌 各 1 例）に認められたが、オキシコドン経口剤 1 例（傾眠）以外はいずれも軽症又は中等度の事象であったこと、用量調節非完了例 3 例のうち、2 例（オキシコドン経口剤及びフェンタニル貼付剤からの切り替え 各 1 例）は、本剤初回投与量で発現した有害事象により中止したが、中止に至った有害事象（胃癌及び腎不全 各 1 例）はいずれも因果関係が否定されたこと、残る 1 例（オキシコドン経口剤からの切り替え）は、本剤増量 13 日目に因果関係が否定されていない有害事象（傾眠）により中止したが、初回投与量では安全性に特段の問題は認められなかったことを説明した。

表 12　第Ⅱ相試験における前治療オピオイド鎮痛剤別の本剤初回投与量の内訳（5.3.5.2.1: TK-642-0201 試験、FAS）

前治療オピオイド鎮痛剤	本剤初回投与量		
	15 mg/日 （1 回 5 mg を 1 日 3 回）	30 mg/日 （1 回 10 mg を 1 日 3 回）	45 mg/日 （1 回 15 mg を 1 日 3 回）
モルヒネ製剤 a)	3/3	-	-
オキシコドン経口剤	5/5	1/3	2/2
フェンタニル貼付剤	3/3	1/2	2/2

用量調節完了例数/評価例数、-: 該当なし
a）モルヒネ経口剤からの切り替え 2 例、モルヒネ注射剤からの切り替え 1 例

一方で申請者は、本剤はモルヒネ製剤のみならず、オキシコドン製剤やフェンタニル貼付剤からも切り替えて使用することが可能と考えるものの、国内での治験症例数は限られていることから、添付文書（案）における切り替え換算表としては、海外添付文書及び海外診療ガイドラインにおいて推奨されているモルヒネ経口剤のみを記載するとともに、最適な切り替え換算比は確立しておらず、前治療オピオイド鎮痛剤の投与量、耐性の程度、併用薬等により大幅に異なるため、患者の症状や状態に応じて過量投与にならないよう適切な用量を選択するよう注意喚起することを説明した。

機構は、切り替え換算表における前治療モルヒネ経口剤の 1 日投与量の設定根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は、第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: TK-642-0201 試験）及び長期投与試験（5.3.5.4.1: TK-642-0301 試験）では、本剤による治療対象は他のオピオイド鎮痛剤で疼痛管理が困難な患者のみであること（「(1) がん性疼痛治療における臨床的位置づけについて」の項参照）を考慮し、経口モルヒネ換算量の下限値を 60 mg/日と設定したこと、モルヒネ経口剤 60 mg/日未満から本剤へ切り替えた際の有効性及び安全性は検討しておらず、モルヒネ経口剤 60 mg/日未満から本剤 15 mg/日（最低初回投与量）へ切り替えた場合、切り替え換算比は海外添付文書及び海外診療ガイドラインにおいて推奨されている換算比よりも高く、過量投与となる可能性があることから、添付文書（案）における切り替え換算表に前治療モルヒネ経口剤の下限値を 60 mg/日と設定したことを説明した。

また申請者は、第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: TK-642-0201 試験）及び長期投与試験（5.3.5.4.1: TK-642-0301 試験）では、安全性の観点から経口モルヒネ換算量の上限値を 600 mg/日と設定したが、本剤は他のオピオイド鎮痛剤で疼痛管理が困難な患者に使用されることを考慮すると上限値は設定しないことが望ましく、モルヒネ経口剤 600 mg/日超から本剤 45 mg/日（最高初回投与量）へ切り替えた場合、切り替え換算比は海外添付文書及び海外診療ガイドラインにおいて推奨されている換算比よりもやや低いものの、大きく異なることはないことから、必要に応じて速放性オピオイド鎮痛剤の臨時追加投与（レスキュー・ドーズ）を行い、適宜増量することにより使用できると考え、添付文書（案）における切り替え換算表に前治療モルヒネ経口剤の上限値を設定しなかったことを説明した。

2）用量調節について

機構は、他のオピオイド鎮痛剤から本剤へ切り替えた後の用量調節について、申請者に説明を求めた。

申請者は、第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: TK-642-0201 試験）及び長期投与試験（5.3.5.4.1: TK-642-0301 試験）において、本剤の増量方法は 1 回あたり 1 日投与量の 50 %を上限として図 6 のとおり設定し、増量間隔は実施可能性を考慮して初回投与後及び増量後少なくとも 3 日間と規定したことを説明した。

その上で申請者は、第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: TK-642-0201 試験）及び長期投与試験（5.3.5.4.1:

TK-642-0301 試験）において、用量調節期に 1 回以上の増量を行った 9 例（のべ 18 回の増量）はいずれも図 6 の規定に従って増量され、1 回あたりの増量幅は 17/18 回（94.4 %）が 5 mg（残る 1 回は 10 mg）、増量間隔は 15/18 回（83.3 %）が「4 日」（残る 3 回は 5、6 及び 7 日 各 1 回）であったこと、このうち 1 例[52] は因果関係が否定されていない重篤な有害事象（傾眠）により中止されたが、その他はいずれも用量調節完了例であったことを説明した。

