

審議結果報告書

平成 26 年 3 月 3 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] タペンタ錠 25 mg、同錠 50 mg、同錠 100 mg
[一 般 名] タペンタドール塩酸塩
[申 請 者 名] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 4 月 18 日

[審 議 結 果]

平成 26 年 2 月 24 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。

本品目の再審査期間は 8 年、原体及び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された。

審査報告書

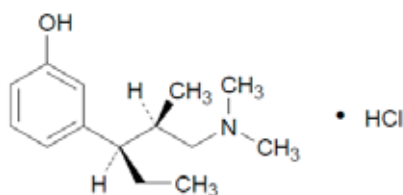
平成 26 年 2 月 3 日

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]	タペンタ錠 25 mg、同錠 50 mg、同錠 100 mg
[一 般 名]	タペンタドール塩酸塩
[申 請 者 名]	ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 4 月 18 日
[剤形・含量]	1 錠中にタペンタドール塩酸塩 29.12、58.24 又は 116.48 mg（タペンタドールとして 25、50 又は 100 mg）を含有するフィルムコーティング錠
[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]	



分子式： $C_{14}H_{23}NO \cdot HCl$

分子量： 257.80

化学名：

（日 本 名） 3-[(1*R*,2*R*)-3-(ジメチルアミノ)-1-エチル-2-メチルプロピル]フェノール塩酸塩

（英 名） 3-[(1*R*,2*R*)-3-(Dimethylamino)-1-ethyl-2-methylpropyl]phenol monohydrochloride

[特 記 事 項] 医薬品事前評価相談実施品目

[審査担当部] 新薬審査第三部

審査結果

平成 26 年 2 月 3 日

[販 売 名] タペンタ錠 25 mg、同錠 50 mg、同錠 100 mg
[一 般 名] タペンタドール塩酸塩
[申 請 者 名] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 4 月 18 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛に対する有効性は示され、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、痙攣、精神障害、ノルアドレナリン再取り込み阻害作用に関連する事象、セロトニン症候群、間質性肺疾患、攻撃的反応及び妄想を含む本剤投与時の有害事象発現状況、500 mg/日を超える用量を投与した時の有効性及び安全性、200 mg/日を超える用量に切り替えたときの有効性及び安全性、肝機能障害患者及び腎機能障害患者における安全性及び有効性、安全性及び有効性に対する食事の影響、薬物相互作用、高齢者における安全性、投与中止時（他のオピオイド鎮痛剤への切り替えを含む）の安全性及び漸減方法等については、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、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] 中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛
[用法・用量] 通常、成人にはタペンタドールとして 1 日 50～400 mg を 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

審查報告 (1)

平成 25 年 12 月 19 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	タペンタ錠 25 mg、同錠 50 mg、同錠 100 mg
〔一 般 名〕	タペンタドール塩酸塩
〔申 請 者 名〕	ヤンセンファーマ株式会社
〔申請年月日〕	平成 25 年 4 月 18 日
〔剤形・含量〕	1 錠中にタペンタドール塩酸塩 29.12、58.24 又は 116.48 mg（タペンタドールとして 25、50 又は 100 mg）を含有するフィルムコーティング錠
〔申請時効能・効果〕	中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛
〔申請時用法・用量〕	通常、成人にはタペンタドールとして 1 日 50～400 mg を 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、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タペンタドール塩酸塩（以下、「本薬」）は、ドイツ Grünenthal 社により合成された μ オピオイド受容体作動作用及びノルアドレナリン再取り込み阻害作用を有する鎮痛薬である。

海外において、本薬を有効成分とする製剤の臨床試験は 1998 年 5 月より開始され、米国、欧州等において経口即放性製剤及び経口徐放性製剤が承認されている。本薬の経口徐放性製剤であるタペンタ錠(以下、「本剤」)は、2010 年 7 月にメキシコで「中等度から高度の慢性疼痛の管理」を効能・効果として承認されて以来、2013 年 11 月現在、米国、欧州等を含む 37 カ国で承認されている。

本邦においては、ヤンセンファーマ株式会社によって2008年11月より本剤の臨床試験が開始され、今般、中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料

＜提出された資料の概略＞

(1) 原藥

1) 特性

原薬は白色～オフホワイトの粉末であり、性状、融点、溶解度、解離定数（アミノ基及びフェノール基）、分配係数、比旋光度について検討されている。原薬には、少なくとも２種類の結晶形（■ ■及び■ ■）が認められているが、■ ■では■ ■が生成され、■ ■では■ ■が安定であることが説明されている。

原薬の化学構造は、紫外可視吸収スペクトル（以下、「UV」）、赤外吸収スペクトル（以下、「IR」）、核磁気共鳴スペクトル（¹H-、¹³C-、¹⁵N-NMR）、質量スペクトル及び単結晶 X 線構造解析、元素分析により確認されている。

2) 製造方法

原薬は、[redacted]を出発物質として合成される。

重要工程として、[redacted]工程、[redacted]工程、[redacted]工程が設定されている。また、原薬の品質を恒常的に確保するため、重要中間体として、[redacted]と [redacted]が管理されている。

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、液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」）、塩化物試験法）、純度試験（重金属、類縁物質〈HPLC〉）、残留溶媒（ガスクロマトグラフィー）、水分、強熱残分、光学純度、定量法（HPLC）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 3 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ドラム	48 カ月
加速試験	実生産 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、二重の低密度ポリエチレン袋に入れ、これを高密度ポリエチレン遮光¹⁾ ドラムに入れて室温保存するとき、[redacted] カ月と設定された。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 錠中に原薬をタペントドールとして 25、50 又は 100 mg 含有する徐放性のフィルムコーティング錠である。製剤には、ポリエチレンオキシド 7000K、ヒプロメロース、マクロゴール 6000NF、トコフェロール、ポリビニルアルコール、酸化チタン、マクロゴール 4000、タルク、色素（100 mg 錠のみ）が添加剤として含まれる。本剤は [redacted] を [redacted] とした [redacted] の徐放性製剤である。また本剤は、乱用防止製剤として設計されており、高い破壊強度を有する。

2) 製造方法

製剤は混合、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び包装からなる工程により製造され、[redacted]工程、[redacted]工程及び [redacted]工程に工程管理項目が設定されている。

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（[redacted]、HPLC）、純度試験（分解生成物〈HPLC〉）、水分（[redacted]）、製剤均一性（25 mg 錠及び 50 mg 錠：含量均一性試験〈HPLC〉、100 mg 錠：質量偏差試験）、溶出性（UV）、破壊強度、並びに定量法（HPLC）が設定されている。

¹⁾ 光安定性試験の結果、原薬は光に安定であったが、申請者の判断により貯蔵方法として遮光保存と設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 2 及び表 3 のとおりである。光安定性試験の結果、50 mg 錠及び 100 mg 錠は光に安定であった。25 mg 錠は、XXXXXXXXXX試験及びXXXXXXXXXX試験（XXカ月）においてXXXXXXXXXXが認められたことから、50 mg 錠と同一のXXXXXXXXXXに変更されている。現時点でXXXXXXXXXX変更後の 25 mg 錠に関する安定性試験成績は提出されていないが、XXXXXXXXXX変更前の XX カ月の長期保存試験成績に基づき「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 医薬審発第 0603004 号）に準じた統計学的検討を行った結果、XX カ月まで安定と推定されている。

表2 製剤 (50 mg 錠) 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 3 ロット	25°C	60%RH	PTP 包装	36 カ月
加速試験	実生産 3 ロット	40°C	75%RH		6 カ月

表3 製剤 (100 mg 錠) 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	パイロット 3 ロット	25°C	60%RH	PTP 包装	36 カ月
加速試験	パイロット 3 ロット	40°C	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、PTP（ポリ塩化ビニル/ポリエチレンーエチレンビニルアルコールーポリエチレン/ポリクロロトリフルオロエチレン/ポリ塩化ビニルラミネートフィルム及びアルミ箔）に包装し、室温保存するとき 30 カ月と設定された。

＜審査の概略＞

機構は、提出された資料及び以下の検討から、指示中の事項を除き原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

(1) 結晶多形について

機構は、[]において一貫して [] []が得られている一方で、[]において一部のロットのみで [] []が認められた原因及び [] []が含まれることによる本剤の有効性及び安全性に与える影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、■ ■■■■■から ■ ■■■■■への結晶形の変化は、■■■■■によって惹起されると考えられ、製剤の■■■■■により ■ ■■■■■から ■ ■■■■■への転移が生じ得ると説明した。その上で申請者は、■ ■■■■■は■■■■■の限られたロットにおいて認められており、その要因について詳細に検討することはできなかったものの、■ ■■■■■のみを含む製剤と ■ ■■■■■も含む製剤の間で、■■■■■及び■■■■■に違いが認められないこと、■ ■■■■■及び ■ ■■■■■のいずれも■■■■■を示すことから、■ ■■■■■が含まれた場合であっても本剤の薬物動態には影響しないと考えることを説明した。

機構は、■ ■■■■■が製剤中に含まれる可能性を否定することはできないものの、製剤中に ■ ■■■■■が含まれることが本剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いとする申請者の説明は受け入れ可能と考える。

(2) 25 mg 錠の安定性について

1) 変更について

機構は、変更前後の製剤の同等性について説明した上で、変更前の 25 mg 錠の安定性を外挿することの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように説明した。変更前の 25 mg 錠では、カ月時点における以外の品質特性への影響は認められていない。また、変更前後及び変更前の 25 mg 錠との違いは認められず、は本剤のに影響を与えないと考えられる。変更後の 25 mg 錠と同一のが用いられている 50 mg 錠は 36 カ月までの安定性が確認されており、当該が安定性に影響を与える可能性は低いと考えることから、の変更前後の製剤は同等と考えられ、変更前の 25 mg 錠及び 50 mg 錠の安定性データを参考に変更後の 25 mg 錠の安定性を推測することは可能と考える。また、変更後の 25 mg 錠の安定性について、加速試験（保存期間：）及び長期保存試験（保存期間：）を実施中である。

2) 分解生成物の増大傾向について

機構は、変更前の 25 mg 錠の長期保存試験において、カ月時点までに分解生成物の増大傾向が認められたことから、と分解生成物との関連性及び分解生成物の増大傾向を考慮した上で、変更後の 25 mg 錠が カ月まで安定であると推定することが妥当であるか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、カ月時点までに増大傾向が認められた分解生成物は、において生成が認められており、の変更が当該分解生成物の生成に影響を及ぼす可能性は低いと考えることから変更前の 25 mg 錠の安定性データを基に変更後の 25 mg 錠の安定性を推定することは可能と考えることを説明した。その上で申請者は、分解生成物の増加推移について統計学的解析を行ったところ、生成量は カ月時点まで十分に規格値の範囲内と推定されたことから、変更後の 25 mg 錠は カ月まで安定であると考えることを説明した。

以上について機構は、現時点での変更が 25 mg 錠の品質に影響を及ぼす可能性は低いと考察することに特段の問題はないと考えるが、25 mg 錠の安定性及び変更前製剤での結果を外挿することの適切性については、今後得られる変更後の 25 mg 錠の安定性データに基づいて評価する必要があると考えることから、変更後の 25 mg 錠の安定性試験成績を追加提出するよう申請者に指示した。また機構は、現時点で得られている変更前の 25 mg 錠の長期保存試験成績（カ月時点まで）から、申請者の提示した分解生成物の増加推移を推定するための数学モデルの適切性を判断することはできず、カ月まで安定であると推定することは適切ではないと考えることから、25 mg 錠の有効期間を 24 カ月と設定することを検討するよう申請者に指示した。これらの結果については審査報告 (2) で記載する。

(3) 新添加剤について

本剤には、いずれも経口投与における使用前例量を超過する新添加剤として、ヒプロメロース（置換度タイプ：）、ポリエチレンオキシド 7000K 及びマクロゴール 6000NF が含有されている。機構は、これらの添加剤に設定された規格及び試験方法は日局等の基準と照らした上で特段の問題はなく、安定性についても、使用に際して十分な期間の安定性が確認されており、特段の問題はないものと判断した。

また機構は、臨床投与量におけるこれらの添加剤の安全性について、提出された毒性試験成績、これまでの使用実績等に基づき、特段の問題はないと判断した。

以上より機構は、本剤におけるこれらの添加剤の使用について、特段の問題点はないものと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験として、 μ オピオイド受容体作動作用 (*in vitro*) 及びノルアドレナリン (以下、「NA」) 再取り込み阻害作用 (*in vitro* 及び *in vivo*)、並びに各種疼痛モデルにおける鎮痛作用 (*in vivo*) が検討され、副次的薬理試験として、各種機能分子への結合親和性及び機能活性に及ぼす影響 (*in vitro*)、並びに鎮咳作用 (*in vivo*) が検討された。安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響、並びにその他の器官系 (胃腸管系、腎・泌尿器系及び自律・体性神経系) に及ぼす影響が検討された。特に記載のない限り、薬物の濃度及び投与量は遊離塩基換算量、数値は平均値又は平均値 $\pm$ 標準誤差で示されている。

(1) 効力を裏付ける試験

1) オピオイド受容体作動作用

ラット脳及びヒト μ オピオイド受容体を発現させたチャイニーズハムスター卵巣 (以下、「CHO」) 細胞の膜画分を用いた *in vitro* 受容体結合親和性試験²⁾ において、本薬、モルヒネ、トラマドール及びトラマドール O-脱メチル体 (トラマドールの活性代謝物) の阻害定数 (K_i 値) は、表 4 のとおりであった (4.2.1.1.1、4.2.1.1.2、参考 4.2.1.1.3)。

表 4 オピオイド受容体に対する結合親和性 (K_i 値)

被験物質	ラット (平均値 $\pm$ 標準誤差)			ヒト (平均値 $\pm$ 標準偏差)
	μ	δ	κ	μ
本薬	0.096 ± 0.009	0.97 ± 0.01	0.91 ± 0.09	0.16 ± 0.04
モルヒネ	0.0022 ± 0.0001	0.080 ± 0.001	0.17 ± 0.02	0.0090 ± 0.0035
トラマドール	8.3 ± 0.9	100 ± 10	81 ± 2	-
トラマドール O-脱メチル体	0.028 ± 0.006	1.4 ± 0.1	3.3 ± 0.4	-

単位: $\mu\text{mol/L}$ 、-: 実施せず

ヒト μ オピオイド受容体を発現させた CHO 細胞の膜画分を用いた [^{35}S]GTP γ S (guanosine-5' [γ -thio]triphosphate) 結合試験において、本薬及びモルヒネの 50%有効濃度 (EC_{50} 、平均値 $\pm$ 標準偏差) はそれぞれ 0.67 ± 0.15 及び $0.022 \pm 0.003 \mu\text{mol/L}$ であり、本薬のモルヒネに対する相対活性 (平均値 $\pm$ 標準偏差) は $88 \pm 8\%$ であった (4.2.1.1.4)。

摘出モルモット回腸の電氣的刺激による収縮に対する本薬、モルヒネ及びトラマドールの 50%阻害濃度 (IC_{50}) は、それぞれ 1.49 ± 0.20 、 0.129 ± 0.006 及び $30.8 \pm 12.3 \mu\text{mol/L}$ であり、これらの最大収縮抑制に対するナロキソン又はナルトレキソン³⁾ (μ オピオイド受容体拮抗薬) による回復率は、それぞれ 33.3、116 及び 38.4 %であった (4.2.1.1.5)。

2) モノアミン再取り込み阻害作用

ラット脳シナプトソームを用いた *in vitro* 試験において、[^3H]-NA 及び[^3H]-セロトニン (以下、「5-HT」) の再取り込みに対する本薬、モルヒネ、トラマドール、トラマドール O-脱メチル体、フルオキセチン (選

²⁾ μ 、 δ 及び κ オピオイド受容体に対する特異的リガンドとして、それぞれ[^3H]ナロキソン、[^3H]pCI-DPDPE 及び[^3H]CI-977 が用いられた。

³⁾ 本薬及びモルヒネに対してナロキソン $1 \mu\text{mol/L}$ 、トラマドールに対してナルトレキソン $0.1 \mu\text{mol/L}$ が使用された。

拮抗的 5-HT 再取り込み阻害薬）及びニソキセチン（NA 再取り込み阻害薬）の K_i 値は、表 5 のとおりであった（4.2.1.1.1、参考 4.2.1.1.3）。

表 5 NA 及び 5-HT 再取り込み阻害作用（ K_i 値）

被験物質	NA	5-HT
本薬	0.48 ± 0.11	2.37 ± 0.54
モルヒネ	>100	>100
トラマドール	1.8 ± 0.6	1.9 ± 0.2
トラマドール O-脱メチル体	2.4 ± 0.3	11 ± 0.5
フルオキセチン	0.53 ± 0.18	0.026 ± 0.002
ニソキセチン	0.0017 ± 0.0002	0.37 ± 0.05

単位: $\mu\text{mol/L}$ 、平均値 $\pm$ 標準誤差

ラットに本薬（3.98 及び 8.59 mg/kg）を腹腔内投与（i.p.）したとき、8.59 mg/kg で腹側海馬における NA 及び 5-HT 濃度が増加したが、NA 濃度の増加に比べて 5-HT 濃度の増加は軽度であった。モルヒネ（0.759～7.59 mg/kg、i.p.）では腹側海馬における NA 及び 5-HT 濃度に対する影響は認められなかった（4.2.1.1.6）。

3) 各種疼痛モデルにおける鎮痛作用

① 急性侵害刺激モデル及び炎症性疼痛モデル⁴⁾

急性侵害刺激モデル及び炎症性疼痛モデルにおける本薬、モルヒネ及びトラマドールの 50%有効量（ ED_{50} ）は、表 6 のとおりであった。

フェニルキノン誘発ライジングテスト及び足底切開モデルにおける本薬（2.71 mg/kg、i.v.及び 12.5 mg/kg、i.p.）の鎮痛作用は、ナロキソンにより抑制された（フェニルキノン誘発ライジングテスト: 0.01～0.90 mg/kg、i.v.、足底切開モデル: 0.90 mg/kg、i.p.）。低強度放射熱 Tail-flick テストにおいて、本薬の ED_{50} （2.8 mg/kg、i.v.）はナロキソン（0.90 mg/kg、i.p.）及びヨヒンビン（アドレナリン α_2 受容体拮抗薬、1.95 mg/kg、i.p.）によりそれぞれ 18.2 及び 4.8 mg/kg に増加したが、リタンセリン（5-HT₂ 受容体拮抗薬、0.32 mg/kg、i.p.）は影響を及ぼさなかった。ホルマリンテスト（第 2 相）における本薬（5.85 及び 8.59 mg/kg、i.p.）の鎮痛作用はナロキソン（0.90 mg/kg、i.p.）によりほぼ完全に抑制されたが、ヨヒンビン（0.91 mg/kg、i.p.）は本薬 5.85 mg/kg の鎮痛作用のみ抑制した。酵母誘発炎症性疼痛モデルにおいて、本薬（18.5 mg/kg、i.p.）の鎮痛作用はナロキソン（0.90 mg/kg、i.p.）により完全に抑制されたが、ヨヒンビン（0.91 mg/kg、i.p.）及びリタンセリン（1.00 mg/kg、i.p.）では抑制されなかった。

⁴⁾ 4.2.1.1.7、4.2.1.1.8、4.2.1.1.9、4.2.1.1.10、4.2.1.1.11、4.2.3.7.4.6、4.2.1.1.12、参考 4.2.1.1.13、4.2.1.1.14、4.2.1.1.15、参考 4.2.1.1.16、4.2.1.1.17、参考 4.2.1.1.18、参考 4.2.1.1.19、4.2.1.1.20、4.2.1.1.21、4.2.1.1.22

表6 急性侵害刺激モデル及び炎症性疼痛モデルにおける鎮痛作用

動物モデル			動物種	投与 経路	ED ₅₀ (mg/kg)			
					本薬	モルヒネ	トラマドール	
フェニルキノン誘発ライジングテスト ^{a)}			マウス	i.v.	0.57	0.28	3.15	
				p.o.	26.9	3.57	3.97	
Tail-flick テスト ^{b)}			マウス	i.v.	3.62	1.09	12.0	
				p.o.	45.8	14.3	20.9	
			ラット	i.v.	1.92	0.83	8.46	
				p.o.	104	42.3	14.6	
			イヌ	i.v.	3.7	0.54	-	
			サル	i.v.	0.46	-	-	
低強度放射熱 Tail-flick テスト ^{c)}			ラット	i.v.	2.83	-	-	
Hot-plate テスト ^{d)}		48℃	マウス	i.v.	2.79	1.01	9.14	
				i.p.	10.1	3.59	18.2	
		58℃		i.p.	23.8	6.46	25.2	
歯髄刺激 ^{e)}			ウサギ	i.v.	2.69	1.73	12.3	
ホルマリンテスト ^{f)}		第 1 相	ラット	i.p.	3.98～8.59	3.42	-	
		第 2 相			3.22	0.61	-	
酵母誘発炎症 ^{g)}			ラット	i.v.	1.70	0.69	8.20	
				i.p.	8.67	4.24	7.54	
				i.t.	0.049 ^{k)}	0.0014 ^{k)}	0.15 ^{k)}	
足底切開（術後痛） ^{h)}			ラット	i.p.	8.3	5.09	-	
結腸直腸伸展刺激（内臓痛） ⁱ⁾			ラット	i.v.	6.4	2.37	-	
マスタードオイル誘発炎症 （内臓痛） ^{j)}		予防	マウス	i.v.	1.26	0.77	-	
					アロディニア	3.22	0.58	-
					痛覚過敏	3.37	0.65	-
		治療		i.v.	アロディニア	18.6	1.74	-
					痛覚過敏	14.0	2.07	-

i.v.: 静脈内投与、p.o.: 経口投与、i.p.: 腹腔内投与、i.t.: 髄腔内投与、-: 実施せず

a) 4.2.1.1.7、b) 4.2.1.1.9、4.2.1.1.10、4.2.1.1.11、4.2.3.7.4.6

c) 参考 4.2.1.1.13、通常の Tail-flick テストに用いる放射熱強度の 60% (48°C) で実施

d) 4.2.1.1.14、e) 4.2.1.1.15、f) 参考 4.2.1.1.16、第1相はホルマリン投与直後~15分後、第2相は15~30分後

g) 参考 4.2.1.1.18、Randall-Selitto 法、h) 4.2.1.1.20、von Frey テストにより評価

i) 4.2.1.1.21、刺激による動脈圧の上昇を指標に評価

j) 4.2.1.1.22、予防はマスタードオイル投与5分前、治療はマスタードオイル投与4時間後に被験薬を投与

k) mg/匹

② 神経障害性疼痛モデル⁵⁾

神経障害性疼痛モデルにおける本薬、モルヒネ及びトラマドールの ED₅₀ は、表7のとおりであった。

脊髄神経結紮モデル⁶⁾において、本薬の ED₅₀ (1.6 mg/kg、i.v.) はナロキソン塩酸塩 (0.90 mg/kg、i.p.) 及びヨヒンビン塩酸塩 (1.95 mg/kg、i.p.) によりそれぞれ 4.5 及び 7.6 mg/kg に増加したが、リタセリン (0.32 mg/kg、i.p.) による影響は認められなかった。

表7 神経障害性疼痛モデルにおける鎮痛作用

動物モデル	動物種	投与経路	ED ₅₀ (mg/kg)		
			本薬	モルヒネ	トラマドール
脊髄神経結紮（機械刺激性アロディニア） ^{a)}	ラット	i.p.	7.0	3.52	2.53
		i.v.	1.42	-	-
坐骨神経の絞扼性神経損傷（冷的アロディニア） ^{b)}	ラット	i.p.	約 11 ^{c)}	5.4	12.1
ストレプトゾトシン誘発糖尿病性多発性神経障害 （機械刺激性痛覚過敏） ^{c)}	ラット	i.p.	7.6	2.3	8.1
ビンクリスチン誘発多発性神経障害 （冷的アロディニア） ^{d)}	ラット	i.p.	4.4	-	-

i.v.: 静脈内投与、i.p.: 腹腔内投与、-: 実施せず

a) 4.2.1.1.23、b) 4.2.1.1.26、c) 4.2.1.1.27、d) 4.2.1.1.28、e) 明確な用量依存性を示さなかったため、概算値

⁵⁾ 4.2.1.1.23、4.2.1.1.24、4.2.1.1.25、4.2.1.1.26、4.2.1.1.27、4.2.1.1.28

⁶⁾ ラットの左第5及び第6脊髄神経を絹糸できつく結紮して作製した（Chung モデル）。

4) 鎮痛耐性及び交差耐性の形成

ラット Tail-flick テストにおける本薬 (18.5 mg/kg, i.p.) 又は等鎮痛用量のモルヒネ (7.59 mg/kg, i.p.) 1 日 1 回反復投与による鎮痛作用は、それぞれ投与 45～51 又は 21 日目に完全な耐性⁷⁾を形成した (4.2.1.1.29)。

ラット絞扼性神経損傷モデル⁸⁾を用いた本薬 (5.85 mg/kg, i.p.) 又はモルヒネ (5.17 及び 7.59 mg/kg, i.p.) 1 日 1 回反復投与による抗アロディニア作用は、それぞれ投与 22～27 又は 10 日目に完全な耐性⁹⁾を形成した (4.2.1.1.30、4.2.1.1.31)。

Tail-flick テスト及びラット絞扼性神経損傷モデル⁸⁾において本薬又はモルヒネに対する耐性が形成されたラットを用い、交差耐性の形成について検討した。いずれの試験においても、本薬耐性ラットではモルヒネ (7.59 mg/kg, i.p.) に対して鎮痛作用を示さなかったが、モルヒネ耐性ラットでは本薬 (18.5 mg/kg, i.p.) の鎮痛作用が認められた (4.2.1.1.29、4.2.1.1.30)。

5) 代謝物の結合親和性及び鎮痛作用

In vitro 試験において、本薬の主代謝物である *O*-グルクロン酸抱合体 (グルクロン酸抱合体) (10 µmol/L) は、ヒト µ オピオイド受容体に対する結合親和性、並びにラット脳シナプトソームにおける NA 及び 5-HT の再取り込み阻害作用を示さなかった。その他の代謝物¹⁰⁾のうち、*N*-脱メチル体 (M2) はヒト µ オピオイド受容体に対する結合親和性 (K_i 値: 0.62 µmol/L) を示し、4-水酸化体 (M1) 及び M1 の 4-*O*-メチル体 (M7) は NA 再取り込み阻害作用 (K_i 値: いずれも ≤1 µmol/L)、M1 の 3-*O*-メチル体 (M8) は NA 及び 5-HT 再取り込み阻害作用 (K_i 値: それぞれ ≤1 及び 1.4 µmol/L) を示した (4.2.1.1.2、4.2.1.1.32、4.2.1.1.33)。

マウス Tail-flick テストにおいて、グルクロン酸抱合体 (21.5 mg/kg, i.v.) 及びその他の代謝物¹⁰⁾ (10 mg/kg, i.v.) はいずれも鎮痛作用を示さなかったが、マウスフェニルキノン誘発ライジングにおいて、M1、M2、*N,N*-ジ脱メチル体 (M4)、M7 及び M8 は鎮痛作用を示した (4.2.1.1.34、4.2.1.1.35)。

(2) 副次的薬理試験

1) 各種機能分子に対する結合親和性及び受容体機能に及ぼす影響

In vitro 試験において、本薬は各種機能分子¹¹⁾のうち、ラット脳ムスカリン受容体 (M_1) に対する結合親和性 (K_i 値: 0.71 µmol/L) を示した。ヒトムスカリン受容体 ($M_1 \sim M_5$) に対しては、本薬は 3 µmol/L でリガンド結合を 68～94%阻害し、細胞内 Ca^{2+} 濃度又は cAMP 濃度の変動を指標としたヒトムスカリン受容体機能 ($M_1 \sim M_4$) に対して拮抗作用を示した。また、本薬はラット脳 5-HT₃ 受容体に対する結合親和性 (K_i 値: 1.04 µmol/L) を示し、3～30 µmol/L で摘出モルモット結腸の 5-HT による収縮を濃度依存的に抑制した。しかしながら、3 µmol/L でヒト 5-HT₃ 受容体へのリガンド結合に影響を及ぼさなかった (4.2.1.1.1、4.2.1.2.1、4.2.1.2.2、4.2.1.2.3)。

⁷⁾ ラット Tail-flick テスト (4.2.1.1.29) における「完全な耐性」は、次式により 10%MPE となった時点とされた。

Maximal possible effect (%MPE) = $[(T_1 - T_0) / (T_2 - T_0)] \times 100$

T_0 及び T_1 : 薬物投与前及び投与後の刺激に対する潜時、 T_2 : カットオフ時間 (12 秒)

⁸⁾ ラットの右坐骨神経をクロム処理した縫合糸で緩く 4 カ所結紮して作成した (Bennett モデル)。

⁹⁾ ラット絞扼性神経損傷モデル (4.2.1.1.30、4.2.1.1.31) における「完全な耐性」は、鎮痛作用が対照群と同程度まで消失した時点とされた。

¹⁰⁾ その他の代謝物として、*O*-硫酸抱合体 (硫酸抱合体)、4-水酸化体 (M1)、M1-グルクロン酸抱合体、*N*-脱メチル化体 (M2)、M2-グルクロン酸抱合体、*N,N*-ジ脱メチル化体 (M4)、*N*-酸化体 (M5)、M1-4-*O*-メチル体 (M7) 及び M1-3-*O*-メチル体 (M8) について検討された。

¹¹⁾ 各種機能分子として、ムスカリン受容体 (M_1 、 M_2 、 M_3 、 M_4 、 M_5)、セロトニン受容体 (5-HT_{2A}、5-HT₃)、NMDA 受容体 (glycine site、phencyclidine site)、シグマ受容体 (σ_1 、 σ_2)、L 型 Ca^{2+} チャンネル (phenylalkylamine site、benzothiazepine site)、 Na^+ チャンネル (binding site2) について検討された。

In vitro 結合試験において、グルクロン酸抱合体 (10 $\mu\text{mol/L}$) は、各種機能分子¹¹⁾ に対する結合親和性を示さなかった (4.2.1.1.32、4.2.1.1.33)。

2) 鎮咳作用

ラットアンモニア誘発咳嗽モデルにおいて、本薬 (i.v.) の鎮咳作用の ED_{50} は 0.77 mg/kg であった (4.2.1.2.4)。

(3) 安全性薬理試験

安全性薬理試験のうち、一部の試験は安全性薬理試験ガイドライン (平成 13 年 6 月 21 日付医薬審発第 902 号厚生労働省医薬局審査管理課長通知) が発出される以前に、GLP 非準拠で実施されたものであった。機構は、試験が実施された時期等を考慮した上で、提出された試験成績を参考として評価することは可能と判断した。

1) 中枢神経系に及ぼす影響

ラットに本薬 (2~18 mg/kg、i.v.) を投与し、一般症状に及ぼす影響を検討したとき、6 mg/kg 以上で散瞳、眼球突出、筋緊張の亢進及び尾圧刺激に対する痛覚鈍麻、18 mg/kg で角膜・耳介・後肢の反射消失及び間代性痙攣が認められた (4.2.1.3.1)。

マウスに本薬 (18.5~39.8 mg/kg、i.p.) を投与したとき、用量依存的な探索行動の減少が認められた (参考 4.2.1.3.2)。

マウスに本薬 (18.5~85.9 mg/kg、i.p.) を投与したとき、ヘキソバルビタール誘発の睡眠時間を用量依存的に延長した (参考 4.2.1.3.3)。

マウスに本薬 (18.5~85.9 mg/kg、i.p.) を投与したとき、85.9 mg/kg でロータロッド試験における協調運動能の低下が認められた (参考 4.2.1.3.4)。

ラットに本薬 (0.6~18 mg/kg、i.v.) を投与したとき、6 mg/kg 以上でペンチレンテトラゾール (以下、「PTZ」) により誘発される強直性及び間代性痙攣の発現頻度を増加させた (4.2.1.3.5)。

フェレットに本薬 (0.86~27.2 mg/kg、i.p.) を投与したとき、8.59 mg/kg 以上でレッチング及び嘔吐が認められた (参考 4.2.1.3.8、参考 4.2.1.3.9)。

フェレットに本薬 (8.59~18.5 mg/kg、i.p.) を投与したとき、8.59 mg/kg 以上でモルヒネ (0.15 mg/kg、i.v.) 誘発嘔吐の発現を抑制し、18.5 mg/kg でシスプラチン (10 mg/kg、i.p.) 誘発嘔吐の発現を抑制する傾向が認められた (参考 4.2.1.3.10)。

2) 心血管系に及ぼす影響

① *In vitro* における検討

ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子 (hERG) を発現した CHO 細胞において、本薬 (1~100 $\mu\text{mol/L}$) は 10 $\mu\text{mol/L}$ 以上で hERG 電流を阻害し、50%阻害濃度 (IC_{50}) は 36.1 $\mu\text{mol/L}$ であった (参考 4.2.1.3.11)。

ウサギ摘出乳頭筋標本において、本薬 (3~100 $\mu\text{mol/L}$) は 30 $\mu\text{mol/L}$ 以上で 90%再分極時点における活動電位持続時間 (APD_{90}) を最大 48%延長させた (4.2.1.3.12)。

モルモット摘出乳頭筋標本において、本薬 (0.1~100 $\mu\text{mol/L}$) による APD_{90} の延長は認められなかった (参考 4.2.1.3.13)。

モルモット摘出心房において、本薬 (215~1,000 $\mu\text{mol/L}$) は自発拍動を抑制し、 EC_{50} は 408 $\mu\text{mol/L}$ であった。また、モルモット摘出乳頭筋において、本薬 (316~681 $\mu\text{mol/L}$) は電気刺激収縮を抑制し、 EC_{50} は 508 $\mu\text{mol/L}$ であった (参考 4.2.1.3.15)。

② *In vivo* における検討

無麻酔ラットに本薬 (3.98~12.5 mg/kg, i.v.) を投与したとき、8.59 mg/kg 以上で平均動脈圧及び心拍数の増加、12.5 mg/kg で一過性の心拍数減少の後に増加が認められた (参考 4.2.1.3.17)。

麻酔ウサギに本薬 (0.86~8.59 mg/kg, i.v.) を投与したとき、0.86 mg/kg 以上で左室内圧最大上昇速度の減少及び中心静脈圧の増加、3.98 mg/kg で S_aT 間隔の延長、3.98 mg/kg 以上で平均動脈圧、呼吸数及び心拍数の減少、左室最大収縮期圧の減少、並びに PQ 間隔及び QRS 間隔の延長、8.59 mg/kg で心拍出量の減少が認められ、8.59 mg/kg では 1/6 例が呼吸抑制により死亡した (4.2.1.3.18)。

麻酔イヌに本薬 (0.5~4.5 mg/kg, i.v.) を投与したとき、0.5 mg/kg 以上で大腿動脈血流量の減少及び大腿動脈血管抵抗の増加、1.5 mg/kg 以上で左室収縮期圧及び心拍出量の減少、P 波の振幅低下、並びに T 波の形態変化、4.5 mg/kg で平均動脈圧の減少、並びに QRS 間隔の延長が認められた (4.2.1.3.19)。

無麻酔イヌに本薬 (2.58~7.73 mg/kg, i.v.) を投与したとき、2.58 mg/kg 以上で心拍数及び心拍出量の増加、QT 間隔の短縮、房室ブロック、並びに呼吸亢進による呼吸数の不規則な変化、7.73 mg/kg で平均動脈圧の増加及び PQ 間隔の短縮が認められた (4.2.1.3.20)。

3) 呼吸器系に及ぼす影響

無麻酔ラットに本薬 (3.98~12.6 mg/kg, i.v.) を投与したとき、3.98 mg/kg 以上で呼吸数の減少 (最大 38%) が認められた。また、CO₂ 刺激により呼吸数を増加させた無麻酔ラットに本薬 (0.18~3.98 mg/kg, i.v.) を投与したとき、用量依存的な呼吸数の減少が認められ、ED₅₀ は 0.61 mg/kg であった (参考 4.2.1.3.22)。

無麻酔ラットに本薬 (2~18 mg/kg, i.v.) を投与し、体プレチスモグラフ法により呼吸パラメータを検討したとき、2 及び 6 mg/kg で投与後 30 分以降に呼吸数、最大吸気及び呼気流量、並びに分時換気量の増加 (遅発性の呼吸興奮)、18 mg/kg で呼吸数、最大吸気及び呼気流量、並びに分時換気量の減少、吸気及び呼気時間の延長 (一過性の呼吸抑制) とその後の緩徐呼吸が認められた (4.2.1.3.23)。

無麻酔ラットに本薬 (3.98~12.6 mg/kg, i.v.) を投与したとき、8.6 mg/kg 以上で動脈血二酸化炭素分圧 (pCO₂) の増加 (最大 32%) 及び動脈血酸素分圧 (pO₂) の減少 (最大 30%) が認められた (参考 4.2.1.3.24)。

4) その他の器官系に及ぼす影響

腎・泌尿器系に及ぼす影響について、ラットにリンゲル液を持続静脈内投与し、本薬 (0.86 及び 8.59 mg/kg, i.v.) を投与したとき、尿量に対する影響は認められなかったが、8.6 mg/kg で一過性の尿中電解質 (Na⁺、K⁺ 及び Cl⁻) 排泄量の減少が認められた (参考 4.2.1.3.28)。

平滑筋に及ぼす影響について、摘出モルモット回腸において、本薬 (0.1~2.15 µmol/L) は 0.464 µmol/L 以上でアセチルコリンによる等張性収縮を抑制した (参考 4.2.1.3.29)。

腸管内輸送能に及ぼす影響について、マウスに本薬 (3.98~58.5 mg/kg, i.p.) を投与したとき、腸管内炭末輸送を用量依存的に最大 48.4% 抑制した (参考 4.2.1.3.26)。

止痢作用について、マウスに本薬 (1.85~39.8 mg/kg, i.p.) を投与したとき、プロスタグランジン E₂ (100 µg/kg, i.p.) 誘発下痢を用量依存的に抑制し、ED₅₀ は 8.8 mg/kg であった (参考 4.2.1.3.27)。

5) 代謝物に関する安全性薬理試験

hERG を発現した CHO 細胞において、本薬のグルクロン酸抱合体、硫酸抱合体及び M2 は hERG 電流を阻害し、IC₅₀ はそれぞれ >300、>300 及び 264 µmol/L であった (4.2.1.3.31、4.2.1.3.32)。

