

## 審議結果報告書

平成 29 年 3 月 10 日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ナルラピド錠1mg、同錠2mg、同錠4mg  
ナルサス錠2mg、同錠6mg、同錠12mg、同錠24mg  
[一 般 名] ヒドロモルフォン塩酸塩  
[申 請 者 名] 第一三共プロファーマ株式会社  
[申請年月日] 平成 28 年 3 月 31 日

### [審議結果]

平成 29 年 3 月 2 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。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体及び製剤はそれぞれ毒薬及び劇薬に該当するとされた。

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告書

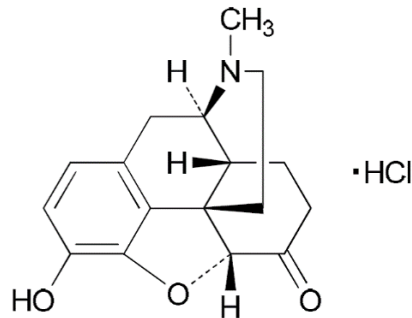
平成 29 年 2 月 14 日

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] ①ナルラピド錠 1 mg、同錠 2 mg、同錠 4 mg  
②ナルサス錠 2 mg、同錠 6 mg、同錠 12 mg、同錠 24 mg
- [一 般 名] ヒドロモルフォン塩酸塩
- [申 請 者] 第一三共プロファーマ株式会社
- [申請年月日] 平成 28 年 3 月 31 日
- [剤形・含量] ①1 錠中にヒドロモルフォン塩酸塩 1.1 mg、2.3 mg 又は 4.5 mg（ヒドロモルフォンとして 1 mg、2 mg 又は 4 mg）を含有する即放性の錠剤  
②1 錠中にヒドロモルフォン塩酸塩 2.3 mg、6.8 mg、13.5 mg 又は 27.1 mg（ヒドロモルフォンとして 2 mg、6 mg、12 mg 又は 24 mg）を含有する徐放性の錠剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
- [化 学 構 造]



分子式：C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>·HCl

分子量：321.80

化学名：

（日 本 名）(5R)-4,5-エポキシ-3-ヒドロキシ-17-メチルモルヒナン-6-オン 一塩酸塩

（英 名）(5R)-4,5-Epoxy-3-hydroxy-17-methylmorphinan-6-one monohydrochloride

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第三部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮

痛に関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。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛

[用法及び用量]

- ①通常、成人にはヒドロモルフォンとして1日4～24mgを4～6回に分割経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。
- ②通常、成人にはヒドロモルフォンとして4～24mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告 (1)

平成 29 年 1 月 6 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

- [販売名] ①ナルラピド錠 1 mg、同錠 2 mg、同錠 4 mg  
②ナルサス錠 2 mg、同錠 6 mg、同錠 12 mg、同錠 24 mg
- [一般名] ヒドロモルフォン塩酸塩
- [申請者] 第一三共プロファーマ株式会社
- [申請年月日] 平成 28 年 3 月 31 日
- [剤形・含量] ①1 錠中にヒドロモルフォン塩酸塩 1.1 mg、2.3 mg 又は 4.5 mg (ヒドロモルフォンとして 1 mg、2 mg 又は 4 mg) を含有する即放性の錠剤  
②1 錠中にヒドロモルフォン塩酸塩 2.3 mg、6.8 mg、13.5 mg 又は 27.1 mg (ヒドロモルフォンとして 2 mg、6 mg、12 mg 又は 24 mg) を含有する徐放性の錠剤

[申請時の効能又は効果] 中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛

- [申請時の用法及び用量] ①通常、成人にはヒドロモルフォンとして 1 日 4~24 mg を 4~6 回に分割経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。  
②通常、成人にはヒドロモルフォンとして 4~24 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。

## 目次

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	9
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	12
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	16
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	20
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	29
8. 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.....	57
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価.....	57