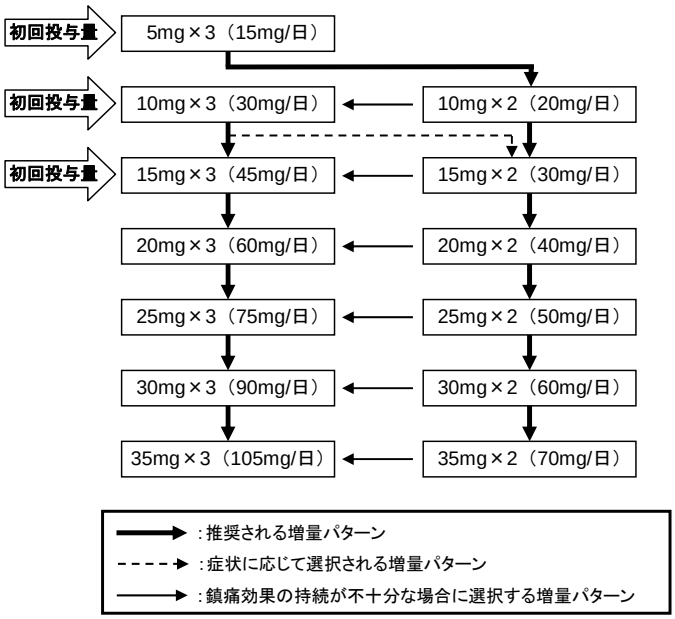


図 6　第Ⅱ相試験及び長期投与試験における本剤の増量方法
（5.3.5.2.1: TK-642-0201 試験、5.3.5.4.1: TK-642-0301 試験）

しかしながら申請者は、海外では定常状態に達する前の不適切な増量による過量投与が問題視されていること（「（ⅱ）臨床薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞（1）本薬の薬物動態学的特性について」の項参照）、海外診療ガイドラインでは本薬（経口剤）の 1 回あたりの増量幅は 5 mg、増量までの期間は 5～7 日間とすることが推奨されていること、第 I 相試験（5.3.3.1.1: TK-642-0101 試験）において血漿中未変化体及び EDDP が定常状態に達するまでの期間は約 7 日であったことから、添付文書（案）において、本剤初回投与後及び増量後少なくとも 7 日間は増量を行わないことを注意喚起した上で、本剤の増量幅は 1 日投与量の 50 %を上限とし、1 回あたり 5 mg までと規定すること、疼痛増強時（増量までの期間を含む）には速効性オピオイド鎮痛剤の追加投与（レスキュー・ドーズ）による鎮痛を図るよう注意喚起することを説明した。

以上について機構は、国内での治験症例数は限られているものの、第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: TK-642-0201 試験）の成績に加え、海外添付文書及び海外診療ガイドラインにおける記載を踏まえると、前治療モルヒネ経口剤の 1 日投与量 60 mg/日以上 160 mg/日以下、160 mg/日超 390 mg/日以下及び 390 mg/日超から、それぞれ本剤 15、30 及び 45 mg/日へ切り替えること、その後の増量間隔は少なくとも 7 日間とし、増量幅は本剤 1 日投与量の 50 %を上限、1 回あたり 5 mg までとすることに大きな問題はないと考えるが、特にモルヒネ経口剤からの切り替え換算比はあくまで

[52] 1 回あたりの増量幅 5 mg、1 日あたりの増量幅 15 mg、増量間隔 4 日間で 2 回増量され、2 回目の増量 8 日後に因果関係が否定されていない重篤な有害事象（傾眠）により中止された。

目安であり、本剤の初回投与量及びその後の増量は、患者の状態に応じて慎重に行う必要があることを臨床現場に周知することが重要であると考える。また機構は、海外診療ガイドライン等において推奨されている本剤の初回投与量は、前治療モルヒネ製剤が高用量であるほど換算比が低下することから、本剤切り替え後の安全性、特に高用量の前治療オピオイド鎮痛剤から切り替えたときの安全性については、製造販売後において引き続き検討する必要があると考える。なお、他のオピオイド鎮痛剤から本剤への切り替え及び用量調節を安全に行うための方策については、専門協議において検討したい。

（3）安全性について

1）本薬の安全性プロファイルについて

機構は、本薬の安全性プロファイルについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、コクラン共同計画によるレビュー（参考 5.3.5.4.5）において、がん性疼痛患者を対象とした 9 つの無作為化比較試験成績[53)]（試験完了例数 392 例）から、本薬投与後に混乱、便秘、複視、浮動性めまい、傾眠状態、口渇、頭痛、低血圧、静注部位の疼痛、悪心、呼吸抑制、傾眠、発汗及び嘔吐が認められたと報告され、2～3 日を超える投与では体内蓄積が生じ、遅発性の有害事象（adverse event）の発現に繋がる可能性があること、28 日間の評価では副作用（side effect）による中止例が多く認められたことから、本薬は臨床経験を積んだ医師による投与開始、投与量の慎重な調整及び経過観察が必要であると結論づけられていることを説明した。