摘出モルモット乳頭筋において、グルクロン酸抱合体 (1~300 µmol/L) は活動電位に影響を及ぼさなかった (4.2.1.3.33)。

<審査の概略>

(1) 本薬の作用機序について

機構は、本薬のがん性疼痛に対する鎮痛作用における μ オピオイド受容体作動作用及び NA 再取り込み阻害作用の寄与について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

がん性疼痛には、体性痛（皮膚、骨等の体性組織への機械的刺激が原因で発生する痛み）、内臓痛（胃、小腸、肝臓等の炎症、腫瘍による圧迫、臓器被膜の急激な伸展が原因で発生する痛み）及び神経障害性疼痛（末梢及び中枢神経の直接的損傷に伴って発生する痛み）があり（特定非営利活動法人 日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン作成委員会編, *がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン*, 11-12, 2010）、多くの場合、これらが混在している（厚生労働省・日本医師会監修, *がん緩和ケアに関するマニュアル*, 改訂第3版, 財団法人 日本ホスピス・緩和ケア研究振興財団, 12-13, 2010）。本薬は急性侵害刺激及び炎症性疼痛（内臓痛を含む）、並びに神経障害性疼痛の各種動物モデルにおいて鎮痛作用を示し（表 6 及び表 7 参照）¹²⁾、幅広い鎮痛作用プロファイルを有することが示された。

また本薬は、ラット脳シナプトソームにおける NA の再取り込みを μ オピオイド受容体への K_i 値（ $0.096 \mu\text{mol/L}$ ）に近い濃度で阻害したが、NA 再取り込み阻害作用は脊髄における下行性痛覚抑制系を活性化し鎮痛作用を発現することが報告されている（Yoshimura M et al, *J Pharmacol Sci*, 101: 107-117, 2006）。

In vitro 結合試験において、本薬の μ オピオイド受容体への結合親和性及び作動活性はそれぞれモルヒネの約 1/18 及び 1/30 であった（4.2.1.1.2、4.2.1.1.4）が、*in vivo* 各種動物モデル¹²⁾における本薬（i.v.又は i.p.）の鎮痛作用はモルヒネの約 1/2～1/10 であり、*in vitro* における μ オピオイド受容体作動作用から予測される以上に強い鎮痛作用を示したことから、NA 再取り込み阻害作用の寄与が示唆されたと考える。また、本薬の鎮痛作用は、急性侵害刺激又は炎症疼痛モデルであるラット低強度放射熱 Tail-flick テスト（参考 4.2.1.1.13）、ラットホルマリンテストの第 2 相疼痛行動（4.2.1.1.17）及びラット酵母誘発炎症性疼痛モデル（参考 4.2.1.1.19）では、ヨヒンビンよりもナロキソンで強く阻害されたのに対し、神経障害性疼痛モデルである脊髄神経結紮モデル（4.2.1.1.24）では、ナロキソンよりもヨヒンビンで強く阻害されたことから、本薬の鎮痛作用には μ オピオイド受容体作動作用に加え、NA 再取り込み阻害作用が関与し、両作用機序の寄与の程度は、疼痛の種類により異なると考える。

機構は、以上の説明を了承し、がん性疼痛に対する本薬の作用機序について、非臨床薬理試験成績等に基づき適切な考察がなされていると考える。

(2) 本薬の安全性について

機構は、安全性薬理試験において認められた本薬による所見について、臨床上問題となる可能性はないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本薬の安全性薬理試験において認められた主な所見の無影響量と臨床曝露量¹³⁾を比較した安全域は表 8 のとおりであり、安全域が 1 を下回ったのは、一般症状及び行動の変化、PTZ 誘発痙攣の増強、収縮

¹²⁾ 4.2.1.1.7、4.2.1.1.9、4.2.1.1.10、4.2.1.1.11、4.2.3.7.4.6、4.2.1.1.12、参考 4.2.1.1.13、4.2.1.1.14、4.2.1.1.15、参考 4.2.1.1.16、参考 4.2.1.1.18、4.2.1.1.20、4.2.1.1.21、4.2.1.1.22、4.2.1.1.23、4.2.1.1.26、4.2.1.1.27、4.2.1.1.28

¹³⁾ JPN-C01 試験（5.3.5.2.1）において本剤 250 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの血清中未変化体の C_{max} （361 ng/mL）及び AUC_t（2,690 ng・h/mL）

期動脈圧及び心拍出量の低下であった。また、自発呼吸数の減少に対する安全域は確認できなかった。一般症状及び行動の変化、並びに収縮期動脈圧及び心拍数の低下については、日本人がん性疼痛患者における薬物動態を検討した JPN-C01 試験（5.3.5.2.1）で各所見の無影響量における C_{max} を上回る血清中未変化体濃度を示した被験者において¹⁴⁾、当該所見に関連した有害事象は認められていない。自発呼吸数減少は検討した最小投与量で認められた所見であるが、血液ガス分析における pCO_2 増加及び pO_2 減少の ED_{25} （8.9 mg/kg）に基づく安全域は 3.4 となることから、呼吸抑制作用の無影響量における C_{max} は臨床曝露量と比較して同程度以上と考えている。なお、痙攣については、「(iii) 毒性試験成績の概要< 審査の概略>（2）痙攣について」の項において述べる。

表 8 本薬の中樞神経系、心血管系及び呼吸器系に及ぼす主な影響とその安全域

各器官系に及ぼす影響	動物種	無影響量 (mg/kg、 i.v.)	無影響量における C_{max} (ng/mL)	臨床曝露量と 比較した安全域 (倍)
一般症状及び行動の変化 ^{a)}	ラット	2	280 ^{d)}	0.8
痙攣誘発 ^{a)}	ラット	6	877 ^{e)}	2.4
PTZ 誘発痙攣増強 ^{b)}	ラット	0.6	86.7 ^{e)}	0.2
動脈圧及び心拍数の増加 ^{c)}	無麻酔ラット	4.0	553 ^{e)}	1.5
収縮期動脈圧及び心拍出量の低下 ^{d)}	麻酔イヌ	0.5	雄 119、雌 151 ^{h)}	0.3~0.4
自発呼吸数の減少 ^{e)}	無麻酔ラット	<4.0	<553 ^{e)}	<1.5

PTZ: ペンチレンテトラゾール

a) 4.2.1.3.1、b) 4.2.1.3.5、c) 参考 4.2.1.3.17、d) 4.2.1.3.19、e) 参考 4.2.1.3.22、f) 4.2.2.2.5（雄性ラット）

g) 4.2.2.2.5（雄性ラット）の最小二乗法による推定値

h) 持続静脈内投与終了 1 分後

また、主な所見の最小影響量の鎮痛作用量（ ED_{50} ）に対する比は表 9 のとおりであり、本薬でモルヒネ及びトラマドールと比較して特に高い傾向は認められていない。以上より、本剤の臨床使用において、他のオピオイド鎮痛剤を上回る安全性上の問題が生じる可能性は低いと考えるが、呼吸抑制については類薬でも認められている重大な所見であることから、添付文書の「慎重投与」及び「重大な副作用」の項で注意喚起することとする。

表 9 中樞神経系、心血管系、呼吸器系及び胃腸管系に及ぼす最小影響量とその鎮痛作用量（ ED_{50} ）に対する比

各器官系に及ぼす影響	動物種	最小影響量 (mg/kg) (投与経路)			鎮痛作用量（ ED_{50} ）に対する比 ^{a)}		
		本薬	モルヒネ	トラマドール	本薬	モルヒネ	トラマドール
一般症状及び行動の変化	ラット	6 (i.v.) ^{b)}	-	8.78 (p.o.) ^{c)}	3.1	-	0.6
痙攣誘発	ラット	18 (i.v.) ^{b)}	132 (i.p.) ^{d)}	40.8 (i.p.) ^{e)}	9.4	65 ^{g)}	5.9 ^{g)}
PTZ 誘発痙攣増強	ラット	2 (i.v.) ^{f)}	22.8 (i.p.) ^{d)}	4.39 (i.v.) ^{e)}	1.0	11 ^{g)}	0.5
血圧の増加	無麻酔ラット	8.6 (i.v.) ^{h)}	90.2 (p.o.) ⁱ⁾	-	4.5	2.1	-
血圧及び心拍出量の低下	麻酔イヌ	1.5 (i.v.) ^{j)}	0.76 (i.v.) ^{k)}	4.39 (i.v.) ^{l)}	0.4	1.4	-
自発呼吸数の減少	無麻酔ラット	4 (i.v.) ^{m)}	1.63 (i.v.) ^{m)}	4.08 (i.v.) ^{m)}	2.1	2.0	0.5
腸管内炭末輸送の抑制	マウス	24.1 (i.p.) ⁿ⁾	4.49 (i.p.) ⁿ⁾	58.6 (i.p.) ⁿ⁾	2.4	1.3	3.2

-: 該当なし、i.v.: 静脈内投与、p.o.: 経口投与、i.p.: 腹腔内投与、PTZ: ペンチレンテトラゾール

a) 同一の動物種及び投与経路の Tail-flick テスト（4.2.1.1.9、4.2.1.1.10、4.2.1.1.11）及び Hot-plate テスト（4.2.1.1.14）における ED_{50} に対する比

b) 4.2.1.3.1、c) 「トラムセット配合錠」承認申請時添付資料 4.2.1.3.1

d) Wallenstein M, *Neuropharmacology*, 22: 1187-1192, 1983

e) Bankstahl M et al, *Neurotoxicology*, 33: 127-137, 2012、f) 4.2.1.3.5

g) ラット Tail-flick テスト (i.p.) における ED_{50} (モルヒネ 2.03 mg/kg、トラマドール 6.86 mg/kg) (「トラムセット配合錠」承認申請時添付資料参考 4.2.1.3.4) に対する比

h) 参考 4.2.1.3.17、i) 「オキシコンチン錠」承認申請時添付資料ホ-2

j) 4.2.1.3.19、k) 「デュロテップパッチ」承認申請時添付資料ホ-III

l) 「トラムセット配合錠」承認申請時添付資料参考 4.2.1.3.4、m) 参考 4.2.1.3.22、n) 参考 4.2.1.3.26、 ED_{25}

¹⁴⁾ 無影響量における C_{max} を上回る血清中未変化体濃度を示した被験者数は散瞳、眼球突出及び筋緊張について 1 例、PTZ 誘発痙攣増強について 22 例、動脈圧、心拍数及び呼吸数の減少、PQ、QRS 及び SaT 間隔の延長について 14 例、収縮期動脈圧及び心拍出量の減少について 12 例であった。

機構は、本薬の安全性薬理試験において認められた主な所見の発現機序について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本薬は μ オピオイド受容体作動作用以外に、NA 再取り込み阻害作用及びムスカリン受容体拮抗作用を有している。

痙攣の発現及び増強については、本薬の痙攣誘発作用及び PTZ 誘発痙攣増強作用を示した最小影響量の鎮痛作用量に対する比は NA 及びセロトニン再取り込み阻害作用を有するトラマドールに近かったものの（表 9）、これらの作用はナロキソン前処理により抑制された（参考 4.2.1.3.6）。また、低用量の NA 再取り込み阻害薬は抗痙攣作用を示し、高用量で発現する痙攣には NA 以外の神経伝達物質の濃度上昇が関与している可能性が示唆されていること（Clinckers R et al, *J Neurochemistry*, 115: 1595-1607, 2010）、NA トランスポーター欠損マウスにおいて痙攣発現が抑制されること（Ahern TH et al, *Neuropsychopharmacology*, 31: 730-738, 2006、Kaminski RM et al, *Neurosci. Lett*, 382: 51-55, 2005）等が報告されている。以上を踏まえると、本薬による痙攣発現は主に μ オピオイド受容体作動作用によるものと考えられる。

呼吸抑制作用（参考 4.2.1.3.22、参考 4.2.1.3.24）、腸管内炭末輸送の抑制作用（参考 4.2.1.3.26）及び止痢作用（参考 4.2.1.3.27）については、本薬のみならずモルヒネでも同様の影響が認められたことから、これらは主に μ オピオイド受容体作動作用によるものと考えられる。

散瞳作用（4.2.1.3.1）には、NA 再取り込み阻害作用又はムスカリン受容体拮抗作用の関与が示唆される。

無麻酔下（ラット及びイヌ）での心拍数の増加（参考 4.2.1.3.17、4.2.1.3.20）については、モルヒネ及びオキシコドンでは無麻酔イヌで心拍数の低下が報告されていること（「デュロテップパッチ」承認申請時添付資料ホ-III、「オキシコンチン錠」承認申請時添付資料ホ-2）、ムスカリン受容体拮抗作用を有するアトロピンで本薬と同様の作用が報告されていること（Donald DE et al, *Am J Physiol*, 212: 901-910, 1967）から、当該所見にはムスカリン受容体拮抗作用（抗コリン性の迷走神経抑制作用）の関与が示唆される。

機構は、本薬の安全性について、非臨床試験成績から大きな問題は認められていないと考える（ヒトにおける痙攣発現のリスクについては「（iii）毒性試験成績の概要＜審査の概略＞（2）痙攣について」の項参照）。なお、ヒトにおける安全性については、臨床試験成績を踏まえて判断する必要があると考える。

（ii）薬物動態試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルにおける吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験成績が提出された。未変化体、並びに本薬の代謝物であるグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体の血清又は血漿中濃度は、高速液体クロマトグラフィー（定量下限: 未変化体 0.25～4.29 ng/mL）又は液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法（定量下限: 未変化体 0.60～0.62 ng/mL、グルクロン酸抱合体 2.40～2.45 ng/mL、硫酸抱合体 0.125 ng/mL）により測定された。放射性標識体（ ^{14}C 標識体）を用いた試験における生体試料中放射能濃度は、定量的全身オートラジオグラフィー（定量下限: 0.12 $\mu\text{g eq/g}$ ）又は液体シンチレーションカウンタ（検出下限: 22 dpm）により測定された。なお、投与量は遊離塩基換算量で示されており、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 $\pm$ 標準偏差で示されている。

(1) 吸収

1) 単回投与試験

雄性マウスに本薬 69 mg/kg を絶食下で単回経口投与又は本薬 6.9 mg/kg を単回静脈内投与したとき、経口投与時の血漿中未変化体及びグルクロン酸抱合体はそれぞれ投与 0.08 及び 0.42 時間後に最高濃度（以下、「 $C_{\max}$ 」、それぞれ $5,785 \pm 2,067$ 及び $32,128 \pm 8,464$ ng/mL）に達し、0 時間から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積（以下、「 $AUC_{0-\infty}$ 」）はそれぞれ $2,080 \pm 124$ 及び $43,596 \pm 6,004$ ng·h/mL、消失半減期（以下、「 $t_{1/2}$ 」）はそれぞれ 0.64 ± 0.01 及び 0.78 ± 0.24 時間であった。静脈内投与時の血漿中未変化体及びグルクロン酸抱合体の $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 518 ± 59 及び $3,690 \pm 591$ ng·h/mL、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 0.29 ± 0.04 及び 0.51 ± 0.11 時間であり、血漿中未変化体の $AUC_{0-\infty}$ から算出した経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティ（以下、「BA」）は 40.3%¹⁵⁾ であった（4.2.2.2.2）。

雄性ラットに本薬 258 mg/kg を非絶食下で単回経口投与又は本薬 6.0 mg/kg を単回静脈内投与したとき、経口投与時の血漿中未変化体は投与 0.25 時間後（中央値）に $C_{\max}$ (865.9 ± 541.9 ng/mL) に達し、 AUC_{0-12h} は $1,711 \pm 478$ ng·h/mL であった。静脈内投与時の血漿中未変化体の AUC_{0-12h} は 435.2 ± 35.6 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は 0.53 ± 0.05 時間であり、 AUC_{0-12h} から算出した経口投与時の BA は 9.2% であった（4.2.2.2.3、4.2.2.2.4）。

雄性イヌに本薬 86 mg/kg を非絶食下で単回経口投与又は本薬 4.3 mg/kg を単回静脈内投与したとき、経口投与時の血漿中未変化体は投与 0.5 時間後（中央値）に $C_{\max}$ (145.8 ± 203.6 ng/mL) に達し、 $AUC_{0-\infty}$ は 274.3 ± 232.0 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は 3.71 ± 1.53 時間であった。静脈内投与時の血漿中未変化体の $AUC_{0-\infty}$ は 511.2 ± 119.6 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は 0.87 ± 0.07 時間であり、 $AUC_{0-\infty}$ から算出した経口投与時の BA は 3.0%¹⁵⁾ であった（4.2.2.2.6）。

雄性イヌに ^{14}C 標識体（本薬）17 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、血清中放射能濃度は投与 1 時間後に $C_{\max}$ ($20,300 \pm 3,200$ ng eq/mL) に達し、 $AUC_{0-\infty}$ は $49,700 \pm 8,200$ ng eq·h/mL であった（4.2.2.2.7）。

2) 反復投与試験

雌雄マウスに本薬 8.6、26、86 及び 172 mg/kg を 1 日 1 回 13 週間反復経口投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 10 のとおりであり、明らかな性差は認められず、投与 13 週目の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-5h} は投与 1 日目と比較して低下した（参考 4.2.3.2.3）。

表 10 雌雄マウスに本薬 8.6～172 mg/kg を 13 週間反復経口投与したときの
血漿中未変化体の薬物動態パラメータ（参考 4.2.3.2.3）

薬物動態 パラメータ	性別	8.6 mg/kg		26 mg/kg		86 mg/kg		172 mg/kg	
		1 日目	13 週目	1 日目	13 週目	1 日目	13 週目	1 日目	13 週目
$C_{\max}$ (ng/mL)	雄	61.3 ± 28.2	34.2 ± 6.6	130 ± 4	87.1 ± 26.0	1,096 ± 230	361 ± 41	3,469 ± 1,118	1,256 ± 648
	雌	59.8 ± 28.8	30.8 ± 8.6	212 ± 48	83.4 ± 18.9	1,019 ± 319	337 ± 153	3,394 ± 593	855 ± 116
AUC_{0-5h} (ng·h/mL)	雄	52.3 ± 11.7	32.9 ± 4.2	175 ± 14	143 ^{a)}	1,196 ± 151	433 ± 97	2,948 ± 330	493 ± 156
	雌	54.7 ± 6.1	36.9 ± 2.2	233 ± 16	97.1 ± 15.2	1,534 ± 87	279 ± 73	3,644 ± 757	451 ± 139

評価例数 3 例/時点 平均値 ± 標準偏差

a) 2 例

雌雄マウスに本薬 43、86、172 及び 172/258¹⁶⁾ mg/kg を 1 日 1 回 26 週間反復経口投与したとき、血漿中未変化体及びグルクロン酸抱合体の薬物動態は投与 4、13、26 週目¹⁷⁾ で大きな差はなく、投与 26 週目（172/258 mg/kg 群は投与 16 週目）の薬物動態パラメータは表 11 のとおりであり、血漿中未変化体濃度はほぼ用量の増加に伴い増加したが、グルクロン酸抱合体濃度の増加は用量比を下回った。雄では雌

¹⁵⁾ マウス及びイヌにおける経口投与又は静脈内投与時の薬物動態について、明確な用量比例性は確認されていない。

¹⁶⁾ 投与 1～13 週目は本薬 172 mg/kg、投与 14 週目以降は本薬 258 mg/kg が投与された。

¹⁷⁾ 本薬 172/258 mg/kg 群では、投与 4 及び 16 週目の血漿中未変化体及びグルクロン酸抱合体濃度が測定された。

と比較して高用量群の血漿中未変化体濃度及びすべての用量群の血漿中グルクロン酸抱合体濃度が高値を示す傾向が認められたが、その要因は特定されていない（4.2.3.4.1.1）。

表 11 雌雄マウスに本薬 43～172/258 mg/kg を 26 週間反復経口投与^{a)}したときの
血漿中未変化体及びグルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータ（4.2.3.4.1.1）

測定対象	薬物動態 パラメータ	性別	43 mg/kg	86 mg/kg	172 mg/kg	172/258 mg/kg
未変化体	$C_{\max}$ (ng/mL)	雄	114 ± 11	467 ± 126	828 ± 382	947 ± 305
		雌	205 ± 47	238 ± 75	610 ± 200	489 ± 246
	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	雄	145 ± 76	315 ± 26	763 ± 286	1,113 ± 447
		雌	164 ± 23	254 ± 58	633 ± 190	446 ± 59
グルクロン酸 抱合体	$C_{\max}$ (ng/mL)	雄	34,907 ± 3,823	48,626 ± 4,243	57,553 ± 10,539	73,776 ± 14,079
		雌	23,489 ± 4,257	22,580 ± 2,283	34,686 ± 11,171	22,331 ± 3,369
	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	雄	46,188 ± 1,872	82,053 ± 12,839	177,921 ± 22,514	155,208 ± 69,285
		雌	29,046 ± 3,441	59,234 ± 1,406	100,115 ± 19,481	131,070 ± 2,889

評価例数 3 例/時点 平均値 ± 標準偏差

a) 本薬 43、86 及び 172 mg/kg 群では投与 26 週目、172/258 mg/kg 群では投与 16 週目

雌雄ラットに本薬 26、86 及び 172 mg/kg を 1 日 2 回 13 週間反復経口投与したとき、血漿中未変化体及びグルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータは表 12 のとおりであり、投与 13 週目の血漿中未変化体及びグルクロン酸抱合体濃度は投与 1 日目と比較して増加する傾向が認められ、血漿中未変化体濃度はほぼ用量の増加に伴い増加したが、血漿中グルクロン酸抱合体の $C_{\max}$ の増加は用量比を下回った。雌では雄と比較して高用量群の血漿中未変化体濃度が高値を示す傾向が認められたが、本薬 386 mg/kg を 1 日 1 回 26 週間反復経口投与した試験（4.2.3.2.10）では同様の傾向は認められず、ラットにおける本薬反復経口投与時の薬物動態に著しい性差はないと考えられている（参考 4.2.3.2.9）。

表 12 雌雄ラットに本薬 26～172 mg/kg を 13 週間反復経口投与したときの
血漿中未変化体及びグルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータ（参考 4.2.3.2.9）

測定物質	薬物動態 パラメータ	性別	26 mg/kg		86 mg/kg		172 mg/kg	
			1 日目	13 週目	1 日目	13 週目	1 日目	13 週目
未変化体	$C_{\max}$ (ng/mL)	雄	91 ± 58	414 ± 225	301 ± 237	758 ± 580	1,281 ± 726	1,244 ± 447
		雌	156 ± 136	425 ± 232	479 ± 55	1,409 ± 145	1,094 ± 910	3,733 ± 1,515
	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	雄	300 ± 79	1,034 ± 528	1,031 ± 282	2,254 ± 106	4,042 ± 772	4,828 ± 1,559
		雌	289 ± 250	979 ± 382	1,307 ± 315	4,222 ± 226	4,854 ± 548	11,829 ± 2,649
グルクロン酸 抱合体	$C_{\max}$ (ng/mL)	雄	15,329 ± 3,766	15,911 ± 2,890	26,886 ± 4,447	33,938 ± 6,402	44,490 ± 10,534	48,064 ± 5,076
		雌	16,848 ± 1,382	22,853 ± 1,574	35,068 ± 2,952	47,181 ± 9,639	45,668 ± 11,357	72,112 ± 14,807
	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	雄	90,619 ± 4,709	106,521 ± 13,153	278,583 ± 45,219	379,666 ± 62,164	477,399 ± 39,702	591,322 ± 152,806
		雌	94,824 ± 29,234	144,527 ± 16,825	295,804 ± 32,496	407,202 ± 33,817	580,852 ± 52,186	719,230 ± 132,981

評価例数 3 例/時点 平均値 ± 標準偏差

雄性イヌに本薬 86 mg/kg を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与又は本薬 4.3 mg/kg を 1 日 2 回 7 日間反復静脈内投与したとき、経口投与時の血漿中未変化体は、投与 1 及び 7 日目にそれぞれ 0.88 及び 0.38 時間後（中央値）に $C_{\max}$ （それぞれ 40.8 ± 8.3 及び 346.3 ± 490.5 ng/mL）に達し、 AUC_{0-12h} はそれぞれ 153.8 ± 37.3 及び 440.7 ± 424.0 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 4.52 ± 2.24 及び 5.24 ± 1.32 時間であった。静脈内投与時の血漿中未変化体は、投与 1 及び 7 日目に投与後 5 分の濃度はそれぞれ 692.3 ± 83.2 及び 891.5 ± 199.7 ng/mL、 AUC_{0-12h} はそれぞれ 574.9 ± 248.3 及び 638.6 ± 146.1 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 0.87 ± 0.14 及び 1.04 ± 0.16 時間であり、投与 7 日目の血漿中未変化体濃度は経口投与では投与 1 日目と比較して増加したが、静脈内投与では反復投与による影響は認められなかった（4.2.2.2.6）。

雌雄イヌに本薬 8.6、30 及び 103/69¹⁸⁾ mg/kg を 1 日 1 回 13 週間反復経口投与したとき、血清中未変化体、グルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体の薬物動態パラメータは表 13 のとおりであり、明らかな性差及

¹⁸⁾ 103/69 mg/kg 群では、投与 1～21 日目は本薬 103 mg/kg、投与 22 日目以降は本薬 69 mg/kg が投与された。

び反復投与による顕著な変動は認められなかった。投与 13 週目の血清中未変化体濃度はほぼ用量の増加に伴い増加したが、グルクロン酸抱合体の $C_{\max}$ の増加は用量比を下回った（4.2.2.2.10、4.2.3.2.15）。

表 13 雌雄イヌに本薬 8.6～103/69 mg/kg を 13 週間反復経口投与したときの
血清中未変化体、グルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体の薬物動態パラメータ（4.2.2.2.10、4.2.3.2.15）

測定物質	薬物動態 パラメータ	性別	8.6 mg/kg		30 mg/kg		103/69 mg/kg	
			1 日目	13 週目	1 日目	13 週目	1 日目	13 週目
未変化体	$C_{\max}$ (ng/mL)	雄	13.7 ± 12.6	4.2 ± 1.2	26.9 ± 13.6	37.1 ± 19.1	701 ± 1,192	316 ± 382
		雌	10.1 ± 3.2	4.4 ± 1.3	43.4 ± 11.0	40.5 ± 11.1	245 ± 205	338 ± 534
	AUC_{0-12h} (ng·h/mL)	雄	30.9 ± 16.7	18.9 ± 3.3	64.9 ± 22.9	101 ± 14	846 ± 1,089	491 ± 447
		雌	17.5 ± 3.8	17.1 ± 3.0	86.6 ± 7.2	110 ± 42	513 ± 253	511 ± 469
グルクロン酸 抱合体	$C_{\max}$ (ng/mL)	雄	7,264 ± 1,752	8,134 ± 2,115	20,434 ± 7,092	23,876 ± 4,904	45,805 ± 16,437	49,093 ± 13,477
		雌	5,975 ± 1,180	7,096 ± 1,352	16,904 ± 2,711	23,349 ± 7,301	47,390 ± 11,058	48,206 ± 5,418
	AUC_{0-12h} (ng·h/mL)	雄	28,131 ± 6,963	33,505 ± 4,751	80,994 ± 12,212	101,005 ± 19,593	290,905 ± 69,512	219,273 ± 58,958
		雌	20,197 ± 3,832	25,134 ± 3,286	74,773 ± 13,436	101,132 ± 15,643	314,679 ± 34,887	245,537 ± 30,854
硫酸 抱合体	$C_{\max}$ (ng/mL)	雄	205 ± 103	238 ± 59	854 ± 274	822 ± 285	1,579 ± 650	1,485 ± 711
		雌	253 ± 116	239 ± 32	662 ± 158	591 ± 233	1,454 ± 342	1,392 ± 425
	AUC_{0-12h} (ng·h/mL)	雄	956 ± 414	1,103 ± 216	3,212 ± 660	3,432 ± 505	7,324 ± 1,243	5,733 ± 1,945
		雌	894 ± 284	999 ± 154	3,147 ± 981	3,118 ± 329	7,279 ± 1,527	5,821 ± 873

評価例数 3～6 例 平均値 ± 標準偏差

雌雄イヌに本薬 1.7、3.4 及び 6.9 mg/kg を 1 日 2 回 13 週間反復皮下投与したとき、薬物動態に明らかな性差及び反復投与による顕著な変動は認められず、血清中未変化体及びグルクロン酸抱合体濃度はほぼ用量に伴って増加した。6.9 mg/kg 投与 13 週目の血清中未変化体は、雄及び雌で $C_{\max}$ はそれぞれ 619.6 ± 80.8 及び 625.4 ± 76.1 ng/mL、 AUC_{0-5h} はそれぞれ 1,016 ± 110 及び 892.9 ± 175.2 ng·h/mL、血清中グルクロン酸抱合体は、 $C_{\max}$ はそれぞれ 3,327 ± 615 及び 3,887 ± 779 ng/mL、 AUC_{0-5h} はそれぞれ 12,133 ± 1,993 及び 12,697 ± 2,228 ng·h/mL であった（4.2.3.2.21）。

（2）分布

1) タンパク結合率、メラニン親和性及び血球移行性

マウス、ラット、ウサギ及びイヌの血清に ^{14}C 標識体（本薬）を 43～687 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本薬の血清タンパク結合率は濃度によらずほぼ一定で、それぞれ 16.3～16.7、17.2～18.5、9.2～12.0、15.6～18.9% であった。また、イカのメラニン（0.1%）に ^{14}C 標識体（本薬）を 43～687 ng/mL となるように添加したとき、本薬のメラニン結合率は濃度依存的に減少し、26.7～48.2% であった（4.2.2.3.2）。

雄性イヌに ^{14}C 標識体（本薬）17 mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 1～4 時間における血液/血漿中放射能濃度比は投与後の経過時間によらずほぼ一定で、0.60～0.67 であった（4.2.2.2.7）。

2) 臓器・組織分布

雄性白色ラット及び雄性有色ラットに ^{14}C 標識体（本薬）8.6 mg/kg を単回静脈内投与し、全身オートラジオグラフィーにより放射能分布を検討したとき、白色ラットの臓器・組織中放射能濃度はほとんどの組織で投与後 0.25 時間に最高値を示した。投与後 0.25 時間の放射能濃度は、白色脂肪以外の臓器・組織では血液中濃度（4.92 µg eq/g）より高値を示し、腎臓、包皮腺、涙腺、唾液腺、肝臓、ハーダー腺、下垂体の順に高く、腎臓では血液の約 10 倍であった。放射能濃度は、投与後 8 時間にほとんどの組織で最高値の 5% 以下に減少し、肝臓、腎臓、腸管粘膜及び包皮腺以外の組織では血液（0.26 µg eq/g）と同程度か低値であり、投与後 72 時間にはすべての臓器・組織で定量下限未満となった。有色ラットの臓器・組織中放射能濃度は、有色皮膚では白色皮膚より高く、ぶどう膜中放射能濃度は白色ラットより高かったが、いずれの臓器・組織でも経時的に減少した（4.2.2.3.1）。

3) 胎児移行性

妊娠 17 日目ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 8.6 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与後 24 及び 72 時間の子宮、卵巣、胎盤、羊水及び胎児中放射能濃度はいずれも定量下限未満であった (4.2.2.3.1)。

妊娠ラットに本薬 21、64 及び 129 mg/kg を妊娠 6 日目から 1 日 2 回反復経口投与したとき、妊娠 20 日目の投与後 0.25 及び 4.5 時間における胎児/母動物血漿中濃度比は、未変化体でそれぞれ 0.23~0.60 及び 0.98~1.51、グルクロン酸抱合体でそれぞれ 0.08~0.18 及び 0.30~1.12 であった (参考 4.2.3.5.3.1)。

4) 脳内移行性

雄性ラットに本薬 69 mg/kg を 6 時間毎に 6 回反復経口投与したとき、最終投与後の脳灌流液/腹腔灌流液¹⁹⁾AUC 比は、未変化体で 0.62、グルクロン酸抱合体で 0.18 であった (4.2.2.3.4)。

(3) 代謝

雌雄ラット及び雌雄イヌに本薬を反復経口投与²⁰⁾したとき、血漿又は血清中にはいずれの動物種でも主に未変化体、グルクロン酸抱合体、M1 及び M2 のグルクロン酸抱合体が認められ、イヌでは加えて硫酸抱合体が認められた。その他、M2、4-水酸化-*N*-脱メチル体 (M3)、*N,N*-ジ脱メチル体 (M4)、*N*-オキシド体 (M5)、M7、M8、環状化体 (M9/M10)、並びにこれらの代謝物のグルクロン酸抱合体も検出された。また、雄性マウス、雌雄ラット及び雄性イヌに ^{14}C 標識体 (本薬) を単回経口投与²¹⁾したとき、尿中には主にグルクロン酸抱合体が認められ、硫酸抱合体、並びに M1 及び M2 のグルクロン酸抱合体も検出された。なお、血漿又は血清中の未変化体 ((-)-(1*R*, 2*R*)体) に対するジアステレオマー ((-)-(1*S*, 2*R*)体) とそのエナンチオマー ((+)-(1*R*, 2*S*)体) の合計の割合は最大 1.1%であり、被験物質中のジアステレオマーの割合 (最大 1.3%) と同程度であったことから、本薬は生体内でほとんどキラル変換しないと考えられている (4.2.2.2.10)。

以上の結果から、本薬の推定代謝経路は図 1 のとおりであると考えられている。

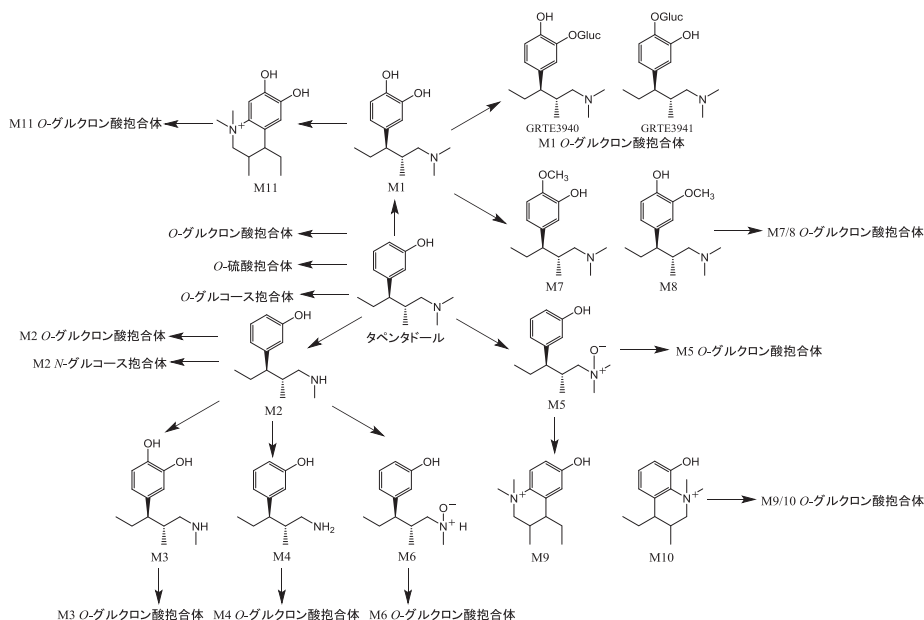


図 1 推定代謝経路

¹⁹⁾ マウス単回投与試験 (4.2.2.2.2) において腹腔灌流液中濃度と血漿中濃度の経時推移の類似性が示唆されたため、血漿中未変化体の代わりに腹腔灌流液中濃度が評価された。

²⁰⁾ 血漿又は血清中の代謝物は、ラットでは本薬 258 mg/kg を 1 日 1 回反復経口投与したときの投与 4 週目の血漿、イヌでは本薬 69 mg/kg を 1 日 1 回反復経口投与したときの投与 52 週目の血清を用いて検討された。

²¹⁾ 尿中代謝物は、マウス及びラットではそれぞれ ^{14}C 標識体 (本薬) 43 及び 129 mg/kg 経口投与後 48 時間までの尿、イヌでは ^{14}C 標識体 (本薬) 17 mg/kg 経口投与後 24 時間までの尿を用いて検討された。

各動物種の肝ミクロソームに本薬を 10 $\mu\text{mol/L}$ となるように添加し、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリッ酸（還元型）（以下、「NADPH」）存在下、37°C で 30 分間インキュベートしたとき、未変化体の減少率はマウス、ラット（雄）、ラット（雌）、イヌ及びサルでそれぞれ 20.4、28.5、14.3、9.6 及び 51.5%であった。また、各動物種の肝ミクロソームに本薬を 10~60 $\mu\text{mol/L}$ となるように添加し、ウリジン二リン酸-グルクロン酸（以下、「UDP-GA」）存在下、37°C で 5~25 分間インキュベートしたとき、グルクロン酸抱合固有クリアランスはマウス、ラット（雄）、ラット（雌）、イヌ（雄）、サル（雄）及びサル（雌）でそれぞれ 0.012、0.024、0.033、0.043、0.013 及び 0.011 mL/min/mg protein であった（4.2.2.4.1）。

雌雄ラットに本薬 64、129 及び 258 mg/kg を 1 日 1 回 4 週間反復経口投与し、肝代謝酵素活性を測定したとき、7-ペントキシレゾルフィン *O*-脱ペンチル化活性の顕著な増加（雄 4.3~32.2 倍、雌 1.4~31.6 倍）、並びに 7-エトキシレゾルフィン *O*-脱エチル化活性（雄 1.8~3.6 倍、雌 1.0~1.9 倍）及び 4-ニトロフェノール水酸化活性（雄 1.2~1.8 倍、雌 1.0~1.3 倍）の用量依存的な増加が認められ、テストステロン 6 β -水酸化活性、ラウリン酸 11-水酸化活性、ラウリン酸 12-水酸化活性及びチロキシングルクロン酸転移活性に対する影響は認められなかった。本薬 258 mg/kg 投与時には肝臓中チトクロム P450（以下、「CYP」）含量の増加（雄 1.4 倍、雌 1.2 倍）が認められた（4.2.2.2.9）。

雌雄ラットに本薬 64 mg/kg を 1 日 1 回 26 週間反復経口投与し、肝代謝酵素活性を測定したとき、雌で 2-アミノフェノールグルクロン酸転移活性の増加（1.8 倍）が認められたが、肝臓中 CYP 含量、7-エトキシマリン *O*-脱エチル化活性及びアミノピリン *N*-脱メチル化活性に対する有意な影響は認められなかった（4.2.3.2.10）。