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC <sub>0-last</sub>	Area under concentration-time curve up to the last quantifiable time	0 から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC <sub>0-∞</sub>	Area under concentration-time curve up to infinity	0 から無限大までの血漿中濃度－時間曲線下面積
A-E101 試験		DS7113-A-E101 試験
A-J102 試験		DS7113-A-J102 試験
A-J201 試験		DS7113-A-J201 試験
A-J301 試験		DS7113-A-J301 試験
A-J302 試験		DS7113-A-J302 試験
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
B-J303 試験		DS7113-B-J303 試験
B-J304 試験		DS7113-B-J304 試験
CI	Confidence interval	信頼区間
CL <sub>cr</sub>	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CMA	Critical material attribute	重要物質特性
C <sub>max</sub>	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
EAPC	European Association for Palliative Care	欧州緩和ケア学会
EC <sub>50</sub>	Half maximal effective concentration	50%有効濃度
ED <sub>50</sub>	Half maximal effective dose	50%有効量
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FMEA	Failure mode effects analysis	欠陥モード影響解析
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GLP	Good laboratory practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
GTP $\gamma$ S	Guanosine 5'-O-(3-thiotriphosphate)	グアノシン 5'-O- (3-チオ三リン酸)
hERG	Human ether-a-go-go-related gene	
HLT	High level term	高位語
HLGT	High level group term	高位グループ語
HPLC	High performance liquid chromatography	液体クロマトグラフィー
ICH	International council for harmonization of technical requirements for pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q1D ガイドライン		「原薬及び製剤の安定性試験へのブラケットティング法及びマトリキシング法の適用について」(平成 14 年 7 月 31 日付け医薬審発第 0731004 号)
ICH Q1E ガ		「安定性データの評価に関するガイドライン

イドライン		について」(平成15年6月3日付け医薬審発第0603004号)
IC <sub>50</sub>	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
Ki 値	Inhibitory constant	阻害定数
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
NRS	Numerical rating scale	数値評価尺度
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態 (学)
PT	Preferred term	基本語
PTP	Press through packaging	
QbD	Quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
QOL	Quality of life	生活の質
QTPP	Quality target product profile	目標製品品質プロファイル
RH	Relative humidity	相対湿度
SF-8	Medical Outcome Study Short-Form 8-Item Health Survey	
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
SpO <sub>2</sub>	Oxygen saturation of peripheral artery	末梢動脈血酸素飽和度
Tk	Thymidine kinase	チミジンキナーゼ
t <sub>max</sub>	Time to maximum concentration	最高血漿中濃度到達時間
t <sub>1/2</sub>	Elimination half-life	消失半減期
UV	Ultraviolet spectrum	紫外吸収スペクトル
VAS	Visual analogue scale	視覚的アナログ尺度
WHO	World Health Organization	世界保健機関
3-グルクロニド体	Hydromorphone-3-glucuronide	ヒドロモルフォン-3-グルクロニド
3-グルコシド体	Hydromorphone-3-glucoside	ヒドロモルフォン-3-グルコシド
オキシコドン散		オキシコドン塩酸塩散
オキシコドン徐放錠		オキシコドン塩酸塩徐放錠
機構		独立行政法人医薬品医療機器総合機構
日局		日本薬局方
本剤		ナルラピド錠 1 mg、同錠 2 mg、同錠 4 mg、ナルサス錠 2 mg、同錠 6 mg、同錠 12 mg、同錠 24 mg
本薬		ヒドロモルフォン塩酸塩
本薬徐放錠		ナルサス錠 2 mg、同錠 6 mg、同錠 12 mg、同錠 24 mg
本薬即放錠		ナルラピド錠 1 mg、同錠 2 mg、同錠 4 mg

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、1921年にドイツで合成された $\mu$ オピオイド受容体作動薬である。海外では、2016年3月現在、本薬を有効成分とする製剤（剤形を問わない）は、米国、英国等の45の国又は地域で承認されている。

本邦では、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議にて本薬の医療上の必要性が高いと判断され、2010年12月にムンディファーマ株式会社に対して開発要請が行われたが、その後、申請者及び第一三共株式会社がムンディファーマ株式会社から開発を引き継いだ。本剤の臨床試験は、第一三共株式会社により20[ ]年[ ]月に開始され、今般、「中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛」に関する本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、申請者が製造販売承認申請を行った。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

### 2.1 原薬

原薬のヒドロモルフォン塩酸塩は、申請者により原薬等登録原簿（登録番号227MF10256）に登録されている。

#### 2.1.1 特性

原薬は白色～微黄褐色の結晶又は結晶性の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、融点、解離定数、分配係数及び結晶多形について検討されている。原薬には、2種類の結晶形（結晶形I及びII）が認められているが、実生産における製造方法では[ ]が生成され、室温条件下で安定であることが確認されている。

#### 2.1.2 製造方法

原薬は[ ]を出発物質として合成される。重要工程として、[ ]工程が設定されている。

#### 2.1.3 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）、旋光度、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、強熱残分、微生物限度及び定量法（HPLC）が設定されている。