また申請者は、UMC[10)] 及び AERS[11)] に集積された本薬の安全性情報における主な事象は表 13 のとおりであり、オピオイド鎮痛剤で一般的に報告される事象に加え、心血管系の事象（心停止、心肺停止、トルサード・ド・ポアント）、呼吸停止、過量投与等が多く報告され、AERS に集積された安全性情報におけるこれらの事象の推定処方件数あたりの報告頻度は、本薬では他のオピオイド鎮痛剤と比較して高かったこと、また、各種物質毒性のほか、妊娠時の母体の曝露、新生児に関する事象（早産児、早産、新生児薬物離脱症候群）等が多く報告されているが、海外では本薬は疼痛緩和治療のみならず、薬物中毒治療の維持療法にも使用されていることによる影響と考えられていることを説明した。

なお申請者は、1968 年から 2005 年までに UMC に集積された安全性情報における本薬の全報告件数のうち、81.2 %（5,543/6,824 件）は米国からの報告であったこと、約半数は 2005 年の報告であり、2004 年以降に海外規制当局より本薬の QTc 間隔延長に関する注意喚起が行われ[51)]、当該事象に対する認識が高まったことによる影響と考えられていること（Gray A, *Systematic review of the safety of buprenorphine, methadone and naltrexon*, *WHO "Guidelines for Psychosocially Assisted Pharmacotherapy of Opioid Dependence"*, 2007）を説明した。

さらに申請者は、第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: TK-642-0201 試験）及び長期投与試験（5.3.5.4.1: TK-642-0301 試験）において認められた主な有害事象は表 14 のとおりであり、オピオイド鎮痛剤で一般的に認められる悪心、嘔吐、便秘及び傾眠に加え、心電図 QT 延長が認められ、UMC 及び AERS に集積された安全性情報と同様の傾向を示したことを説明した。

[53)] Matts SGF et al, *Postgraduate Med J* 40: 103-105, 1964、Beaver WT et al, *Clin Pharmacol Ther*, 8: 415-426, 1967、Twycross RG, *Br J Clin Pharmacol*, 61: 691-693, 1977、Ferrer-Brechner T, *Am J Med*, 77: 78-83, 1984、Ventafridda V et al, *J Pain Symptom Manage*, 1: 203-207, 1986、Gourlay GK et al, *Pain*, 25: 297-312, 1986、Mercadante S et al, *J Clin Oncol*, 16: 3656-3661, 1998、Bruera E et al, *J Clin Oncol*, 22: 185-192, 2004、Grochow L et al, *Pain*, 38: 151-157, 1989。

表 13　UMC 及び AERS に集積された本薬の安全性情報（報告件数 100 件以上の事象）

		UMC	AERS
報告期間		1967 年 11 月～2012 年 5 月	1997 年 7 月～2011 年 9 月
副作用発現例数		8,329 例	3,709 例
副作用発現件数		23,676 件	10,671 件
精神障害	自殺既遂	832（3.51）	427（4.00）
	企図的薬剤誤用	209（0.88）	102（0.96）
	錯乱状態	138（0.58）	55（0.52）
神経系障害	傾眠	247（1.04）	87（0.82）
	昏睡	204（0.86）	64（0.60）
	意識消失	138（0.58）	73（0.68）
	鎮静	103（0.44）	51（0.48）
心臓障害	心停止	851（3.59）	349（3.27）
	心肺停止	497（2.10）	217（2.03）
	トルサード・ド・ポアント	194（0.82）	182（1.71）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸停止	815（3.44）	347（3.25）
	呼吸抑制	162（0.68）	61（0.57）
胃腸障害	嘔吐	215（0.91）	76（0.71）
	悪心	204（0.86）	81（0.76）
妊娠、産褥および周産期の状態	早産児	162（0.68）	66（0.62）
	早産	117（0.49）	111（1.04）
一般・全身障害および投与部位の状態	死亡	707（2.99）	169（1.58）
	薬物相互作用	247（1.04）	86（0.81）
	薬剤離脱症候群	223（0.94）	57（0.53）
	薬効欠如	156（0.66）	71（0.67）
	新生児薬物離脱症候群	100（0.42）	131（1.23）
臨床検査	心電図 QT 延長	257（1.09）	179（1.68）
	薬物スクリーニング陽性	215（0.91）	180（1.69）
傷害、中毒および処置合併症	各種物質毒性	1,140（4.82）	639（5.99）
	過量投与	451（1.90）	357（3.35）
	多剤過量投与	451（1.90）	222（2.08）
	偶発的過量投与	278（1.17）	83（0.78）
	妊娠時の母体の曝露	251（1.06）	301（2.82）
	企図的過量投与	124（0.52）	83（0.78）
	企図的多剤過量投与	119（0.50）	83（0.78）
	投薬過誤	117（0.49）	72（0.67）
社会環境	薬物乱用者	200（0.84）	137（1.28）

報告件数（本薬の全報告件数に対する割合 %）

表 14　第Ⅱ相試験及び長期投与試験において認められた主な有害事象
（5.3.5.2.1: TK-642-0201 試験及び 5.3.5.4.1: TK-642-0301 試験の 2 試験併合、安全性解析対象）