雌雄イヌに本薬 26 及び 69 mg/kg を 1 日 1 回 52 週間反復経口投与し、肝代謝酵素活性を測定したとき、7-エトキシマリン *O*-脱エチル化活性の増加（雄 1.5 倍、雌 1.5~2.0 倍）、アミノピリン *N*-脱メチル化活性の増加（雄 1.4~1.7 倍、雌 1.6~1.9 倍）、2-アミノフェノールグルクロン酸転移酵素活性の減少（雄 0.6~0.8 倍、雌 0.6~0.7 倍）が認められた。肝臓中 CYP 含量に対する影響は認められなかった（4.2.3.2.16）。

雌雄イヌに本薬 6.4 mg/kg を 1 日 1 回 4 週間反復静脈内投与し、肝代謝酵素活性を測定したとき、肝臓中 CYP 含量、7-エトキシマリン *O*-脱エチル化活性、アミノピリン *N*-脱メチル化活性及び 2-アミノフェノールグルクロン酸転移活性に対する顕著な影響は認められなかった（4.2.3.2.18）。

（4）排泄

雄性マウスに ^{14}C 標識体（本薬）43 mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 48 時間までの尿中及び糞中にそれぞれ投与放射能の 68.4 ± 6.5 及び $6.6 \pm 5.7\%$ が排泄された（4.2.2.5.1）。

雌雄ラットに ^{14}C 標識体（本薬）129 mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 48 時間までの尿中及び糞中に、雄でそれぞれ投与放射能の 58.8 ± 9.1 及び $25.7 \pm 6.8\%$ 、雌でそれぞれ投与放射能の 76.1 ± 5.3 及び $4.9 \pm 1.2\%$ が排泄された（4.2.2.5.2）。

雄性イヌに ^{14}C 標識体（本薬）17 mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 48 時間までの尿中及び糞中にそれぞれ投与放射能の 78.2 ± 6.4 及び $17.5 \pm 2.3\%$ が排泄された（4.2.2.2.7）。

妊娠ラットに本薬 21、64 及び 129 mg/kg を妊娠 6 日目から 1 日 2 回反復経口投与したとき、分娩 7 日目の乳児血漿中濃度²²⁾ は、未変化体はそれぞれ 9.5 ± 8.3 、 13.7 ± 6.4 及び 39.6 ± 34.6 ng/mL、グルクロン

²²⁾ 大部分が投与後 0.5~2 時間に測定された。また、129 mg/kg 群のみ雌の値。

酸抱合体はそれぞれ 505.6 ± 344.9 、 $1,456 \pm 915$ 及び $2,395 \pm 1,069$ ng/mL であり、いずれも用量に依存して増加し、乳汁排泄が示唆された（参考 4.2.3.5.3.1）。

<審査の概略>

(1) メラニン含有組織における安全性について

機構は、本薬はメラニン親和性を有することから、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、*in vitro* において、本薬は 26.7～48.2%のメラニン結合率を示し（4.2.2.3.2）、*in vivo* において、有色ラットでは白色ラットと比較してメラニン含有組織であるぶどう膜及び有色皮膚における放射能濃度が高値を示したが、両組織における放射能濃度は経時的に減少したこと（4.2.2.3.1）から、本薬のメラニン結合は可逆的であることが示唆されたことを説明した。また申請者は、イヌ反復投与毒性試験²³⁾において眼科学的検査、皮膚の剖検及び病理組織学的検査を行ったが、特に問題となる所見は認められなかったことを説明した。

その上で申請者は、国内外臨床試験におけるメラニン含有組織に関連する有害事象²⁴⁾の発現状況は表 14 のとおりであり、人種によらず発現割合は低かったこと、海外製造販売後情報（報告期間: 2008 年 11 月 20 日から 2012 年 5 月 20 日）に基づくメラニン含有組織に関連する有害事象は「網膜障害」に該当する 3 件のみと少数であることから、本剤のメラニン含有組織における安全性について、臨床上問題となる可能性は低いと考えることを説明した。

表 14 国内外臨床試験におけるメラニン含有組織に関連した有害事象の発現状況
(5.3.5.2.1: JPN-C01 試験、5.3.5.1.1: KAJ-C02 試験、5.3.5.1.2: JPN-C03 試験、
外国人非がん性慢性疼痛患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の併合解析、安全性解析対象集団)

	日本人			外国人（有色人種）			外国人（白色人種）		
	本剤群	オキシコドン CR ^{a)} 群	モルヒネ SR ^{b)} 群	プラセボ群	本剤群	オキシコドン CR ^{a)} 群	プラセボ群	本剤群	オキシコドン CR ^{a)} 群
評価例数	239	110	50	201	689	300	1,297	3,433	1,234
基底細胞癌	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.1)	2 (0.2)
硝子体出血	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
硝子体浮遊物	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.1)	0
トンネル状視野	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (0.1)
光視症	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (<0.1)	0
糖尿病網膜症	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	1 (<0.1)	0
網膜出血	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	0
網膜剥離	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)

評価例数（割合 %）

a) オキシコドン塩酸塩徐放性製剤、b) モルヒネ硫酸塩徐放性製剤

機構は、申請者の説明を了承した。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性評価に関して、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（依存性試験）の成績が提出された。特に記載のない限り、薬物の投与量は遊離塩基換算量で示されている。

²³⁾ イヌ反復経口投与毒性試験（参考 4.2.3.2.13、参考 4.2.3.2.14、4.2.3.2.15、4.2.3.2.16）、イヌ反復静脈内投与試験（参考 4.2.3.2.17、4.2.3.2.18）、イヌ反復皮下投与毒性試験（参考 4.2.3.2.19、参考 4.2.3.2.20、4.2.3.2.21）。

²⁴⁾ MedDRA SMQ（狭域）「悪性および詳細不明の皮膚新生物」及び「網膜障害」に該当する有害事象。

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性については、マウス及びラット (4.2.3.1.1)、並びにイヌ (参考 4.2.3.2.14、参考 4.2.3.2.17)²⁵⁾ における経口投与及び静脈内投与試験が実施された。概略の致死量は、経口投与ではマウスで 258 mg/kg、ラットで 386 mg/kg、イヌで 300 mg/kg 超、静脈内投与ではマウスで 34 mg/kg、ラットで 34 mg/kg、イヌで 6.4 mg/kg 超と判断されている。投与後の症状として、主に中枢神経症状が認められ、マウス及びラットでは接触・音に対する感受性亢進、易刺激性、逃避行動亢進、呼吸不整、チアノーゼ、側臥位/腹臥位、振戦、痙攣等が認められ、イヌでは自発運動低下、流涎、側臥位/腹臥位、犬かき様運動、咬瘡、振戦、筋攣縮、痙攣、頻呼吸等が認められた。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性については、ラット (4 及び 26 週間) 及びイヌ (13 及び 52 週間) における経口投与試験、ラット (4 週間) 及びイヌ (4 週間) における静脈内投与試験、イヌ (13 週間) における皮下投与試験が実施された。いずれの動物種においても、主に中枢神経症状 (自発運動低下、痙攣、振戦、流涎等) 及び呼吸不整 (努力性呼吸、浅速呼吸、頻呼吸等) が認められ、加えてラットでは肝臓の所見 (肝細胞肥大、脂肪変性等)、イヌでは QTc 間隔の延長が認められた。無毒性量は、ラット経口投与で 64 mg/kg/日、イヌ経口投与で 9 mg/kg/日と判断されており、ヒトにおける本剤 500 mg/日投与時の C_{max} 及び AUC_{0-12h} ¹³⁾ と比較した安全域は、ラット経口投与でそれぞれ 0.7 及び 0.1 倍、イヌ経口投与でいずれも 0.1 倍未満であった。

1) ラット 4 週間経口投与試験 (4.2.3.2.6、4.2.3.2.7、4.2.3.2.23)

Wistar ラット (雌雄各 10 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、258、365 及び 515 mg/kg/日を 4 週間経口投与したとき、365 mg/kg/日群の雌雄各 1 例及び 515 mg/kg/日群の雌 2 例が死亡した。生存例では一般状態の変化として、258 mg/kg/日以上以上の群で鎮静が認められた。血液学及び血液生化学的検査では、258 mg/kg/日以上以上の群で血清電解質の変化 (カリウム及び塩化物の増加、雌のみでリンの増加)、258 mg/kg/日以上以上の群の雄のみで α_2 グロブリンの減少、365 mg/kg/日以上以上の群の雌で白血球数、リンパ球数、アラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」) 及び血清カルシウムの増加、515 mg/kg/日群の雄でグルコースの増加及び尿素の減少、515 mg/kg 群の雌で β グロブリン、ビリルビン、乳酸脱水素酵素 (以下、「LDH」) 及びクレアチンキナーゼの増加、血清アルブミン (絶対値及び分画) 及びアルブミン/グロブリン比 (以下、「A/G 比」) の減少が認められた。尿検査では、258 mg/kg/日以上以上の群の雄及び 515 mg/kg/日群の雌で尿量の増加、515 mg/kg/日群の雌で尿比重及び尿浸透圧の減少が認められた。以上の結果より、無毒性量は 258 mg/kg/日未満と判断されている。

本試験の toxicokinetics (以下、「TK」) の結果、血漿中未変化体の AUC_{0-24h} 及び C_{max} は投与量の増加に伴って増加し、投与 28 日目の AUC_{0-24h} 及び C_{max} は、雄と比較して雌で高い傾向を示した。

2) ラット 26 週間経口投与試験 (4.2.2.2.10、4.2.3.2.10)

Wistar ラット (雌雄各 20~30 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、64、129、258 及び 386 mg/kg/日を 26 週間経口投与したとき、129 mg/kg/日群の雄 2 例、258 mg/kg/日群の雄 10 例及び雌 10 例が死亡した。また、386 mg/kg/日群では死亡例が雄 16 例及び雌 16 例と高頻度に認められたため、386 mg/kg/日群については 13 週後に全例が屠殺された。生存例では一般状態の変化として、129 mg/kg/日以上以上の群で興奮、異嗜、258 mg/kg/日以上以上の群で努力性呼吸、腹臥位/側臥位/円背位及び一般状態の悪化が認められ、258 mg/kg/

²⁵⁾ イヌにおける本薬の急性毒性は、最も高用量まで投与された反復経口投与及び静脈内投与用量設定試験 (参考 4.2.3.2.14、参考 4.2.3.2.17) の成績に基づき評価された。

日以上の群の雄及び 129 mg/kg/日以上の群の雌で摂餌量減少、258 mg/kg/日以上の群の雄及び 386 mg/kg/日群の雌で体重増加抑制が認められた。血液学及び血液生化学的検査では、129 mg/kg/日以上群の雌で白血球数及びリンパ球数の増加、386 mg/kg/日群の雄及び 129 mg/kg/日以上群の雌でフィブリノーゲンの増加が認められた。尿検査では、129 mg/kg/日以上群で尿量の増加、386 mg/kg/日群の雌で尿比重及び尿浸透圧の増加が認められた。また、129 mg/kg/日以上群にアルカリホスファターゼ及びアルブミンの減少、258 mg/kg/日群に LDH の増加が認められたが、背景データの範囲内であった。病理学的変化として、129 mg/kg/日以上群の雄及び 258 mg/kg/日以上群の雌で肝臓重量の増加及び肝細胞肥大を伴う肝臓腫大、258 mg/kg/日以上群に、肝臓脂肪変性の発生頻度増加が認められた。これらの所見はいずれも 8 週間の休薬により回復性を示した。以上の結果より、無毒性量は 64 mg/kg/日と判断されている。

本試験の TK の結果、血漿中未変化体及びグルクロン酸抱合体の AUC_{0-t} 及び C_{max} は投与量の増加に伴って増加し、雄と比較して雌で未変化体の AUC_{0-t} が高い傾向を示した。

3) ラット 4 週間静脈内投与試験 (4.2.3.2.7、4.2.3.2.11、4.2.3.2.23)

Wistar ラット（雌雄各 10 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、3、6 及び 13 mg/kg/日を 4 週間静脈内投与したとき、13 mg/kg/日群の雄 2 例及び雌 1 例が死亡した。生存例では一般状態の変化として、6 mg/kg/日以上群で恐怖、鎮静、興奮及び円背位、13 mg/kg/日群の雌で振戦、側臥位及び粗毛、摂餌量減少が認められた。血液学及び血液生化学的検査では、3 mg/kg/日以上群の雄で α_2 グロブリンの増加、6 mg/kg/日以上群の雌で α_1 、 α_2 、 β 及び γ グロブリンの増加並びにアルブミン及び A/G 比の減少、13 mg/kg/日群の雄で ALT の増加等が認められた。尿検査では、雌で尿量増加、尿比重及び尿浸透圧の減少が認められた。 α_2 グロブリン、アルブミン及び A/G 比の変化は軽微な変化であり、その他のパラメータに関しては背景データの範囲内であることから、毒性学的意義は低いと判断されている。0 及び 13 mg/kg/日群で実施した病理組織学的検査において、13 mg/kg/日群の雄で胃の赤色巣及び粘膜充血、下顎リンパ節のうっ血発生頻度の増加、13 mg/kg/日群の雌で副腎のうっ血が認められた。以上の結果より、無毒性量は 3 mg/kg/日と判断されている。

本試験の TK の結果、血漿中未変化体の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} は投与量の増加に伴って増加し、性差及び反復投与による蓄積性は認められなかった。

4) イヌ 13 週間経口投与試験 (4.2.3.2.15)

ビーグル犬（雌雄各 4～6 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、9、30 及び 103/69²⁶⁾ mg/kg/日を 13 週間経口投与したとき、103/69 mg/kg/日群の雄 2 例は重度の中樞神経症状（痙攣等）が認められ、死亡又は切迫屠殺された。生存例では一般状態の変化として、30 mg/kg/日以上群で自発運動低下、流涎、側臥位/腹臥位/側腹臥位、嘔吐、異常発声（くんくん鳴く）、粘液便、筋攣縮及び振戦、103/69 mg/kg/日群で不穏、恐怖、無関心、非協調運動、後肢筋力低下、犬かき様運動、痙攣、呼吸不整（浅速呼吸、頻呼吸）が認められた。103/69 mg/kg/日群で摂餌量減少を伴う体重減少が認められた。心電図検査では、103/69 mg/kg/日群の雄及び 30 mg/kg/日以上群の雌で QTc 間隔の延長が認められた。これらの所見はいずれも 4 週間の休薬により回復性を示した。以上の結果より、無毒性量は 9 mg/kg/日と判断されている。

本試験の TK の結果、血清中未変化体の AUC_{0-t} 及び C_{max} は投与量の増加に伴って増加し、性差及び反復投与による蓄積性は認められなかった。

²⁶⁾ イヌ 13 週間経口投与試験 (4.2.3.2.15) の高用量群では、103 mg/kg/日で投与が開始されたが、死亡等の強い毒性が認められたため、22 日目に 69 mg/kg/日に減量された。

5) イヌ 52 週間経口投与試験 (4.2.3.2.16)

ビーグル犬（雌雄各 4～6 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、9、26 及び 69 mg/kg/日を 52 週間経口投与したとき、69 mg/kg/日群の雌 1 例は犬かき様運動又は呼吸深大を伴った痙攣が認められ、回復傾向も認められなかったため切迫屠殺された。生存例では一般状態の変化として、26 mg/kg/日以上群で自発運動低下、側臥位/腹臥位、流涎、嘔吐、異常発声（くんくん鳴く）、粘液便及び振戦、69 mg/kg/日群で恐怖、筋攣縮、非協調運動、努力性呼吸及び摂餌量減少を伴う体重減少が認められた。心電図検査では、69 mg/kg/日群で QTc 間隔の延長が認められた。以上の結果より、無毒性量は 9 mg/kg/日と判断されている。

本試験の TK の結果、血清中未変化体及びグルクロン酸抱合体の AUC_{0-t} 及び C_{max} は投与量の増加に伴って増加し、反復投与による蓄積性は認められなかった。

6) イヌ 4 週間静脈内投与試験 (4.2.3.2.18、4.2.3.2.23)

ビーグル犬（雌雄各 3 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、0.9、2.6 及び 6.4 mg/kg/日を 4 週間静脈内投与したとき、本薬投与に関連した死亡は認められなかった。一般状態の変化として、2.6 mg/kg/日以上群で自発運動低下、側臥位/腹臥位、流涎、鼻汁、嘔吐、排便回数の増加、排尿増加、非協調運動、吐気等、6.4 mg/kg/日群で頻呼吸及び浅速呼吸が認められた。また、6.4 mg/kg/日群の雄及び 2.6 mg/kg/日以上群の雌で摂餌量減少を伴う体重減少が認められた。以上の結果より、無毒性量は 0.9 mg/kg/日と判断されている。

本試験の TK の結果、血清中未変化体の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} は投与量の増加に伴って増加し、性差及び反復投与による蓄積性は認められなかった。

7) イヌ 13 週間皮下投与試験 (4.2.3.2.21)

ビーグル犬（雌雄各 4～6 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、3、7 及び 14 mg/kg/日を 1 日 2 回に分割し 13 週間皮下投与したとき、14 mg/kg/日群の雌 1 例が死亡した。生存例では一般状態の変化として、3 mg/kg/日以上群で自発運動低下、側臥位/腹臥位、流涎、異常発声（くんくん鳴く）、嘔吐、振戦及び投与部位の刺激性（炎症、線維化等）、7 mg/kg/日以上群で摂餌量減少を伴う体重減少が認められた。心電図検査では、7 mg/kg/日以上群の雄及び 14 mg/kg/日群の雌で QTc 間隔の延長が認められた。血液生化学的検査では、14 mg/kg/日群で血清たん白及び血清アルブミンの増加が認められた。尿検査では、7 mg/kg/日以上群に尿たん白の増加、14 mg/kg/日群で尿比重の増加が認められた。これらの所見は、いずれも 4 週間の休薬により回復性を示した。以上の結果より、無毒性量は 3 mg/kg/日未満と判断されている。

本試験の TK の結果、血清中未変化体及びグルクロン酸抱合体の AUC_{0-5h} 及び C_{max} は投与量の増加に伴って増加し、性差及び反復投与による蓄積性は認められなかった。

(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 (4.2.3.3.1.1) 及びほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験 (4.2.3.3.1.2、4.2.3.3.1.3)、*in vivo* 試験としてラット骨髓細胞を用いる染色体異常試験 (4.2.3.3.2.1) 及びラット肝細胞を用いる不定期 DNA 合成 (UDS) 試験 (4.2.3.3.2.2) が実施された。ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験では、代謝活性化系存在下の 859 $\mu\text{g/mL}$ 以上で染色体構造異常を有する細胞数の増加が認められたが、追加試験で再現性は認められなかった。その他の遺伝毒性試験はいずれも陰性であったこと、構造活性相関から本薬及びその代謝物の化学構造に遺伝毒性との関連性は認められなかったことから、本薬に遺伝毒性はないと判断されている。

(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実施され、いずれの試験においても本薬にがん原性は認められなかった。

1) マウスにおける 104 週間がん原性試験 (4.2.3.4.1.1)

ICR マウス（雌雄各 51 例/群）に本薬 0（対照群 2 群）、43、86、172 及び 172/258/172²⁷⁾ mg/kg/日を 104 週間経口投与したとき、172 mg/kg/日以上以上の投与群では、累積死亡率が対照群に比して高値を示した。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ず、本薬はマウスにおいてがん原性を示さないと判断されている。非腫瘍性変化として、本薬投与に関連した所見は認められなかった。

本試験の TK の結果、血漿中未変化体及びグルクロン酸抱合体の AUC_{0-24h} 及び C_{max} は投与量の増加に伴って増加した。グルクロン酸抱合体の AUC_{0-24h} 及び C_{max}、並びに 86 mg/kg 以上の群における未変化体の C_{max} は雌と比較して雄で高い傾向が認められた。反復投与による蓄積性は認められなかった。

2) ラットにおける 104 週間がん原性試験 (4.2.3.4.1.2)

Wistar ラット（雌雄各 50 例/群）に本薬 0（対照群 2 群）、9、43、107 及び 215 mg/kg/日を 104 週間混餌投与したとき、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ず、本薬はラットにおいてがん原性を示さないと判断されている。非腫瘍性変化として、107 mg/kg/日以上以上の群で小葉中心性肝細胞肥大、215 mg/kg/日群で甲状腺の濾胞上皮細胞肥大及び限局性濾胞上皮細胞過形成の発生率の増加が認められたが、これらの所見は肝細胞肥大を伴う肝薬物代謝酵素活性の増加に関連したものと考えられている。

本試験の TK の結果、血漿中未変化体及びグルクロン酸抱合体の AUC_{0-24h} は投与量の増加に伴って増加し、未変化体は 43 mg/kg/日以上以上の群で雄と比較して雌で高い傾向が認められた。反復投与による蓄積性は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性については、ラット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実施され、胚・胎児発生への影響に関する試験において胎児毒性（胎児の死亡数増加等）が認められた。なお、ラットにおいて本薬の胎児移行性及び乳汁移行性（参考 4.2.3.5.3.1）が認められている。

1) ラット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 (4.2.3.5.1.1)

Wistar ラット（雌雄各 22 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、3、5 及び 10 mg/kg/日を雄では交配 28 日前から剖検前日まで、雌では交配 14 日前から妊娠 6 日まで静脈内投与したとき、5 mg/kg/日群の雌 1 例及び 10 mg/kg/日群の雄 2 例が死亡した。親動物では一般状態の変化として、5 mg/kg/日以上以上の群で鎮静及び異嗜等、5 mg/kg/日以上以上の群の雄及び 10 mg/kg/日群の雌に円背位が認められ、5 mg/kg/日以上以上の群で体重増加抑制が認められた。初期胚では 5 mg/kg 以上の群で着床前胚損失率の増加、10 mg/kg 群で着床後胚損失率の増加が認められ、それらに関連して着床数及び生存胚数の減少が認められた。以上の結果より、無毒性量は、親動物の一般毒性について 3 mg/kg/日、生殖能について 10 mg/kg/日、初期胚について 3 mg/kg/日と判断されている。

²⁷⁾ マウス 104 週間がん原性試験 (4.2.3.4.1.1) 最高用量群では、1～14 週に 172 mg/kg/日、15～28 週に 258 mg/kg/日が投与されたが、生存率の減少が認められたため、29～91 週に 172 mg/kg/日に減量され、その後も生存率の減少が認められたことから、92 週に試験が終了された。

2) 胚・胎児発生に関する試験

① ラットにおける静脈内投与試験 (4.2.3.5.2.2)

妊娠 SD ラット (20 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、3、6 及び 13 mg/kg/日を妊娠 6 日から 17 日まで静脈内投与したとき、6 mg/kg/日群の 2 例及び 13 mg/kg/日群の 2 例が死亡した。母動物では一般状態の変化として、3 mg/kg/日以上群で自発運動低下、弛緩状態、6 mg/kg/日以上群で眼球突出、痙攣が認められた。6 mg/kg/日以上群で体重増加抑制、13 mg/kg/日群で摂餌量の減少を伴う体重減少等が認められた。胎児では 13 mg/kg/日群で生存胎児数の減少が認められた。以上の結果より、無毒性量は、母動物について 3 mg/kg/日未満、胎児について 6 mg/kg/日と判断されている。

② ラットにおける皮下投与試験 (4.2.3.5.2.4)

妊娠 SD ラット (20 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、9、17 及び 34 mg/kg/日を妊娠 6 日から 17 日まで 1 日 2 回に分割し皮下投与したとき、母動物では一般状態の変化として、9 mg/kg/日以上群で体重増加抑制、17 mg/kg/日以上群で腹臥位、投与部位の刺激性 (痂皮形成、出血巣等) 等が認められた。胎児では 34 mg/kg/日群で骨化遅延 (尾椎体未骨化、胸骨分節不完全骨化) が認められた。以上の結果より、無毒性量は、母動物について 9 mg/kg/日未満、胎児について 17 mg/kg/日と判断されている。

③ ウサギにおける静脈内投与試験 (4.2.3.5.2.6)

妊娠 Himalayan ウサギ (16 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、1、3 及び 8 mg/kg/日を妊娠 6 日から 20 日まで静脈内投与したとき、8 mg/kg/日群では 1 例が流産のため切迫屠殺された他、全胚吸収及び全胎児死亡が各 1 例に認められた。母動物では一般状態の変化として、8 mg/kg/日群で後弓反張、弛緩状態、振戦、呼吸数増加等が認められた。同群では摂餌量減少も認められた。胎児では 8 mg/kg/日群で着床後胚損失率の増加による生存胎児数の減少が認められた。以上の結果より、無毒性量は、母動物及び胎児について 3 mg/kg/日と判断されている。

④ ウサギにおける皮下投与試験 (4.2.3.5.2.8)

妊娠 Himalayan ウサギ (20～21 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、3、9 及び 21 mg/kg/日を妊娠 6 日から 20 日まで 1 日 2 回に分割し皮下投与したとき、母動物では一般状態の変化として 9 mg/kg/日以上群で腹臥位及び縮腫が認められ、3 mg/kg/日以上群で摂餌量減少を伴う体重増加抑制又は体重減少が認められた。胎児では 9 mg/kg/日以上群で胎児体重及び胎盤重量の減少、帝王切開 24 時間後までの胎児死亡数増加が認められた。以上の結果より、無毒性量は、母動物について 3 mg/kg/日未満、胎児について 3 mg/kg/日と判断されている。

3) 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 (4.2.3.5.3.2)

妊娠 SD ラット (21～24 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、17、43、129 及び 258 mg/kg/日を妊娠 6 日から分娩後 21 日まで 1 日 2 回に分割し経口投与したとき、258 mg/kg/日群の 2 例が死亡又は一般状態悪化のため切迫屠殺され、129 mg/kg/日群の 1 例、258 mg/kg/日群の 2 例は出生児が全て死亡したため屠殺された。母動物では一般状態の変化として、129 mg/kg/日以上群で摂餌量減少を伴う体重減少、258 mg/kg/日群で流産等が認められた。生殖能の変化として 129 mg/kg/日以上群で全出産児死亡が認められた。出生児では 43 mg/kg/日以上群で 4 日生存率の減少、129 mg/kg/日以上群で体重増加抑制、258 mg/kg/日群で低体重及び骨化遅延が認められた。以上の結果より、無毒性量は、母動物について 43 mg/kg/日、出生児について 17 mg/kg/日と判断されている。

(6) その他の毒性試験

その他の毒性試験として、依存性試験が実施され、本薬は身体依存及び精神依存の形成能を有することが示唆されたが、身体依存形成はモルヒネと比較して軽度であった。

1) 依存性試験

① マウス身体依存性試験（参考 4.2.3.7.4.1、参考 4.2.3.7.4.2）

雄 NMRI マウス（12 例/群）に本薬 1.85～39.8 mg/kg 又はモルヒネ 0.163～75.9 mg/kg を 2 日間に計 7 回²⁸⁾ 腹腔内投与し、最終投与後 2 時間にナロキソン（30 mg/kg）を腹腔内投与したとき、本薬群の退薬症候²⁹⁾ はモルヒネ群に比べて軽度であった。

雄 NMRI マウス（12 例/群）に本薬 8.6～40 mg/kg 又はモルヒネ 7.6 mg/kg を 2 日間に計 7 回²⁸⁾ 腹腔内投与し、最終投与後 1、1.5 及び 2 時間にナロキソン（30 mg/kg）を腹腔内投与したとき、本薬群の退薬症候²⁹⁾ はモルヒネ群に比べて軽度であった。

② ラット身体依存性試験（参考 4.2.3.7.4.3）

雄 Wistar ラット（12 例/群）に本薬 3.98～27.1 mg/kg 又はモルヒネ 3.52～24.0 mg/kg（塩酸塩として本薬と同量）を 1 日 3 回、20 日間皮下投与し、21 日目に 1 回皮下投与後、ナロキソン（10 mg/kg）を腹腔内投与して 27 日目まで退薬症候（ナロキソン誘発）を観察した。その後、28～34 日目に本薬又はモルヒネを更に 1 日 3 回、7 日間皮下投与し、35 日目に 1 回皮下投与後休薬し、41 日目まで退薬症候（自然休薬）を観察した。その結果、本薬群ではナロキソン投与により眼瞼下垂、歯關及び wet dog shake、自然休薬により自発運動亢進、体重増加抑制、wet dog shake 等が認められたが、これらの退薬症候はモルヒネ群に比べて軽度又は低頻度であり、モルヒネ群で認められた体重減少及び振戦は本薬群では認められなかった。

③ ラット条件付け場所嗜好性試験（参考 4.2.3.7.4.4）

雄 SD ラット（8～16 例/群）に本薬 0.86～59 mg/kg 又はモルヒネ 0.76～7.6 mg/kg を腹腔内投与した条件付け場所嗜好性試験³⁰⁾ において、モルヒネ群では明らかな場所嗜好性が認められたのに対し、本薬群では 1.85～39.8 mg/kg で場所嗜好性が示唆されたが、用量依存性は認められなかった。

④ ラット薬物弁別試験（参考 4.2.3.7.4.5）

モルヒネ又はアンフェタミンと溶媒を弁別するように訓練された雄 Long-Evans ラット（13 例/群）に本薬 0.86～8.6 mg/kg を腹腔内投与したとき、モルヒネ様の弁別刺激効果が認められたが、アンフェタミン様の弁別刺激効果は認められなかった。

⑤ アカゲザル薬物自己投与試験（参考 4.2.3.7.4.6）

モルヒネ（0.03 mg/kg/回）を自己静脈内投与するように訓練された雄アカゲザル（3 例）に本薬 0.01～0.3 mg/kg/回を自己静脈内投与させたとき、0.03 mg/kg/回以上で継続的な摂取行動が認められた。

²⁸⁾ マウス身体依存性試験（参考 4.2.3.7.4.1、参考 4.2.3.7.4.2）では、最初の 3 回は漸増し、1 日目に 5 回、2 日目に 2 回の合計 7 回投与された。投与量は漸増後の維持量を示す。

²⁹⁾ 退薬症候は、跳躍例数（投与後 10 分間に 10 回以上跳躍した例数）により評価された。

³⁰⁾ ラット条件付け場所嗜好性試験（参考 4.2.3.7.4.4）では、1、3 及び 5 日目に薬物を投与して薬物コンパートメントに、2、4 及び 6 日目に生理食塩液を投与して対照コンパートメントにそれぞれ閉じ込め、7 日目に薬物非投与、8 日目に薬物投与し、それぞれ 15 分間各コンパートメントにおける滞在時間を測定した。

<審査の概略>

(1) 出生児に対する毒性について

機構は、ラットにおいて、母動物の無毒性量で出生児の死亡が認められていることから、出生児死亡の発現機序について、乳汁移行を介した影響を含めて説明するよう、申請者に求めた。

申請者は以下のように説明した。

ラット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（4.2.3.5.3.2）において、出生児の無毒性量（17 mg/kg/日）は母動物の無毒性量（43 mg/kg/日）よりも低く、43 mg/kg/日以上で4日生存率の減少が認められたが、出生児死亡は一部の母動物（同腹児）に偏って発現していた。本薬 17、43、129 及び 258 mg/kg/日群で全児死亡又は多数死亡が認められた母動物（それぞれ 0/21、2/19、2/23 及び 3/22 例）の死亡児数（それぞれ 0、10、13 及び 15 例）を除くと、生後4日までの死亡児数はそれぞれ 3、2、3 及び 11 例であり、129 mg/kg/日以下の群では対照群（死亡児数 2 例）との差は認められなかった。同腹児の全児死亡又は多数死亡の発現頻度（2/23～3/22 例）は予備試験（参考 4.2.3.5.3.1）における対照群（1/11 例）と同程度であり、自然発生的に起こりうる範囲内であると考ええる。

また、母動物に毒性（哺育行動の低下、体重減少、摂餌量減少）が認められる投与量での出生児の死亡（4日生存率の減少）については、フェンタニルでも報告されており（「デュロテップパッチ」承認申請時資料概要ニ-III-4、「フェントステープ」承認申請時添付資料 4.2.3.5.3-2 及び 4.2.3.5.3-3）、オピオイド鎮痛剤に共通して認められる所見と考えられる。本薬で認められた 258 mg/kg/日群の出生児の死亡は、乳汁移行を介した直接曝露による影響に加え、母動物の毒性に起因した二次的な哺育行動の低下が影響した可能性がある。

機構は、申請者の説明を了承した。

(2) 痙攣について

機構は、イヌ反復経口投与毒性試験において、重度の痙攣による死亡又は切迫屠殺が認められ、痙攣及び振戦が臨床曝露量よりも低用量で認められていることから、臨床使用におけるこれらのリスクについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

イヌ反復経口投与毒性試験（4.2.3.2.15、4.2.3.2.16）において本薬 26 又は 30 mg/kg/日以上で痙攣又は振戦が認められたが、痙攣はいずれも投与後1時間以内($t_{\max}$ 付近)に認められ、本薬の急性毒性(4.2.3.1.1、参考 4.2.3.2.14)として認められる所見であることから、臨床曝露量との比較は $C_{\max}$ に基づき評価することが適切と考える。イヌ反復経口投与毒性試験（4.2.3.2.15、4.2.3.2.16）において痙攣及び振戦が認められた曝露量を臨床曝露量¹³⁾ ($C_{\max}$) と比較した安全域はそれぞれ 0.1 倍及び 0.1 倍未満であったが、ラット反復経口投与毒性試験（4.2.3.2.6、4.2.3.2.7、4.2.2.2.10、4.2.3.2.10）において痙攣又は振戦は認められず、また当該試験における臨床曝露量¹³⁾ ($C_{\max}$) と比較した安全域は1倍を上回っている。安全性薬理試験（4.2.1.3.1、4.2.1.3.5）では、ラットにおいて、本薬単回投与により痙攣が誘発され（4.2.1.3.1）、PTZ 誘発痙攣の増強（4.2.1.3.5）が認められた。これらの試験における臨床曝露量¹³⁾ ($C_{\max}$) と比較した安全域は、ラット PTZ 誘発痙攣試験では1を下回ったものの（4.2.1.3.5）、ラットへの本薬単回投与による痙攣誘発作用では1を上回っており（4.2.1.3.1）、その発現用量は鎮痛作用量よりも高用量であった（表8及び表9参照）。本薬の薬理作用である μ オピオイド受容体作動作用又は NA 再取り込み阻害作用を有する類薬（フェンタニルクエン酸塩、トラマドール塩酸塩、アトモキセチン塩酸塩）において、

イヌではラットと比較して低い用量から痙攣が発現する傾向があったこと（「アクレフ口腔粘膜吸収剤」申請資料概要、「トラムセット配合錠」申請資料概要、「ストラテラカプセル」申請資料概要）、マウスで痙攣誘発作用を示さなかった用量のオピオイドがイヌで痙攣誘発作用を示したこと（Löscher W, *Eur J Pharmacol*, 610: 1-11, 2009）等から、イヌでは他の動物種と比較して痙攣に対する感受性が高い可能性があると考ええる。

日本人及び韓国人ががん性疼痛患者を対象とした臨床試験（5.3.5.2.1: JPN-C01 試験、5.3.5.1.1: KAJ-C02 試験、5.3.5.1.2: JPN-C03 試験）において、痙攣に関連する有害事象³¹⁾は認められていない。振戦は KAJ-C02 試験（5.3.5.1.1）の本薬群 1 例で認められたが、軽度であり、因果関係は否定されている。また、外国人非がん性慢性疼痛患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の併合解析（5.3.5.3.3）（プラセボ群 1498 例、本剤群 4,065 例、オキシコドン塩酸塩徐放性製剤（以下、「オキシコドン CR」）群 1472 例）において、痙攣に関連する有害事象はプラセボ群 1 例のみで認められ、振戦はプラセボ群 0.2% (3/1498 例)、本薬群 2.1% (87/4065 例) 及びオキシコドン CR 群 1.7% (25/1472 例) に認められたが、本薬群で認められた振戦はいずれも非重篤であったこと、多くは軽度又は中等度でありオキシコドン CR 群と比較して重症度が高い傾向は認められていないことから、本剤について特段のリスクは示唆されていないと考える。

しかしながら、一般に μ オピオイド受容体作用を有する薬剤は中枢神経系に対する興奮作用により痙攣及び振戦を誘発する可能性があること（Duthie DJ et al, *Br J Anaesth*, 59: 61-77, 1987、高折修二ら監訳、グッドマン・ギルマン薬理書 上 薬物治療の基礎と臨床 第10版, 2003）、また海外製造販売後情報（報告期間: 2008 年 11 月 20 日から 2012 年 5 月 20 日）において、痙攣に関連する有害事象及び振戦は 71 及び 78 件報告され、一定の症例が集積していることから、添付文書において痙攣を重大な副作用として注意喚起することとする。

機構は、申請者の説明を了承するが、痙攣及び振戦のリスクについては、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。

なお、申請者は、ラット 26 週間経口投与試験（4.2.2.2.10、4.2.3.2.10）、イヌ 13 週間経口投与試験（4.2.3.2.15）及びイヌ 52 週間経口投与試験（4.2.3.2.16）で認められた毒性所見のうち、安全域が 1 倍を下回った自発運動の低下（側臥位/腹臥位/側腹臥位を含む）、嘔吐及び粘液便について、臨床試験において当該所見に関連する事象が認められ、臨床使用時に発現するリスクがあると考えられることから、添付文書の重要な基本的注意の項において、眠気及びめまい、並びに胃腸障害の発現について注意喚起する旨説明しており、機構はこれを了承した。機構は、現時点でこの他に毒性試験成績から臨床使用時に特段の注意が必要となる明確なリスクは示唆されていないと考えるが、ヒトにおける安全性については、臨床試験成績を踏まえて判断する必要があると考える。

³¹⁾ MedDRA の以下の PT と定義された。

アルコール性痙攣、てんかん、てんかんにおける原因不明の突然死、てんかんの前兆、てんかん重積状態、てんかん性自動症、てんかん精神病、バルト型ミオクロウスムスでんかん、ミオクロウスムス性てんかん、モリブデン補因子欠損症、ラフォラ・ミオクロウスムスでんかん、レノックス・ガストー症候群、外傷後てんかん、間代性痙攣、既視感、強直性間代性運動、強直性痙攣、局在性痙攣、後天性てんかん性失語症、子癇、自律神経発作、小児痙攣、小発作てんかん、新生児痙攣、精神運動発作、赤色ぼろ線維・ミオクロウスムスでんかん症候群、前頭葉てんかん、側頭葉てんかん、大発作痙攣、脱力発作、単純部分発作、低血糖性痙攣、点頭てんかん、二次性全般化を伴う部分発作、熱性痙攣、発作後状態、発作後頭痛、発作後麻痺、非定型良性部分てんかん、非痙攣性全般てんかん、部分発作、複雑部分発作、夢幻状態、無酸素性発作、薬物離脱性痙攣、良性家族性新生児痙攣、痙攣、痙攣閾値低下、鉤発作