#### 2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表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	パイロット 3ロット	25°C	60% RH	ポリエチレン袋（二重）＋金属缶	24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、原薬のリテスト期間は、ICH Q1Eガイドラインに基づき、二重のポリエチレン袋に入れ、これを金属缶で室温保存するとき、36カ月と設定された。なお、長期保存試験は60カ月ま

で継続される予定である。

## 2.2 製剤（本薬即放錠）

### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤（本薬即放錠）は1錠中に原薬 1.1 mg、2.3 mg 又は 4.5 mg（ヒドロモルフォンとして 1 mg、2 mg 又は 4 mg）を含有する即放性の錠剤である。製剤（本薬即放錠）には、D-マンニトール、結晶セルロース、アルファー化デンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、黄色三二酸化鉄（1 mg 錠のみ）及び三二酸化鉄（2 mg 錠のみ）が添加剤として含まれる。

### 2.2.2 製造方法

製剤（本薬即放錠）は造粒、混合、打錠、包装からなる工程により製造される。なお、[REDACTED]工程及び[REDACTED]工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

また、QbD の手法を利用して、主に以下について検討されている。

- QTPP に基づき CQA を設定
- 高リスク [REDACTED] CQA として、[REDACTED] [REDACTED] を抽出
- 抽出した CQA に影響を与える [REDACTED] CMA として、[REDACTED] [REDACTED] を特定
- 各 CMA における管理戦略を構築
- 管理戦略構築後のリスク評価を実施

### 2.2.3 製剤の管理

製剤（本薬即放錠）の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（UV、HPLC）、純度試験 [類縁物質（HPLC）]、製剤均一性 [含量均一性試験（HPLC）]、崩壊性、及び定量法（HPLC）が設定されている。

### 2.2.4 製剤の安定性

製剤（本薬即放錠）で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりである。[REDACTED] 及び [REDACTED] の試験結果が提出され、[REDACTED] 法（[REDACTED]）が適用されている。なお、実生産スケールで製造された 1 mg 錠、2 mg 錠及び 4 mg 錠の予備安定性試験（加速試験）等の結果から、各製剤は同等の安定性を示すことが確認されている。また、光安定性試験の結果、製剤（即放錠）は光に安定であった。

表 2 製剤（本薬即放錠）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	25°C	60% RH	PTP 包装・乾燥剤/アルミニウム袋	24 カ月
加速試験	3 ロット <sup>a)</sup>	40°C	75% RH		6 カ月

a) [REDACTED] については、[REDACTED]。

以上より、製剤（本薬即放錠）の有効期間は、ICH Q1D ガイドライン及び ICH Q1E ガイドラインに基づき、PTP（ポリプロピレン/アルミニウム箔）に包装し、乾燥剤入りのアルミニウム袋で



室温保存するとき 36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 カ月まで継続される予定である。

## 2.3 製剤（本薬徐放錠）

### 2.3.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤（本薬徐放錠）は 1 錠中に原薬 2.3 mg、6.8 mg、13.5 mg 又は 27.1 mg（ヒドロモルフォンとして 2 mg、6 mg、12 mg 又は 24 mg）を含有する徐放性の錠剤である。製剤（本薬徐放錠）には、D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、フマル酸ステアリルナトリウム、黒酸化鉄（2 mg 錠のみ）、黄色三二酸化鉄（6 mg 錠のみ）及び三二酸化鉄（12 mg 錠のみ）が添加剤として含まれる。

### 2.3.2 製造方法

製剤（本薬徐放錠）は造粒、混合、打錠及び包装からなる工程により製造され、          工程が重要工程とされている。なお、          工程及び          工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

また、QbD の手法を利用して、主に以下について検討されている。

- QTPP に基づき CQA を設定
- 高リスク                                   CQA として、                                    
                                  を抽出
- 抽出した CQA に影響を与える                                   CMA として、                                    
                                  を特定
- 各 CMA における管理戦略を構築
- 管理戦略構築後のリスク評価を実施

### 2.3.3 製剤の管理

製剤（本薬徐放錠）の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（UV、HPLC）、純度試験 [類縁物質（HPLC）]、製剤均一性 [含量均一性試験（HPLC）]、溶出性（HPLC）、並びに定量法（HPLC）が設定されている。

### 2.3.4 製剤の安定性

製剤（本薬徐放錠）で実施された主な安定性試験は表 3 のとおりである。光安定性試験の結果、製剤（本薬徐放錠）は光に安定であった。

表 3 製剤（本薬徐放錠）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 2 ロット	25°C	60% RH	PTP 包装・乾燥剤/アルミニウム袋	18 カ月
加速試験	パイロット 1 ロット	40°C	75% RH		6 カ月