	有害事象	因果関係が否定されていない有害事象
評価例数	21	21
すべての有害事象	21（100）	16（76.2）
傾眠	13（61.9）	11（52.4）
悪心	8（38.1）	5（23.8）
嘔吐	7（33.3）	4（19.0）
譫妄	5（23.8）	2（9.5）
便秘	3（14.3）	2（9.5）
下痢	6（28.6）	1（4.8）
倦怠感	4（19.0）	0
末梢性浮腫	7（33.3）	0
発熱	5（23.8）	0
心電図 QT 延長	2（9.5）	2（9.5）
食欲減退	4（19.0）	0
頭痛	4（19.0）	0

有害事象発現例数（割合 %）

2）QT 間隔延長について

機構は、本薬による QT 間隔延長について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本薬はビフェニル構造を有し、脂溶性が高く、位相幾何学的極性表面積（Topological polar surface area: TPSA）が小さいことから、hERG 阻害作用を有する化合物の構造活性相関解析において、これらの構造上の特性が QT 間隔延長作用に関与すると考えられていること（Ekins S et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 301: 427-434, 2002、吉田勝己ほか, *SAR News*, 8: 15-18, 2005）、本薬は臨床使用における推定最高曝露量と hERG 電流に対する 50 %阻害濃度（IC_{50}）を比較した安全域（IC_{50}/最高血漿中濃度比）が他のオピオイド鎮痛剤と比較して小さく、QT 間隔延長のリスクが高いと報告（参考 4.2.1.3.16: Katchman AN et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 303: 688-694, 2002）されていることを説明した。

機構は、本薬による QT 間隔延長のリスク因子について、申請者に説明を求めた。

申請者は、2002 年に本薬の高用量投与（平均値 397 mg/日）によりトルサード・ド・ポアントを発現した 17 例が報告（Krantz et al, *Ann Intern Med*, 137: 501-504, 2002）され、翌 2003 年に本薬の静脈内投与による用量依存的な QT 間隔延長が報告（Kornick CA et al, *Pain*, 105: 499-506, 2003）されたこと、その後、本薬の QT 間隔延長に関する報告が相次いでなされ（参考 5.3.5.2.5: Martell BA et al, *Am J Cardiol*, 95: 915-918, 2005、参考 5.3.5.2.6: Krantz MJ et al, *Pharmacotherapy*, 25: 1523-1529, 2005）、海外規制当局[51)]より本薬の QT 間隔延長及びトルサード・ド・ポアントに関する注意喚起が発出され、米国添付文書では心電図モニタリングに関する具体的な記載はないものの、表 15 のとおり、電解質異常、CYP3A4 阻害剤や QT 間隔延長作用を有する薬剤との併用、心伝達障害の既往歴や合併症等のリスク因子を有する患者又は高用量（100～200 mg/日を超える[54)]）投与時には心電図、血中電解質等のモニタリングの強化が推奨される旨が英国添付文書及び海外診療ガイドラインに記載されたことを説明した。

表 15　英国添付文書及び海外診療ガイドラインにおける心電図モニタリングに関する記載

	患者背景	心電図検査の推奨実施時期	対処方法
英国添付文書[a)]	・QT 間隔延長のリスク因子がある患者 ・QT 間隔延長を引き起こす可能性のある薬剤を投与中の患者	・本薬の投与開始前 ・用量が安定した時点	-
	・QT 間隔延長のリスク因子がない患者	・投与量 100 mg/日を超える漸増を行う前 ・用量漸増後 7 日目	
NCCN ガイドライン[b)]	・投与量 100 mg/日を超える患者 ・心臓疾患を有する患者 ・QTc 間隔を延長する薬剤（三環系抗うつ薬を含む）を併用する場合	・ベースライン ・フォローアップ	・QTc 間隔が 450 msec 以上の場合、本薬の中止又は減量
VA/DoD ガイドライン[c)]	（QTc 間隔延長のリスク因子を問わない）	・本薬の投与開始前 ・至適用量到達後 ・投与量 100 mg/日を超える場合 ・理由不明の失神又は発作を生じた場合	・QTc 間隔が 450 msec 以上 500 msec 未満の場合、治療の潜在的リスクとベネフィット、より高頻度での QTc モニタリングの必要性を評価し、患者と協議 ・QTc 間隔が 500 msec を超える場合、投与中止又は減量し、他の治療への変更を検討
	・QTc 間隔延長のリスク因子がある患者 ・過去に QTc 間隔延長があった患者	・上記に加え、年 1 回	

-: 記載なし

a）Physeptone Tablets, Methadone Tablets BP 5 mg

b）米国総合がんネットワーク（National Comprehensive Cancer Network: NCCN）による「*Clinical Practice Guideline in Oncology: Adult Cancer Pain*, 2011」（http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pain.pdf）

c）米国退役軍人省（U.S. Department of Veterans Affair）による「VA/DoD Clinical Practice Guideline for Management of Opioid Therapy for Chronic Pain. May, 2010.」（http://www.healthquality.va.gov/COT_312_Full-er.pdf）

[54)] QT 間隔延長を引き起こす可能性がある本薬の高用量として、イギリスでは 100 mg/日、スウェーデン及びニュージーランドでは 150 mg/日、米国では 200 mg/日を超える場合に注意喚起がなされている。