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学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>

評価資料として、TRF錠の含量違いの生物学的同等性（以下、「BE」）に関する試験（5.3.1.2.1: PAI-1062 試験、5.3.1.2.2: PAI-1063 試験）、TRF錠とPR1錠の相対的バイオアベイラビリティ（以下、「BA」）に関する試験（5.3.1.2.9: PAI-1053/HP64 試験）及びTRF錠の食事の影響に関する試験（5.3.3.4.1: PAI-1052/HP51 試験）の成績が提出された。また参考資料として、PR1錠の絶対的BA及び食事の影響に関する試験（参考5.3.1.1.1: HP08 試験）、即放性カプセル剤の絶対的BAに関する試験（参考5.3.1.1.2: HP04 試験）、即放性錠剤と即放性カプセル剤のBEに関する試験（参考5.3.1.2.3: PAI-1016/HP24 試験）、TRF錠とPR2錠のBEに関する試験（参考5.3.1.2.4: PAI-1059/HP82 試験、参考5.3.1.2.5: PAI-1060/HP83 試験、参考5.3.1.2.6: PAI-1057/HP80 試験、参考5.3.1.2.7: PAI-1058/HP81 試験、参考5.3.1.2.8: PAI-1061/HP84 試験）、即放性カプセル剤とPR1錠の相対的BAに関する試験（参考5.3.1.2.10: HP07 試験）、TRF錠とPR2錠の相対的BA及びTRF錠の食事の影響に関する試験（参考5.3.1.2.11: PAI-1055/HP67 試験）、TRF錠のアルコール及び咀嚼の影響に関する試験（参考5.3.3.4.2: PAI-1028/HP44 試験、参考5.3.3.4.3: PAI-1047/HP62 試験）の成績が提出された。血清中及び尿中未変化体濃度は高速液体クロマトグラフィー（定量下限: 血清中 0.25 ng/mL、尿中 0.5 ng/mL）又は液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（以下、「LC-MS/MS」）法（定量下限: 血清中 0.15～0.200 ng/mL、尿中 10 ng/mL）により、血清中及び尿中タペンタドール-*O*-グルクロン酸抱合体（グルクロン酸抱合体）濃度はLC-MS/MS法（定量下限: 血清中 10.0 ng/mL、尿中 500 ng/mL）により測定された。なお、投与量は遊離塩基換算量で示されており、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。なお、第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: JPN-C01 試験）においてはPR1錠、第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: KAJ-C02 試験、5.3.5.1.2: JPN-C03 試験）においてはTRF錠が使用されており、本邦における市販予定製剤は、TRF錠である。

(1) バイオアベイラビリティ

<日本人における検討>

海外在住日本人健康成人（薬物動態解析例数 12 例）を対象に、本剤（TRF錠）100 mg 錠 1 錠又は本剤（PR1錠）100 mg 錠 1 錠を絶食下单回経口投与し、PR1錠に対するTRF錠の相対的BAを交叉比較法により検討したとき、血清中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-last} はTRF錠投与時にそれぞれ 35.6 ± 19.0 ng/mL 及び 425 ± 95 ng·h/mL、PR1錠投与時にそれぞれ 38.2 ± 10.8 ng/mL 及び 472 ± 91 ng·h/mL であり、類似していた（5.3.1.2.9: PAI-1053/HP64 試験）。

<外国人における検討>

外国人健康成人（薬物動態解析例数 18 例）を対象に、本薬 34 mg を単回静脈内投与、本剤（PR1錠）21.5 又は 86 mg を絶食下单回経口投与、若しくは本剤（PR1錠）86 mg を食後（高脂肪高カロリー食）単回経口投与し、経口投与時の絶対的BAを交叉比較法により検討したとき、血清中未変化体の $AUC_{0-\infty}$ から算出した本剤（PR1錠）の絶食下及び食後経口投与時の絶対的BAは、それぞれ 31.6～31.7 及び 37.7%であった（参考5.3.1.1.1: HP08 試験）。

外国人健康成人（薬物動態解析例数 16 例）を対象に本薬即放性カプセル剤 21.5 又は 86 mg、若しくは本剤（PR1錠）86 又は 172 mg を絶食下单回経口投与し、即放性カプセル剤とPR1錠の薬物動態を交叉比較法により検討したとき、いずれの製剤においても血清中未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は投与量の増

加に伴って増加し、即放性カプセル剤と比較して PR1 錠では血清中未変化体の $C_{\max}$ は低値を示したが、 $AUC_{0-\infty}$ は同程度であった（参考 5.3.1.2.10: HP07 試験）。

(2) 食事の影響

<日本人における検討>

海外在住日本人健康成人（薬物動態解析例数 12 例）を対象に、本剤（TRF 錠）100 mg を絶食下又は食後（標準食³²⁾）単回経口投与し、TRF 錠の薬物動態に及ぼす食事の影響を交叉比較法により検討したとき、絶食下投与時に対する食後投与時の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\text{last}}$ の幾何平均値の比（%）とその 90%信頼区間は 154.52 [136.79, 174.53] 及び 112.39 [105.26, 120.01]、 $t_{\max}$ （中央値）はいずれも 5.0 時間であり、食事の影響により $C_{\max}$ は上昇した（5.3.3.4.1: PAI-1052 試験）。

<外国人における検討>

外国人健康成人（薬物動態解析例数 50 例）を対象に、本剤（TRF 錠）250 mg 錠 1 錠を絶食下又は食後（高脂肪高カロリー食）単回経口投与、若しくは本剤（PR2 錠）250 mg 錠 1 錠を食後単回経口投与し、TRF 錠の薬物動態に及ぼす食事の影響及び TRF 錠と PR2 錠の相対的 BA を交叉比較法により検討した。TRF 錠の絶食下投与時に対する食後投与時の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\text{last}}$ の幾何平均値の比（%）とその 90%信頼区間は 116.76 [109.91, 124.04] 及び 105.81 [99.73, 112.27]、 $t_{\max}$ （中央値）はそれぞれ 5.00 及び 6.00 時間であり、明らかな食事の影響は認められなかった。また、TRF 錠及び PR2 錠を食後投与したときの血清中未変化体の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\text{last}}$ は類似していた（参考 5.3.1.2.11: PAI-1055 試験）。

(3) 生物学的同等性

<日本人における検討>

海外在住日本人健康成人（薬物動態解析例数 29 例）を対象に、本剤（TRF 錠）25 mg 錠 2 錠又は 50 mg 錠 1 錠を絶食下单回経口投与し、含量違い製剤間の BE を交叉比較法により検討した。25 mg 錠 2 錠に対する 50 mg 錠 1 錠の血清中未変化体の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\text{last}}$ の幾何平均値の比（%）とその 90%信頼区間は、それぞれ 91.70 [84.87, 99.07] 及び 104.05 [99.86, 108.42] であり、いずれも 90%信頼区間が 80～125 の範囲内であることから、本剤（TRF 錠）25 mg 錠と 50 mg 錠は生物学的に同等と判断されている（5.3.1.2.1: PAI-1062 試験）。

海外在住日本人健康成人（薬物動態解析例数 28 例）を対象に、本剤（TRF 錠）50 mg 錠 2 錠又は 100 mg 錠 1 錠を絶食下单回経口投与し、含量違い製剤間の BE を交叉比較法により検討した。50 mg 錠 2 錠に対する 100 mg 錠 1 錠の血清中未変化体の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\text{last}}$ の幾何平均値の比（%）とその 90%信頼区間は、それぞれ 86.79 [77.66, 96.99] 及び 96.84 [90.69, 103.42] であり、 $C_{\max}$ の 90%信頼区間は 80～125 の範囲外であったが、 $C_{\max}$ の違いはわずかであり、臨床的に大きな影響を及ぼすものではないと考えられている。なお、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 18 年 11 月 24 日薬食審査発第 1124004 号 別紙 2）³³⁾ に準拠して実施した *in vitro* 溶出試験において、25 mg 錠、50 mg 錠及び 100 mg 錠（TRF 錠）の溶出挙動は同様であることが確認されている（図 2 では薄めた McIlvaine 緩衝液 pH7.5（パドル法、100 rpm）における溶出挙動を示す）（5.3.1.2.2: PAI-1063 試験）。

³²⁾ 総カロリー：約 700～800 kcal、総カロリーに占める割合：脂質 20～30%、タンパク質 20%未満、炭水化物 50～70%

³³⁾ 当該 *in vitro* 溶出試験実施時点の最新のガイドライン。

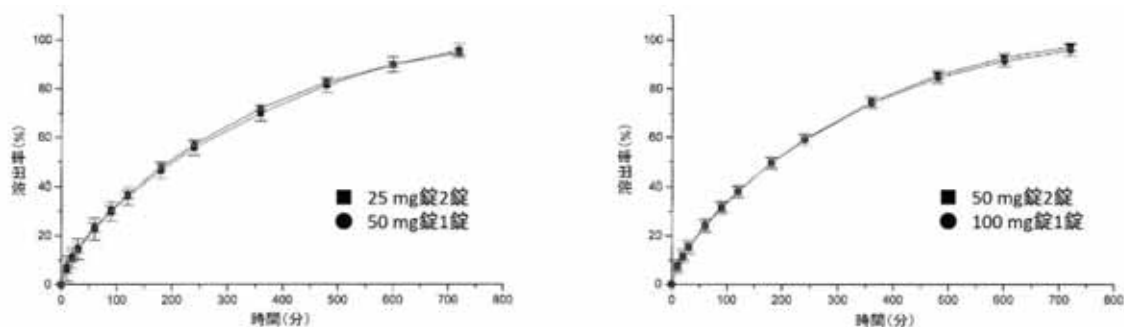


図2 本剤 25 mg 錠、50 mg 錠及び 100 mg 錠（TRF 錠）の溶出挙動
（薄めた McIlvaine 緩衝液 pH7.5、パドル法、100 rpm）

<外国人における検討>

外国人健康成人を対象に、交叉比較試験として本剤 TRF 錠又は PR2 錠 1 錠を絶食下单回経口投与し、TRF 錠と PR2 錠の BE を検討した結果は表 15 のとおりであった。100、150、200 及び 250 mg³⁴⁾ 錠について、血清中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均値の比の 90%信頼区間が 80～125 の範囲内であったことから、両製剤は生物学的に同等と判断された。50 mg 錠では C_{max} の幾何平均値の比の 90%信頼区間が 80～125 の範囲外であり、両製剤は生物学的に同等と判断されなかった（参考 5.3.1.2.4: PAI-1059/HP82 試験、参考 5.3.1.2.5: PAI-1060/HP83 試験、参考 5.3.1.2.6: PAI-1057/HP80 試験、参考 5.3.1.2.7: PAI-1058/HP81 試験、参考 5.3.1.2.8: PAI-1061/HP84 試験）。

表 15 外国人健康成人に本剤 TRF 錠又は PR2 錠を投与したとき C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均値の比
（参考 5.3.1.2.4: PAI-1059/HP82 試験、参考 5.3.1.2.5: PAI-1060/HP83 試験、参考 5.3.1.2.6: PAI-1057/HP80 試験、
参考 5.3.1.2.7: PAI-1058/HP81 試験、参考 5.3.1.2.8: PAI-1061/HP84 試験）

	50 mg 錠	100 mg 錠	150 mg 錠	200 mg 錠	250 mg 錠
評価例数	60	62	60	53	50
C_{max} (ng/mL)	129.26 [123.46, 135.34]	117.78 [112.35, 123.47]	103.53 [98.27, 109.06]	102.13 [96.35, 108.25]	102.87 [96.39, 109.79]
AUC_{0-last} (ng·h/mL)	110.04 [105.66, 114.60]	101.71 [97.71, 105.87]	99.70 [96.81, 102.68]	103.74 [100.60, 106.99]	104.11 [100.46, 107.89]

幾何平均値の比（TRF/PR2）（%） [90%信頼区間]

(4) その他

外国人健康成人（薬物動態解析例数 39 例: 100 mg 群 19 例、250 mg 群 20 例）を対象に、本剤（TRF 錠）100 mg 錠又は 250 mg 錠を水又は 40%アルコールとともに絶食下单回経口投与し、アルコールによる服用が本剤の薬物動態に及ぼす影響を交叉比較法により検討した。水により服用したときに対する 40%アルコールによる服用時の C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均値の比（%）とその 90%信頼区間は、100 mg 群ではそれぞれ 148.25 [127.53, 172.34] 及び 117.43 [104.17, 132.37]、250 mg 群ではそれぞれ 128.20 [115.87, 141.84] 及び 116.01 [105.31, 127.80] %であり、40%アルコールによる服用時に C_{max} は明らかに上昇し、 AUC_{0-last} に対する影響は大きくなかったものの、一部の被験者では上昇が認められた（参考 5.3.3.4.2: PAI-1028 試験）。

外国人健康成人（薬物動態解析例数 23 例）を対象に、本薬即放性錠剤 100 mg 錠 1 錠を絶食下で咀嚼せずに嚥下又は本剤（TRF 錠）100 mg 錠 1 錠を絶食下で咀嚼後に嚥下して単回経口投与し、本剤（TRF

³⁴⁾ 250 mg 錠において、評価可能であった 51 例のうち、1 例では TRF 錠投与時の血清中未変化体濃度は該当する投与群の平均値及び中央値と類似していたものの、PR2 錠投与時の血清中未変化体濃度が最大 232 倍低値を示し、当該被験者を除外した結果に基づき PR2 錠と TRF 錠の生物学的同等性が検討された。当該被験者を含む 51 例の薬物動態データに基づく解析では、 C_{max} 及び AUC_{0-4} の幾何平均値の比 [90%信頼区間] はそれぞれ 114.67 [94.22, 139.56] 及び 116.41 [95.87, 141.35] であった。

錠) の薬物動態に及ぼす咀嚼の影響を交叉比較法により検討した。即放性錠剤を咀嚼せずに服用したときと比較して、TRF 錠を咀嚼して服用したときの血清中未変化体の C_{max} は低値を示し、徐放性製剤としての特性を有すると考えられたが、一部の被験者ではそれぞれの服用時の濃度推移は類似しており、咀嚼しないとき (5.3.1.2.2: PAI-1063 試験、参考 5.3.1.2.5: PAI-1060/HP83 試験、5.3.1.2.9: PAI-1053/HP64 試験、5.3.3.4.1: PAI-1052/HP51 試験、参考 5.3.3.4.2: PAI-1028/HP44 試験) と比較して血清中未変化体の C_{max} は高値を示し、 t_{max} は短縮した (参考 5.3.3.4.3: PAI-1047 試験)。

<審査の概略>

(1) 食事の影響について

機構は、本剤の薬物動態に対する食事の影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

外国人健康成人を対象に食事の影響を検討した試験 (参考 5.3.1.2.11: PAI-1055/HP67 試験) において、本剤の薬物動態に及ぼす食事 (高脂肪食) の影響は認められなかった。日本人健康成人を対象に食事の影響を検討した試験 (5.3.3.4.1: PAI-1052/HP51 試験) において、食後投与 (標準食) により血清中未変化体の AUC に対する大きな影響は認められなかったものの、 C_{max} が上昇した。日本人と外国人における本剤の薬物動態は大きく異ならず、食事の影響に民族差があるとは考えにくい。また、食事により変動する可能性があると考えられる胃内 pH の上昇、脂質への溶解、消化管運動、胃内容排出速度が本剤の薬物動態に与える影響を考察した結果は以下のとおりであり、用いられた製剤 (100 mg 錠及び 250 mg 錠) の大きさ及び形状が異なっていた³⁵⁾ ことが影響を与えた可能性も否定できないものの、2 試験において C_{max} に対する食事の影響が異なった理由を明らかにすることはできなかった。

- *In vitro* 溶出試験において、溶出液の pH を変化させたとき (0.1 mol/L 塩酸、酢酸緩衝液 pH4.5、リン酸緩衝液 pH6.8、水) の溶出プロファイルに大きな差異がなかったことから、胃内 pH の上昇の程度の差異が本剤からの薬物の放出に与える影響は小さいと考える。
- 脂溶性が高い薬物では食物中の脂質等が溶解性に影響し吸収が増大する可能性がある。本薬の 1-オクタノール/水分配係数 ($\log P$) は 2.89 と比較的高いものの、PAI-1055/HP67 試験 (参考 5.3.1.2.11) における AUC_{0-last} の増加の程度は PAI-1052/HP51 試験 (5.3.3.4.1) と比較して大きくないことから、脂質量の違いが本剤の薬物動態に与える影響は小さいと考える。
- *In vitro* 溶出試験において、パドルの回転数を 50~200 rpm の範囲で変動させたとき、回転数の増加に伴い溶出プロファイルの曲率が増加したが、その差異は大きくなかったことから、消化管運動の差異が本剤からの薬物の放出に与える影響は小さいと考える。
- PAI-1052/HP51 試験 (5.3.3.4.1) 及び PAI-1055/HP67 試験 (参考 5.3.1.2.11) における血清中未変化体の t_{max} は 5.0 時間及び 5.00~6.00 時間と同程度であったことから、胃内容排出速度の変化が本剤からの薬物の放出に与える影響は小さいと考える。

本剤の薬物動態に対する食事の影響が臨床的に問題となる可能性がないか、臨床試験結果に基づき以下のように考察した。日本人及び韓国人ががん性疼痛患者を対象とした第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: KAJ-C02 試験、5.3.5.1.2: JPN-C03 試験) では、食事と治験薬投与のタイミング (「食後 2 時間以内」又は「それ以外」) について投与ごとに情報を収集した。試験期間全体を通じて治験薬投与のタイミングが同一であった被験者は少数であったことから、各試験の本剤群について、全投与回数に対する「食後 2 時間以内」

³⁵⁾ 本邦における申請製剤である 25 mg 錠、50 mg 錠及び 100 mg 錠の大きさ及び形状は同一である。

の投与が 80%以上の被験者を食後群、20%以下の被験者を食前群として、食後群と食前群の安全性及び有効性の結果を比較した。食前群の被験者が少なく（KAJ-C02 試験: 17/128 例、JPN-C03 試験: 7/41 例（安全性解析対象集団））、食後群と食前群で有効性の結果を比較することは困難であったが、安全性については、食後群と食前群で明らかな違いは認められなかった。また、食前群において一時的に食後投与とした患者も認められたが、当該患者において食後投与とした際に特段問題となる有害事象の発現は認められていない。

以上より、実施された臨床試験において本剤の薬物動態は食事の影響を受けることが示唆されているが、その影響の程度は大きくなく、臨床的に問題となる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

PAI-1052/HP51 試験において食後投与では血清中未変化体濃度の C_{max} が増加しているものの、AUC に大きな差は認められなかった。第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: KAJ-C02 試験、5.3.5.1.2: JPN-C03 試験）は被験者ごとに食事と治験薬投与のタイミングを規定せずに実施されたが、上記の申請者の検討から本剤の安全性及び有効性に食事の時点の違いによる特段の傾向は認められていない。以上を踏まえると、本剤の用法・用量において食事の時点を規定することは必要ではないと考える。なお、本剤の安全性及び有効性に対す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、海外在住日本人及び韓国人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験（5.3.3.1.1: PAI-1064 試験）、海外在住日本人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験（5.3.3.1.2: PAI-1026 試験）、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: JPN-C01 試験）及び外国人健康成人を対象とした QT/QTc 評価試験（5.3.4.1.1: PAI-1018/HP25 試験、5.3.4.1.2: HP10 試験）の成績が提出された。また参考資料として、外国人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験（参考 5.3.3.1.3: HP05 試験、参考 5.3.3.1.4: HP03 試験、参考 5.3.3.1.5: PAI-1036/HP38 試験、参考 5.3.3.1.6: PAI-1005/HP13 試験）、肝機能障害の影響に関する試験（参考 5.3.3.3.1: PAI-1002/HP16 試験）、腎機能障害の影響に関する試験（参考 5.3.3.3.2: PAI-1006/HP15 試験）、年齢の影響に関する試験（参考 5.3.3.3.3: PAI-1019/HP30 試験）、薬物相互作用に関する試験（参考 5.3.3.4.4: PAI-1008/HP19 試験、参考 5.3.3.4.5: PAI-1009/HP20 試験、参考 5.3.3.4.6: PAI-1010/HP21 試験、参考 5.3.3.4.7: PAI-1011/HP22 試験、参考 5.3.3.4.8: PAI-1013/HP23 試験）、消化管通過時間等に関する試験（参考 5.3.4.1.3: HP09 試験）及び依存性に関する試験（参考 5.3.4.1.4: PAI-1007: HP14 試験）の成績が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験（4.2.2.2.1、4.2.2.3.2、4.2.2.3.3、4.2.2.2.10、4.2.2.4.1、4.2.2.4.2、4.2.2.4.3、4.2.2.4.4、4.2.2.6.1）の成績、日本人及び韓国人の健康成人及びがん性疼痛患者の母集団薬物動態（以下、「PPK」）解析に関する資料（5.3.3.5.1）が提出された。なお、投与量は遊離塩基換算量で示されており、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

ヒト結腸癌由来細胞（Caco-2 細胞）単層膜を用いて本薬（8.6 µg/mL）の膜透過性を検討したとき、頂端膜側から基底膜側への透過係数は 7.4×10^{-6} cm/s であった。また、ヒト回盲腺癌由来細胞（HCT-8 細胞: 高い P-糖タンパク質（P-gp）活性を示す（Hunter J et al, *Br J Cancer*, 64: 437-444, 1991））単層膜を用

いて本薬（85.9 $\mu\text{g/mL}$ ）の P-gp 阻害作用を検討したとき、本薬は P-gp 基質であるローダミン 123（5 $\mu\text{g/mL}$ ）の頂端膜側から基底膜側及び基底膜側から頂端膜側への透過係数に影響を与えなかった（4.2.2.2.1）。

ヒト血漿に ^{14}C 標識体（本薬）43～687 ng/mL を添加したとき、未変化体の血漿タンパク結合率は 19.3～20.7%であった（4.2.2.3.2）。

ヒト全血に本薬 80 ng/mL を添加したとき、未変化体の全血/血漿中濃度比は 1.23 であった（4.2.2.3.3）。

ヒト肝ミクロソームに NADPH 生成系存在下で本薬（10 $\mu\text{mol/L}$ （2,200 ng/mL ））を添加したとき、未変化体の減少率は 0.6%であり、第 I 相代謝物として M11 及び M2 が認められた。また、8 種のヒト遺伝子組換え CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4）を用いて本薬（50 $\mu\text{mol/L}$ （11,000 ng/mL ））の M1 及び M2 への代謝を検討したとき、M1 の生成には主に CYP2D6、CYP2B6 及び CYP2C19、M2 の生成には主に CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2C8 の関与が示唆された（4.2.2.4.1）。

ヒト肝ミクロソームに UDP-GA 存在下で本薬（10～60 $\mu\text{mol/L}$ （2,200～13,000 ng/mL ））を添加したとき、グルクロン酸抱合固有クリアランスは 0.002 mL/min/mg protein であった。また、7 種のヒト遺伝子組換え UGT 分子種（UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9、UGT2B7、UGT2B15）を用いて本薬（20 $\mu\text{mol/L}$ （4,400 ng/mL ））のグルクロン酸抱合体への代謝を検討したとき、未変化体のグルクロン酸抱合には主に UGT1A9、UGT2B7 及び UGT1A6 が関与することが示唆された（4.2.2.4.1）。

ヒト肝細胞に本薬（0.7～100 $\mu\text{mol/L}$ （臨床曝露量¹³⁾の 0.43～61 倍））を添加し、CYP1A2、CYP2C9 及び CYP3A4 に対する誘導能を検討したとき、100 $\mu\text{mol/L}$ では CYP1A2 及び CYP3A4 の軽度～中等度の誘導が示唆されたが、臨床曝露量と比較して高濃度であり、臨床使用時に本薬が CYP 分子種を誘導する可能性は低いと判断されている（4.2.2.4.2）。

ヒト肝ミクロソームに本薬（0.154～616 $\mu\text{mol/L}$ （CYP2D6 のみ 0.025～100 $\mu\text{mol/L}$ ））を添加し、7 種の CYP 分子種（CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2E1、CYP3A4 及び CYP2D6）に対する阻害作用を検討したとき、616 $\mu\text{mol/L}$ までの濃度で CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2E1 及び CYP3A4 の阻害は認められなかった。CYP2D6 活性は 100 $\mu\text{mol/L}$ で溶媒対照と比較して 85.2%に低下したが、添加した本薬濃度は臨床曝露量¹³⁾と比較して高濃度であり、臨床使用時に本薬が CYP 分子種を阻害する可能性は低いと判断されている（4.2.2.4.3）。

ヒト肝ミクロソームに本薬を添加したとき、500 $\mu\text{mol/L}$ までの濃度で CYP2C8 の阻害は認められなかったが、CYP2B6 活性については 250 及び 500 $\mu\text{mol/L}$ で溶媒対照と比較してそれぞれ 78.8 ± 6.7 及び $63.4 \pm 6.4\%$ に低下し、 IC_{50} は 195.0 $\mu\text{mol/L}$ （42,900 ng/mL ）と推定されている（4.2.2.4.4）。

ヒト肝ミクロソームに本薬を添加したとき、未変化体のグルクロン酸抱合に関する K_m 値は 500 $\mu\text{mol/L}$ （110,000 ng/mL ）を超えることが示唆された。また、種々の薬剤³⁶⁾の存在下でヒト肝ミクロソームに本薬（100 $\mu\text{mol/L}$ ）を添加したとき、プロベネシド、メクロフェナム酸及びナプロキセンについては、各薬剤の臨床用量での C_{max} （Rajaonarison JF et al, *Drug Metab Disp*, 20:578-584, 1992、Vietri M et al, *Eur J Clin Pharmacol*, 56:81-87, 2000）における未変化体のグルクロン酸抱合に対する阻害率が 25%以上と推定された。メクロフェナム酸及びナプロキセンについては血漿タンパク結合率が高い（約 99%）（USPI,

³⁶⁾ アミトリプチリン、ノルトリプチリン、イミプラミン、デシプラミン、コデイン、モルヒネ、ナプロキセン、ジクロフェナク、ケトロラク、フェノプロフェン、ケトプロフェン、イブプロフェン、ニフルム酸、メクロフェナム酸、サリチル酸、バルプロ酸、アセトアミノフェン、インドメタシン、リドカイン、ペラパミル、クロラムフェニコール、ケトコナゾール、ミコナゾール、ジドブジン、プロベネシド

Meclofenamate sodium capsule [Mylan Pharmaceuticals Inc.]³⁷⁾、医薬品インタビューフォーム「ナイキサン錠 100 mg」2013年1月改訂（第11版））ことを踏まえると、臨床的に意義のある相互作用が生じる可能性は低いと考えられている。一方、アセトアミノフェン（100～2,000 $\mu\text{mol/L}$ ）により濃度依存的な本薬のグルクロン酸抱合速度の上昇が認められ、最大28.8%上昇した（4.2.2.6.1）。

(2) 健康成人における検討

海外在住日本人及び韓国人健康成人（日本人 24 例、韓国人 28 例）を対象に、本剤（TRF 錠）25、50、100 又は 200 mg（100 mg 錠 2 錠）を交叉比較法により絶食下单回経口投与したとき、血清中未変化体の薬物動態パラメータは表 16 のとおりであり、日本人と韓国人で大きな違いは認められず、 C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ は用量の増加に伴って増加した（5.3.3.1.1: PAI-1064 試験）。

表 16 日本人及び韓国人健康成人に本剤（TRF 錠）を絶食下单回投与したときの血清中未変化体の薬物動態パラメータ（5.3.3.1.1: PAI-1064 試験）

投与量 (mg)	民族	評価例数	t_{max} (h) ^{a)}	C_{max} (ng/mL)	$\text{AUC}_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
25	日本人	23	5.00 (2.00, 12.00)	6.61 ± 1.67	$100 \pm 26.6^{\text{b)}$	$6.1 \pm 1.7^{\text{b)}$
	韓国人	25	6.00 (3.00, 12.00)	6.39 ± 1.51	$118 \pm 35.8^{\text{c)}$	$6.7 \pm 1.9^{\text{c)}$
50	日本人	23	5.00 (4.00, 8.00)	16.0 ± 3.59	218 ± 44.6	5.2 ± 1.0
	韓国人	24	6.00 (3.00, 12.00)	13.6 ± 3.77	$226 \pm 53.3^{\text{d)}$	$5.5 \pm 0.8^{\text{d)}$
100	日本人	22	5.00 (2.00, 12.00)	32.4 ± 7.95	428 ± 84.4	5.0 ± 1.1
	韓国人	26	5.00 (2.00, 8.00)	31.4 ± 7.68	446 ± 105	4.9 ± 0.8
200	日本人	21	5.00 (2.00, 6.00)	72.0 ± 22.3	877 ± 213	4.7 ± 0.7
	韓国人	26	5.00 (4.00, 8.00)	60.6 ± 15.4	839 ± 206	4.7 ± 0.7

平均値 $\pm$ 標準偏差

a) 中央値（最小値、最大値）、b) 18 例、c) 15 例、d) 22 例

海外在住日本人健康成人（薬物動態解析例数 12 例）を対象に、本剤（PR1 錠）25、50、100 又は 200 mg を低用量から漸増して絶食下单回経口投与したとき、未変化体及びグルクロン酸抱合体の血清中薬物動態パラメータ及び尿中排泄率は表 17 のとおりであり、血清中未変化体及びグルクロン酸抱合体濃度は用量の増加に伴って増加した。未変化体の尿中への排泄はわずかであった（5.3.3.1.2: PAI-1026 試験）。

表 17 日本人健康成人に本剤（PR1 錠）を絶食下单回投与したときの未変化体及びグルクロン酸抱合体の血清中薬物動態パラメータ及び尿中排泄率（5.3.3.1.2: PAI-1026 試験）

投与量 (mg)	評価例数	t_{max} (h) ^{a)}	C_{max} (ng/mL)	$\text{AUC}_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	48 時間までの尿中排泄率 (%)
未変化体						
25	9	5.00 (1.50, 9.00)	7.84 ± 1.94	106 ± 30.3	7.5 ± 2.9	3.45 ± 1.43
50	8	3.50 (2.00, 6.00)	17.4 ± 2.16	220 ± 41.1	5.2 ± 1.1	3.75 ± 1.66
100	8	3.00 (1.50, 6.00)	46.9 ± 9.70	490 ± 69.0	4.5 ± 0.8	4.93 ± 1.92
200	7	3.00 (3.00, 9.00)	76.9 ± 30.1	870 ± 210	4.1 ± 0.3	3.36 ± 1.28
グルクロン酸抱合体						
25	9	3.00 (2.00, 5.00)	273 ± 75.7	$3,129 \pm 975$	7.9 ± 3.9	31.6 ± 7.51
50	8	3.00 (2.00, 5.00)	613 ± 151	$6,681 \pm 1,133$	6.2 ± 1.6	32.9 ± 6.91
100	8	4.50 (4.00, 5.00)	$1,440 \pm 294$	$14,802 \pm 2,754$	4.3 ± 1.0	37.5 ± 7.30
200	7	4.00 (3.00, 5.00)	$3,013 \pm 838$	$30,717 \pm 7,261$	3.9 ± 0.3	37.7 ± 11.4

平均値 $\pm$ 標準偏差

a) 中央値（最小値、最大値）

外国人健康成人（4 例）を対象に、 ^{14}C 標識体（本薬）の即放性カプセル剤 86 mg を絶食下单回経口投与したとき、尿中及び糞中にそれぞれ投与した放射能の 98.6 ± 0.3 及び $1.2 \pm 0.6\%$ が排泄され、投与後 24 時間以内に約 95% が排泄された。また、尿中には投与した放射能の $3.2 \pm 1.7\%$ が未変化体、 $68.0 \pm 3.3\%$ が抱合体（グルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体）として排泄された（参考 5.3.3.1.3: HP5503/05 試験）。

³⁷⁾ <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=96f19af4-de8f-4fd7-90d8-55fe6ebdd81d>

外国人健康成人（18 例）を対象に、本剤（TRF 錠）250 mg を食後（標準食）単回経口投与し、単回投与 3 日後から 12 時間ごとに 5 回反復経口投与³⁸⁾ したとき、血清中未変化体及びグルクロン酸抱合体の単回及び反復投与後の薬物動態パラメータは表 18 のとおりであった。反復投与時の薬物動態は単回投与時から予測される程度であり、3 回目投与後に定常状態に達した（参考 5.3.3.1.5: PAI-1036/HP38 試験）。

表 18 外国人健康成人に本剤 TRF 錠 250 mg を食後単回及び反復経口投与したときの
血清中未変化体及びグルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータ（参考 5.3.3.1.5: PAI-1036/HP38 試験）

	評価 例数	未変化体				グルクロン酸抱合体			
		t _{max} (h) a)	C _{max} (ng/mL)	AUC ^{b)} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	t _{max} (h) a)	C _{max} (ng/mL)	AUC ^{b)} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
単回投与	15	5.00 (2.00, 12.00)	88.0 ± 27.8	1,070 ± 303	4.4 ± 0.8	5.00 (2.02, 12.00)	3,669 ± 963	42,835 ± 9239	4.1 ± 0.9
反復投与 5 回目	17	5.00 (2.00, 10.02)	132 ± 35.1	1,144 ± 339 ^{c)}	5.2 ± 1.0 ^{c)}	5.00 (4.00, 10.02)	5,714 ± 985	48,246 ± 9061 ^{c)}	4.9 ± 0.9 ^{c)}

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値（最小値, 最大値）、b) 単回投与: AUC_{0-∞}、反復投与 5 回目: AUC_τ、c) 16 例

外国人健康成人（10 例）に本剤（PR1 錠）172 mg を 12 時間ごとに 5 回反復経口投与したとき³⁹⁾、血清中には未変化体及びグルクロン酸抱合体に加え、硫酸抱合体、M2、M5、M7、M8、M9/10、並びに M1～M5、M7、M8 のグルクロン酸抱合体が認められた。薬理活性が認められている M2、M7 及び M8（「3. 非臨床に関する資料（i）薬理試験成績の概要＜提出された資料の概略＞ 5）代謝物の結合親和性及び鎮痛作用」の項参照）の未変化体に対する AUC_{0-12h} の割合は 1.4～4.2%であった（4.2.2.2.10）。

（3）患者における検討

日本人がん性疼痛患者 78 例（薬物動態解析例数 59 例）を対象に、本剤（PR1 錠）25～250 mg を 12 時間ごとに 8～19 日間反復経口投与⁴⁰⁾ したとき、用量固定期 5 日目における血清中未変化体及びグルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータは表 19 のとおりであった。また、投与開始から 3、4 及び 5 回目投与前の血清中未変化体及びグルクロン酸抱合体のトラフ濃度に大きな違いはなかった（5.3.5.2.1: JPN-C01 試験）。

表 19 日本人がん性疼痛患者に本剤（PR1 錠）を反復経口投与したときの血清中未変化体
及びグルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータ（5.3.5.2.1: JPN-C01 試験）

用量 (mg)	評価 例数	未変化体				グルクロン酸抱合体			
		t _{max} (h) a)	C _{max} (ng/mL)	C _{min} (ng/mL)	AUC _τ (ng・h/mL)	t _{max} (h) a)	C _{max} (ng/mL)	C _{min} (ng/mL)	AUC _τ (ng・h/mL)
25	27	2.00 (0.00, 8.12)	34.0 ± 16.4	16.0 ± 9.68	266 ± 139	3.90 (0.00, 10.78)	729 ± 397	500 ± 397	6,530 ± 4,010
50	15	3.92 (1.92, 4.50)	86.0 ± 38.8	36.6 ± 18.6	620 ± 295	3.50 (0.00, 4.00)	1,550 ± 508	1,010 ± 498	13,500 ± 4,900
75	8	2.00 (0.00, 4.00)	112 ± 46.5	61.6 ± 34.3	890 ± 434	2.88 (1.97, 8.00)	2,480 ± 750	1,710 ± 656	22,200 ± 7,390
100	7	2.00 (1.80, 4.08)	110 ± 51.7	45.3 ± 14.0	861 ± 374	3.92 (1.80, 4.08)	2,450 ± 750	1,170 ± 442	19,700 ± 6,660
150	1	4.02	151	45.3	1,100	4.02	4,000	1,380	29,700
250	1	2.00	361	150	2,690	4.00	10,200	6,170	89,300

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値（最小値, 最大値）

³⁸⁾ 1、3 及び 5 回目は食後（標準的朝食）投与と設定された。2 及び 4 回目は食事の時点に関する規定はなかった。

³⁹⁾ HP10 試験（5.3.4.1.2）の一部の被験者。

⁴⁰⁾ 本剤投与開始から 3～14 日間で被験者ごとの至適用量を調節し（用量調節期）、その後用量固定で 5 日間投与された（用量固定期）。
なお、投与開始から 4 回目の投与までは、安全性上の理由による減量を除き用量を変更しないこととされた。

(4) 内因性要因の検討

1) 肝機能障害

外国人正常肝機能被験者、並びに肝機能障害の程度が軽度（Child-Pugh スコア 5～6）及び中等度（Child-Pugh スコア 7～9）の患者（各 10 例）を対象に、本薬（即放性カプセル剤）80 mg を絶食下单回経口投与したとき、血清中未変化体及びグルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータは表 20 のとおりであり、肝機能の低下に伴って血清中未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ が上昇した。中等度肝機能障害患者では、肝機能正常被験者と比較して血清中グルクロン酸抱合体濃度の C_{max} が低い傾向が認められたものの、 $AUC_{0-\infty}$ に明らかな変化は認められなかった（参考 5.3.3.3.1: PAI-1002/HP16 試験）。

表 20 外国人肝機能障害患者に本薬 80 mg を絶食下单回経口投与したときの
血清中未変化体及びグルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータ（参考 5.3.3.3.1: PAI-1002/HP16 試験）