以上より、製剤（本薬徐放錠）の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PTP（ポリプロピレン/アルミニウム箔）に包装し、乾燥剤入りのアルミニウム袋で室温保存するとき 30 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 カ月まで継続される予定である。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討結果等から、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。

### 2.R.1 製剤（本薬即放錠）の QbD について

機構は、QbD の手法に関連して、製剤（本薬即放錠）の製造工程に対して検討した内容を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。

まず、QTPP を達成するために必要と考えられた [redacted] [redacted] を CQA として設定した。また、原薬の物理的・化学的性質及び製剤開発初期に得られた知識を踏まえ、CQA の初期リスク評価を行った結果、高リスク [redacted] [redacted] CQA として、 [redacted] を抽出した。その上で、製造工程開発前の段階で [redacted] [redacted] リスク評価を行い、それぞれの CQA に特に影響を及ぼす可能性のある [redacted] として、 [redacted] について [redacted] [redacted] について [redacted] について [redacted] を特定した。

次に、CQA に特に影響を及ぼす可能性のある [redacted] について製造工程の開発段階で検討を行った結果、表 4 のように判断したことから [redacted] を CMA と特定した。

表 4 [redacted] が CQA に及ぼす影響についてのリスクの判断

[redacted]	CQA	検討の結果	[redacted]	リスクの判断
[redacted]				

それぞれの CMA については、CQA へのリスクを低減できるよう、以下の管理戦略を構築することとした。

- [redacted] について、 [redacted] [redacted] の工程管理値を設定する。
- [redacted] について、 [redacted] 工程管理値を設定する。

機構は、以上について了承し、製剤（本薬即放錠）の製造工程に対し一定の検討が行われ、当該検討結果に基づき適切な管理戦略が策定されていると判断した。

## 2.R.2 製剤（本薬徐放錠）の QbD について

機構は、QbD の手法に関連して、製剤（本薬徐放錠）の製造工程に対して検討した内容を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。

まず、QTPP を達成するために必要と考えられた [REDACTED] [REDACTED] を CQA として設定した。また、原薬の物理的・化学的性質及び製剤開発初期に得られた知識を踏まえ、CQA の初期リスク評価を行った結果、高リスク [REDACTED] [REDACTED] CQA として、 [REDACTED] を抽出した。その上で、製造工程開発前の段階で [REDACTED] [REDACTED] リスク評価を行い、それぞれの CQA に特に影響を及ぼす可能性のある [REDACTED] として、 [REDACTED] について [REDACTED] [REDACTED] について [REDACTED] [REDACTED] について [REDACTED] [REDACTED] を特定した。

次に、CQA の特に影響を及ぼす可能性のある [REDACTED] について製造工程の開発段階で検討を行った結果、表 5 のように判断したことから [REDACTED] を CMA と特定した。

表 5 [REDACTED] が CQA に及ぼす影響についてのリスクの判断

[REDACTED]	CQA	検討の結果	[REDACTED]	リスクの判断
[REDACTED]				

それぞれの CMA については、CQA へのリスクを低減できるよう、以下の管理戦略を構築することとした。

- [REDACTED] について、 [REDACTED] [REDACTED] 工程管理値を設定する。
- [REDACTED] について、 [REDACTED] 工程管理値を設定する。

機構は、以上について了承し、製剤（本薬徐放錠）の製造工程に対し一定の検討が行われ、当

該検討結果に基づき適切な管理戦略が策定されていると判断した。

### 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬理試験として、本薬を用いた効力を裏付ける試験及び安全性薬理試験の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、薬物の名称、濃度及び投与量は遊離塩基としての名称、濃度及び投与量で、数値は平均値又は平均値±標準誤差で示す。

#### 3.1 効力を裏付ける試験

##### 3.1.1 オピオイド受容体に対する結合親和性 (CTD4.2.1.1-1、参考 4.2.1.1-4～1-6)

ヒト  $\mu$ 、 $\delta$  又は  $\kappa$  オピオイド受容体を発現させた細胞由来の膜標品を用いてヒトオピオイド受容体に対するヒドロモルフォン及び代謝物 (3-グルコシド体及び 3-グルクロニド体) の結合親和性を検討した結果は表 6 のとおりであった。