また申請者は、第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: TK-642-0201 試験）及び長期投与試験（5.3.5.4.1: TK-642-0301 試験）[55] において、心電図 QT 延長が認められた 4 例は表 16 のとおりであったこと、このうち 1 例（長期投与試験における継続症例）は重篤と判断され[56] 、第Ⅱ相試験終了時に QTc 間隔（464 msec）が投与開始前日（418 msec）からやや延長していたが、自覚症状が認められなかったため投与継続され、長期投与試験 2 日目（投与 19 日目）より心窩部の不快感（重い感じ）の主訴があったこと、当該症例を含むいずれの症例も本薬の投与中止又は無処置で回復したこと、心電図 QT 延長発現時の本剤投与量は海外で高用量とされている 100～200 mg/日未満であったが、いずれの症例も心電図 QT 延長発現時に電解質異常が疑われ、2 例は投与開始前日に QTc 間隔が 450 msec を上回っている症例であったことを説明した。

表 16　第Ⅱ相試験及び長期投与試験において心電図 QT 延長が認められた症例
（5.3.5.2.1: TK-642-0201 試験及び 5.3.5.4.1: TK-642-0301 試験の 2 試験併合、安全性解析対象）

年齢（性別）	重篤/非重篤	有害事象発現時の本剤投与量	発現時期	QTc 間隔（msec）		中止時の血中電解質異常
				投与開始前日	有害事象発現時	
65 歳（男性）	重篤	20 mg/日	投与 24 日目（増量 20 日目）	418	502	Na 及び Cl 値は基準値以下
66 歳（男性）	非重篤	70 mg/日	投与 69 日目（増量 7 日目）	454	506	Ca 値は基準値以下、K 値は基準値以上
70 歳 a)（女性）	非重篤	30 mg/日	投与 29 日目（増量 15 日目）	420	522	Na 及び Ca 値は基準値以下
25 歳 a)（女性）	非重篤	45 mg/日	投与 13 日目（増量 1 日目）	479	505	Cl 値は基準値以下

有害事象: 心電図 QT 延長、a）データカットオフ（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）以降に報告された有害事象

なお申請者は、添付文書（案）において、海外で QT 間隔延長や心室頻拍（トルサード・ド・ポアントを含む）による死亡例が報告されているため、本剤の投与にあたっては慎重に患者を選択した上で治療上の有益性が危険性を上回っていると判断された場合にのみ投与する旨を「警告」欄に記載するとともに、QT 間隔延長の既往歴、電解質異常（低カリウム血症、低マグネシウム血症、低カルシウム血症）又は心疾患（不整脈、虚血性心疾患等）のある患者は慎重投与とすること、「重要な基本的注意」の項に、不整脈の症状が認められた場合は、速やかに主治医に連絡するよう指導すること、定期的に心電図検査及び血中電解質検査を行い、心電図検査は本剤投与前、本剤投与量が 100 mg/日を超える前及びその 1 週間後、QT 間隔延長のリスク因子がある患者では本剤投与量が安定した時点に行うことが望ましい旨を注意喚起することを説明した。

3）呼吸抑制及び過量投与について

機構は、本薬による呼吸抑制について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本薬は血中消失半減期が長く、呼吸機能（CO_2負荷時の分時換気量）の抑制作用は血中消失半減期よりも遅れて発現すること（Olsen GD et al, *Clin Pharmacol Ther*, 21: 147-157, 1977、Olsen GD et al, *Clin Pharmacol Ther*, 29: 373-380, 1981）、単回経口投与時の本薬の鎮痛効果の持続時間はモルヒネと同様であるのに対し、血中消失半減期はモルヒネよりも長い（参考5.3.1.1.3）ため、遅発性の呼吸抑制が発現するおそれがあること（Gutstein JB et.al,*グッドマン・ギルマン薬理書 第11版*, 廣川書店, p.706-707, 2007）を説明した。

また申請者は、第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: TK-642-0201 試験）及び長期投与試験（5.3.5.4.1: TK-642-0301 試験）において、呼吸抑制及び過量投与の有害事象は認められなかったものの、本薬は薬物動態

[55] 第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: TK-642-0201 試験）及び長期投与試験（5.3.5.4.1: TK-642-0301 試験）における心電図検査は、用量調節期では本剤投与開始前日、用量調節期の各日、用量調節期完了日又は中止時、継続投与期では評価日、終了時又は中止時に実施され、QTc 間隔が 500 msec 以上又はベースラインから 60 msec 以上の延長が確認された場合は中止すると設定された。

[56] 本剤投与中止時に安全性確認のための経過観察が必要と判断され、入院した。

の個体間差が大きいこと、肝代謝酵素に関連する相互作用等の薬物動態学的特性（「（ⅱ）臨床薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞（1）本薬の薬物動態学的特性について」の項参照）に加え、他のオピオイド鎮痛剤との交差耐性が不完全であること、ベンゾジアゼピン誘導体等の中枢神経抑制剤やアルコールとの併用による相互作用等の薬理学的特性が過量投与、呼吸抑制等の重篤な有害事象の発現に繋がり、特に他のオピオイド鎮痛剤からの切り替え時及び用量調節時（増量時）に多く報告されていること（Bryson J et al, *Curr Oncol Rep*, 8; 282-288, 2006、Corkery JM et al, *Hum Psychopharmacol*, 19; 565-576, 2004、SAMHSA, *Methadone-Associated Mortality: Report of a National Assessment*, 2003）、2003 年に米国で報告された本薬に関連する死亡のうち、約半数が疼痛治療における本薬の特性に関する理解不足に起因していたこと（SAMHSA, *Summary Report of the Meeting: Methadone Mortality - A Reassessment*, 2007）、2003～2009 年に米国フロリダ州医療審査委員会により集積された本薬の過量投与による死亡のうち、80 %以上が意図しない過量投与によるものであったこと（参考 5.3.5.4.6 : Center for Disease Control and Prevention, *MMWR*, 60: 869-872, 2011）を説明した。