肝機能	評価 例数	未変化体				グルクロン酸抱合体		
		C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/min)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
正常	10	50.9 ± 23.3	257 ± 77.3	4.3 ± 0.6	5,602 ± 1,521	2,856 ± 570	13,828 ± 2,546	3.8 ± 0.3
軽度障害	10	66.9 ± 22.4	477 ± 266	5.1 ± 0.9	3,539 ± 1,641	2,561 ± 755	15,020 ± 1,752	4.7 ± 0.9
中等度障害	10	132 ± 58.6	1,171 ± 516	6.2 ± 1.5	1,536 ± 1,154	1,424 ± 765	12,888 ± 2,498	5.9 ± 1.4

平均値 ± 標準偏差

2) 腎機能障害

外国人正常腎機能被験者、並びに腎機能障害の程度が軽度（クレアチニンクリアランス（以下、「CLcr」）50 mL/min 以上 80 mL/min 未満）、中等度（CLcr 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満）及び高度（CLcr 30 mL/min 未満）の患者（各 10 例）を対象に、本薬（即放性カプセル剤）80 mg を絶食下单回経口投与したとき、血清中未変化体及びグルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータは表 21 のとおりであった。血清中未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ 、未変化体のみかけのクリアランスに明らかな腎機能の影響は認められなかった。血清中グルクロン酸抱合体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は腎機能の低下に伴って上昇する傾向が認められた（参考 5.3.3.3.2: PAI-1006/HP15 試験）。

表 21 外国人腎機能障害患者に本薬 80 mg を絶食下单回経口投与したときの
血清中未変化体及びグルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータ（参考 5.3.3.3.2: PAI-1006/HP15 試験）

腎機能	評価 例数	未変化体				グルクロン酸抱合体		
		C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/min)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
正常	9	58.8 ± 20.4	301 ± 53.0	4.7 ± 0.5	4,579 ± 919	2,428 ± 624	13,916 ± 3,123	4.3 ± 0.2
軽度障害	10	65.0 ± 20.7	364 ± 120	5.4 ± 2.0	4,025 ± 1,308	3,134 ± 1,094	21,258 ± 6,486	5.1 ± 1.6
中等度障害	10	56.5 ± 14.1	353 ± 122	5.1 ± 0.7	4,432 ± 2,243	3,180 ± 875	36,191 ± 11,874	6.7 ± 2.0
重度障害	10	59.2 ± 31.8	354 ± 189	8.2 ± 2.9	4,447 ± 1,603	3,472 ± 734	84,942 ± 52,258	14.2 ± 8.0

平均値 ± 標準偏差

3) 高齢者

外国人健康若年者（19～43 歳）及び高齢者（65～78 歳）各 16 例（薬物動態解析例数: 若年者 14 例、高齢者 11 例）を対象に、本薬（即放性カプセル剤）80 mg を絶食下单回経口投与したときの血清中未変化体及びグルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータは表 22 のとおりであった。若年者と比較して高齢者ではグルクロン酸抱合体の $AUC_{0-\infty}$ が高値を示し、CLcr は若年者（117 mL/min）と比較して高齢者（88.0 mL/min）で低かったことから、高齢者における腎機能の低下によるものと考えられている。未変化体の C_{max} が高齢者で低い傾向を示した要因は明らかとなっていない（参考 5.3.3.3.3: PAI-1019/HP30 試験）。

表 22 外国人健康若年者（19～43 歳）及び高齢者（65～78 歳）に本薬 80 mg を絶食下单回経口投与したときの血清中未変化体及びグルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータ（参考 5.3.3.3.3: PAI-1019/HP30 試験）

	評価例数	未変化体				グルクロン酸抱合体		
		C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (mL/min)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
若年者	14	78.3 ± 37.5	337 ± 102	3.6 ± 0.4	4,301 ± 1,312	2,563 ± 444	11,924 ± 1,530	3.6 ± 0.4
高齢者	11	62.6 ± 17.5	348 ± 97.1	4.6 ± 0.4	4,170 ± 1,347	2,672 ± 267	14,556 ± 1,544	4.2 ± 0.3

平均値 ± 標準偏差

(5) 薬物相互作用の検討

外国人健康成人（薬物動態解析例数 22 例）を対象に、本薬（即放性カプセル剤）80 mg を単独又はメトクロプラミドとの併用⁴¹⁾で絶食下单回経口投与し、本薬の薬物動態に及ぼすメトクロプラミドの影響を交叉比較法により検討したとき、メトクロプラミド併用による血清中未変化体の薬物動態に対する影響は認められなかった（参考 5.3.3.4.4: PAI-1008/HP19 試験）。

外国人健康成人（薬物動態解析例数 24 例）を対象に、交叉比較試験として本薬（即放性カプセル剤）80 mg を単独又はオメプラゾールとの併用⁴²⁾で絶食下单回経口投与し、本薬の薬物動態に及ぼすオメプラゾールの影響を交叉比較法により検討した。オメプラゾール併用により血清中未変化体（幾何平均値）の C_{max} は 11%減少したが、血清中未変化体の AUC_{0-last}、並びに血清中グルクロン酸抱合体の C_{max} 及び AUC_{0-last} に対する影響は認められなかった（参考 5.3.3.4.5: PAI-1009/HP20 試験）。

外国人健康成人（薬物動態解析例数 23 例）を対象に、本薬（即放性カプセル剤）80 mg を単独又はプロベネシドと併用⁴³⁾で絶食下单回経口投与し、本薬の薬物動態に及ぼすプロベネシドの影響を交叉比較法により検討した。プロベネシド併用により血清中未変化体（幾何平均値）の C_{max} 及び AUC_{0-last} はそれぞれ 30 及び 57%増加し、血清中グルクロン酸抱合体（幾何平均値）の C_{max} 及び AUC_{0-last} はそれぞれ 25 及び 10%減少した（参考 5.3.3.4.6: PAI-1010/HP21 試験）。

外国人健康成人（薬物動態解析例数 32 例）を対象に、本薬（即放性カプセル剤）80 mg を単独、若しくはアスピリンと併用⁴⁴⁾又はナプロキセンと併用⁴⁵⁾で絶食下单回経口投与し、本薬の薬物動態に及ぼすナプロキセン及びアスピリンの影響を交叉比較法により検討した。ナプロキセン併用により血清中未変化体 AUC_{0-last}（幾何平均値）は 17%増加したが、血清中未変化体の C_{max}、並びに血清中グルクロン酸抱合体の C_{max} 及び AUC_{0-last} に大きな影響は認められなかった。アスピリン併用による血清中未変化体及びグルクロン酸抱合体の薬物動態への影響は認められなかった（参考 5.3.3.4.7: PAI-1011/HP22 試験）。

外国人健康成人（薬物動態解析例数 20 例）を対象に、本薬（即放性カプセル剤）80 mg を単独又はアセトアミノフェンと併用⁴⁶⁾で絶食下单回経口投与し、本薬の薬物動態に及ぼすアセトアミノフェンの影響を交叉比較法により検討したとき、アセトアミノフェン併用による血清中未変化体及びグルクロン酸抱合体の薬物動態に対する大きな影響は認められなかった（参考 5.3.3.4.8: PAI-1013/HP23 試験）。

(6) 薬力学試験

1) QT/QTc 評価試験

外国人健康成人（薬力学解析例数 67 例）を対象に、プラセボ、本薬（即放性錠剤）100 又は 150 mg を 6 時間ごとに 5 回反復経口投与、若しくはモキシフロキサシン（以下、「MOX」）400 mg（陽性対

⁴¹⁾ メトクロプラミド 20 mg を 6 時間ごとに 6 回反復経口投与し、5 回目投与時に本剤を同時に投与することとされた。

⁴²⁾ オメプラゾール 40 mg を 1 日 1 回 4 日間反復経口投与し、最終投与 2 時間後に本剤を投与することとされた。

⁴³⁾ プロベネシド 500 mg を 1 日 2 回 2 日間反復投与し、3 回目投与時に本剤を同時に投与することとされた。

⁴⁴⁾ アスピリン 325 mg を 1 日 1 回 2 日間反復経口投与し、2 回目投与時に本剤を同時に投与することとされた。

⁴⁵⁾ ナプロキセン 500 mg を 1 日 2 回 2 日間反復経口投与し、3 回目投与時に本剤を同時に投与することとされた。

⁴⁶⁾ アセトアミノフェン 1,000 mg を 6 時間ごとに 7 回反復経口投与し、5 回目投与時に本剤を同時に投与することとされた。

照) を単回経口投与し、QTcF 間隔に及ぼす影響を交叉比較法により検討した。QTcF 間隔のベースラインからの変化量のプラセボとの差は表 23 のとおりであり、90%信頼区間の上限はいずれの時点においても事前に設定した値である 10 ms を下回ったことから、本薬は QTc 間隔の延長作用を有しないと判断されている (5.3.4.1.1: PAI-1018/HP25 試験)。

表 23 外国人健康成人に本薬又は MOX を経口投与したときの QTcF 間隔のベースラインからの変化量のプラセボとの差 (5.3.4.1.1: PAI-1018/HP25 試験)

測定時点 (h) ^{a)}	本薬 100 mg (59 例)	本薬 150 mg (60 例)	MOX (61 例)
0	-3.9 [-7.3, -0.5]	-4.6 [-7.1, -2.2]	-0.8 [-3.5, 1.9]
0.5	-2.3 [-5.6, 1.1]	-2.6 [-5.8, 0.6]	0.4 [-2.4, 3.3]
1	-3.3 [-6.4, -0.2]	-2.0 [-4.7, 0.7]	8.5 [5.4, 11.7]
1.5	-0.7 [-4.0, 2.5]	-0.2 [-2.7, 2.4]	11.4 [8.5, 14.3]
2	2.9 [-0.5, 6.2] ^{d)}	2.7 [0.2, 5.1]	12.4 [9.6, 15.3]
2.5	-0.7 [-3.7, 2.4]	-3.1 [-5.6, 0.6] ^{e)}	9.5 [7.2, 11.8]
3	0.1 [-2.5, 2.6]	0.5 [-2.5, 3.5]	13.2 [10.2, 16.2] ^{f)}
4	-0.3 [-2.9, 2.4]	-0.9 [-3.5, 1.6]	11.8 [9.0, 14.6]
6	3.1 [0.3, 5.8]	-1.0 [-3.3, 1.4]	9.1 [6.1, 12.0]
9	-2.3 [-5.1, 0.5]	-2.7 [-5.1, -0.3]	7.6 [4.9, 10.2]
12	-0.9 [-3.8, 2.0]	-2.2 [-4.9, 0.5]	9.1 [6.4, 11.7]
C _{max} (ng/mL) ^{b)}	129 ± 42.0 ^{d)}	197 ± 89.1 ^{d)}	
t _{max} (h) ^{c)}	1.45 (0.87, 6.00) ^{d)}	1.49 (0.40, 6.02) ^{d)}	

投与順序、投与薬剤、投与時期、評価時点、投与薬剤と評価時点の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルによる最小二乗平均値 [90%信頼区間] (ms)

a) 本薬については最終投与時点を 0 として記載

b) 平均値 ± 標準偏差、c) 中央値 (最小値, 最大値)、d) 58 例、e) 59 例、f) 60 例

外国人健康成人 (薬力学解析例数 39 例) を対象に、プラセボ、本剤 (PR1 錠) 86 又は 172 mg を 12 時間ごとに 5 回反復経口投与、若しくは MOX 800 mg (陽性対照) を単回経口投与し、QTcF 間隔に及ぼす影響を交叉比較法により検討した。QTcF 間隔のベースラインからの変化量のプラセボとの差は表 24 のとおりであり、90%信頼区間の上限はいずれの時点においても事前に設定した値である 10 ms を下回ったことから、本剤は QTc 間隔の延長作用を有しないと判断されている (5.3.4.1.2: HP10 試験)。

表 24 外国人健康成人に本剤又は MOX を経口投与したときの QTcF 間隔のベースラインからの変化量のプラセボとの差 (5.3.4.1.2: HP10 試験)

測定時点 (h) ^{a)}	本剤 86 mg (39 例)	本剤 172 mg (39 例)	MOX (39 例)
0	-0.665 [-4.333, 3.003]	-11.341 [-18.398, -4.283]	-0.789 [-4.372, 2.795]
1	-0.245 [-5.256, 4.767]	-0.978 [-10.603, 8.647]	2.667 [-2.343, 7.676]
2	1.661 [-2.784, 6.106]	-2.319 [-10.587, 5.949]	10.381 [5.961, 14.800]
3	1.595 [-1.838, 5.029]	1.190 [-5.195, 7.575]	16.221 [12.865, 19.577]
4	-3.193 [-7.648, 1.262]	-3.509 [-11.797, 4.779]	21.678 [17.316, 26.041]
5	-2.513 [-7.178, 2.153]	-4.676 [-13.348, 3.995]	17.343 [12.777, 21.909]
6	-0.242 [-4.096, 3.613]	-4.197 [-11.602, 3.208]	15.064 [11.234, 18.894]
7	0.877 [-3.072, 4.826]	-3.949 [-11.337, 3.439]	11.077 [7.183, 14.971]
8	-1.796 [-5.754, 2.163]	-4.600 [-11.961, 2.761]	13.270 [9.396, 17.143]
9	-0.253 [-4.026, 3.521]	-3.704 [-10.724, 3.315]	13.671 [9.982, 17.360]
10	-2.348 [-6.504, 1.808]	-7.534 [-15.254, 0.187]	6.119 [2.065, 10.173]
11	-0.938 [-4.496, 2.621]	-11.157 [-17.795, -4.520]	6.550 [3.040, 10.060]
12	-2.716 [-6.296, 0.865]	-0.183 [-6.872, 6.506]	8.887 [5.381, 12.393]
24	-2.493 [-6.347, 1.361]	-6.843 [-14.004, 0.319]	5.788 [2.011, 9.564]
C _{max} (ng/mL) ^{b)}	47.04 ± 14.67	92.07 ± 24.32	
t _{max} (h) ^{c)}	4.00 (2.00, 5.00)	4.00 (2.00, 7.00)	

投与順序、投与薬剤、投与時期、一次持ち越し効果、被験者を因子とした分散分析モデルによる最小二乗平均値 [90%信頼区間] (ms)

a) 本剤については最終投与時点を 0 として記載、b) 平均値 ± 標準偏差、c) 中央値 (最小値, 最大値)

2) 依存性に関する試験

過去にオピオイドを使用した経験のある非依存性の外国人被験者 (薬力学解析例数 35 例) を対象に、プラセボ、本薬 (即放性カプセル剤) 50、100 又は 200 mg、若しくはヒドロモルフォン即放性製剤 4、8

又は 16 mg⁴⁷⁾ を交叉比較法により絶食下单回経口投与し、薬物依存性について検討した。Visual Analogue Scale (VAS) を用いて評価した投与 24 時間後までの全般的薬物嗜好性のピーク値は、本薬 50、100 及び 200 mg ではそれぞれ 59.1 ± 17.26 、 69.1 ± 19.98 及び 73.0 ± 25.48 mm、ヒドロモルフォン 4、8 及び 16 mg ではそれぞれ 60.6 ± 20.07 、 69.5 ± 16.54 及び 71.4 ± 29.78 mm であり、プラセボ (48.8 ± 15.52 mm) と比較して本薬及びヒドロモルフォンのすべての用量で有意差が認められた。本薬とヒドロモルフォンの等鎮痛用量間⁴⁷⁾ で有意差は認められなかった (参考 5.3.4.1.4: PAI-1007/HP14 試験)。

3) 消化管通過時間及び性ホルモンに及ぼす影響に関する試験

外国人健康成人 (薬力学解析例数 23 例) を対象に、プラセボ、モルヒネ (即放性製剤) 30 mg、本薬 (即放性カプセル剤) 43 又は 86 mg を絶食下单回経口投与し、消化管通過時間及び性ホルモンへの影響を交叉比較法により検討した。本薬 43 及び 86 mg 投与時の消化管通過時間⁴⁸⁾ はプラセボ投与時と比較してそれぞれ 149 及び 198%に増加したが、モルヒネ投与時と比較してそれぞれ 84 及び 100%であり、大きな違いは認められなかった。また、モルヒネ投与により、投与 6 時間後の血清中遊離テストステロン濃度、総テストステロン濃度及び黄体形成ホルモン濃度が低下する傾向が認められたが、本薬投与時にこれらの血清中性ホルモン濃度への影響は認められなかった (参考 5.3.4.1.3: HP09 試験)。

<審査の概略>

(1) 肝機能障害患者における薬物動態について

機構は、未変化体の主要な消失経路が肝におけるグルクロン酸抱合であることを踏まえ、肝機能障害患者における本剤の薬物動態について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

肝機能障害の影響を検討した試験 (参考 5.3.3.3.1: PAI-1002/HP16 試験) において、軽度及び中等度肝機能障害患者では、肝機能正常被験者と比較して、血清中未変化体の C_{max} はそれぞれ 1.36 及び 2.54 倍、 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 1.82 及び 4.56 倍に増加した。また、血清中グルクロン酸抱合体の AUC 及び未変化体の尿中排泄率に明らかな影響は認められなかった。したがって、肝機能障害患者では、未変化体のグルクロン酸抱合速度が低下することにより血清中未変化体濃度が増加すると考えられる。

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験 (5.3.5.2.1: JPN-C01 試験、5.3.5.1.1: KAJ-C02 試験、5.3.5.1.2: JPN-C03 試験) では軽度肝機能障害の患者が組み入れられており、肝機能障害の有無により用量調節を行う規定は設けていなかったが、肝機能障害を有さない患者と比較して軽度肝機能障害を有する患者において特段の安全性上の問題は認められなかった (表 25)。当該試験に中等度以上の肝機能障害を有する患者は組み入れられていなかったものの、薬物動態の結果を踏まえると、低用量 (25 mg/日) から開始することにより投与可能と考える。しかしながら、肝機能が正常な患者においても本剤 500 mg/日以上での投与経験は限られていること、中等度以上の肝機能障害の患者における忍容性について十分確認できていないことを踏まえると、現時点において中等度以上の肝機能障害の患者に対し 100 mg/日を超える用量を投与すべきではないと考えており、100 mg/日を超える用量への増量が必要な場合には他の薬剤に切り替えることが適切と考える。したがって、肝機能障害患者を慎重投与として設定した上で、中等度以上の肝機能障害を有する患者においては、低用量 (25 mg/日) から開始する旨及び投与量の上限を 100 mg/日とする旨を

⁴⁷⁾ ヒドロモルフォン即放性製剤の投与量は、慢性疼痛患者及び急性疼痛患者におけるヒドロモルフォン即放性製剤とモルヒネ即放性製剤の等鎮痛用量及び非臨床試験における本薬とモルヒネの等鎮痛用量に基づき、本薬 50、100 及び 200 mg の等鎮痛用量と考えられる用量が選択された。

⁴⁸⁾ 治験薬投与 30 分後にラクツロースを経口投与し、10 分ごとに測定した呼気中の水素濃度について、連続する 3 回の測定時点で投与前と比較して 5 ppm 以上かつ 2 倍を超える増加が観察されるまでの経過時間と定義された。

注意喚起する。また、現時点で重度肝機能障害患者における本剤の投与経験はないことから、その旨についても併せて注意喚起する。

表 25 肝機能障害の有無別の有害事象発現状況（5.3.5.1.1: KAJ-C02 試験、5.3.5.1.2: JPN-C03 試験）

		KAJ-C02 試験（オピオイド新規導入患者）						JPN-C03 試験（オピオイド切り替え患者）			
		本剤群			オキシコドン CR 群 ^{a)}			本剤群		モルヒネ SR 群 ^{b)}	
肝機能障害の有無		判定不能	無	有	判定不能	無	有	無	有	無	有
評価例数		17	108	43	16	96	60	36	14	39	11
すべての有害事象		16 (94.1)	89 (82.4)	42 (97.7)	14 (87.5)	88 (91.7)	53 (88.3)	31 (86.1)	14 (100)	36 (92.3)	11 (100)
死亡		3 (17.6)	19 (17.6)	8 (18.6)	4 (25.0)	16 (16.7)	10 (16.7)	3 (8.3)	3 (21.4)	2 (5.1)	2 (18.2)
死亡以外の重篤な有害事象		7 (41.2)	32 (29.6)	19 (44.2)	3 (18.8)	23 (24.0)	22 (36.7)	11 (30.6)	1 (7.1)	11 (28.2)	1 (9.1)
投与中止に至った有害事象		1 (5.9)	12 (11.1)	9 (20.9)	2 (12.5)	17 (17.7)	10 (16.7)	10 (27.8)	4 (28.6)	14 (35.9)	5 (45.5)
重症度別の有害事象	軽度	8 (47.1)	39 (36.1)	15 (34.9)	7 (43.8)	39 (40.6)	17 (28.3)	12 (33.3)	8 (57.1)	15 (38.5)	6 (54.5)
	中等度	3 (17.6)	37 (34.3)	18 (41.9)	6 (37.5)	34 (35.4)	23 (38.3)	14 (38.9)	3 (21.4)	14 (35.9)	3 (27.3)
	高度	5 (29.4)	13 (12.0)	9 (20.9)	1 (6.3)	15 (15.6)	13 (21.7)	5 (13.9)	3 (21.4)	7 (17.9)	2 (18.2)
オピオイドに特徴的な有害事象	傾眠	1 (5.9)	20 (18.5)	8 (18.6)	3 (18.8)	22 (22.9)	11 (18.3)	5 (13.9)	3 (21.4)	7 (17.9)	3 (27.3)
	悪心	5 (29.4)	26 (24.1)	17 (39.5)	5 (31.3)	33 (34.4)	23 (38.3)	6 (16.7)	1 (7.1)	4 (10.3)	3 (27.3)
	嘔吐	3 (17.6)	23 (21.3)	16 (37.2)	6 (37.5)	19 (19.8)	16 (26.7)	3 (8.3)	0	10 (25.6)	3 (27.3)
	便秘	5 (29.4)	28 (25.9)	18 (41.9)	8 (50.0)	37 (38.5)	19 (31.7)	4 (11.1)	2 (14.3)	6 (15.4)	4 (36.4)
	呼吸抑制	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
	浮動性めまい	0	6 (5.6)	2 (4.7)	0	4 (4.2)	0	2 (5.6)	0	0	1 (9.1)

KAJ-C02 試験: MedDRA/J ver.15.0、JPN-C03 試験: MedDRA/J ver.14.1、発現例数（割合 %）

a) オキシコドン塩酸塩徐放性製剤、b) モルヒネ硫酸塩徐放性製剤

機構は、以上の説明を了承するが、肝機能障害患者における本剤の安全性及び有効性については、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。

（2）薬物相互作用について

機構は、本剤投与時に臨床上問題となる薬物動態学的相互作用が生じる可能性がないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本薬の主な消失経路は肝におけるグルクロン酸抱合であり、CYP の関与は小さいことが示唆されていることから、CYP を介した薬物相互作用が生じる可能性は低いと考える。また、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験（4.2.2.6.1）において、未変化体のグルクロン酸抱合の K_m 値は $500 \mu\text{mol/L}$ （ $110,670 \text{ ng/mL}$ ）以上と推定され、当該濃度は臨床用量における未変化体の血清中濃度と比較して高濃度であることから、グルクロン酸抱合を介した薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。しかしながら、グルクロン酸抱合に影響を及ぼす可能性のある薬剤（アセトアミノフェン、ナプロキセン及びプロベネシド）との薬物相互作用を検討した結果（参考 5.3.3.4.6、参考 5.3.3.4.7、参考 5.3.3.4.8）、プロベネシドの併用により血清中未変化体の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 30 及び 57% 増加した。プロベネシドは尿細管分泌阻害作用を有するが、併用の有無により未変化体及びグルクロン酸抱合体の腎クリアランスに大きな差異は認められなかったことから、本剤の薬物動態への影響はグルクロン酸抱合の阻害に起因した可能性があると考ええる。プロベネシドの併用による影響は本剤の 1 段階の増量の目安である「25～50% 増」と同程度以上であり、特に併用中の他のオピオイド鎮痛剤からの切り替えにあたって注意が必要と考えることから、添付文書の「相互作用」の項において注意喚起することとする。

機構は、申請者の説明を了承するが、本剤の薬物相互作用については、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。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性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: JNS024PR-JPN-C01 試験、以下「JPN-C01 試験」)、日本人及び韓国人がん性疼痛患者を対象とした日韓共同第Ⅲ相試験(5.3.5.1.1: JNS024ER-KAJ-C02 試験、以下「KAJ-C02 試験」)及び日本人がん性疼痛患者を対象とした第Ⅲ相試験(5.3.5.1.2: JNS024ER-JPN-C03 試験、以下「JPN-C03 試験」)の成績が提出された。また、参考資料として、外国人がん性疼痛患者を対象とした第Ⅲ相試験 2 試験(参考 5.3.5.1.3: R331333-PAI-3013 試験、参考 5.3.5.1.4: R331333-PAI-3014 試験)の成績が提出された。本剤、オキシコドン塩酸塩徐放錠及びモルヒネ硫酸塩徐放性製剤の投与量は、それぞれ本薬遊離塩基、オキシコドン塩酸塩無水物及びモルヒネ硫酸塩水和物としての用量を示す。なお、有害事象について、特に記載のない投与群は発現例数が 0 例であることを示す。

(1) 第Ⅱ相試験

1) オピオイド鎮痛剤新規導入患者及び他のオピオイド鎮痛剤からの切り替え患者を対象とした試験(5.3.5.2.1: JPN-C01 試験<2008 年 11 月～2009 年 7 月>)

日本人がん性疼痛患者(目標症例数 80 例: オピオイド鎮痛剤以外の薬物治療(非ステロイド性抗炎症薬等)により十分な除痛が得られない患者(オピオイド新規導入患者)⁴⁹⁾及びオピオイド鎮痛剤により十分な除痛が得られている患者(オピオイド切り替え患者)⁵⁰⁾、各 40 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要」の項参照)。

用法・用量は、用量調節期において、オピオイド新規導入患者では本剤(PR2 製剤) 50 mg/日、オピオイド切り替え患者では前治療オピオイド鎮痛剤の投与量に応じて表 26 に基づき決定した量を初回投与量として 1 日 2 回(12 時間毎)食後に経口投与し、投与開始から 3 日目以降、増量基準⁵¹⁾に従って 50 mg/日ずつ増量し⁵²⁾、50～500 mg/日の用量範囲で用量調節を行うと設定され(最大 14 日間)、治験薬の用量が同一の連続した 3 日間に基準⁵³⁾を満たした被験者が用量固定期に移行し、用量固定期では用量調

⁴⁹⁾ オピオイド新規導入患者は、以下をすべて満たす患者と定義された。

- ・癌性疼痛を有する
- ・オピオイド鎮痛剤(麻薬拮抗性鎮痛剤を除く)による疼痛治療(以下の①②を除く)を行っていない
 - ① 同意取得前 28 日までの手術時又は術後痛に対する使用
 - ② 同意取得前 3 日までの鎮咳目的のコデインリン酸塩又はジヒドロコデインリン酸塩の頓用としての使用
- ・オピオイド鎮痛剤以外の薬物治療で十分な除痛が得られず、オピオイド鎮痛剤の投与が必要と医師に判断された

⁵⁰⁾ オピオイド切り替え患者は、以下をすべて満たす患者と定義した。

- ・癌性疼痛を有する
- ・以下のいずれかのオピオイド鎮痛剤の投与を受けている
 - ① モルヒネ塩酸塩又はモルヒネ硫酸塩として 120 mg/日以下のモルヒネ徐放性製剤
 - ② オキシコドン塩酸塩無水物として 80 mg/日以下のオキシコドン塩酸塩徐放性製剤
 - ③ 1 回貼付量として 4.2 mg 以下のデュロテップ MT パッチ
 - ④ 1 回貼付量として 2.5 mg のデュロテップパッチ
- ・オピオイド鎮痛剤の投与により十分な除痛が得られている

⁵¹⁾ 同一用量の治験薬を 2 回連続して投与し、1 回目投与後から翌日の同時刻の投与直前(2 回目投与 12 時間後)までに実施した評価が以下のいずれかを満たした場合、増量可能とされた。

- ・連続する 2 回の治験薬投与直前 NRS スコアの平均が 4.0 以上
- ・連続する 2 回の治験薬投与直前 NRS スコアの平均が、その前 2 回の平均を上回る
- ・レスキュー・ドーズの投与回数が 1 日 3 回以上

⁵²⁾ 投与量が 200 mg/日以上の場合は 100 mg/日ずつの増量も可能とされた。

⁵³⁾ 午前の投与から翌日午前の投与を 1 日とした連続する 3 日間に以下をすべて満たした被験者

- ・同一用量の治験薬が連続して 6 回投与されている
- ・治験薬投与直前 NRS スコアの、同一用量の 2 回目投与直前から 6 回目投与 12 時間後までの平均が 4.0 未満
- ・レスキュー・ドーズの投与回数が 1 日 2 回以下

節期の最終日と同一の用量を5日間投与すると設定された。なお、突出痛等により鎮痛効果が不十分となったときのレスキュー・ドーズは、オピオイド新規導入患者ではモルヒネ塩酸塩速放性製剤を1回あたり本剤1日投与量の1/20量⁵⁴⁾（投与量（mg）換算）、オピオイド切り替え患者では本剤投与開始前に使用していた薬剤を同一用量で投与すると設定された。

表 26 前治療オピオイド鎮痛剤の投与量別の本剤初回投与量（5.3.5.2.1: JPN-C01 試験）

本剤の初回投与量（mg/日）		50	100	150	200	250	300	350	400
前治療オピオイド鎮痛剤の投与量	モルヒネ徐放性製剤（mg/日）	-	20～30	31～45	46～60	61～75	76～90	91～105	106～120
	オキシコドン塩酸塩徐放錠（mg/日）	10	20	30	40	50	60	70	80
	「デュロテップMTパッチ」（mg/枚）	2.1	-	4.2	-	-	-	-	-
	「デュロテップパッチ」（mg/枚）	-	-	2.5	-	-	-	-	-

-: 設定なし

用量調節期の総投与症例 78 例（オピオイド新規導入患者 36 例、オピオイド切り替え患者 42 例）全例が安全性解析対象集団であり、用量調節期において中止した 16 例（有害事象 6 例、原疾患悪化 3 例、効果不十分 2 例等）を除く 62 例が用量固定期に移行し、Full Analysis Set（FAS）とされ、用量固定期未完了及び併用薬又は併用療法違反各 2 例、並びに組み入れ基準違反 1 例の合計 5 例を除外した 57 例（オピオイド新規導入患者 29 例、オピオイド切り替え患者 28 例）が Per Protocol Set（PPS）であった。

主要評価項目である PPS における疼痛コントロールを維持した⁵⁵⁾ 被験者の割合は、オピオイド新規導入患者で 89.7%（26/29 例）、オピオイド切り替え患者で 92.9%（26/28 例）であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）⁵⁶⁾ は、オピオイド新規導入患者 91.7%（33/36 例）、オピオイド切り替え患者 69.0%（29/42 例）に認められた。死亡例は認められず、死亡以外の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は表 27 のとおりであった。死亡以外の重篤な有害事象のうち、オピオイド新規導入患者における胃潰瘍及び呼吸抑制・徐脈性不整脈⁵⁷⁾ 各 1 例、オピオイド切り替え患者における間質性肺疾患及び薬物過敏症各 1 例について治験薬との因果関係は否定されていない。また、投与中止に至った有害事象のうち、オピオイド新規導入患者における悪心・嘔吐及び呼吸抑制・徐脈性不整脈各 1 例、オピオイド切り替え患者における薬物過敏症及び悪心各 1 例について治験薬との因果関係は否定されていない。

表 27 死亡以外の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象（5.3.5.2.1: JPN-C01 試験、安全性解析対象集団）

死亡以外の重篤な有害事象	新規導入患者（5 例）	膵癌、肺の悪性新生物・胃潰瘍・貧血、意識変容状態、栄養障害、呼吸抑制・徐脈性不整脈 各 1 例
	切り替え患者（4 例）	間質性肺疾患、薬物過敏症、胃新生物、呼吸停止 各 1 例
投与中止に至った有害事象	新規導入患者（5 例）	肺の悪性新生物、前立腺癌、肺炎、悪心・嘔吐、呼吸抑制・徐脈性不整脈 各 1 例
	切り替え患者（5 例）	薬剤過敏症、悪心・嘔吐、悪心、圧迫骨折、肺の悪性新生物 各 1 例

MedDRA/J ver.12.0

治験薬との因果関係が否定されていない有害事象は、オピオイド新規導入患者 72.2%（26/36 例）、オピオイド切り替え患者 38.1%（16/42 例）に認められ、主な事象は、悪心（オピオイド新規導入患者 30.6%（11/36 例）、オピオイド切り替え患者 14.3%（6/42 例））、便秘（オピオイド新規導入患者 33.3%（12/36 例）、オピオイド切り替え患者 4.8%（2/42 例））、傾眠（オピオイド新規導入患者 25.0%（9/36 例）、

⁵⁴⁾ ただし、本剤投与量が 50 mg/日の場合、レスキュー・ドーズ投与量は 1 回あたり 5 mg とされた。

⁵⁵⁾ 5 日間の固定期を完了し、以下の基準を満たした場合に疼痛コントロールが維持されたと判断された。

- ・固定期の投与前 NRS スコアの平均が 4 未満
- ・各日レスキュー回数 2 回以下

⁵⁶⁾ MedDRA/J ver.12.0

⁵⁷⁾ ナロキソンにより改善したこと、患者背景及び併用薬の影響は考えられないこと等の理由により、治験薬との因果関係はほぼ確実と判断されている。

オピオイド切り替え患者 7.1% (3/42 例))、嘔吐 (オピオイド新規導入患者 22.2% (8/36 例)、オピオイド切り替え患者 9.5% (4/42 例))、発疹 (オピオイド新規導入患者 5.6% (2/36 例)) 等であった。

バイタルサイン (血圧、心拍数及び呼吸数) について、有害事象として報告された変動はオピオイド新規導入患者 2.8% (1/36 例、徐脈性不整脈⁵⁷⁾) に認められ、治験薬との因果関係は否定されていない。心電図検査について、有害事象として報告された変動はオピオイド新規導入患者 5.6% (2/36 例、心室性期外収縮、徐脈性不整脈⁵⁷⁾ 各 1 例)、切り替え患者 4.8% (2/42 例、期外収縮、洞性徐脈 各 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されていない。

以上より申請者は、日本人がん性疼痛患者において本剤により良好な疼痛コントロールが可能であることが示唆され、安全性上の大きな問題は認められなかったことを説明した。

(2) 第Ⅲ相試験

1) オピオイド鎮痛剤を新規導入するがん性疼痛患者を対象とした日韓共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: KAJ-C02 試験<2010 年 8 月~2012 年 8 月>)

オピオイド鎮痛剤以外の薬物治療 (非ステロイド性抗炎症薬等) では十分な除痛が得られない (Numerical Rating Scale (NRS) の平均スコアが 4 以上) 日本人及び韓国人がん性疼痛患者 (目標症例数 330 例、各群 165 例 [うち日本人: 目標症例数 220 例、各群 110 例]) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、オキシコドン塩酸塩徐放性製剤 (以下、「オキシコドン CR」) を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、用量調節期において、二重盲検下でダブルダミー法により本剤 50 mg/日又はオキシコドン CR 10 mg/日を 1 日 2 回に分割経口投与から開始し、投与開始 3 日目以降に適宜増量⁵⁸⁾ して本剤 50 ~400 mg/日又はオキシコドン CR 10~80 mg/日の範囲で用量調節すると設定され、用量調節期に治験薬の用量が同一である連続した 3 日間に基準⁵⁹⁾ をすべて満たした被験者が維持期に移行し、維持期において用量調節期に決定された用量の本剤又はオキシコドン CR を継続して投与すると設定された (維持期においても用量調節可能であるが、最後の 3 日間は用量変更不可)。投与期間は用量調節期と維持期を併せて 4 週間と設定された。なお、突出痛等により鎮痛効果が不十分となったときのレスキュー・ドーズとして、モルヒネ塩酸塩水和物内服液を 1 回あたり 5 mg 経口投与すると設定された。

ランダム化症例 343 例 (本剤群 171 例、オキシコドン CR 群 172 例 [うち日本人: 本剤群 112 例、オキシコドン CR 群 110 例]) のうち、治験薬が投与された総投与症例 340 例 (本剤群 168 例、オキシコドン CR 群 172 例 [うち日本人: 本剤群 111 例、オキシコドン CR 群 110 例]) が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS から表 28 の 75 例を除外した 265 例 (本剤群 126 例、オキシコドン CR 群 139 例 [うち日本人: 本剤群 84 例、オキシコドン CR 群 93 例]) が PPS とされた。

⁵⁸⁾ 本剤は 50 mg/日ずつ (投与量 200 mg/日以上の場合は 100 mg/日ずつ)、オキシコドン CR は 10 mg/日ずつ (投与量 40 mg/日以上の場合は 20 mg/日ずつ) 増量可能とされ、最大本剤 400 mg/日又はオキシコドン CR 80 mg/日と設定された。以下の点が増量の目安とされた。

- ・ 24 時間 NRS スコアが 4 以上又は前回評価時よりも悪化
- ・ レスキュー・ドーズの投与回数が 1 日 3 回以上

⁵⁹⁾ 同一用量の治験薬を 6 回連続して服用している連続した 3 日間において、以下をすべて満たした被験者

- ・ NRS スコアがいずれも 3 以下
- ・ レスキュー・ドーズの投与回数が各日 2 回以下

表 28 PPS 除外理由 (5.3.5.1.1: KAJ-C02 試験)

	本剤群	オキシコドン CR 群
FAS 例数	168	172
PPS 除外例数	42 (25.0)	33 (19.2)
併用禁止薬の使用	8 (4.8)	15 (8.7)
除外基準: 血球数	0	1 (0.6)
除外基準: 脳疾患	0	1 (0.6)
除外基準: 他の治験薬又は治験中の医療機器の使用	1 (0.6)	0
服薬不遵守: 最終 3 日間に未服薬が 3 回以上	1 (0.6)	0
服薬不遵守: 試験期間中に未服薬が連続して 7 回以上	1 (0.6)	1 (0.6)
規制要件: 割付けコードの開封 ^{a)}	3 (1.8)	2 (1.2)
治療の逸脱: 最終 3 日間のレスキュー・ドーズの総投与回数が 6 回超	17 (10.1)	8 (4.7)
治療の逸脱: 治験薬投与期間が 7 日間以下	18 (10.7)	10 (5.8)