表 6 ヒトオピオイド受容体に対する結合親和性

被験物質	Ki 値 (nmol/L)		
	$\mu$ 受容体 <sup>a)</sup>	$\delta$ 受容体 <sup>b)</sup>	$\kappa$ 受容体 <sup>c)</sup>
ヒドロモルフォン <sup>d)</sup>	2.67 ± 0.142	156 ± 6.89	13.0 ± 0.874
3-グルコシド体 <sup>d)</sup>	1100 ± 55.1	NC	NC
3-グルクロニド体	NC	NC	NC

検討回数: 3 回、NC: 検討された濃度で IC<sub>50</sub> に達しなかったため算出されず

- a) CHO-K1 細胞に発現、リガンド: <sup>3</sup>H-diprenorphine
- b) HEK293 細胞に発現、リガンド: <sup>3</sup>H-naltrindole
- c) Chem-1 細胞に発現、リガンド: <sup>3</sup>H-diprenorphine
- d) 塩酸塩を使用

ヒト  $\mu$  オピオイド受容体、ヒト  $\kappa$  オピオイド受容体、ラット  $\mu$  オピオイド受容体、ラット  $\delta$  オピオイド受容体又はマウス  $\kappa$  オピオイド受容体を発現させた細胞由来の膜標品を用いて各受容体に対するヒドロモルフォン、モルヒネ、オキシコドン及びフェンタニルの結合親和性を検討した結果は表 7 のとおりであった。

表 7 オピオイド受容体に対する結合親和性

被験物質	Ki 値 (nmol/L)				
	ヒト		ラット		マウス
	$\mu$ 受容体 <sup>a)</sup>	$\kappa$ 受容体 <sup>b)</sup>	$\mu$ 受容体 <sup>c)</sup>	$\delta$ 受容体 <sup>c)</sup>	$\kappa$ 受容体 <sup>d)</sup>
ヒドロモルフォン	0.3654	12.9 ± 1.40	0.50 ± 0.03	9.08 ± 1.95	55 ± 17
モルヒネ	1.168	65.5 ± 22.6	1.70 ± 0.50	104.57 ± 27.18	26 ± 3 <sup>e)</sup>
オキシコドン	25.87	5943 ± 671	43.9 ± 7.04	2160 ± 397	—
フェンタニル	1.346	86.0 ± 24.0	0.71 ± 0.27	51.16 ± 12.98	233 ± 33

検討回数: ヒト及びラット 3 回、マウス 2 回以上

—: 検討されず

- a) Chem-5 細胞に発現、リガンド: <sup>3</sup>H-DAMGO
- b) CHO 細胞に発現、リガンド: <sup>3</sup>H-diprenorphine
- c) C6 グリオーマ細胞に発現、リガンド: <sup>3</sup>H-diprenorphine
- d) HEK293 細胞に発現、リガンド: <sup>3</sup>H-U69593
- e) 硫酸塩を使用

##### 3.1.2 オピオイド受容体に対するアゴニスト活性 (CTD4.2.1.1-2、参考 4.2.1.1-3、参考 4.2.1.1-6～1-8)

ヒト  $\mu$  オピオイド受容体を発現させた CHO-K1 細胞由来の膜標品を用い、GTP $\gamma$ S 結合増強作用を指標として検討したヒドロモルフォン、3-グルコシド体及び 3-グルクロニド体の EC<sub>50</sub>[95% CI] はそれぞれ 0.543 [0.464, 0.636]、135 [118, 154] 及び 1240 [1090, 1410] nmol/L であった。

ヒト  $\mu$  又は  $\kappa$  オピオイド受容体を発現させた CHO 細胞由来の膜標品を用い、GTP $\gamma$ S 結合増強作用を指標として検討した各受容体に対するヒドロモルフォン、モルヒネ及びフェンタニルの EC<sub>50</sub> はそれぞれ 2.6±0.14 及び 11±2.9 nmol/L であった。

マウス  $\mu$ 、 $\delta$  又は  $\kappa$  オピオイド受容体を発現させた HEK293 細胞を用い、forskolin 誘発環状アデノシン-3',5'-一リン酸産生に対する抑制作用を指標としてヒドロモルフォン、モルヒネ及びフェンタニルのアゴニスト活性を検討した結果は表 8 のとおりであった。