なお申請者は、本剤の添付文書（案）において、「警告」欄に海外で呼吸抑制等による死亡例が報告されていること、本剤の薬物動態は個体間差が大きく、呼吸抑制は鎮痛効果よりも遅れて発現することがある旨を記載するとともに、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に初回投与量の選択及び増量は過量投与にならないよう注意して行うこと（「（2）用法・用量について」の項参照）、「重要な基本的注意」の項に呼吸抑制等が認められた場合は速やかに主治医に連絡するよう指導する旨を注意喚起することを説明した。

4）薬物依存について

機構は、本薬による薬物依存について、申請者に説明を求めた。

申請者は、第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: TK-642-0201 試験）及び長期投与試験（5.3.5.4.1: TK-642-0301 試験）において、薬物依存及び薬物乱用の有害事象は報告されておらず、退薬症候に関連する有害事象[57)] は本剤投与中止例 16 例のうち、5 例（譫妄 3 例、倦怠感及び嘔吐・酸素飽和度低下 各 1 例）に認められたが、譫妄 1 例[58)] を除き因果関係は否定されており、退薬症候が発現したと考えられる症例は認められなかったことを説明した。

また申請者は、ラット及びサル依存性試験において、本薬の精神依存及び身体依存の形成能はモルヒネと比較して軽度であることが示唆されており（参考 4.2.3.7.4.1: Werner TE et al, *Psychopharmacologia*, 47: 209-211, 1976、参考 4.2.3.7.4.2: Stewart RB et al, *Psychopharmacology(Berl)*, 123: 111-118, 1996、参考 4.2.3.7.4.3: Ling GS et al, *Life Sci*, 34: 683-690, 1984）、本薬の NMDA 受容体阻害作用がオピオイド鎮痛剤による精神依存及び身体依存の形成抑制（Koyuncuoğlu H et al, *Pharmacol Biochem Behav*, 39; 575-579, 1991）、並びに耐性の抑制（「3. 非臨床に関する資料、（ⅰ）薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞（1）本薬の抗侵害作用における NMDA 受容体阻害作用の寄与について」の項参照）に寄与している可能性が報告されていること、吸収及び消失が速いほど依存を形成しやすいと言われている（森本昌宏, *日本臨床麻酔学会誌*, 31, 605-612, 2011）が、本薬は他のオピオイド鎮痛剤と比較して消失半減期が長く、海外ではオピオイド依存症治療に広く

---

57) 退薬症候に関連する有害事象として、MedDRA の基本語（PT）により、以下の事象が集計された。
下痢、急性腹症、嘔吐、易刺激性、異常感、発熱、冷感、散瞳、流涙増加、筋肉痛、筋痙縮、ほてり、あくび、鼻漏、頻脈、運動過多、振戦、頭痛、過覚醒、激越、睡眠障害、不安、不眠症、無感情、抑うつ気分、落ち着きのなさ、食欲減退、多汗症、立毛、血圧上昇、呼吸数増加、心拍数増加、体重減少、悪心、悪寒、倦怠感、インフルエンザ様疾患、熱感、疼痛、びくびく感、不快感、疲労、胸部不快感、循環虚脱、蒼白、動悸、注意力障害、意識変動、譫妄、身体疾患による気分障害、精神運動亢進、電解質失調、損傷、体温低下、体温上昇、酸素飽和度低下

58) 譫妄 1 例は、因果関係は否定されていないものの、担当医師により原疾患に伴う脳転移によるものと考えられている。

使用されていることから、本剤による薬物依存及び退薬症候のリスクは、他のオピオイド鎮痛剤を上回るものではないと考えていることを説明した。

なお申請者は、本剤の添付文書（案）においては、他のオピオイド鎮痛剤と同様に、薬物依存の既往歴のある患者は慎重投与とし、連用により薬物依存を生じることがあるため、観察を十分に行い慎重に投与すること、連用中における急激な減量は退薬症候が現れることがあるので行わないことを注意喚起することを説明した。

以上について機構は、本剤の安全性について、現時点では添付文書（案）における必要な注意喚起はなされていると考えるものの、本薬はオピオイド鎮痛剤に特有の有害事象に加えて、QT 間隔延長及びトルサード・ド・ポアントのリスクを有すること、本薬の薬物動態及び薬理学的特性を十分に理解していないことに起因する意図しない過量投与、呼吸抑制等の重篤な副作用に至るリスクが高いことから、これらの特性に関する十分な理解と副作用の症状及び処置等に関する知識が不可欠であり、本剤の投与開始にあたっては、リスク・ベネフィットバランスを十分に検討した上で必要性を判断するとともに、患者又はその介護者に対して主な副作用を十分に説明して理解を得る必要があると考える。また機構は、本剤による心血管系及び呼吸器系の有害事象、過量投与、薬物依存及び退薬症候については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