例数 (割合 %)

a) 重篤な有害事象の発現に伴い、あらかじめ規定された手順により開封された症例。

主要評価項目である PPS における平均疼痛強度スコア (24 時間平均 NRS スコア) のベースラインから治験薬投与最終 3 日間までの平均変化量、並びに本剤群とオキシコドン CR 群の変化量の群間差とその 95%信頼区間は表 29 のとおりであり、本剤群とオキシコドン CR 群の変化量の群間差について、95%信頼区間の上限値が予め設定された非劣性限界値 1 を下回ったことから、本剤群のオキシコドン CR 群に対する非劣性が検証された⁶⁰⁾。

表 29 投与最終 3 日間における平均疼痛強度スコア及びベースラインからのスコア変化量
(5.3.5.1.1: KAJ-C02 試験、PPS、LOCF)

	本剤群	オキシコドン CR 群	群間差 ^{a)} (本剤群－オキシコドン CR 群)
ベースライン	5.35 ± 1.49 (125) ^{b)}	5.27 ± 1.24 (139)	-
投与最終 3 日間	2.64 ± 1.97 (126)	2.71 ± 1.74 (139)	-
スコア変化量	-2.69 ± 2.22 (125) ^{b)}	-2.57 ± 2.03 (139)	-0.06 [-0.51, 0.38]

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 調整済み平均値 [95%信頼区間] (投与群及び国を因子、ベースライン平均疼痛強度スコアを共変量とした共分散分析モデル)

b) PPS からベースライン平均疼痛強度スコアが欠測であった 1 例を除外。

有害事象 (臨床検査値異常を含む)⁶¹⁾ は、本剤群 87.5% (147/168 例) 及びオキシコドン CR 群 90.1% (155/172 例) [うち日本人: 本剤群 93.7% (104/111 例)、オキシコドン CR 群 95.5% (105/110 例)] に認められた。死亡、死亡以外の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は表 30 のとおりであった。死亡のうち本剤群 3 例 (疾患進行、間質性肺疾患及び肺炎 各 1 例 [いずれも日本人]) 及びオキシコドン CR 群 4 例 (疾患進行 4 例 [いずれも日本人])、死亡以外の重篤な有害事象のうち本剤群 5 例 (間質性肺疾患 2 例、食欲減退・疲労、下痢及び転倒 各 1 例 [いずれも日本人]) 及びオキシコドン CR 群 6 例 (イレウス・肺炎、薬物相互作用、食道狭窄、肝性脳症、嘔吐及び胸膜炎 各 1 例 [いずれも日本人])、投与中止に至った有害事象のうち本剤群 9 例 (嘔吐 3 例、貧血・変色便・間質性肺疾患、疾患進行、間質性肺疾患、悪心、倦怠感及び肺炎 各 1 例 [いずれも日本人]) 及びオキシコドン CR 群 13 例 (悪心 4 例、疾患進行、譫妄、嘔吐 各 2 例、食道狭窄及び肝性脳症 各 1 例 [以上日本人]、体位性めまい・悪心 1 例 [韓国人]) の事象について、治験薬との因果関係は否定されていない。

⁶⁰⁾ KAJ-C02 試験では、感度分析として欠測値を BOCF (Baseline Observation Carried Forward) 及びベースライン値を含む WOCF (Worst Observation Carried Forward) により補完した解析も行われ、主要解析と同様の結果であることが確認された。また、FAS を解析対象集団とした結果も同様であった。

⁶¹⁾ MedDRA/J ver.15.0

表 30 死亡、死亡以外の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象
(5.3.5.1.1: KAJ-C02 試験、安全性解析対象集団)

死亡	本剤群 (30 例 [うち日本人 21 例])	[日本人] 疾患進行 18 例、肺炎 2 例、間質性肺疾患 1 例 [韓国人] 疾患進行 5 例、胆管狭窄・痔瘻、胆管癌、腹水、細菌性肺炎 各 1 例
	オキシコドン CR 群 (30 例 [うち日本人 19 例])	[日本人] 疾患進行 18 例、敗血症 1 例 [韓国人] 疾患進行 6 例、肺炎 2 例、転移性肺癌、細菌性肺炎、高カリウム血症 各 1 例
死亡以外の 重篤な 有害事象	本剤群 (58 例 [うち日本人 40 例])	[日本人] 疾患進行 13 例、癌疼痛、間質性肺疾患 各 2 例、急性腎不全・好中球数減少・疾患進行・発熱性好中球減少症、食道カンジダ症・疾患進行、偽膜性大腸炎・疾患進行、疾患進行・発熱・水腎症、肝機能異常・疾患進行、食欲減退・疲労、下痢・嘔吐、脱水・肺炎、肺生検・気胸・肺炎、腎癌、下痢、胃腸出血、口内炎、腹部膿瘍、肺炎、肺塞栓症、麻痺、関節痛、病的骨折、尿道狭窄、低色素性貧血、転倒、嘔吐 各 1 例 [韓国人] 腹痛、腹水 各 2 例、下痢・嘔吐・胃腸出血、深部静脈血栓症・小腸閉塞・腹水、胸水・気胸、食欲減退・脳梗塞、肺炎、肺塞栓症、脳梗塞、筋力低下、譫妄、イレウス、黄疸、失語症、胸水、下痢 各 1 例
	オキシコドン CR 群 (48 例 ^{a)} [うち日本人 36 例])	[日本人] 疾患進行 11 例、胆管炎 2 例、疾患進行・胃腸管閉塞、胆管炎・疾患進行、疾患進行・肺炎、肺炎・肺の悪性新生物、慢性閉塞性肺疾患・細菌性肺炎、イレウス・肺炎、薬物相互作用・胃腸出血、食欲減退・嘔吐、便秘・食欲減退・高カルシウム血症、下痢・嘔吐、嘔吐、食道狭窄、消化管穿孔、出血性直腸潰瘍、肺炎、急性腎盂腎炎、胸水、胸膜炎、乳癌、肝性脳症、脱水、貧血、血小板数減少 各 1 例 [韓国人] 下痢・好中球減少症、腹痛、呼吸困難、発熱、腹膜出血、黄疸、食欲減退、背部痛、無力症、発熱性好中球減少症、血中ビリルビン増加、血中ブドウ糖増加 各 1 例
投与中止に 至った 有害事象	本剤群 (22 例 [うち日本人 20 例])	[日本人] 疾患進行 9 例、肺炎、嘔吐 各 3 例、貧血・変色便・間質性肺疾患、倦怠感、悪心、関節痛、間質性肺疾患 各 1 例 [韓国人] 直腸癌、筋力低下 各 1 例
	オキシコドン CR 群 (29 例 [うち日本人 26 例])	[日本人] 疾患進行 13 例、悪心 4 例、嘔吐、譫妄 各 2 例、疾患進行・悪心・嘔吐、乳癌、食道狭窄、脱水、肝性脳症 各 1 例 [韓国人] 体位性めまい・悪心、疾患進行、転移 各 1 例

MedDRA/J ver.15.0

a) 死亡以外の重篤な有害事象として腹痛 1 例 [韓国人] が認められているが、発現日が不明であり、集計に含まれていない。当該事象の、治験薬との因果関係は否定されている。

治験薬との因果関係が否定されていない有害事象は、本剤群 48.2% (81/168 例) [うち日本人: 62.2% (69/111 例)] 及びオキシコドン CR 群 58.1% (100/172 例) [うち日本人: 70.9% (78/110 例)] に認められ、主な事象は、便秘 (本剤群 20.8% (35/168 例)、オキシコドン CR 群 32.0% (55/172 例))、悪心 (本剤群 16.7% (28/168 例)、オキシコドン CR 群 23.3% (40/172 例))、傾眠 (本剤群 14.9% (25/168 例)、オキシコドン CR 群 18.0% (31/172 例))、嘔吐 (本剤群 13.7% (23/168 例)、オキシコドン CR 群 15.7% (27/172 例)) 等であった。

バイタルサイン (血圧、心拍数及び呼吸数) について、有害事象として報告された変動はなかった。心電図検査について、有害事象として報告された変動はオキシコドン CR 群 0.6% (1/165 例: 洞性頻脈 1 例 [日本人]) に認められたが、治験薬との因果関係は否定されている。

以上より申請者は、オピオイド鎮痛剤を使用しておらず、オピオイド鎮痛剤以外の薬物治療 (非ステロイド性抗炎症薬等) では十分な除痛が得られないがん性疼痛患者において、本剤群のオキシコドン CR 群に対する非劣性が検証され、安全性は大きく異ならなかったことを説明した。

2) 他のオピオイド鎮痛剤からの切り替え患者を対象とした第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2: JPN-C03 試験<2010 年 8 月~2012 年 1 月>)

オピオイド鎮痛剤 (オキシコドン塩酸塩徐放性製剤 15~80 mg/日 (オキシコドン塩酸塩無水物として)、モルヒネ徐放性製剤 120 mg/日以下 (モルヒネ硫酸塩水和物又はモルヒネ塩酸塩水和物として)、フェンタニル経皮吸収型製剤 (「デュロテップ MT パッチ」8.4 mg/3 日以下、「フェントステープ」4 mg/日以下、「ワンデュロパッチ」3.4 mg/日以下)) の定時投与により十分な除痛が得られている (NRS スコアの平均値が 4.0 未満かつレスキュー・ドーズ投与回数が 2 回/日以下) 日本人がん性疼痛患者 (目標症例数 100 例、各群 50 例) を対象に、他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えたときの有効性及び安全性

を検討するため、モルヒネ硫酸塩徐放性製剤（以下、「モルヒネ SR」）を参照薬として設定した無作為化非盲検比較試験が実施された⁶²⁾（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、前治療オピオイド鎮痛剤の投与量に応じて表 31 に基づき決定した初回投与量から開始し、投与開始 3 日目以降に適宜増量⁶³⁾ して本剤 50～500 mg/日又はモルヒネ SR 20～140 mg/日の範囲で用量調節し、8 週間 1 日 2 回に分割経口投与すると設定された。なお、突出痛等により鎮痛効果が不十分となったときのレスキュー・ドーズは、投与時の本剤又はモルヒネ SR の 1 日投与量に基づき等鎮痛換算比で 1 回あたり 1/6 以下に相当する量のモルヒネ塩酸塩水和物又はオキシコドン塩酸塩水和物の経口即放性製剤を投与すると設定された。

表 31 前治療オピオイド鎮痛剤の投与量別の本剤及びモルヒネ SR の初回投与量 (5.3.5.1.2: JPN-C03 試験)

本剤 (mg/日) の初回投与量		100	150	200	300	400
モルヒネ SR (mg/日) の初回投与量 ^{a)}		30	40	60	90	120
前治療 オピオイド 鎮痛剤	オキシコドン塩酸塩徐放性製剤 (mg/日)	15 以上 20 以下	20 超 30 以下	30 超 40 以下	40 超 60 以下	60 超 80 以下
	「デュロテップ MT パッチ」 (mg/3 日)	2.1	-	4.2	6.3	8.4
	「フェントステープ」 (mg/日)	1	-	2	3	4
	「ワンデュロパッチ」 (mg/日)	0.84	-	1.7	2.54	3.4
	モルヒネ徐放性製剤 (mg/日)	20 以上 30 以下	30 超 40 以下	40 超 60 以下	60 超 90 以下	90 超 120 以下

※: 設定なし a) 前治療オピオイド鎮痛剤がモルヒネ徐放性製剤の場合は同一投与量

ランダム化症例 100 例（本剤群 50 例、モルヒネ SR 群 50 例）全例が安全性解析対象集団及び FAS であった。

主要評価項目である FAS における疼痛コントロールを達成した被験者⁶⁴⁾ の割合とその 95%信頼区間は、本剤群で 84.0% (42/50 例) [70.89, 92.83]、モルヒネ SR 群で 98.0% (49/50 例) [89.35, 99.95] であった⁶²⁾。

有害事象（臨床検査値異常を含む）⁶⁵⁾ は、本剤群 90.0% (45/50 例)、モルヒネ SR 群 94.0% (47/50 例) に認められた。死亡は本剤群に 6 例（疾患進行 5 例、消化管穿孔 1 例）及びモルヒネ SR 群に 4 例（疾患進行 4 例）認められ、本剤群の消化管穿孔 1 例について治験薬との因果関係が否定されていない。死亡以外の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は表 32 のとおりであり、死亡以外の重篤な有害事象のうち本剤群の疾患進行及びジスキネジー 各 1 例、モルヒネ SR 群の嘔吐 2 例、口内炎及び食欲減退 各 1 例、投与中止に至った有害事象のうち本剤群の疾患進行、消化管穿孔、悪心、嗜眠及び老人性精神病 各 1 例、モルヒネ SR 群の嘔吐 4 例、発疹、肝機能異常、口内炎及び意識レベルの低下 各 1 例の治験薬との因果関係は否定されていない。

表 32 死亡以外の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象 (5.3.5.1.2: JPN-C03 試験、安全性解析対象集団)

死亡以外の 重篤な有害事象	本剤群 (12 例)	疾患進行 3 例、胆管炎・転倒・くも膜下出血、癌疼痛・疾患進行、嘔吐・疾患進行、肺炎、倦怠感、転倒・疾患進行・尿路感染、ジスキネジー、食欲減退、胃癌 各 1 例
	モルヒネ SR 群 (12 例)	疾患進行 5 例、嘔吐 2 例、口内炎、性器出血、癌疼痛、食欲減退・嘔吐・疾患進行、状態悪化 各 1 例
投与中止に 至った有害事象	本剤群 (14 例)	疾患進行 9 例、消化管穿孔、悪心、嗜眠、くも膜下出血、老人性精神病 各 1 例
	モルヒネ SR 群 (19 例)	疾患進行 11 例、嘔吐 4 例、発疹、肝機能異常、口内炎、意識レベルの低下 各 1 例

MedDRA/J ver.14.1

⁶²⁾ JPN-C03 試験は本剤の有効性をモルヒネ SR 群と比較することを目的として計画されていない。モルヒネ SR 投与群は参照群の位置づけで設定されており、本剤群とモルヒネ SR 群との統計学的な比較は計画されていなかった。

⁶³⁾ 以下を目安として、本剤 50 mg/日ずつ（投与量 200 mg/日以上の場合は 100 mg/日ずつ）又はモルヒネ SR 10～20 mg/日ずつ（投与量 60 mg/日以上の場合は 20～30 mg/日ずつ）増量された。

・ 24 時間 NRS スコアが 4 以上又は前回評価時よりも悪化

・ レスキュー・ドーズの投与回数が 1 日 3 回以上

⁶⁴⁾ 以下の基準を満たした場合に疼痛コントロール達成と判断された。

・ 投与開始 1 週目の任意の連続する 3 日間における 24 時間 NRS スコアの平均値のベースラインからの変化量が +1.5 未満

・ 上記の 3 日間の各日のレスキュー・ドーズ投与回数が 2 回以下

⁶⁵⁾ MedDRA/J ver.14.1

治験薬との因果関係が否定されていない有害事象は、本剤群 38.0% (19/50 例)、モルヒネ SR 群 64.0% (32/50 例) に認められ、主な事象は、便秘 (本剤群 8.0% (4/50 例)、モルヒネ SR 群 20.0% (10/50 例)、傾眠 (本剤群 8.0% (4/50 例)、モルヒネ SR 群 18.0% (9/50 例))、悪心 (本剤群 8.0% (4/50 例)、モルヒネ SR 群 14.0% (7/50 例)、嘔吐 (本剤群 2.0% (1/50 例)、モルヒネ SR 群 24.0% (12/50 例))、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 (本剤群 2.0% (1/50 例)、モルヒネ SR 群 8.0% (4/50 例)) 等であった。

バイタルサイン (血圧、心拍数及び呼吸数) 及び心電図検査について、有害事象として報告された変動はなかった。

以上より申請者は、前治療オピオイド鎮痛剤から本剤へ切り替えたとき、良好な疼痛コントロールが得られ、本剤を 8 週間投与したときの忍容性は良好であったことを説明した。

<審査の概略>

(1) 日韓共同第Ⅲ相試験に基づき本剤の有効性及び安全性を評価することの妥当性について

① 内因性及び外因性の民族的要因について

機構は、オピオイド新規導入患者を対象とした第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: KAJ-C02 試験) は日韓共同試験として実施されていることから、本剤の有効性及び安全性に及ぼす内因性及び外因性の民族的要因をどのように考慮したのか申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

内因性の民族的要因について、本剤の主要な代謝経路は肝におけるグルクロン酸抱合であるが、当該抱合反応に主に関与すると考えられる UGT1A9、UGT2B7 及び UGT1A6 について、日本人と韓国人の民族差は確認されていない。その上で、日本人及び韓国人健康成人を対象に本剤の薬物動態を検討した臨床試験 (5.3.3.1.1: PAI-1064 試験) において、日本人と韓国人の薬物動態に大きな違いは認められなかった (表 16 参照)。

外因性の民族的要因について、日本及び韓国のいずれにも WHO の指針に基づいたガイドライン (日本: NCCN 癌性疼痛委員会, *NCCN 腫瘍学臨床実践ガイドライン 成人の癌性疼痛* 2007 年第 1 版, 2007、韓国: 保健福祉家族部, *Cancer Pain Management Guideline (癌性疼痛管理ガイドライン勧告案. 3)*, 2008) があり、がん性疼痛に対する基本的な治療方針に違いはないと考えられた。また、日本及び韓国において承認されている強オピオイド鎮痛剤の種類及び用法・用量に大きな違いはなかった。がん患者のうち疼痛治療を受けている患者の割合は、KAJ-C02 試験 (5.3.5.1.1) 開始前に実施した調査では、日本及び韓国でそれぞれ 36% 及び 64% であり、日本よりも韓国で高かったが、そのうち強オピオイド鎮痛剤の投与を受けている患者の割合は日本及び韓国でそれぞれ約 30% 及び約 28% とほぼ同様であった (ボストンコンサルティンググループ調査、ヤンセンファーマ社内資料、ヤンセン韓国社内資料)。疼痛評価の方法として、両国のガイドラインではいずれも NRS を用いることを推奨している。

以上より、日韓における内因性及び外因性の民族的要因の違いが特に問題となる可能性は低く、治験担当医師等に対して NRS による疼痛評価に関するトレーニングを行うことにより、両国で統一的な評価を行うことは可能と考えた。したがって、日韓共同試験の実施に際し、両国の治験担当医師が参加した Investigators Meeting 及び各医療機関でのスタートアップミーティングにおいて NRS による疼痛評価に関するトレーニングを実施した。

② 日韓共同試験（5.3.5.1.1: KAJ-C02 試験）における日本人集団と韓国人集団の有効性及び安全性の異同について

機構は、KAJ-C02 試験（5.3.5.1.1）における日本人集団と韓国人集団の有効性及び安全性の異同について、申請者に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

まず、患者背景について、KAJ-C02 試験（5.3.5.1.1）の安全性解析対象集団における患者背景は表 33 のとおりであり、韓国人集団と比較して日本人集団では年齢が 6 歳程度高く、治験薬投与開始日に入院していた被験者の割合が高かった。

表 33 患者背景（5.3.5.1.1: KAJ-C02 試験、安全性解析対象集団）

		全集団		日本人集団		韓国人集団	
		本剤群	オキシコドン CR 群	本剤群	オキシコドン CR 群	本剤群	オキシコドン CR 群
評価例数		168	172	111	110	57	62
年齢	65 歳未満	77 (45.8)	79 (45.9)	43 (38.7)	41 (37.3)	34 (59.6)	38 (61.3)
	65 歳以上	91 (54.2)	93 (54.1)	68 (61.3)	69 (62.7)	23 (40.4)	24 (38.7)
性別	男性	78 (46.4)	72 (41.9)	54 (48.6)	50 (45.5)	24 (42.1)	22 (35.5)
	女性	90 (53.6)	100 (58.1)	57 (51.4)	60 (54.5)	33 (57.9)	40 (64.5)
体重 (kg) ^{a)}		55.6 ± 10.37	56.1 ± 10.73	53.9 ± 9.92	54.3 ± 11.29	59.0 ± 10.48	59.3 ± 8.85
身長 (cm) ^{a)}		158.8 ± 9.30	159.3 ± 8.48	158.0 ± 9.72	158.2 ± 8.72	160.3 ± 8.28	161.1 ± 7.78
BMI ^{a)}		22.1 ± 3.66	22.0 ± 3.49	21.6 ± 3.69	21.6 ± 3.64	22.9 ± 3.48	22.9 ± 3.08
疼痛強度 ^{a)}		5.5 ± 1.49	5.4 ± 1.35	5.4 ± 1.47	5.3 ± 1.27	5.6 ± 1.53	5.5 ± 1.48
入院、外来の別 (ベースライン)	入院	74 (44.0)	74 (43.0)	64 (57.7)	59 (53.6)	10 (17.5)	15 (24.2)
	外来	94 (56.0)	98 (57.0)	47 (42.3)	51 (46.4)	47 (82.5)	47 (75.8)
入院、外来の別 (1 日でも入院)	入院	94 (56.0)	97 (56.4)	75 (67.6)	69 (62.7)	19 (33.3)	28 (45.2)
	外来	74 (44.0)	75 (43.6)	36 (32.4)	41 (37.3)	38 (66.7)	34 (54.8)

該当例数 (割合 %)

a) 平均値 ± 標準偏差

有効性について、日本人集団と韓国人集団のいずれにおいても本剤群とオキシコドン CR 群の NRS スコア変化量に大きな差異は認められず、日本人患者と韓国人患者の有効性が異なる傾向は認められなかった（表 34）。

表 34 投与最終 3 日間における平均疼痛強度スコア及びベースラインからのスコア変化量
(5.3.5.1.1: KAJ-C02 試験、PPS、LOCF)

	全集団		日本人集団		韓国人集団	
	本剤群	オキシコドン CR 群	本剤群	オキシコドン CR 群	本剤群	オキシコドン CR 群
評価例数	126	139	84	93	42	46
ベースライン	5.35 ± 1.49 ^{a)}	5.27 ± 1.24	5.25 ± 1.40	5.22 ± 1.21	5.56 ± 1.66 ^{b)}	5.39 ± 1.31
投与最終 3 日間	2.64 ± 1.97	2.71 ± 1.74	2.49 ± 1.61	2.64 ± 1.77	2.94 ± 2.54	2.84 ± 1.69
スコア変化量	-2.69 ± 2.22 ^{a)}	-2.57 ± 2.03	-2.76 ± 2.03	-2.58 ± 2.09	-2.55 ± 2.60 ^{b)}	-2.55 ± 1.92
変化量の群間差 (本剤群－オキシコドン群)	-0.06 [-0.506, 0.383] ^{c)}		-0.15 [-0.66, 0.35] ^{d)}		0.11 [-0.78, 0.99] ^{d)}	

平均値 ± 標準偏差

a) 125 例、PPS からベースライン平均疼痛強度スコアが欠測であった 1 例を除外

b) 41 例、PPS からベースライン平均疼痛強度スコアが欠測であった 1 例を除外

c) 調整済み平均値 [95%信頼区間] (投与群及び国を因子、ベースライン平均疼痛強度スコアを共変量とした共分散分析モデル)

d) 調整済み平均値 [95%信頼区間] (投与群を因子、ベースライン平均疼痛強度スコアを共変量とした共分散分析モデル)

安全性について、有害事象発現状況は表 35 のとおりであり、韓国人集団と比較して日本人集団では有害事象の発現割合が高い傾向が認められた。日本人集団では韓国人集団と比較して、入院患者の割合が高いことから、より安全性モニタリングの機会が増加した可能性があることが影響したと考えられる。しかしながら、日本人集団と韓国人集団で認められた事象は同様であり、日本人集団と韓国人集団のい

ずれにおいてもオキシコドン CR 群と比較して本剤群における安全性上のリスクが明らかに高い傾向は認められなかった。

表 35 有害事象発現状況（5.3.5.1.1: KAJ-C02 試験、安全性解析対象集団）

		全体		日本人集団		韓国人集団	
		本剤群	オキシコドン CR 群	本剤群	オキシコドン CR 群	本剤群	オキシコドン CR 群
評価例数		168	172	111	110	57	62
すべての有害事象		147 (87.5)	155 (90.1)	104 (93.7)	105 (95.5)	43 (75.4)	50 (80.6)
因果関係が否定されていない有害事象		81 (48.2)	100 (58.1)	69 (62.2)	78 (70.9)	12 (21.1)	22 (35.5)
死亡		30 (17.9)	30 (17.4)	21 (18.9)	19 (17.3)	9 (15.8)	11 (17.7)
死亡以外の重篤な有害事象		58 (34.5)	48 (27.9)	40 (36.0)	36 (32.7)	18 (31.6)	12 (19.4)
投与中止に至った有害事象		22 (13.1)	29 (16.9)	20 (18.0)	26 (23.6)	2 (3.5)	3 (4.8)
重症度別の有害事象	軽度	62 (36.9)	63 (36.6)	48 (43.2)	51 (46.4)	14 (24.6)	12 (19.4)
	中等度	58 (34.5)	63 (36.6)	37 (33.3)	37 (33.6)	21 (36.8)	26 (41.9)
	高度	27 (16.1)	29 (16.9)	19 (17.1)	17 (15.5)	8 (14.0)	12 (19.4)
オピオイドに特徴的な有害事象	傾眠	29 (17.3)	36 (20.9)	28 (34.2)	36 (32.7)	1 (1.8)	0
	悪心	48 (28.6)	61 (35.5)	38 (36.0)	45 (40.9)	10 (17.5)	16 (25.8)
	嘔吐	42 (25.0)	41 (23.8)	34 (30.6)	35 (31.8)	8 (14.0)	6 (9.7)
	便秘	51 (30.4)	64 (37.2)	40 (36.0)	47 (42.7)	11 (19.3)	17 (27.4)
	呼吸抑制	0	1 (0.6)	0	1 (0.9)	0	0
	浮動性めまい	8 (4.8)	4 (2.3)	8 (7.2)	4 (3.6)	0	0
主な有害事象	疾患進行	36 (21.4)	33 (19.2)	33 (29.7)	28 (25.5)	3 (5.3)	5 (8.1)
	発熱	11 (6.5)	14 (8.1)	8 (7.2)	8 (7.3)	3 (5.3)	6 (9.7)
	倦怠感	6 (3.6)	12 (7.0)	6 (5.4)	12 (10.9)	0	0
	無力症	2 (1.2)	5 (2.9)	0	0	2 (3.5)	5 (8.1)
	食欲減退	23 (13.7)	24 (14.0)	13 (11.7)	13 (11.8)	10 (17.5)	11 (17.7)
	不眠症	9 (5.4)	11 (6.4)	5 (4.5)	7 (6.4)	4 (7.0)	4 (6.5)
	譫妄	10 (6.0)	6 (3.5)	9 (8.1)	4 (3.6)	1 (1.8)	2 (3.2)
	貧血	4 (2.4)	12 (7.0)	3 (2.7)	7 (6.4)	1 (1.8)	5 (8.1)
	下痢	11 (6.5)	19 (11.0)	9 (8.1)	14 (12.7)	2 (3.5)	5 (8.1)
	上腹部痛	3 (1.8)	5 (2.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (3.5)	4 (6.5)
	消化不良	4 (2.3)	1 (0.6)	1 (0.9)	0	3 (5.3)	1 (1.6)
	腹水	3 (1.8)	5 (2.9)	0	1 (0.9)	3 (5.3)	4 (6.5)
	上気道感染	3 (1.8)	4 (2.3)	0	1 (0.9)	3 (5.3)	3 (4.8)

MedDRA/J ver.15.0、発現例数（割合 %）

以上より、日韓共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: KAJ-C02 試験）に基づき本剤の有効性及び安全性を評価することに特段の問題はないと考える。

機構は、日本人と韓国人において本剤の薬物動態、がん性疼痛に対する治療方針、使用可能な強オピオイド鎮痛剤の種類に大きな違いはないことから、内因性及び外因性の要因に大きな違いはないと考える。また、KAJ-C02 試験（5.3.5.1.1）において、日本人集団と韓国人集団における入院患者の割合に違いが認められるが、当該試験は対照群が設定された比較試験であること、本剤群と対照群における NRS のベースラインからの変化量及び有害事象発現状況が日本人集団と韓国人集団の間で大きく異なる傾向は認められていないことを踏まえると、日本人才オピオイド新規導入患者における本剤の有効性及び安全性を KAJ-C02 試験（5.3.5.1.1）に基づき評価することは可能と考える。

（2）本剤の有効性について

1) KAJ-C02 試験（5.3.5.1.1）における本剤の有効性評価について

機構は、KAJ-C02 試験（5.3.5.1.1）における本剤の有効性評価の適切性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

KAJ-C02試験（5.3.5.1.1）においてオキシコドンCRを対照として非劣性を検証する計画とした経緯について、本邦において、がん性疼痛に対するオピオイド鎮痛剤としてオキシコドンCRが汎用されており、非がん性慢性疼痛を対象とした海外第Ⅲ相試験において本剤の有効性はオキシコドンCRに劣らず、便秘等のオピオイドに特徴的な副作用の発現割合は低いことが確認されていることを考慮して、がん性疼痛においてもオキシコドンCRとの非劣性を検討することにより本剤の有効性を示すことが可能と考えた。なお、異なる臨床試験間の比較であるため限界はあるが、以下のようにKAJ-C02試験（5.3.5.1.1）におけるオキシコドンCR群を含め、複数の臨床試験においてオキシコドンCRは安定した有効性が示されていることから、オキシコドンCRを対照薬に設定したことは妥当であったと考えられる。

- KAJ-C02 試験におけるオキシコドン群の NRS 変化量は -2.57 ± 2.03 、NRS 変化率は $-46.9 \pm 34.5\%$ であり、慢性疼痛において臨床的に意義のあるとされているベースラインからの NRS の変化（Farrar JT et al, *Pain*, 94: 149-158, 2001）を満たしていること。
- がん性疼痛の程度として、NRS の 1～3、4～6 及び 7～10 がそれぞれ軽度、中等度及び高度とされている（NCCN 癌性疼痛委員会, *NCCN 腫瘍学臨床実践ガイドライン 成人の癌性疼痛 2013 年第2版*, 2013、特定非営利活動法人 日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン作成委員会編, *がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2010 年版*, 2010）。KAJ-C02 試験（5.3.5.1.1）におけるオキシコドンCR群のベースライン及び治験薬投与最終3日間の NRS スコアはそれぞれ 5.27 ± 1.24 及び 2.71 ± 1.74 であったことから、当該区分に基づく疼痛の程度では中等度から軽度に緩和されていると考えられること。
- 日本人オピオイド新規導入がん性疼痛患者を対象にオキシコドン CR を 8 週間投与した非盲検非対照試験において、投与前後の疼痛強度 VAS 値は 62.6 ± 24.1 mm（44 例）及び 27.5 ± 18.0 mm（37 例）であった（「オキシコンチン錠」申請資料概要ト-5）。また、日本人オピオイド新規導入がん性疼痛患者を対象にオキシコドン CR を 7 日間投与した非盲検非対照試験において、投与前後の疼痛強度 VAS 値は 47.7 mm（20 例）及び 15.7 mm（16 例）であった（Koizumi W et al, *Jpn J Clin Oncol*, 34: 608-614: 2004）。NRS と VAS 値は良好な相関を示すことが報告されており（Ahlers SJ et al, *Crit Care*, 12: R15, 2008、Bijur PE et al, *Acad Emerg Med*, 10: 390-392, 2003）、これらの臨床試験における VAS 値変化量（それぞれ約 35 mm 及び 32 mm）は NRS 変化量で -3.5 及び -3.2 と同程度と仮定でき、また、いずれの試験においても KAJ-C02 試験と同様に疼痛の程度は中等度から軽度に緩和されていると考えられること。
- 外国人オピオイド新規導入がん性疼痛患者を対象にオキシコドン CR を 21 日間投与した非盲検非対照試験において、投与前後の NRS スコアは 7.22（390 例）及び 2.11（334 例）であった（Silvestri B et al, *Clin Drug Investig*, 28: 399-407, 2008）。NRS 変化量は -5.1 であり、KAJ-C02 試験（5.3.5.1.1）のオキシコドン CR 群と比較して高値であったが、当該試験では疼痛コントロールの基準（7 日目における NRS が 3 以下かつ変化率が 30%以上）が設定されていたこと、疼痛評価に中止脱落例が含まれていないこと等により、有効性がより大きく評価されている可能性があると考えられること。

また、非劣性マージンを 1 ポイントと設定した点については、がん性疼痛患者を対象としたプラセボ対照比較試験におけるプラセボ群の NRS の変化量は -0.69 であったこと（Johnson JR, et al, *Journal of Pain and Symptom Management*, 39: 167-179, 2010）、慢性疼痛において臨床的に意義のあるベースラインからの NRS の変化は、変化量で約 2 ポイント又は変化率で約 30%とされていること（Farrar JT et al, *Pain*, 94: 149-158, 2001）を踏まえると、臨床的意義のある変化量の半分である 1 ポイントとすることは妥当と考える。

その結果、表 36 に示すように、KAJ-C02 試験（5.3.5.1.1）における主要評価項目において本剤群のオキシコドン CR 群に対する非劣性が示され、副次評価項目においても本剤の有効性はオキシコドン CR と比較して劣るものではないことが示されたと考える。

表 36 主要評価項目及び代表的な副次評価項目の結果（5.3.5.1.1: KAJ-C02 試験）

	本剤群	オキシコドン CR 群
平均疼痛強度スコアのベースラインから治験薬投与最終 3 日間までの変化量（PPS） ^{a)}	-2.69 ± 2.22 (125)	-2.57 ± 2.03 (139)
平均疼痛強度スコアのベースラインから治験薬投与最終 3 日間までの変化量（FAS） ^{a)}	-2.26 ± 2.28 (167)	-2.45 ± 2.15 (172)
平均疼痛強度スコアがベースラインから 30% 以上改善した被験者の割合（PPS） ^{b)}	63.5 (80/126)	59.0 (82/139)
平均疼痛強度スコアがベースラインから 50% 以上改善した被験者の割合（PPS） ^{b)}	50.0 (63/126)	42.4 (59/139)
最終評価時に PGIC で「非常に改善した」又は「改善した」と評価した被験者の割合（PPS） ^{b)}	58.7 (74/126)	50.4 (70/139)
レスキューを使用した被験者の割合（PPS） ^{b)}	74.6 (94/126)	74.1 (103/139)
レスキューの平均 1 日投与量（mg）（PPS） ^{a)}	6.95 ± 2.30 (94)	6.73 ± 2.15 (103)
レスキューの平均 1 日投与回数（PPS） ^{a)}	1.39 ± 0.46 (94)	1.35 ± 0.43 (103)

a) 平均値 ± 標準偏差（評価例数）

b) 割合 %（該当する例数/評価例数）

2) 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす因子について、申請者に説明を求めた。

申請者は、KAJ-C02 試験（5.3.5.1.1）における NRS のベースラインからの変化量の部分集団別の結果を示し（表 37）、以下のように説明した。

年齢、性別、入院・外来の別による違いは認められなかった。ベースラインにおける NRS が高いほど、平均疼痛強度スコアのベースラインからの変化量が多い可能性が示唆されたが、オキシコドン CR 群においても同様の傾向が認められ、ベースラインにおける疼痛強度が 4 以上 7 未満と 7 以上の患者のいずれにおいても本剤群とオキシコドン CR 群における変化量に大きな違いは認められなかった。

表 37 部分集団別のベースラインにおける NRS 及び NRS のベースライン治験薬投与最終 3 日間までの変化量（5.3.5.1.1: KAJ-C02 試験、PPS）

		本剤群		オキシコドン CR 群	
		ベースラインにおける NRS	NRS のベースラインから治験薬投与最終 3 日間までの変化量	ベースラインにおける NRS	NRS のベースラインから治験薬投与最終 3 日間までの変化量
年齢	65 歳未満	5.37 ± 1.64 (57)	-2.87 ± 2.16 (57)	5.38 ± 1.29 (63)	-2.76 ± 1.97 (63)
	65 歳以上	5.34 ± 1.36 (68)	-2.54 ± 2.28 (68)	5.18 ± 1.20 (76)	-2.41 ± 2.08 (76)
性別	男性	5.11 ± 1.24 (64)	-2.55 ± 2.15 (64)	5.19 ± 1.17 (83)	-2.52 ± 1.92 (83)
	女性	5.61 ± 1.69 (61)	-2.84 ± 2.31 (61)	5.39 ± 1.33 (56)	-2.64 ± 2.20 (56)
ベースラインにおける疼痛強度	4 以上 7 未満	4.72 ± 0.72 (101)	-2.16 ± 1.87 (101)	4.81 ± 0.74 (114)	-2.19 ± 1.77 (114)
	7 以上	8.00 ± 0.78 (24)	-4.94 ± 2.23 (24)	7.40 ± 0.71 (25)	-4.28 ± 2.27 (25)
入院、外来の別 (1 日でも入院)	入院	5.47 ± 1.59 (70)	-3.07 ± 2.17 (70)	5.21 ± 1.30 (77)	-2.67 ± 2.10 (77)
	外来	5.20 ± 1.35 (53)	-2.21 ± 2.22 (55)	5.35 ± 1.16 (62)	-2.44 ± 1.95 (62)

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

機構は、本剤の有効性について以下のように考える。

申請者が説明しているように、複数の臨床試験においてオキシコドン CR の安定した有効性は示されており、また、本邦においてがん性疼痛に対してオキシコドン CR が汎用されていることも踏まえると、がん性疼痛の治療におけるオキシコドン CR の臨床的位置づけは確立していると考ええる。KAJ-C02 試験（5.3.5.1.1）のオキシコドン CR 群で観察された NRS 変化量と公表されているオキシコドン CR の有効性を比較することには限界があるものの、いずれの試験成績も大きく異なるものではなく、KAJ-C02 試験（5.3.5.1.1）の結果からオキシコドン CR の有効性について、臨床的意義は示されていると考える。したがって、当該試験の結果に基づきオキシコドン CR を対照として本剤の有効性を評価することは可能と考える。その上で、主要評価項目である 24 時間平均 NRS スコアのベースラインから治験薬投与最終