表 8 マウスオピオイド受容体に対するアゴニスト活性

被験物質	$\mu$ 受容体		$\delta$ 受容体		$\kappa$ 受容体	
	IC <sub>50</sub> (nmol/L)	最大抑制率 <sup>a)</sup> (%)	IC <sub>50</sub> (nmol/L)	最大抑制率 <sup>a)</sup> (%)	IC <sub>50</sub> (nmol/L)	最大抑制率 <sup>a)</sup> (%)
ヒドロモルフォン	0.8±0.1	67±4	54±31	65±5	279±135	55±6
モルヒネ	17±8	48±4	1101±614	39±4	213±137 <sup>b)</sup>	55±5 <sup>b)</sup>
フェンタニル	8.4±1.6	69±4	2039±554	71±7	1677±917	58±9

検討回数: 2 回以上

a) Forskolin 誘発環状アデノシン-3',5'-一リン酸産生に対する抑制割合、b) 硫酸塩を使用

### 3.1.3 各種疼痛モデルにおける鎮痛作用 (CTD 参考 4.2.1.1-9~1-14、参考 4.2.1.1-16)

各種疼痛モデルにおけるヒドロモルフォン、モルヒネ及びフェンタニルの鎮痛作用を検討した試験成績の概略は表 9 のとおりであった。また、マウスを用いた tail flick 法における本薬 (0.3 mg/kg 皮下投与) の鎮痛作用は、オピオイド受容体拮抗薬である naltrexone (1 mg/kg 皮下投与) により抑制された。

表 9 各種疼痛モデルにおける鎮痛作用を検討した試験成績の概略

モデル	動物種	投与経路	評価例数 <sup>a)</sup>	ED <sub>50</sub> (mg/kg)			資料番号 (CTD)
				ヒドロモルフォン	モルヒネ	フェンタニル	
Tail flick 法	マウス	経口	5~7	5.6	28.8	6.1 <sup>b)</sup>	参考 4.2.1.1-9
		皮下	5~8	0.22 <sup>c)</sup>	—	—	参考 4.2.1.1-11
	ラット	静脈内	10	0.28 <sup>c,d)</sup>	1.37 <sup>c,d)</sup>	—	参考 4.2.1.1-13
		皮下	10	0.220	—	—	
Hot plate 法	マウス	皮下	20 以上	0.160	—	—	参考 4.2.1.1-10
		経口	10 以上	23.0	—	—	
	ラット	静脈内	10 以上	0.170	—	—	
		皮下	10 以上	0.220	—	—	
Writhing 法	マウス	皮下	15	0.210	—	—	
Hargreaves 法 (弱刺激)	ラット	皮下	4~7	0.11	0.360	0.015	参考 4.2.1.1-14
Hargreaves 法 (強刺激)			4~7	0.28	2.20	0.032	
後肢足蹠熱刺激モデル <sup>e)</sup>	イヌ	静脈内	4~6	0.05 <sup>c,f)</sup>	—	—	参考 4.2.1.1-16

—: 検討されず

a) 1 群あたりの例数、b) 検討された用量で 50% 最大可能効果に達しなかったため外挿により推定、c) 塩酸塩を使用

d) 塩酸塩としての用量、e) Hargreaves 法に準じたモデル、f) 遊離塩基又は塩酸塩のいずれとしての用量であるか不明

### 3.1.4 鎮痛耐性及び交叉耐性の形成 (CTD 参考 4.2.1.1-10~1-11)

ラットを用いた hot plate 法による鎮痛作用の評価において、本薬反復皮下投与による本薬の鎮痛作用の減弱 (耐性形成) が認められた。また、マウスを用いた tail flick 法による鎮痛作用の評価において、本薬反復皮下投与によるモルヒネの鎮痛作用の減弱 (交叉耐性形成) が認められた。

## 3.2 安全性薬理試験 (CTD 参考 4.2.1.3-1、参考 4.2.3.2-3~2-4)

安全性薬理試験成績の概略は表 10 のとおりであった。なお、3 試験のいずれについても、安全性薬理試験ガイドライン (平成 13 年 6 月 21 日付け医薬審発第 902 号) が発出される以前に実施された試験であった。