（4）適正使用について

機構は、海外において、本薬は QT 間隔延長、過量投与、呼吸抑制等の重篤な有害事象に起因する死亡例が多数報告されていることから、本邦において、本剤の臨床的位置づけ（「（1）がん性疼痛治療における臨床的位置づけについて」の項参照）、初回投与量の選択及び用量調節方法（「（2）用法・用量について」の項参照）、並びに安全性プロファイル（「（3）安全性について」の項参照）を周知し、適正使用を推進するための方策について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤の適正使用推進のための方策として、本剤を使用するすべての医師に対して、インターネット上のウェブサイトを介した講習又は集合形式での講習を義務づけ、当該講習において本剤の薬理及び薬物動態学的特性、用法・用量、相互作用、安全性プロファイル等を周知するとともに、これらに関する理解が得られ、適正に使用できることが確認できた場合にのみ本剤を処方できる管理体制を構築することを説明した。

また申請者は、医療従事者向けに上記内容を周知するための「適正使用ガイド」を作成するとともに、患者向け資材として、「患者向け医薬品ガイド」及び「くすりのしおり」に加えて、相互作用、副作用、使用方法、保管方法等を周知するためのリーフレットを作成することを説明した。

機構は、本薬は他のオピオイド鎮痛剤とは安全性プロファイル、薬理及び薬物動態学的特性が異なり、QT 間隔延長、過量投与、呼吸抑制等のリスクが高いこと、海外では本薬の特性に関する理解不足に起因する意図しない過量投与が多数報告されていることから、医師及び医療従事者、並びに患者又はその介護者が本薬の特性、安全性プロファイル等を十分に理解した上で使用することが重要であると考える。なお機構は、適正使用推進のための方策については、専門協議での検討を踏まえて判断したい。

Ⅲ．機構による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を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障は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（5.3.5.2.1、5.3.5.4.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

Ⅳ．総合評価

提出された資料から、他の強オピオイド鎮痛剤で治療困難な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は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考えるが、本剤の臨床的位置づけ、用法・用量、食事の影響、適正使用推進のための方策については専門協議での検討を踏まえて判断したいと考える。なお、甲状腺、心血管系及び呼吸器系の有害事象、過量投与、薬物乱用、薬物依存及び退薬症候、長期投与時の有効性及び安全性、食事及び併用薬の影響、特別な集団（肝及び腎機能障害、並びに高齢者）における安全性等については、製造販売後調査において検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告（2）

平成 24 年 8 月 6 日

Ⅰ．申請品目

［販　売　名］　メサペイン錠 5 mg、同錠 10 mg
［一　般　名］　メサドン塩酸塩
［申 請 者 名］　帝國製薬株式会社
［申請年月日］　平成 24 年 3 月 30 日

Ⅱ．審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告（1）に記載した機構の判断は支持され、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。

（1）臨床的位置づけについて

専門協議では、がん性疼痛治療における本剤の臨床的位置づけ（「審査報告（1）、4. 臨床に関する資料、（ⅲ）有効性及び安全性試験成績の概略、＜審査の概略＞（1）がん性疼痛治療における臨床的位置づけについて」の項参照）について、機構の考え方は支持され、本剤は QT 延長のリスクを有すること、呼吸抑制や過量投与のリスクが高いこと等を考慮し、本邦においては、既存の強オピオイド鎮痛剤と同列ではなく、他の強オピオイド鎮痛剤で治療困難な患者に対して、他の強オピオイド鎮痛剤から切り替えて使用することが適切との意見が出された。

機構は、本剤の投与に際して、適切な患者選択がなされるよう、添付文書（案）において適切な注意喚起を行うことを申請者に求めた。

申請者は、「警告」欄に「QT 延長や心室頻拍（Torsades de pointes を含む）、呼吸抑制等があらわれ、死亡に至る例が報告されている。重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、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。」、「効能又は効果に関連する使用上の注意」の項に「本剤は、他の強オピオイド鎮痛剤の投与では十分な鎮痛効果が得られない患者で、かつオピオイド鎮痛剤の継続的な投与を必要とするがん性疼痛の管理にのみ使用すること。」と注意喚起することを説明した。

また、専門協議では、本剤は *N*-メチル-D-アスパラギン酸（NMDA）受容体阻害作用を有する（「審査報告（1）、3. 非臨床に関する資料、（ｉ）薬理試験成績の概要」、＜審査の概略＞（1）本薬の抗侵害作用における NMDA 受容体阻害作用の寄与について」の項参照）ことから、神経障害性疼痛の鎮痛や耐性形成の抑制を期待して、他のオピオイド鎮痛剤と併用される可能性が指摘された。

機構は、神経障害性疼痛に対する本剤の有効性及び本剤と他のオピオイド鎮痛剤との併用時（レスキュー・ドーズを除く）の安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、コクラン共同計画（The Cochrane Collaboration）によるレビュー（参考 5.3.5.4.5: Nicholson AB, *Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 4*, CD003971, 2008）において、本薬は

神経障害性疼痛に対してモルヒネを上回る効果は示されていないと記載されていること、海外診療ガイドライン及び公表文献において、レスキュー・ドーズや切り替え前後の一時的な併用を除き、本薬と他のオピオイド鎮痛剤との併用に関する記載又は報告はなく、併用時の安全性は不明であることを説明した。