3 日間までの変化量に両群で大きく異なる傾向は認められず、本剤群のオキシコドン CR 群に対する非劣性が検証されていること、代表的な副次評価項目についても同様の結果が得られていることを踏まえると、がん性疼痛患者において、本剤はオキシコドン CR に劣らない有効性が期待できると考える（オピオイド切り替え患者における本剤の有効性については「(4) 用法・用量について」の項において議論することとする）。

(3) 本剤の安全性について

1) 本剤の安全性プロファイルについて

機構は、本剤の安全性プロファイルについて説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、KAJ-C02 試験 (5.3.5.1.1) 及び JPN-C03 試験 (5.3.5.1.2) における有害事象の発現状況を示し (表 38)、以下のように説明した。

死亡及び死亡以外の重篤な有害事象の発現割合はオピオイド新規導入患者 (5.3.5.1.1: KAJ-C02 試験) で切り替え患者 (5.3.5.1.2: JPN-C03 試験) と比較して高い傾向が認められた。これらの事象のうち本剤との因果関係が否定されていないのは、オピオイド新規導入患者で死亡 3 例 (疾患進行、間質性肺疾患、肺炎 各 1 例) 及び死亡以外の重篤な有害事象 5 例 (間質性肺疾患 2 例、食欲減退・疲労、下痢、転倒 各 1 例)、切り替え患者で死亡 1 例 (消化管穿孔) 及び死亡以外の重篤な有害事象 2 例 (疾患進行、ジスキネジー 各 1 例) であり、本剤との因果関係を考慮すると、オピオイド新規導入患者と切り替え患者での発現傾向に大きな違いはないと考える。有害事象の重症度は、いずれの集団においても主に軽度又は中等度であり、投与中止に至った有害事象の発現割合はオピオイド新規導入患者で低い傾向であった。オピオイド新規導入患者では、切り替え患者と比較してオピオイドに特徴的な有害事象の発現割合が高く、注意すべき事項と考えられたが、オピオイド新規導入患者を対象とした KAJ-C02 試験 (5.3.5.1.1) においてこれらの事象の発現により本剤の投与中止に至った被験者は嘔吐 3 例及び悪心 1 例のみであり、臨床使用上大きな問題となる可能性は低いと考える。また、オピオイド新規導入患者及び切り替え患者のいずれにおいても、対照群 (オキシコドン CR 群及びモルヒネ SR 群) と比較し、本剤投与群において有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった。

表 38 KAJ-C02 試験及び JPN-C03 試験における有害事象発現状況
(5.3.5.1.1: KAJ-C02 試験、5.3.5.1.2: JPN-C03 試験、安全性解析対象集団)

		KAJ-C02 試験 (オピオイド新規導入患者)		JPN-C03 試験 (オピオイド切り替え患者)	
		本剤群	オキシコドン CR 群	本剤群	モルヒネ SR 群
評価例数		168	172	50	50
すべての有害事象		147 (87.5)	155 (90.1)	45 (90.0)	47 (94.0)
因果関係が否定されていないすべての有害事象 ^{a)}		92 (54.8)	112 (65.1)	19 (38.0)	32 (64.0)
死亡		30 (17.9)	30 (17.4)	6 (12.0)	4 (8.0)
死亡以外の重篤な有害事象		58 (34.5)	48 (27.9)	12 (24.0)	12 (24.0)
投与中止に至った有害事象		22 (13.1)	29 (16.9)	14 (28.0)	19 (38.0)
重症度別の有害事象	軽度	62 (36.9)	63 (36.6)	20 (40.0)	21 (42.0)
	中等度	58 (34.5)	63 (36.6)	17 (34.0)	17 (34.0)
	高度	27 (16.1)	29 (16.9)	8 (16.0)	9 (18.0)
オピオイドに特徴的な有害事象	傾眠	29 (17.3)	36 (20.9)	8 (16.0)	10 (20.0)
	悪心	48 (28.6)	61 (35.5)	7 (14.0)	7 (14.0)
	嘔吐	42 (25.0)	41 (23.8)	3 (6.0)	13 (26.0)
	便秘	51 (30.4)	64 (37.2)	6 (12.0)	10 (20.0)
	呼吸抑制	0	1 (0.6)	0	0
	浮動性めまい	8 (4.8)	4 (2.3)	2 (4.0)	1 (2.0)
	下痢	11 (6.5)	19 (11.0)	3 (6.0)	4 (8.0)
主な有害事象 ^{b)}	疾患進行	36 (21.4)	33 (19.2)	16 (32.0)	17 (34.0)
	発熱	11 (6.5)	14 (8.1)	3 (6.0)	4 (8.0)
	食欲減退	23 (13.7)	24 (14.0)	1 (2.0)	1 (2.0)
	倦怠感	6 (3.6)	12 (7.0)	4 (8.0)	0
	貧血	4 (2.4)	12 (7.0)	4 (8.0)	1 (2.0)
	不眠症	9 (5.4)	11 (6.4)	4 (8.0)	0
	譫妄	10 (6.0)	6 (3.5)	0	1 (2.0)
	転倒	5 (3.0)	0	4 (8.0)	1 (2.0)
	頭痛	4 (2.4)	5 (2.9)	1 (2.0)	4 (8.0)
	そう痒症	3 (1.8)	4 (2.3)	1 (2.0)	4 (8.0)
	発疹	2 (1.2)	3 (1.7)	0	3 (6.0)
	γ-グルタミルトラン スフェラーゼ増加	0	1 (0.6)	1 (2.0)	4 (8.0)

KAJ-C02 試験: MedDRA/J ver.15.0、JPN-C03 試験: MedDRA/J ver.14.1、発現例数 (割合 %)

a) 因果関係が否定されていない事象として、「多分なし」、「可能性小」、「可能性大」及び「ほぼ確実」の事象を集計。

b) いずれかの群で発現割合 5%以上 (「オピオイドに特徴的な有害事象」を除く)

また申請者は、オピオイド新規導入患者を対象とした KAJ-C02 試験 (5.3.5.1.1) における投与期別の有害事象発現状況を提示し (表 39)、以下のように説明した。

用量調節期の死亡以外の重篤な有害事象の発現割合は、オキシコドン CR 群と比較して本剤群で高い傾向が認められたが、本剤群で認められた事象と治験薬との因果関係はすべて否定されている。また、すべての有害事象、治験薬との因果関係が否定できない有害事象、死亡、投与中止に至った有害事象及び重症度別の有害事象の発現割合は、いずれの期間においても本剤群とオキシコドン CR 群で大きな差は認められなかった。オピオイドに特徴的な有害事象のうち悪心、嘔吐及び便秘が含まれる胃腸障害の発現割合は、用量調節期及び維持期のいずれもオキシコドン CR 群と比較して本剤群で低い傾向が認められた。オピオイドに特徴的な事象以外の主な有害事象の発現割合に本剤群とオキシコドン CR 群で大きな差はなかった。以上より、本剤とオキシコドン CR の安全性プロファイルはおおむね類似しているが、胃腸障害に関しては、本剤はオキシコドン CR と比較して良好なプロファイルを有すると考える。

表 39 オピオイド新規導入患者における時期別の有害事象発現状況 (5.3.5.1.1: KAJ-C02 試験、安全性解析対象集団)

		用量調節期		維持期	
		本剤群	オキシコドン CR 群	本剤群	オキシコドン CR 群
評価例数		168	172	121	125
すべての有害事象		106 (63.1)	118 (68.6)	80 (66.1)	91 (72.8)
因果関係が否定されていない有害事象 ^{a)}		63 (37.5)	80 (46.5)	31 (25.6)	37 (29.6)
死亡		5 (3.0)	6 (3.5)	5 (4.1)	8 (6.4)
死亡以外の重篤な有害事象		16 (9.5)	9 (5.2)	16 (13.2)	15 (12.0)
投与中止に至った有害事象		12 (7.1)	14 (8.1)	7 (5.8)	13 (10.4)
重症度別の有害事象	軽度	61 (36.3)	67 (39.0)	44 (36.4)	45 (36.0)
	中等度	34 (20.2)	38 (22.1)	27 (22.3)	36 (28.8)
	高度	11 (6.5)	13 (7.6)	9 (7.4)	10 (8.0)
オピオイドに特徴的な有害事象	傾眠	22 (13.1)	29 (16.9)	6 (5.0)	6 (4.8)
	悪心	32 (19.0)	46 (26.7)	8 (6.6)	14 (11.2)
	嘔吐	23 (13.7)	28 (16.3)	12 (9.9)	15 (12.0)
	便秘	28 (16.7)	47 (27.3)	13 (10.7)	18 (14.4)
	呼吸抑制	0	1 (0.6)	0	0
	浮動性めまい	3 (1.8)	4 (2.3)	4 (3.3)	0
主な有害事象 ^{b)}	下痢	3 (1.8)	9 (5.2)	4 (3.3)	8 (6.4)
	疾患進行	12 (7.1)	10 (5.8)	18 (14.9)	18 (14.4)
	発熱	8 (4.8)	7 (4.1)	4 (3.3)	7 (5.6)
	食欲減退	11 (6.5)	13 (7.6)	10 (8.3)	11 (8.8)
	貧血	2 (1.2)	3 (1.7)	2 (1.7)	8 (6.4)

MedDRA/J ver.15.0、発現例数 (割合 %)

a) 因果関係が否定されていない事象として、「可能性小」、「可能性大」及び「ほぼ確実」の事象を集計。

b) いずれかの群で発現割合 5%以上 (「オピオイドに特徴的な有害事象」を除く)

機構は、本剤の投与対象となるがん性疼痛患者では高齢者が少なくないと考えられることから、高齢者で特に注意すべき有害事象がないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、KAJ-C02 試験 (5.3.5.1.1) 及び JPN-C03 試験 (5.3.5.1.2) における年齢別の有害事象発現状況を提示し (表 40)、以下のように説明した。

死亡、死亡以外の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象、高度の有害事象の発現割合は、65 歳未満の患者と比較して、65 歳以上の患者で高い傾向が認められた。しかしながら、これらの事象のうち、本剤との因果関係が否定されていない事象は表 41 に示す事象のみであり、本剤との因果関係を考慮すると、65 歳未満と 65 歳以上での発現傾向に大きな違いはないと考える。また、KAJ-C02 試験 (5.3.5.1.1) の本剤群において、65 歳未満と比較して 65 歳以上で譫妄の発現割合が高い傾向が認められるものの、治験薬との因果関係が否定されていないのは 65 歳以上の 1 例のみであった。譫妄を含む精神障害について、因果関係が否定されていない事象の発現割合は、65 歳未満及び 65 歳以上でそれぞれ 3.9% (3/77 例) 及び 4.4% (4/91 例) であり、高齢者で増加する傾向は認められていないことを踏まえると、高齢者において精神障害の発現が臨床上大きな問題となることはないと考え。以上より、65 歳未満と比較して、65 歳以上の患者において安全性上の大きな問題が生ずる可能性は低いと考える。なお、高齢者においては、特に呼吸抑制の感受性が高いことに留意し、慎重に投与する必要があると考えことから、添付文書においてその旨を注意喚起する。

表 40 年齢別の有害事象発現状況 (5.3.5.1.1: KAJ-C02 試験、5.3.5.1.2: JPN-C03 試験、安全性解析対象集団)

		KAJ-C02 試験 (オピオイド新規導入患者)				JPN-C03 試験 (オピオイド切り替え患者)			
		本剤群		オキシコドン CR 群		本剤群		モルヒネ SR 群	
		65 歳未満	65 歳以上	65 歳未満	65 歳以上	65 歳未満	65 歳以上	65 歳未満	65 歳以上
評価例数		77	91	79	93	23	27	25	25
すべての有害事象		66 (85.7)	81 (89.0)	70 (88.6)	85 (91.4)	22 (95.7)	23 (85.2)	24 (96.0)	23 (92.0)
因果関係が否定されていない有害事象 ^{a)}		39 (50.6)	53 (58.2)	44 (55.7)	68 (73.1)	10 (43.5)	9 (33.3)	18 (72.0)	14 (56.0)
死亡		10 (13.0)	20 (22.0)	12 (15.2)	18 (19.4)	1 (4.3)	5 (18.5)	1 (4.0)	3 (12.0)
死亡以外の重篤な有害事象		21 (27.3)	37 (40.7)	19 (24.1)	29 (31.2)	5 (21.7)	7 (25.9)	6 (24.0)	6 (24.0)
投与中止に至った有害事象		6 (7.8)	16 (17.6)	12 (15.2)	17 (18.3)	5 (21.7)	9 (33.3)	8 (32.0)	11 (44.0)
重症度別の有害事象	軽度	28 (36.4)	34 (37.4)	26 (32.9)	37 (39.8)	6 (26.1)	14 (51.9)	12 (48.0)	9 (36.0)
	中等度	30 (39.0)	28 (30.8)	33 (41.8)	30 (32.3)	13 (56.5)	4 (14.8)	10 (40.0)	7 (28.0)
	高度	8 (10.4)	19 (20.9)	11 (13.9)	18 (19.4)	3 (13.0)	5 (18.5)	2 (8.0)	7 (28.0)
オピオイドに特徴的な有害事象	傾眠	10 (13.0)	19 (20.9)	11 (13.9)	25 (26.9)	6 (26.1)	2 (7.4)	4 (16.0)	6 (24.0)
	悪心	24 (31.2)	24 (26.4)	30 (38.0)	31 (33.3)	5 (21.7)	2 (7.4)	4 (16.0)	3 (12.0)
	嘔吐	19 (24.7)	23 (25.3)	19 (24.1)	22 (23.7)	3 (13.0)	0	7 (28.0)	6 (24.0)
	便秘	17 (22.1)	34 (37.4)	23 (29.1)	41 (44.1)	3 (13.0)	3 (11.1)	6 (24.0)	4 (16.0)
	呼吸抑制	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
	浮動性めまい	3 (3.9)	5 (5.5)	2 (2.5)	2 (2.2)	1 (4.3)	1 (3.7)	1 (4.0)	0
	下痢	5 (6.5)	6 (6.6)	8 (10.1)	11 (11.8)	2 (8.7)	1 (3.7)	1 (4.0)	3 (12.0)
主な有害事象 ^{b)}	疾患進行	14 (18.2)	22 (24.2)	14 (17.7)	19 (20.4)	8 (34.8)	8 (29.6)	6 (24.0)	11 (44.0)
	倦怠感	2 (2.6)	4 (4.4)	4 (5.1)	8 (8.6)	1 (4.3)	3 (11.1)	0	0
	発熱	7 (9.1)	4 (4.4)	9 (11.4)	5 (5.4)	2 (8.7)	1 (3.7)	3 (12.0)	1 (4.0)
	頭痛	2 (2.6)	2 (2.2)	3 (3.8)	2 (2.2)	1 (4.3)	0	3 (12.0)	1 (4.0)
	食欲減退	9 (11.7)	14 (15.4)	9 (11.4)	15 (16.1)	0	0	1 (3.7)	1 (4.0)
	譫妄	0	10 (11.0)	2 (2.5)	4 (4.3)	0	0	0	1 (4.0)
	貧血	2 (2.6)	2 (2.2)	8 (10.1)	4 (4.3)	2 (8.7)	2 (7.4)	1 (4.0)	0
	そう痒症	2 (2.6)	1 (1.1)	1 (1.3)	3 (3.2)	1 (4.3)	0	3 (12.0)	1 (4.0)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (3.7)	4 (16.0)	0
	転倒	3 (3.9)	2 (2.2)	0	0	1 (4.3)	3 (11.1)	0	1 (4.0)

KAJ-C02 試験: MedDRA/J ver.15.0、JPN-C03 試験: MedDRA/J ver.14.1、発現例数 (割合 %)

a) 因果関係が否定されていない事象として、「多分なし」、「可能性小」、「可能性大」及び「ほぼ確実」の事象を集計。

b) いずれかの群で発現割合 10%以上 (「オピオイドに特徴的な有害事象」を除く)

表 41 本剤群で発現した治験薬との因果関係が否定されていない有害事象^{a)}
(5.3.5.1.1: KAJ-C02 試験、5.3.5.1.2: JPN-C03 試験、安全性解析対象集団)

		KAJ-C02 試験 (オピオイド新規導入患者)	JPN-C03 試験 (オピオイド切り替え患者)
死亡	65 歳未満	-	-
	65 歳以上	疾患進行、間質性肺疾患、肺炎 各 1 例	消化管穿孔 1 例
死亡以外の重篤な有害事象	65 歳未満	間質性肺疾患 2 例、食欲減退・疲労、転倒 各 1 例	ジスキネジー 1 例
	65 歳以上	下痢 1 例	疾患進行 1 例
投与中止に至った有害事象	65 歳未満	貧血・変色便・間質性肺疾患、倦怠感、嘔吐、悪心 各 1 例	悪心 1 例
	65 歳以上	嘔吐 2 例、疾患進行、間質性肺疾患、肺炎 各 1 例	疾患進行、消化管穿孔、老人性精神病、嗜眠 各 1 例
重症度が高度の有害事象	65 歳未満	-	-
	65 歳以上	下痢、疾患進行、肺炎、間質性肺疾患 各 1 例	消化管穿孔 1 例

KAJ-C02 試験: MedDRA/J ver.15.0、JPN-C03 試験: MedDRA/J ver.14.1

a) 因果関係が否定されていない事象として、「多分なし」、「可能性小」、「可能性大」及び「ほぼ確実」の事象を集計。

機構は、オピオイド新規導入患者における本剤の全般的な安全性について、オキシコドン CR と比較して大きな問題は認められていないと考える。また、高齢者において有害事象の発現割合が高い傾向が認められたものの、オキシコドン CR 群及びモルヒネ SR 群と明らかに異なる傾向を示すものではないこと、譫妄の発現割合はオキシコドン CR 群及びモルヒネ SR 群と比較して本剤群で高い傾向が認められているものの、ほとんどは軽度又は中等度の事象であり、投与中止に至った患者はいないことから、現時点で高齢者に対する特段の注意喚起の必要性は示唆されていないと考える。しかしながら臨床試験において検討された患者数は限られることから、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引き続き検討する必要があると考える。

2) 精神障害について

機構は、KAJ-C02 試験 (5.3.5.1.1) 及び JPN-C03 試験 (5.3.5.1.2) において、本剤群ではオキシコドン CR 群及びモルヒネ SR 群と比較して精神障害に該当する有害事象の発現割合が高い傾向が認められることから、本剤の投与による精神障害のリスクについて申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

KAJ-C02 試験 (5.3.5.1.1) 及び JPN-C03 試験 (5.3.5.1.2) における精神障害に該当する有害事象⁶⁶⁾ の発現状況は表 42 のとおりであり、オキシコドン CR 群又はモルヒネ SR 群と比較して本剤群における発現割合が高い傾向が認められたものの、多くの事象は軽度又は中等度であった。精神障害に該当する重篤な有害事象は、KAJ-C02 試験の本剤群 1 例 (譫妄) に認められたが、心理的ショックによるものとされ、治験薬との因果関係は否定されている。また、本剤群において投与中止に至った有害事象は、JPN-C03 試験の 1 例 (老人性精神病) に認められたが、いずれの投与群でも多くの被験者で治験薬の投与が継続可能であった。以上より、オキシコドン CR 及びモルヒネ SR と比較して本剤投与時に精神障害の発現リスクが高まる傾向は示されていないと考える。

表 42 精神障害に該当する有害事象の発現状況
(5.3.5.1.1: KAJ-C02 試験、5.3.5.1.2: JPN-C03 試験、安全性解析対象集団)

		KAJ-C02 試験 (オピオイド新規導入患者)		JPN-C03 試験 (オピオイド切り替え患者)	
		本剤群	オキシコドン CR 群	本剤群	モルヒネ SR 群
評価例数		168	172	50	50
精神障害に該当するすべての有害事象		28 (16.7)	18 (10.5)	5 (10.0)	1 (2.0)
死亡		0	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象		1 (0.6)	0	0	0
投与中止に至った有害事象		0	2 (1.2)	1 (2.0)	0
重症度別の有害事象	軽度	15 (8.9)	13 (7.6)	4 (8.0)	1 (2.0)
	中等度	12 (7.1)	5 (2.9)	1 (2.0)	0
	高度	1 (0.6)	0	0	0
主な有害事象 ^{a)}	譫妄	10 (6.0)	6 (3.5)	0	1 (2.0)
	不眠症	9 (5.4)	11 (6.4)	4 (8.0)	0

KAJ-C02 試験: MedDRA/J ver.15.0、JPN-C03 試験: MedDRA/J ver.14.1 発現例数 (割合 %)

a) いずれかの群で発現割合が 5%以上の事象

機構は、臨床試験における結果から、現時点で他のオピオイド鎮痛剤と比較して本剤による精神障害に関連する有害事象の発現が特に臨床上問題となる傾向は認められていないと考えるが、発現割合としてはオキシコドン CR 群及びモルヒネ SR 群と比較して本剤群で高い傾向があり、臨床試験において検討された患者数は限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必要があると考える。

3) 間質性肺疾患について

機構は、臨床試験 (5.3.5.2.1: JPN-C01 試験、5.3.5.1.1: KAJ-C02 試験、5.3.5.1.2: JPN-C03 試験) において、本剤群の日本人患者のみで治験薬との因果関係が否定されていない間質性肺疾患が認められていることから、日本人患者における本剤投与に伴う間質性肺疾患のリスクについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

JPN-C01 試験 (5.3.5.2.1)、KAJ-C02 試験 (5.3.5.1.1) 及び JPN-C03 試験 (5.3.5.1.2) において、日本人患者でのみ間質性肺疾患が認められ、発現状況は表 43 のとおりであった。間質性肺疾患の診断は困難であり、多くの化学療法剤がそのリスクを有することが知られていること (社団法人日本呼吸器学会, 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き, 2012) から、臨床試験の本剤群で認められた重篤な間質性肺疾患につ

⁶⁶⁾ 「精神障害」に該当する有害事象は MedDRA で「精神障害」の SOC に含まれる事象とされた。

いて、第三者評価委員会（呼吸器専門医 3 名、放射線専門医 2 名および腫瘍内科医 1 名で構成）において、患者背景、臨床経過、病理所見等の情報に基づき診断の妥当性及び発症要因について詳細な検討が行われた。その結果、1 例（患者番号 4）では感染症である可能性が高いと判断されたが、残りの 3 例については薬剤性肺障害として矛盾しないと判断され、いずれも治験薬との因果関係は完全には否定できないものの、原疾患は非小細胞肺癌患者であり、治験薬に先行して又は併用で用いられた抗癌剤（テガフル/ギメラシル/オテラシルカリウム配合剤、ドセタキセル水和物・ペメトレキセド・カルボプラチン、エルロチニブ塩酸塩）⁶⁷⁾ による間質性肺疾患の可能性が高いとの見解が示された。

表 43 JPN-C01 試験（5.3.5.2.1）、KAJ-C02 試験（5.3.5.1.1）及び JPN-C03 試験（5.3.5.1.2）における間質性肺疾患の発現状況

患者番号	試験	投与された薬剤	年齢	性別	重篤/非重篤	投与開始から発現までの日数	転帰	治験薬との因果関係 ^{a)}
1	JPN-C01	本剤	68	男性	重篤	23 日	回復	Doubtful
2	KAJ-C02	本剤	70	男性	重篤	8 日	死亡	Doubtful
3	KAJ-C02	本剤	53	男性	重篤	28 日 ^{b)}	軽快	Doubtful
4	KAJ-C02	本剤	44	女性	重篤	17 日	軽快	Possible
5	KAJ-C02	オキシコドン CR	75	男性	非重篤	30 日	未回復	Not related

a) 治験担当医師の評価

b) 本剤投与終了後オキシコドン投与中に発現

がん患者では、その他の患者と比較して、基礎疾患の重篤性、化学療法の併用等、薬剤と有害事象の因果関係の評価に影響すると考えられる交絡因子が多いため、本剤の間質性肺疾患発現リスクについては、がん患者よりもがん患者以外の集団でより適切に判断できると考えられる。しかしながら、これまでに非がん性慢性疼痛患者を対象に実施された本剤の海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（本剤投与症例計 4,065 例）、並びに国内第Ⅱ相試験（本剤投与症例計 120 例）において間質性肺疾患の発現は認められていない。また、海外製造販売後安全性情報（報告期間: 2008 年 11 月 20 日～2013 年 5 月 20 日）において、上記 4 例以外の間質性肺疾患の報告はない。

以上を踏まえると、本剤自体が間質性肺疾患の発現リスクを有することは考えにくく、日本人がん性疼痛患者において本剤投与により発現リスクが高くなる可能性は極めて低いと考える。

機構は、以下のように考える。

間質性肺疾患について、非がん性慢性疼痛患者を対象とした国内外臨床試験で発現が確認されていないこと、日本人及び韓国人がん性疼痛患者を対象とした試験（5.3.5.2.1: JPN-C01 試験、5.3.5.1.1: KAJ-C02 試験、5.3.5.1.2: JPN-C03 試験）で発現が認められた症例は併用薬等の影響も否定できないと考えられていることを踏まえると、現時点で本剤自体が間質性肺疾患のリスクを有すると結論づけることは困難と考える。しかしながら、当該試験（5.3.5.2.1: JPN-C01 試験、5.3.5.1.1: KAJ-C02 試験、5.3.5.1.2: JPN-C03 試験）で日本人患者にのみ発現が認められたこと、その発現頻度（1%程度）は他の有害事象の発現頻度と比較して決して低いと言えないと考えられること、対照薬と比較して本剤群で多く発現していること、また、抗がん剤を中心に複数の薬剤について日本人における薬剤性肺障害の発現割合が外国人と比較して高いことが報告されていること（日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き作成委員会 編、

⁶⁷⁾ それぞれの薬剤投与時の間質性肺疾患発現頻度について、以下のような報告がある。

- ・テガフル/ギメラシル/オテラシルカリウム配合剤: 0.7%（「ティーエスワン配合カプセル」添付文書 第 25 版, 2010 年 7 月改訂）
- ・ドセタキセル水和物: 0.6%（「タキソテル点滴静注用」添付文書 第 20 版, 2010 年 11 月改訂）
- ・ペメトレキセド: 3.6%（「アリムタ注射用」添付文書 第 7 版, 2012 年 5 月改訂）
- ・カルボプラチン: 0.1%（「パラプラチン注射液」添付文書 第 7 版, 2011 年 11 月改訂）
- ・エルロチニブ塩酸塩: 4.5%（「タルセバ錠」添付文書 第 8 版, 2012 年 2 月改訂）

薬剤性肺障害の診断・治療の手引き, 2012) を踏まえると、日本人がん性疼痛患者における本剤による間質性肺疾患リスクについては、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) ノルアドレナリン再取り込み阻害作用に関連した有害事象について

機構は、本剤はノルアドレナリン（以下、「NA」）再取り込み阻害作用を有することから、当該作用に関連した安全性上の問題が認められないか申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

KAJ-C02 試験（5.3.5.1.1）及び JPN-C03 試験（5.3.5.1.2）における NA 再取り込み阻害作用に由来すると考えられる有害事象⁶⁸⁾ の発現状況は表 44 のとおりであり、本剤群における発現割合がオキシコドン CR 群及びモルヒネ SR 群と比較して高い傾向は認められなかった。また、KAJ-C02 試験（5.3.5.1.1）及び JPN-C03 試験（5.3.5.1.2）におけるバイタルサイン（血圧、脈拍）の経時推移は、本剤群、オキシコドン CR 群及びモルヒネ SR 群のいずれにおいても特段の変動は認められず、NA 再取り込み阻害作用に基づく交感神経系の興奮に起因すると考えられる差異は認められていない。

表 44 NA 再取り込み阻害作用に由来すると考えられる有害事象の発現状況
（5.3.5.1.1: KAJ-C02 試験、5.3.5.1.2: JPN-C03 試験、安全性解析対象集団）

		KAJ-C02 試験 （オピオイド新規導入患者）		JPN-C03 試験 （オピオイド切り替え患者）	
		本剤群	オキシコドン CR 群	本剤群	モルヒネ SR 群
評価例数		168	172	50	50
NA 再取り込み阻害作用に由来すると考えられるすべての有害事象		109 (64.9)	121 (70.3)	20 (40.0)	26 (52.0)
死亡		0	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象		7 (4.2)	6 (3.5)	2 (4.0)	3 (6.0)
投与中止に至った有害事象		4 (2.4)	8 (4.7)	1 (2.0)	4 (8.0)
重症度別の有害事象	軽度	80 (47.6)	82 (47.7)	13 (26.0)	19 (38.0)
	中等度	27 (16.1)	38 (22.1)	7 (14.0)	6 (12.0)
	高度	2 (1.2)	1 (0.6)	0	1 (2.0)
主な有害事象 ^{a)}	食欲減退	23 (13.7)	23 (13.4)	1 (2.0)	1 (2.0)
	不眠症	9 (5.4)	11 (6.4)	4 (8.0)	0
	傾眠	29 (17.3)	36 (20.9)	8 (16.0)	10 (20.0)
	悪心	48 (28.6)	61 (35.5)	7 (14.0)	7 (14.0)
	便秘	51 (30.4)	64 (37.2)	6 (12.0)	10 (20.0)
	嘔吐	42 (25.0)	41 (23.8)	3 (6.0)	13 (26.0)

MedDRA/J ver.15.0 発現例数 (割合 %)

a) いずれかの群で発現割合 5%以上

機構は、現時点で他のオピオイド鎮痛剤と比較して、本剤により NA 再取り込み阻害作用に関連する有害事象及び低血圧の発現が特段高くなる傾向は認められていないと考えるが、国内臨床試験において検討された患者数は限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必要があると考える。

5) セロトニン症候群について

機構は、海外における製造販売後安全性情報において、主な重篤な有害事象としてセロトニン症候群が報告されていることから、セロトニン症候群の発現リスクについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

⁶⁸⁾ 選択的 NA 再取り込み阻害薬であるアトモキセチン塩酸塩の米国添付文書に提示されているアトモキセチン塩酸塩投与との関連のある主な有害事象を参考に、MedDRA PT で以下に該当する事象が集計された。

動悸、口内乾燥、悪心、便秘、腹痛、上腹部痛、腹部不快感、心窩部不快感、消化不良、嘔吐、疲労、悪寒、びくびく感、易刺激性、口渇、体重減少、食欲減退、浮動性めまい、傾眠、鎮静、錯感覚、異常な夢、不眠症、初期不眠症、中期不眠症、早期覚醒型不眠症、リビドー減退、睡眠障害、排尿躊躇、尿流量減少、排尿困難、勃起不全、月経困難症、射精遅延、射精障害、多汗症、ほてり

KAJ-C02 試験 (5.3.5.1.1) 及び JPN-C03 試験 (5.3.5.1.2) におけるセロトニン作動薬⁶⁹⁾ 併用の有無別のセロトニン症候群に関連する有害事象⁷⁰⁾ の発現状況は表 45 のとおりであり、セロトニン作動薬を併用していた患者の割合は少なかったものの、セロトニン作動薬の併用による本剤の安全性上の問題は認められなかった。また、本剤群における発現割合がオキシコドン CR 群及びモルヒネ SR 群と比較して高い傾向は認められなかった。

表 45 セロトニン症候群に関連する有害事象の発現状況
(5.3.5.1.1: KAJ-C02 試験、5.3.5.1.2: JPN-C03 試験、安全性解析対象集団)

	KAJ-C02 試験 (オピオイド新規導入患者)				JPN-C03 試験 (オピオイド切り替え患者)			
	本剤群		オキシコドン CR 群		本剤群		モルヒネ SR 群	
セロトニン作動薬併用の有無	有	無	有	無	有	無	有	無
評価例数	6	162	7	162	6	44	4	46
セロトニン症候群に関連するすべての有害事象	1 (16.7)	27 (16.7)	2 (28.6)	32 (19.4)	1 (16.7)	6 (13.6)	2 (50.0)	7 (15.2)
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象	0	5 (3.1)	1 (14.3)	2 (1.2)	0	1 (2.3)	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0
重症度別の有害事象	軽度	1 (16.7)	24 (17.8)	2 (28.6)	27 (16.4)	0	6 (13.6)	1 (25.0)
	中等度	0	2 (1.2)	0	5 (3.0)	1 (16.7)	0	1 (25.0)
	高度	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
主な有害事象 ^{a)}	下痢	0	11 (6.8)	1 (14.3)	18 (10.9)	1 (16.7)	2 (4.5)	1 (25.0)
	発熱	0	11 (6.8)	1 (14.3)	13 (7.9)	0	3 (6.8)	1 (25.0)

MedDRA/J ver.15.0 発現例数 (割合 %)

a) いずれかの群で発現割合 5%以上

海外製造販売後安全性情報 (報告期間: 2008 年 11 月 21 日～2013 年 5 月 20 日) において、重篤な有害事象としてセロトニン症候群が疑われる 103 例が報告されている。① Hunter 基準 (Dunkley EJ et al, *QJM*, 96: 635-642, 2003)、② Strenbach 基準 (Sternbach H et al, *The American Journal of Psychiatry*, 148: 705-713, 1991)、③ セロトニン症候群の症状の有無に基づき、各患者におけるセロトニン症候群について検討した結果、本剤の関与が明らかな症例は認められず、他のセロトニン再取り込み阻害作用を有する薬剤との相互作用も明らかではなかった。

以上より、現時点において、本剤自体あるいはセロトニン作動薬との併用によりセロトニン症候群が発現する可能性は明確に示されていないと考える。しかしながら、非臨床試験で本薬には弱いながらセロトニン再取り込み阻害作用が認められており、セロトニン作動薬との併用により、相加的にセロトニン神経系を活性化する可能性は否定できないこと、一般にセロトニン症候群はセロトニン作動薬単独ではなく、多剤併用症例に多いことも考慮し、添付文書の相互作用の項において、セロトニン作動薬との相互作用について、注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承するが、海外においては製造販売後に重篤なセロトニン症候群が報告されていること、国内臨床試験において検討された患者数は限られていることから、セロトニン症候群について、セロトニン作動薬と併用した際のリスクを含めて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。

⁶⁹⁾ セロトニン作動薬は、選択的セロトニン再取り込み阻害薬、セロトニン・ノルドレナリン再取り込み阻害薬、モノアミン酸化酵素阻害薬及び三環系抗うつ薬に該当する薬剤とされた。

⁷⁰⁾ 公表文献 (Dunkley EJ et al, *QJM*, 96: 635-642, 2003、Sun-Edelstein C et al, *Expert Opin Drug Safety*, 7: 587-596, 2008)、Mayo Clinic (<http://www.mayoclinic.com/health/serotonin-syndrome/ds00860>. Accessed on: 19 May 2009.) 及び Medline Medical Encyclopedia (<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/007272.htm>. Accessed on: 19 May 2009.) におけるセロトニン症候群を参考に、MedDRA PT で以下に該当する事象が集計された。

洞性頻脈、頻脈、散瞳、下痢、高熱、発熱、体温上昇、運動失調、協調運動異常、ジスキネジー、不随意性筋収縮、ミオクロヌス、精神運動亢進、振戦、激越、錯乱状態、多汗症、高血圧、高血圧クリーゼ

6) 攻撃的反応及び妄想について

機構は、本剤による攻撃的反応及び妄想の発現リスクが報告されていること（Boyd I, *WHO Pharmaceuticals Newsletter No.4*, 19-21, 2013、Boyd I, *WHO Pharmaceuticals Newsletter No.5*, 23-27, 2013）から、本剤投与と攻撃的反応及び妄想の関連性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

日本人及び外国人ががん性疼痛患者を対象とした臨床試験（5.3.5.2.1: JPN-C01 試験、5.3.5.1.1: KAJ-C02 試験、5.3.5.1.2: JPN-C03 試験、参考 5.3.5.1.3: PAI-3013/KF15 試験、参考 5.3.5.1.4: PAI-3014/KF16 試験）、並びに非がん性慢性疼痛患者を対象とした海外第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験（海外第Ⅱ/Ⅲ相試験併合解析、本剤投与: 4,065 例）及び国内第Ⅱ相試験（本剤投与群: 120 例）において、攻撃的反応に関連する有害事象⁷¹⁾ 及び妄想の発現は認められていない。

また、海外製造販売後安全性情報（報告期間: 2008 年 11 月 20 日～2013 年 5 月 20 日）において、攻撃的反応に関連する事象は 38 例報告されているが、21 例では患者背景、併用薬等に関する情報が得られず、本剤との因果関係の特定は困難であった。その他の 17 例は、原疾患として双極性障害、不安、うつ病、心的外傷後ストレス障害を有する患者や攻撃的反応のリスクを有する薬剤（三環系抗うつ薬、ベンゾジアゼピン系薬剤）の併用又はアルコールの摂取をしている患者であった。妄想は 12 例報告されているが、2 例では同時に幻覚も報告され、実際にどちらが発現しているか特定することは困難であった。12 例のうち 3 例は精神系疾患の既往を有し、3 例では既往歴が得られなかった。なお、12 例のうち DSM-IV-TR「妄想性障害」の診断基準に該当する症例はなかった。

したがって、現時点において本剤投与による攻撃的反応及び妄想について十分なエビデンスはなく、安全対策上問題となるリスクとは判断されないと考える。

機構は、申請者が説明しているように、現時点において本剤による攻撃的反応及び妄想の発現リスクは明らかではないと考えるが、得られている情報は限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必要があると考える。

7) 薬物依存・乱用について

機構は、他のオピオイド鎮痛剤と比較した薬物依存・乱用リスクについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

オピオイド使用経験のある非依存性被験者を対象とした海外臨床試験（PAI-1007/HP14 試験）において、依存・乱用に関する評価指標を用いて本薬（即放性製剤を使用）の薬物依存の可能性を検討したとき、本薬とヒドロモルフォンの薬物依存性は同程度であると考えられた。ヒドロモルフォンの薬物依存性は、オキシコドンと比較して若干高いとの報告（Sharon L et al, *Drug and Alcohol Dependence* 98: 191-202, 2008）があることを踏まえると、本剤の薬物依存性はオキシコドンよりも若干高い可能性がある。しかしながら、がん性疼痛におけるオピオイド鎮痛剤の使用は一般的に期間が短く、依存・乱用のリスクが低いとされていること（日本ペインクリニック学会ガイドライン作成ワーキンググループ編, *非がん性慢性 [疼] 痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン*, 2012）を考慮すると、本剤によるがん性疼痛治療時の薬物依存・乱用のリスクは低いと考える。なお、がん性疼痛患者を対象とした臨床試験において、本剤の依存・乱用の傾向を示す事象は認められていない。