表 10 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	用量・処置濃度 <sup>a)</sup>	投与経路	所見 <sup>a)</sup>	資料番号(CTD)
中枢神経系	イヌ(ビーグル、雌雄各3~4例/群)	行動、一般状態、反射、体温	0~7 mg/kg (1日1回4週間)	経口	1.75 mg/kg 以上: 嘔吐、鎮静、横臥/腹臥、後肢脱力、体温低下、7 mg/kg: 攻撃性、異常行動	参考 4.2.3.2-3
	イヌ(ビーグル、雌雄各7例/群)	行動、一般状態、反射、体温	0~9 mg/kg (1日1回39週間)	経口	1.75 mg/kg 以上: 嘔吐、鎮静、横臥/腹臥、後肢脱力、体温低下、散瞳、下痢、振戦、9 mg/kg: 攻撃性、異常行動	参考 4.2.3.2-4
心血管系	HEK293細胞(1群3標本)	hERG電流	222 ng/mL	<i>In vitro</i>	15%阻害	参考 4.2.1.3-1
	イヌ(ビーグル、雌雄各3~4例/群)	血圧 心拍数 心電図	0~7 mg/kg (1日1回4週間)	経口	7 mg/kg: 血圧低下	参考 4.2.3.2-3
	イヌ(ビーグル、雌雄各7例/群)	血圧 心拍数 心電図	0~9 mg/kg (1日1回39週間)	経口	影響なし	参考 4.2.3.2-4
呼吸系	イヌ(ビーグル、雌雄各3~4例/群)	呼吸数	0~7 mg/kg (1日1回4週間)	経口	1.75 mg/kg 以上: 呼吸数減少	参考 4.2.3.2-3
	イヌ(ビーグル、雌雄各7例/群)	呼吸数	0~9 mg/kg (1日1回39週間)	経口	影響なし	参考 4.2.3.2-4

a) *In vivo* 試験の用量は塩酸塩としての用量

### 3.R 機構における審査の概略

#### 3.R.1 本薬の安全性について

機構は、本薬のオピオイド受容体を介した鎮痛以外の薬理作用により、臨床において安全性上の懸念が生じる可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

##### ① $\mu$ オピオイド受容体を介した作用について

$\mu$  オピオイド受容体の活性化による有害事象としては、鎮静、悪心・嘔吐、呼吸抑制、消化管運動抑制、徐脈、情動性等が報告されている(がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014年版. 金原出版; 2014. p42-73)。本薬の安全性薬理試験では関連する所見として、イヌを用いた反復経口投与毒性試験(CTD 参考 4.2.3.2-3、参考 4.2.3.2-4)で、嘔吐、鎮静、下痢、呼吸数減少、血圧低下、攻撃性及び異常行動が認められた。これらの所見に関する最小影響量におけるヒドロモルフォンの  $C_{max}$  及び AUC は、ヒトに本薬 24 mg/日を投与したときの推定曝露量<sup>1)</sup>と比較して、中枢神経系並びに呼吸系については  $C_{max}$  で 1.0 倍及び AUC で 0.2 倍、心血管系については  $C_{max}$  で 3.1 倍及び AUC で 1.9 倍であり、いずれも十分な安全域が確保されていない。よって、本薬の臨床使用時には、中枢神経系、呼吸系及び心血管系に及ぼす影響に十分に注意する必要がある。

##### ② $\delta$ 及び $\kappa$ オピオイド受容体を介した作用について

ヒドロモルフォンのヒト  $\kappa$  オピオイド受容体に対する  $EC_{50}$  は 11 nmol/mL (3.14 ng/mL) (CTD 参考 4.2.1.1-3) であった。また、ヒト  $\delta$  オピオイド受容体に対するアゴニスト活性に関するデータは得られていないが、ヒト  $\mu$  オピオイド受容体に対する親和性と比較してヒト  $\delta$  オピオイド受容体に対する親和性が 1/58 であること、及びヒト  $\mu$  オピオイド受容体に対する本薬のアゴニスト

1)  $C_{max}$ : 9.18 ng/mL (本薬即放錠) 又は 8.88 ng/mL (本薬徐放錠)、AUC: 166.74 ng·h/mL (本薬即放錠及び本薬徐放錠)

PPK 解析 (CTD5.3.3.5-1) による 4 mg/日 (本薬即放錠: 1 mg を 1日4回、本薬徐放錠: 4 mg を 1日1回) 投与時の定常状態の推定値を 6 倍して算出

活性が 0.1 nmol/L から認められていること (CTD4.2.1.1-2) を考慮すると、ヒト  $\delta$  オピオイド受容体に対する作用は約 5.8 nmol/L (1.65 ng/mL) で発現すると考えられた。これらの濃度は、ヒトに本薬 24 mg/日を投与したときの推定  $C_{max}$ <sup>1)</sup>を下回ることから、臨床使用時の本薬の薬理作用に  $\delta$  及び  $\kappa$  オピオイド受容体の活性化が寄与する可能性は否定できない。