その上で申請者は、本剤の NMDA 受容体阻害作用を期待した他のオピオイド鎮痛剤との併用は想定していないことから、適正な使用を促すよう情報提供を行うことを説明した。

機構は、以上について了承するが、本邦において、本剤の臨床的位置づけは既存のオピオイド鎮痛剤とは異なること、現時点では本薬が神経障害性疼痛に対してモルヒネを上回る鎮痛作用を示唆する科学的根拠は報告されていないこと等を医療現場に情報提供することが重要と考える。

（2）適正使用推進のための方策について

専門協議では、本剤の用法・用量（「審査報告（1）、4. 臨床に関する資料、（iii）有効性及び安全性試験成績の概略、＜審査の概略＞（2）用法・用量について」の項参照）について、機構の考えは支持され、本剤投与開始時及び増量時には、特に呼吸抑制や過量投与のリスクが高いことから、高用量の前治療オピオイド鎮痛剤からの切り替え患者等では入院又はそれに準じる管理の下で本剤の投与開始及び用量調整を行うことが望ましいとの意見が出された。

また、専門協議では、適正使用推進のための方策（「審査報告（1）、4. 臨床に関する資料、（iii）有効性及び安全性試験成績の概略、＜審査の概略＞（4）適正使用について」の項参照）について、本剤の使用は、本剤の適正使用に関する講習を受講するのみならず、がん性疼痛治療の十分な知識・経験を持つ医師のもとで行われるべきであるとの意見が出された。さらに、医師以外の医療従事者（看護師、薬剤師等）に対しても、本剤の特徴、使用方法、患者又はその介護者に指導すべき事項等に関する情報提供を行うべきであるとの意見が出された。

これらの意見を踏まえて機構は、適正使用を推進するための具体的な方策及び添付文書（案）における注意喚起について、申請者に説明を求めた。

申請者は、適正使用推進のための方策として、本剤の使用に際しては、緩和ケア研修会（平成 20 年 4 月 1 日付健発第 0401016 号「がん診療に携わる医師に対する緩和ケア研修会の開催指針について」に準拠した研修会）を終了し、がん性疼痛治療の十分な経験を有する医師に対して、本剤の適正使用に関するインターネット上のウェブサイトを介した講習（e-learning）又は集合形式での講習を義務づけ、適正に使用できると確認された医師のみを登録・管理し、本剤を調剤する薬局においては、登録された医師による処方であることを確認した上で調剤がなされるよう管理体制を構築すること、さらに医師以外の医療従事者に対しても「適正使用ガイド」を用いた情報提供を行うとともに、適宜講習（e-learning 又は集合形式での講習）を行うことを説明した。

また申請者は、添付文書（案）において、「警告」欄に「本剤の投与は、がん性疼痛の治療に精通し、本剤のリスク等について十分な知識を持つ医師のもとで、適切と判断される症例についてのみ行うこと。」を注意喚起するとともに、「重要な基本的注意」の項に「高用量のオピオイド鎮痛剤からの切り替え、呼吸抑制を起こしやすい患者等では、入院又はそれに準じる管理の下で本剤の投与開始及び用量調節を行うなど、重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。」と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、本剤の承認にあたって、以下の承認条件を付すことが適切であると判断した。

［承認条件］

1. がん性疼痛の治療に精通した医師によってのみ処方・使用されるとともに、本剤のリスク等についても十分に管理・説明できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ用いられ、それら薬局においては調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

（3）製造販売後調査について

機構は、国内での治験症例は極めて限られていることから、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集するため、製造販売後に全症例を対象とした使用成績調査を実施し、QT 延長、呼吸抑制、過量投与、薬物乱用、薬物依存、退薬症候、甲状腺に関連する有害事象等の発現状況及びリスク要因を検討するとともに、高用量の前治療オピオイド鎮痛剤からの切り替え、本剤の高用量及び長期投与時の安全性及び有効性、特別な患者集団（高齢者、肝機能障害及び腎機能障害患者）における安全性、本剤投与開始初期のレスキュー・ドーズの投与状況、食事及び併用薬が本剤の安全性及び有効性に及ぼす影響等を検討するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤が投与される全症例を対象に、観察期間を最長 1 年間とした使用成績調査を実施し、上記内容について検討することを説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤の承認にあたって、以下の承認条件を付すことが適切と判断した。なお機構は、得られた使用成績調査等の結果について、適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。

［承認条件］

2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

Ⅲ．総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 8 年、原体は毒薬、製剤は劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

［効能・効果］　他の強オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛
中等度から高度の疼痛を伴う各種癌

［用法・用量］　本剤は、他の強オピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する。
通常、成人に対し初回投与量は本剤投与前に使用していた強オピオイド鎮痛剤の用法・用量を勘案して、メサドン塩酸塩として 1 回 5～15 mg を 1 日 3 回経口投与する。
その後の投与量は患者の症状や状態により適宜増減する。

［承認条件］

1. がん性疼痛の治療に精通した医師によってのみ処方・使用されるとともに、本剤のリスク等についても十分に管理・説明できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ用いられ、それら薬局においては調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。