⁷¹⁾ 攻撃的反応に関連する有害事象として MedDRA SMQ（狭域）「敵意/攻撃性」に該当する事象が集計された。

機構は、申請者の説明を了承するが、国内臨床試験において検討された患者数は限られていることから、本剤による薬物依存・乱用リスクについては、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) 用法・用量について

機構は、本剤の用法・用量の設定根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

① 他のオピオイド鎮痛剤からの切り替え患者における初回投与量について

本剤はオピオイド新規導入患者のみならず、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用されることも想定される。JPN-C01 試験（5.3.5.2.1）及び JPN-C03 試験（5.3.5.1.2）において設定した他のオピオイド鎮痛剤から切り替える際の初回投与量（表 26 及び表 31）の設定根拠は以下のとおりである。

- ・ 腫瘍切除術後の急性疼痛を対象とした海外第Ⅲ相試験（PAI-3003 試験）において、本薬即放性製剤 75 mg のオキシコドン塩酸塩即放性製剤 15 mg に対する非劣性は検証されなかったが、本薬即放性製剤 100 mg のオキシコドン塩酸塩即放性製剤 15 mg に対する非劣性が検証された。また、疼痛を伴う変形性関節症を対象とした海外第Ⅲ相試験（PAI-3002 試験）において、本薬即放性製剤 50 及び 75 mg のオキシコドン塩酸塩即放性製剤 10 mg に対する非劣性が検証された。これらの試験結果等を踏まえ、本剤とオキシコドン塩酸塩の等鎮痛用量比はおよそ本剤：オキシコドン塩酸塩 = 5 : 1 であると考えたことから、本剤：オキシコドン塩酸塩の換算比を 5 : 1 とし、オキシコドン塩酸塩経口剤から切り替える際の初回投与量を設定した。
- ・ モルヒネ（硫酸塩水和物又は塩酸塩水和物、以下同様）経口剤から切り替える際の初回投与量は、本邦ではモルヒネ経口剤からオキシコドン塩酸塩経口剤に切り替える際にはモルヒネ：オキシコドン塩酸塩 = 3 : 2 を目安とするとされていること（「オキシコンチン錠 5 mg 他」添付文書）及び本剤とオキシコドン塩酸塩の換算比を踏まえ、本剤：モルヒネ = 10 : 3 に基づき設定した。
- ・ フェンタニル経皮吸収型製剤から切り替える際の初回投与量は、モルヒネとフェンタニルの換算比を目安にオキシコドン塩酸塩経口剤及びモルヒネ経口剤との換算比に基づき設定した。モルヒネとフェンタニルの換算比として、JPN-C01 試験（5.3.5.2.1）では、フェンタニル経皮吸収型製剤（「デュロテップパッチ」、「デュロテップ MT パッチ」）の添付文書に記載されているフェンタニル経皮吸収型製剤とモルヒネ経口剤との切り替え換算表を参考に、安全性を重視した換算量となるようモルヒネ：フェンタニル = 75 : 1 とし、JPN-C03 試験（5.3.5.1.2）では、本邦において実臨床を想定した場合の一般的な等鎮痛用量比であるモルヒネ：フェンタニル = 100 : 1（Donner B et al, *Pain*, 64: 527-534, 1996）を使用した。

JPN-C03 試験（5.3.5.1.2）における前治療オピオイド鎮痛剤別の本剤の有効性は表 46 のとおりであり、モルヒネから本剤に切り替えた被験者において有効性が低い傾向が認められた。モルヒネから切り替えた患者のうち疼痛コントロールが達成されなかった 4 例はいずれもベースライン疼痛強度スコアが 1 以上であり、ベースライン疼痛強度が高いことが有効性に影響した可能性があると考ええる。

また、本剤初回投与量別の有効性は表 47 のとおりであり、各投与量の評価例数が少なく厳密な評価はできないが、初回投与量が高いほどベースライン及び切り替え 1 週間後における疼痛強度スコアが高い傾向が認められた。しかしながら、オピオイド鎮痛剤の等鎮痛用量比には幅があり、特に高用量からの切り替えでは患者ごとに至適用量への調節が必要とされていることから（Mercadante et al, *Cancer Treat Rev.*

32: 304-315, 2006)、本剤についても投与を継続しながら患者ごとに用量調節を行うことで有効性が得られるものとする。

表 46 オピオイド切り替え患者における前治療オピオイド鎮痛剤別の本剤の有効性 (5.3.5.1.2: JPN-C03 試験、FAS)

前治療オピオイド鎮痛剤		全体	モルヒネ 徐放性製剤	オキシコドン 塩酸塩徐放性 製剤	フェンタニル 経皮吸収型製剤
評価例数		50	13	22	15
前治療オピオイド鎮痛剤投与量 (mg/日) ^{a)}	平均値 ± 標準偏差	51.9 ± 63.5	40.8 ± 29.0	36.5 ± 12.1	84.0 ± 107.7
	中央値 (最小値, 最大値)	30.0 (20.0, 450.0)	30.0 (20.0, 120.0)	30.0 (22.5, 60.0)	30.0 (30.0, 450.0)
本剤初回投与量 (mg/日) ^{b)}	平均値 ± 標準偏差	151.0 ± 86.6	153.8 ± 85.3	125.0 ± 37.0	186.7 ± 124.6
	50	0	0	0	0
	100	30 (60.0)	7 (53.8)	14 (63.6)	9 (60.0)
	150	7 (14.0)	2 (15.4)	5 (22.7)	0
	200	8 (16.0)	3 (23.1)	3 (13.6)	2 (13.3)
	300	1 (2.0)	0	0	1 (6.7)
	400	4 (8.0)	1 (7.7)	0	3 (20.0)
ベースライン疼痛強度スコア (平均値 ± 標準偏差)		1.5 ± 1.1	1.7 ± 1.1	1.4 ± 1.1	1.5 ± 1.2
疼痛コントロールが達成された被験者 ^{b)}		42 (84.0)	9 (69.2)	20 (90.9)	13 (86.7)
レスキュー平均 1 日投与回数 (平均値 ± 標準偏差)	ベースライン	0.4 ± 0.6	0.6 ± 0.7	0.4 ± 0.5	0.3 ± 0.7
	切り替え後 1 週間	0.7 ± 1.0	1.3 ± 1.4	0.6 ± 0.7	0.4 ± 0.7
	投与期間全体	0.7 ± 0.9	1.0 ± 1.2	0.7 ± 0.8	0.4 ± 0.6
切り替え後 1 週間以内に本剤の 用量調節が行われた被験者 ^{b)}	減量	4 (8.0)	3 (23.1)	1 (4.5)	0 (0.0)
	変更なし	35 (70.0)	5 (38.5)	16 (72.7)	14 (93.3)
	増量	14 (28.0)	7 (53.8)	6 (27.3)	1 (6.7)

a) 本剤初回投与直前の投与量を、モルヒネ徐放性製剤：オキシコドン塩酸塩徐放性製剤：フェンタニル経皮吸収型製剤 = 3 : 2 : 0.03
としてモルヒネ徐放性製剤の用量に換算

b) 例数 (割合 %)

c) 治験薬投与期 1 週目の任意の連続する 3 日間に、脚注 64 に示す 2 つの基準を満たした被験者

表 47 初回投与量別の有効性 (5.3.5.1.2: JPN-C03 試験、FAS)

初回投与量		≤100	150	200	300	400
評価例数		30	7	8	1	4
ベースライン疼痛強度スコア (平均値 ± 標準偏差)		1.4 ± 1.1	1.3 ± 1.3	1.8 ± 1.1	0	2.7 ± 0.27
切り替え 1 週間後における疼痛強度スコア (平均値 ± 標準偏差)		1.5 ± 1.2	2.6 ± 1.1	2.5 ± 1.1	2.1	3.1 ± 1.2
疼痛コントロールが達成された被験者 ^{a)}		29 (96.7)	4 (57.1)	6 (75.0)	0	3 (75.0)
レスキュー平均 1 日投与回数 (平均値 ± 標準偏差)	ベースライン	0.3 ± 0.5	0.4 ± 0.5	0.8 ± 0.9	0	0.6 ± 0.8
	切り替え後 1 週間	0.4 ± 0.6	0.9 ± 0.9	1.4 ± 1.6	0	1.2 ± 1.5
	投与期間全体	0.5 ± 0.6	1.0 ± 1.1	1.2 ± 1.3	0.2	0.9 ± 1.2
切り替え後 1 週間以内に本剤の 用量調節が行われた被験者 ^{a)}	減量	2 (6.7)	1 (14.3)	1 (12.5)	0	0
	変更なし	22 (73.3)	4 (57.1)	5 (62.5)	1 (100)	3 (75.0)
	増量	8 (26.7)	2 (28.6)	3 (37.5)	0	1 (25.0)

a) 例数 (割合 %)

b) 治験薬投与期 1 週目の任意の連続する 3 日間に、脚注 64 に示す 2 つの基準を満たした被験者

他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えたときの安全性について、JPN-C03 試験 (5.3.5.1.2) における前治療オピオイド鎮痛剤別の本剤投与開始後 7 日目までの有害事象発現状況は表 48 のとおりであり、本剤群のモルヒネからの切り替え患者において中止に至った有害事象の発現割合が高かった。モルヒネからの切り替え患者で発現した中止に至った有害事象のうち、2 例の事象 (いずれも疾患進行) については本剤との因果関係は否定されており、1 例の事象 (老人性精神病) について本剤との因果関係は否定されていないものの、軽度の事象であり、本剤投与中止後に軽快した。いずれのオピオイド鎮痛剤からの切り替えにおいても、認められた事象の多くは軽度又は中等度であり、モルヒネ SR 群と比較して本剤群において発現割合が特段高い事象は認められていない。

また、JPN-C03 試験 (5.3.5.1.2) における初回投与量別の投与開始後 7 日目までの有害事象発現状況は表 49 のとおりであり、本剤 200 mg を超える用量に切り替えた患者数は少ないものの、初回投与量により安全性が異なる傾向は認められなかった。

表 48 前治療オピオイド鎮痛剤別の本剤投与開始後 7 日目までの有害事象発現状況
(5.3.5.1.2: JPN-C03 試験、安全性解析対象集団)

前治療オピオイド鎮痛剤	本剤群			モルヒネ SR 群		
	モルヒネ 徐放性製剤	オキシコドン 塩酸塩徐放性 製剤	フェンタニル 経皮吸収型 製剤	モルヒネ 徐放性製剤	オキシコドン 塩酸塩徐放性 製剤	フェンタニル 経皮吸収型 製剤
評価例数	13	22	15	12	23	15
すべての有害事象	4 (30.8)	13 (59.1)	4 (26.7)	4 (33.3)	15 (65.2)	11 (73.3)
因果関係が否定されていない有害事象	1 (7.7)	6 (27.3)	2 (13.3)	4 (33.3)	13 (56.5)	9 (60.0)
死亡	0	0	0	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象	1 (7.7)	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	3 (23.1)	1 (4.5)	0	0	1 (4.3)	4 (26.7)
重症度別の 有害事象	軽度	2 (15.4)	11 (50.0)	3 (25.0)	13 (56.5)	8 (53.3)
	中等度	1 (7.7)	2 (9.1)	1 (8.3)	1 (4.3)	2 (13.3)
	高度	1 (7.7)	0	0	1 (4.3)	1 (6.7)
オピオイドに 特徴的な有害事象	傾眠	0	0	1 (8.3)	4 (17.4)	2 (13.3)
	悪心	0	2 (9.1)	0	4 (17.4)	3 (20.0)
	嘔吐	0	1 (4.5)	1 (8.3)	3 (13.0)	4 (26.7)
	便秘	0	0	1 (8.3)	2 (8.7)	4 (26.7)
	浮動性めまい	0	0	0	0	1 (6.7)

MedDRA/J ver.14.1 発現例数 (割合 %)

表 49 切り替え後の初回投与量別の本剤投与開始後 7 日目までの有害事象発現状況
(5.3.5.1.2: JPN-C03 試験、安全性解析対象集団)

初回投与量 (mg/日)	本剤群				モルヒネ SR 群			
	≤100	100< ≤200	200< ≤300	300< ≤400	≤30	30< ≤60	60< ≤90	90< ≤120
評価例数	30	15	1	4	19	20	3	8
すべての有害事象	11 (36.7)	9 (60.0)	0	1 (25.0)	10 (52.6)	13 (65.0)	3 (100)	4 (50.0)
因果関係が否定されていない有害事象	5 (16.7)	4 (26.7)	0	0	10 (52.6)	11 (55.0)	3 (100)	2 (25.0)
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	1 (3.3)	3 (20.0)	0	0	1 (5.3)	3 (15.0)	0	1 (12.5)
重症度別の有害事象	軽度	10 (33.3)	5 (33.3)	1 (25.0)	9 (47.4)	9 (45.0)	3 (100)	3 (37.5)
	中等度	1 (3.3)	3 (20.0)	0	1 (5.3)	3 (15.0)	0	0
	高度	0	1 (6.7)	0	0	1 (5.0)	0	1 (12.5)
オピオイドに 特徴的な有害事象	傾眠	1 (3.3)	0	0	2 (10.5)	3 (15.0)	2 (66.7)	0
	悪心	1 (3.3)	1 (6.7)	0	3 (15.8)	4 (20.0)	0	0
	嘔吐	0	1 (6.7)	0	3 (15.8)	5 (25.0)	0	0
	便秘	0	1 (6.7)	0	1 (5.3)	5 (25.0)	1 (33.3)	0
	浮動性めまい	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0

MedDRA/J ver.14.1 発現例数 (割合 %)

以上より、他のオピオイドから切り替える場合の本剤の初回投与量 (1 日投与量) は、オキシコドン塩酸塩徐放性製剤 1 日投与量の 5 倍量 (本剤投与量 : オキシコドン塩酸塩徐放性製剤投与量 = 5 : 1) を目安とし、前治療オピオイド鎮痛剤の投与量を考慮して設定することに大きな問題はないと考える。

② 最大投与量について

KAJ-C02 試験 (5.3.5.1.1) 及び JPN-C03 試験 (5.3.5.1.2) における最終投与量別の安全性は表 50 のとおりであり、臨床試験において 200 mg/日を超える用量を投与した患者は限られていたことから、用量別の安全性について評価することは困難であるものの、用量の増加により安全性上特段の問題は認められていないと考える。

表 50 最終投与量別の有害事象発現状況 (5.3.5.1.1: KAJ-C02 試験、5.3.5.1.2: JPN-C03 試験、安全性解析対象集団)

		KAJ-C02 試験 (オピオイド新規導入患者) ^{a)}				JPN-C03 試験 (オピオイド切り替え患者) ^{a)}				
最終投与量 (mg/日)		≤100	100<	200<	300<	≤100	100<	200<	300<	400<
		≤200	≤300	≤400		≤200	≤300	≤400	≤500	
評価例数		124	39	4	1	20	17	5	6	2
すべての有害事象		108 (87.1)	34 (87.2)	4 (100)	1 (100)	18 (90.0)	15 (88.2)	4 (80.0)	6 (100)	2 (100)
死亡		22 (17.7)	7 (17.9)	1 (25.0)	0	3 (15.0)	1 (5.9)	2 (40.0)	0	0
死亡以外の重篤な有害事象		38 (30.6)	17 (43.6)	2 (50.0)	1 (100)	4 (20.0)	4 (23.5)	1 (20.0)	2 (33.3)	1 (50.0)
投与中止に至った有害事象		19 (15.3)	2 (5.1)	1 (25.0)	0	5 (25.0)	4 (23.5)	2 (40.0)	2 (33.3)	1 (50.0)
重症度別の有害事象	軽度	47 (37.9)	14 (35.9)	1 (25.0)	0	9 (45.0)	7 (41.2)	1 (20.0)	3 (50.0)	0
	中等度	41 (33.1)	14 (35.9)	2 (50.0)	1 (100)	7 (35.0)	5 (29.4)	1 (20.0)	3 (50.0)	1 (50.0)
	高度	20 (16.1)	6 (15.4)	1 (25.0)	0	2 (10.0)	3 (17.6)	2 (40.0)	0	1 (50.0)
オピオイドに特徴的な有害事象	傾眠	20 (16.1)	8 (20.5)	1 (25.0)	0	2 (10.0)	2 (11.8)	1 (20.0)	2 (33.3)	1 (50.0)
	悪心	32 (25.8)	13 (33.3)	3 (75.0)	0	2 (10.0)	3 (17.6)	1 (20.0)	0	1 (50.0)
	嘔吐	29 (23.4)	10 (25.6)	3 (75.0)	0	0	1 (5.9)	0	1 (16.7)	1 (50.0)
	便秘	34 (27.4)	13 (33.3)	3 (75.0)	1 (100)	2 (10.0)	1 (5.9)	2 (40.0)	1 (16.7)	0
	呼吸抑制	0	0	0	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい		4 (3.2)	3 (7.7)	1 (25.0)	0	0	0	1 (20.0)	1 (16.7)	0

KAJ-C02 試験: MedDRA/J ver.15.0、JPN-C03 試験: MedDRA/J ver.14.1 発現例数 (割合 %)

a) 最高投与量は、KAJ-C02 試験では 400 mg/日、JPN-C03 試験では 500 mg/日と設定された。

以上を踏まえ、本剤の用法・用量について以下のように考える。

WHO 方式がん疼痛治療法では、オピオイド鎮痛剤の「適切な投与量とは、患者の痛みが消える量である」とされており、患者ごとに用量調節することが推奨されている。本剤の臨床試験において、オピオイド新規導入患者では 50 mg/日、他のオピオイド鎮痛剤からの切り替え患者では本剤：オキシコドン塩酸塩 = 5 : 1 の換算比を目安として設定した前治療オピオイド鎮痛剤の投与量に基づいた初回投与量から開始し、患者の状態に応じて適宜増減して 1 日 2 回投与する用法・用法で投与したところ、本剤の有効性が確認され、安全性に特段の問題は認められなかった。また、最大投与量として 300 mg/日を超える用量を投与した患者数は限られているものの、投与量の増加により安全性上の問題が生ずる可能性が高まる傾向は認められておらず、400 mg/日までの用量に切り替えたときについても安全性上の問題は認められなかった。したがって、用法・用量を「1 日 50～400 mg を 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。」と設定するとともに、使用上の注意において、オピオイド新規導入患者における初回投与量が 50 mg/日であること、他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替える場合には、前治療オピオイド鎮痛剤の投与量を考慮すること及び本剤の 1 日投与量（遊離塩基換算）の目安はオキシコドン塩酸塩徐放性製剤 1 日投与量（オキシコドン塩酸塩無水物として）の 5 倍である旨を記載し、注意喚起することとする。また、臨床試験では本剤の最大投与量を 500 mg/日と設定していたが、500 mg/日を超える用量を投与された日本人がん性疼痛患者はいなかった。しかしながら、がん性疼痛患者では高用量のオピオイド鎮痛剤を必要とする患者もいること、非がん性慢性疼痛患者を対象とした海外第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験において、500 mg/日を超える用量を使用した患者は 3.2% (130/4,065 例) 認められ、当該患者において、安全性上特段の問題は認められなかったことを踏まえると、500 mg/日を超える用量への増量を制限する必要はなく、治療上の有益性が危険性を上回ると判断され、かつ慎重に投与される場合には、500 mg/日を超える用量を投与することは可能と考える。ただし、1 日投与量が 500 mg を超えた使用に関する成績は得られていないため、500 mg/日を超える用量の投与は治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみとする旨を添付文書において注意喚起することとする。

機構は、本剤は患者の症状に応じて用量調節を行う薬剤であることを踏まえ、増量間隔を規定する必要がないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内第Ⅱ相試験 (JPN-C01 試験) では、用量調節期の増量間隔について規定していなかったが、増量間隔が 1 日未満の患者はいなかった。最短の増量間隔別の有害事象発現状況は表 51 のとおりであり、増

量間隔による分類別の症例数は少数であるが、増量間隔の違いに起因すると考えられる安全性上の懸念は示唆されていないと考える。

表 51 最短増量間隔別の、増量後 3 日以内の有害事象発現状況 (5.3.5.2.1: JPN-C01 試験、安全性解析対象集団)

		オピオイド新規導入患者			オピオイド切り替え患者		
最短増量間隔		1 日以上 2 日未満	2 日以上 3 日未満	3 日以上	1 日以上 2 日未満	2 日以上 3 日未満	3 日以上
評価例数		5	13	2	2	3	2
すべての有害事象		3 (60.0)	7 (53.8)	2 (100)	1 (50.0)	2 (66.7)	1 (50.0)
因果関係が否定されていない有害事象		2 (40.0)	7 (53.8)	2 (100)	0	2 (66.7)	0
死亡		0	0	0	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象		0	2 (15.4)	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象		0	1 (7.7)	0	0	0	0
重症度別の 有害事象	軽度	3 (60.0)	5 (38.5)	2 (100)	1 (50.0)	2 (66.7)	0
	中等度	0	1 (7.7)	0	0	0	0
	高度	0	1 (7.7)	0	0	0	1 (50.0)
オピオイドに 特徴的な有害事象	傾眠	1 (20.0)	2 (15.4)	1 (50.0)	1 (50.0)	0	0
	悪心	1 (20.0)	4 (30.8)	0	1 (50.0)	1 (33.3)	0
	嘔吐	0	2 (15.4)	0	1 (50.0)	1 (33.3)	0
	便秘	1 (20.0)	2 (15.4)	1 (50.0)	0	0	0
	呼吸抑制	0	1 (7.7)	0	0	0	0

MedDRA/J ver.12.0 発現例数 (割合 %)

非がん性慢性疼痛を対象とした本剤の海外第Ⅲ相試験では、本剤の薬物動態が少なくとも 3 回目の投与後に定常状態に達すると示唆されていたことを考慮し、同一用量で連続 6 回以上投与した後 (4 日目以降) に増量可能と規定された。しかしながら、がん性疼痛患者ではより速やかな除痛を図る必要があると考えたことから、上述の非がん性慢性疼痛を対象とした海外第Ⅲ相試験において安全性上の大きな問題は認められなかったことを踏まえ、第Ⅲ相試験 2 試験 (5.3.5.1.1: KAJ-C02 試験、5.3.5.1.2: JPN-C03 試験) では同一用量で 4 回以上連続投与した後 (3 日目以降) に増量可能となるよう規定した。第Ⅲ相試験 2 試験 (5.3.5.1.1: KAJ-C02 試験、5.3.5.1.2: JPN-C03 試験) の本剤群において、増量した被験者のうち 3 日以内の増量が行われた被験者の割合はそれぞれ 5.4% (5/93 例) 及び 10.5% (2/19 例) であった。最短の増量間隔別 (3 日未満及び 3 日以上) の有害事象発現状況は表 52 のとおりであり、増量間隔が 3 日未満であった患者において、特段の問題は認められなかった。

以上より、限られた患者における検討ではあるものの、第Ⅱ相試験 (5.3.5.1.2: JPN-C01 試験) において 2 日以内の間隔で増量した患者において認められた有害事象のほとんどは軽度又は中等度の事象であり、2 日以内の間隔で増量した際に臨床上問題となる有害事象の発現割合が明らかに高くなる傾向は認められなかったこと、第Ⅲ相試験 2 試験 (5.3.5.1.1: KAJ-C02 試験、5.3.5.1.2: JPN-C03 試験) においても本剤の増量間隔と有害事象の発現プロファイルに明確な相関は示唆されておらず、また、対照群として設定したオキシコドン CR 群及びモルヒネ SR 群と比較して本剤群で有害事象の発現割合が高い傾向は認められていないこと、がん性疼痛においては疼痛コントロールのために速やかな増量が必要な場合があることから、患者の状態に合わせた柔軟な増量が可能となるよう、増量間隔を規定しないことが妥当と考える。

表 52 最短増量間隔別の、増量後 3 日以内の有害事象発現状況
(5.3.5.1.1: KAJ-C02 試験、5.3.5.1.2: JPN-C03 試験、安全性解析対象集団)

最短増量間隔	KAJ-C02 試験 (オピオイド新規導入患者)				JPN-C03 試験 (オピオイド切り替え患者)			
	3 日未満		3 日以上		3 日未満		3 日以上	
投与群	本剤群	オキシコドン CR 群	本剤群	オキシコドン CR 群	本剤群	モルヒネ SR 群	本剤群	モルヒネ SR 群
評価例数	5	4	88	95	2	6	17	14
すべての有害事象	3 (60.0)	2 (50.0)	24 (27.3)	35 (36.8)	2 (100)	1 (16.7)	7 (41.2)	5 (35.7)
因果関係が否定されていない有害事象	1 (20.0)	0	11 (12.5)	19 (20.0)	1 (50.0)	1 (16.7)	1 (5.9)	1 (7.1)
死亡	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象	0	0	1 (1.1)	0	0	0	3 (17.6)	1 (7.1)
投与中止に至った有害事象	0	0	2 (2.3)	0	0	1 (16.7)	0	1 (7.1)
重症度別の有害事象	軽度	3 (60.0)	1 (25.0)	18 (20.5)	18 (18.9)	2 (100)	0	5 (29.4)
	中等度	0	1 (25.0)	4 (4.5)	17 (17.9)	0	1 (16.7)	2 (11.8)
	高度	0	0	2 (2.3)	0	0	0	1 (7.1)
オピオイドに特徴的な有害事象	傾眠	0	0	2 (2.3)	3 (3.2)	0	0	1 (7.1)
	悪心	0	0	4 (4.5)	9 (9.5)	1 (50.0)	0	0
	嘔吐	0	0	3 (3.4)	6 (6.3)	0	0	1 (7.1)
	便秘	0	0	1 (1.1)	7 (7.4)	0	0	0

KAJ-C02 試験: MedDRA/J ver.15.0、JPN-C03 試験: MedDRA/J ver.14.1 発現例数 (割合 %)

機構は、以下のように考える。

臨床試験成績等を踏まえ、申請者が設定した用法・用量とした上で、使用上の注意において、オピオイド新規導入患者における初回投与量が 50 mg/日であること、他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替える場合には、前治療オピオイド鎮痛剤の投与量を考慮する旨及び本剤の 1 日投与量（遊離塩基換算）の目安はオキシコドン塩酸塩徐放性製剤 1 日投与量（オキシコドン塩酸塩無水物として）の 5 倍である旨を注意喚起することに特に問題はないと考える。しかしながら、臨床試験において日本人がん性疼痛患者に 500 mg/日を超える用量での投与経験はなく、海外において得られている情報も限られていることを踏まえると、500 mg/日を超える用量への増量は、個々の患者における必要性和忍容性を評価し、安全性に十分に配慮した上で慎重に行う必要があると考える。また、他のオピオイド鎮痛剤からの切り替え時の用量について、臨床試験において初回投与量が 200 mg/日を超える用量の本剤に切り替えられた患者数は限られており、400 mg/日を超える用量に切り替えられた患者はいないことを踏まえると、高用量の前治療オピオイド鎮痛剤から本剤への切り替えは慎重に行う必要があること、臨床試験において高用量での切り替え時の有効性及び安全性について十分な検討がなされていないことを情報提供する必要があると考える。

本剤の増量間隔について、がん性疼痛患者において投与開始初期に速やかな増量が必要となる患者が存在することは理解するものの、国内ガイドラインでは徐放性製剤の増量間隔として 48 時間が推奨されていること（特定非営利活動法人 日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン作成委員会編，がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン，2010）は考慮する必要があると考える。さらに、本剤を 1 日 2 回投与したときの薬物動態は投与 2 日目に定常状態に達すると考えられていること、第Ⅱ相試験(5.3.5.2.1: JPN-C01 試験)において 2 日以内の間隔で増量した患者がいるものの、検討された患者数は限られていること、第Ⅲ相試験 2 試験 (5.3.5.1.1: KAJ-C02 試験、5.3.5.1.2: JPN-C03 試験) では増量は 3 日目以降に行う旨を規定して実施し、有効性及び安全性が確認されていることを踏まえると、本剤の増量は投与開始後（又は前回の増量後）3 日目以降に行うことが望ましいと考える。以上の用法・用量及び関連する注意喚起の内容等の詳細については、専門協議を踏まえ、最終的に判断したいと考える。

なお、500 mg/日を超える用量を投与したときの安全性及び 200 mg/日を超える用量の本剤に切り替えた際の有効性及び安全性については、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。

(5) 本剤の臨床的位置づけについて

機構は、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、以下のように説明した。

本邦において、がん性疼痛に使用可能な強オピオイド鎮痛剤にはモルヒネ、オキシコドン及びフェンタニルの各製剤があるが、一般に、経口投与が可能な患者ではオキシコドン塩酸塩経口剤又はモルヒネ経口剤から開始され、有害事象の発現状況等を踏まえ、必要に応じてフェンタニル経皮吸収型製剤等へのオピオイドローテーションが行われる（特定非営利活動法人 日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン作成委員会編、*がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2010 年版*, 2010）。しかしながら、本邦で使用可能なオピオイドの種類は海外と比較して少ない状況にあり、新たなオピオイド鎮痛剤が期待されている（岡本禎晃, *緩和ケア*, 20 Suppl.: 167-172, 2010、佐伯茂, *医薬ジャーナル*, 47 S-1: 209-219, 2011、服部政治ら, *Drug Delivery System*, 26-5: 461-467, 2011）。

第Ⅲ相試験 2 試験（5.3.5.1.1: KAJ-C02 試験、5.3.5.1.2: JPN-C03 試験）において、本剤は中等度から高度のがん性疼痛に対して有効であり、忍容性は良好であることが確認された。また、オピオイド鎮痛剤による治療においては、特徴的な有害事象である悪心、嘔吐、便秘等の胃腸障害の発現が問題となるが（特定非営利活動法人 日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン作成委員会編、*がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2010 年版*, 2010、日本緩和医療学会 *がん疼痛治療ガイドライン作成委員会, Evidence-Based Medicine に則ったがん疼痛治療ガイドライン*, 2000）、KAJ-C02 試験（5.3.5.1.1）において、便秘及び悪心の発現割合はオキシコドン CR 群と比較して本剤群で低い傾向が認められた。

したがって、本剤は本邦でのがん性疼痛治療の選択肢を広げる有用な薬剤であると考ええる。

機構は、本邦において、がん性疼痛の治療に使用可能なオピオイド鎮痛剤の種類は限られており、オピオイド鎮痛剤の選択肢を増やすことは臨床的意義があると考ええる。本剤は、臨床試験においてオキシコドン塩酸塩徐放性製剤に劣らない有効性が確認され、忍容性に特段の問題が認められなかったことから、がん性疼痛治療における新たな選択肢となり得ると考える。

(6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、国内臨床試験において検討した患者数は限られていることから、製造販売後調査（目標症例数: 1,000 例、観察期間: 12 週間）を実施し、使用実態下における安全性及び有効性を把握すると説明している。

機構は、本剤の製造販売後には、非臨床試験において発現が認められた痙攣及び振戦に関連する事象、精神障害、間質性肺疾患、ノルアドレナリン再取り込み阻害作用に関連する事象、セロトニン症候群、攻撃的反応及び妄想を含む本剤投与時の有害事象の発現状況、500 mg/日を超える用量を投与した時の有効性及び安全性、他のオピオイド鎮痛剤からの切り替え時の用量が 200 mg/日を超えときの有効性及び安全性、肝機能障害患者における安全性及び有効性、安全性及び有効性に対する食事の影響、薬物相互作用、高齢者における安全性について情報収集が必要であると考ええる。製造販売後調査における情報収集の詳細については、専門協議での議論も踏まえ、さらに検討したいと考える。

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機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1.1、5.3.5.1.2、5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱（除外基準に抵触する被験者の組み入れ、併用制限薬に係る規定の不遵守）事例が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、該当する症例に対して適切な取り扱いがなされていたことから、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、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、本剤の中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛に対する有効性は示され、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。本剤は、がん性疼痛治療におけるオピオイド鎮痛剤として新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義はあると考える。また機構は、製造販売後には、痙攣、精神障害、ノルアドレナリン再取り込み阻害作用に関連する事象、セロトニン症候群、間質性肺疾患、攻撃的反応及び妄想を含む本剤投与時の有害事象発現状況、500 mg/日を超える用量を投与した時の有効性及び安全性、200 mg/日を超える用量に切り替えたときの有効性及び安全性、肝機能障害患者における安全性及び有効性、安全性及び有効性に対する食事の影響、薬物相互作用、高齢者における安全性について、さらに検討が必要と考える。

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 26 年 2 月 3 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	タペンタ錠 25 mg、同錠 50 mg、同錠 100 mg
〔一 般 名〕	タペンタドール塩酸塩
〔申 請 者 名〕	ヤンセンファーマ株式会社
〔申請年月日〕	平成 25 年 4 月 18 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、以下の点については追加で検討し、必要な対応を行った。

(1) 用法・用量について

専門協議では、他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替える際の換算比について、本剤の鎮痛作用には μ オピオイド受容体作動作用とノルアドレナリン（以下、「NA」）再取り込み阻害作用が関与していることを踏まえると、臨床試験において検討されていない用量範囲においても同一の換算比とすることが適切であるかは明らかではなく、400 mg/日を超える用量に切り替えた際の有効性及び安全性は不明であることから、当該用量への切り替えは推奨できないとの意見が示され、200 mg/日を超える用量（400 mg/日以下）への切り替えについても臨床試験において検討された患者数は限られていることから、製造販売後にさらに情報収集が必要とされた。さらに、本剤の増量間隔（審査報告 (1)、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略>「(4) 用法・用量について」の項参照）について添付文書において注意喚起する必要があるとの意見が示された。また、中等度肝機能障害患者における投与量の上限(100 mg/日)については、その設定根拠を踏まえると（審査報告 (1)、(ii) 臨床薬理試験成績の概要<審査の概略>「(1) 肝機能障害患者における薬物動態について」の項参照）、肝機能が正常な患者では必要に応じて本剤の投与量が 500 mg/日を超えることも可能とされていることから、当該患者における上限量を設定するまでの必要はなく、肝機能障害の影響を検討した臨床試験（参考 5.3.3.3.1: PAI-1002/HP16 試験）の結果を参考に本剤を慎重に増量することは可能と考えるとの意見も示された。

以上を踏まえて機構は、添付文書における関連する項目を整備すること、また、200 mg/日を超える用量（400 mg/日以下）へ切り替えたときの有効性及び安全性について製造販売後調査においてさらに検討することを申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項において、他のオピオイド鎮痛剤から本剤へ切り替える患者での本剤の 1 日投与量は、タペンタドールとして、オキシコドン徐放錠 1 日投与量の 5 倍を目安とするが、初回投与量として 400 mg/日を超える用量は推奨されない旨、及び本剤の増量間隔につい

て、増量は投与開始又は前回の増量から3日目以降とすることが望ましい旨を注意喚起する。また、肝機能障害患者を慎重投与とし、中等度肝機能障害患者では、低用量（1日1回25mg等）から開始するなど慎重に投与するよう記載した上で、薬物動態の項において肝障害患者における薬物動態の成績を提示し、注意喚起する。さらに、製造販売後調査において200mg/日を超える用量（400mg/日以下）へ切り替えたときの有効性及び安全性について検討できるよう計画する。

機構は、以上について了承した。

(2) 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議では、本剤はNA再取り込み阻害作用を併せ持つオピオイド鎮痛剤であるが、臨床試験において本剤を使用している患者が本剤を中止し、NA再取り込み阻害作用を有しない他のオピオイド鎮痛剤に切り替えた際の安全性（離脱症状等）に関する情報は限られていることから、投与中止時の漸減方法を含め、本剤の投与を中止した時の安全性について製造販売後にさらに情報収集する必要があるとの意見、及び肝機能障害のみならず腎機能障害が本剤の安全性及び有効性に与える影響についてもさらに検討する必要があるとの意見が出された。

機構は、審査報告（1）の「（6）製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表53に示す安全性及び有効性検討事項を設定すること並びに表54に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表53 医薬品リスク管理計画（案）における安全性及び有効性検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- 呼吸抑制 - 薬物依存 - 痙攣	- アナフィラキシー - セロトニン作用薬併用によるセロトニン症候群	なし
有効性検討事項		
使用実態下における有効性		

表54 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
- 市販直後調査 - 使用成績調査 予定症例数: 1,000 例 調査方法: 中央登録方式 1例あたりの観察期間: 12週間	市販直後調査による情報提供

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施し、以下の点についても検討できるよう調査項目、調査票等に配慮するよう申請者に求めた。

- 500mg/日を超える用量を投与した時の有効性及び安全性
- 200mg/日を超える用量に切り替えたときの有効性及び安全性
- 肝機能障害患者、腎機能障害患者における安全性及び有効性
- 高齢者における安全性
- 安全性及び有効性に対する食事の影響
- 薬物相互作用
- 投与中止時（他のオピオイド鎮痛剤への切り替えを含む）の安全性及び漸減方法

申請者は、中等度から高度のがん性疼痛を有する患者を対象に、表 55 に示す使用成績調査を実施することを説明し、機構はこれを了承した。

表 55 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における安全性及び有効性の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	中等度から高度のがん性疼痛を有する患者
観察期間	12 週間
予定症例数	1,000 例
主な調査項目	- 患者背景（年齢、全身状態、本剤投与開始前 AST 値・ALT 値、肝機能障害及び腎機能障害の有無等） - 前治療歴 - 本剤の投与状況（1 日投与量、1 日投与回数、食事と服薬のタイミング、投与期間） - 併用薬・併用療法の実施状況（オピオイド鎮痛剤によるレスキューを含む） - 本剤投与中止時の漸減方法及び他のオピオイド鎮痛剤への切り替え方法 - 有害事象発現状況 - 痛みの強度、医師の総合評価

(3) 25 mg 錠の安定性について

申請者は、XXXXXXXXXX変更後の 25 mg 錠の加速試験成績（保存期間: XXXX カ月）を提示し、XXXXXXXXXX変更前の加速試験成績（保存期間: XXXX カ月）と大きく異なる傾向は認められなかったことを説明した。また申請者は、XXXXXXXXXX変更前の 25 mg 錠の長期保存試験において、XXXX カ月時点において分解生成物の増大傾向が認められたことを考慮し、25 mg 錠の有効期間を 24 カ月と設定することを説明した。

機構は、25 mg 錠の有効期間を 24 カ月と設定することを了承した。

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、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する。本剤の再審査期間は 8 年、原体及び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〕 中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛

〔用法・用量〕 通常、成人にはタペンタドールとして 1 日 50～400 mg を 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。