$\delta$  及び  $\kappa$  オピオイド受容体の活性化による有害事象としては、 $\mu$  オピオイド受容体と共通する事象 (鎮静、悪心・嘔吐、呼吸抑制、消化管運動抑制等) の他に特有の事象として、 $\delta$  オピオイド受容体では頻脈、うつ及び幻覚が、また  $\kappa$  オピオイド受容体では利尿作用、嫌悪感及び血漿プロラクチン濃度の増加が報告されている (がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014 年版. 金原出版; 2014. p42-73)。本剤の臨床試験におけるこれらの事象の発現状況を確認したところ、頻脈に関連する有害事象<sup>2)</sup>は、A-J301 試験の本薬即放錠群の頻脈及びオキシコドン散群の心房細動、A-J302 試験の不整脈並びに B-J303 試験の本薬徐放錠群の心房細動及びオキシコドン徐放錠群の頻脈各 1 例、幻覚に関連する有害事象<sup>3)</sup>は、A-J301 試験の本薬即放錠群の錯覚及び B-J304 試験の幻視各 1 例が認められ、うつ、利尿、嫌悪感及び血漿中プロラクチン濃度増加に関連する有害事象<sup>4)</sup>は認められなかった。

以上を踏まえると、本薬の臨床使用時に、 $\kappa$  及び  $\delta$  オピオイド受容体を介した薬理作用に由来する安全性上の懸念が生じる可能性は低いと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承するが、本薬の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検討する必要がある、特に  $\mu$  オピオイド受容体の活性化による有害事象のうち鎮静、悪心・嘔吐、呼吸抑制及び消化管運動抑制については、詳細に検討する必要があると考える (7.R.2.2 ~5 参照)。

#### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬物動態試験として、ラット、ウサギ及びイヌにおける吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験成績が提出された。生体試料中ヒドロモルフォン及び代謝物 (3-グルクロニド体、3-グルコシド体、dihydromorphine-6-グルクロニド、dihydromorphine-6-グルコシド、ヒドロモルフォン-3-サルフェート、dihydromorphine) 濃度は、HPLC/質量分析法 (定量下限: 1 ng/mL) を用いて測定された。また、本薬 <sup>14</sup>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、液体シンチレーションカウンターにより測定された<sup>5)</sup>。特に記載のない限り、本薬の投与量はヒドロモルフォンとしての投与量で示し、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

2) 事象名に「頻脈」を含む MedDRA PT に該当する、又は MedDRA SMQ 「頻脈性不整脈 (上室性および心室性頻脈性不整脈を含む)」に含まれる事象

3) MedDRA HLT 「知覚障害」に含まれる事象

4) うつに関連する有害事象: MedDRA HLGT 「抑うつ性気分障害」に含まれる事象

利尿に関連する有害事象: 事象名に「頻尿」を含む MedDRA PT に該当する事象

嫌悪感に関連する有害事象: 事象名に「嫌悪」又は「不快気分」を含む MedDRA PT に該当する事象

血漿中プロラクチン濃度増加に関連する有害事象: 事象名に「プロラクチン」を含む MedDRA PT に該当する事象

5) 定量下限は明らかでない。

## 4.1 吸収

### 4.1.1 単回投与試験 (CTD 参考 4.2.2.2-1~2-3)

雌雄ラット (6例/時点/群)<sup>6)</sup>に絶食下で本薬7若しくは14 mg/kgを単回経口投与又は本薬1 mg/kgを単回静脈内投与したとき、血漿中ヒドロモルフォンの薬物動態パラメータは表11のとおりであり、体内動態が線形であると仮定すると、AUC<sub>0-last</sub>に基づく経口投与時の絶対BAは雄では8.9~11%、雌では13~17%であった。

表11 雌雄ラットに本薬を単回経口投与又は単回静脈内投与したときの血漿中ヒドロモルフォンの薬物動態パラメータ

投与経路	用量 (mg/kg)	雄					雌				
		C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2α</sub> (h)	t <sub>1/2β</sub> (h)	AUC <sub>0-last</sub> (ng·h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2α</sub> (h)	t <sub>1/2β</sub> (h)	AUC <sub>0-last</sub> (ng·h/mL)
経口	7	51.0	0.5	1.7	8.9	166	33.5	1	1.0	14.2	220
	14	95.6	0.5	1.5	7.5	424	130.0	0.5	2.2	10.2	553
静脈内	1			0.9	NC	267			1.1	NC	233

評価例数: 6例/時点/群、平均血漿中濃度から算出、NC: 算出されず

雄性イヌ (5~6例)に絶食下で本薬1.75 mg/kgを単回経口投与又は本薬0.35 mg/kgを単回静脈内投与したとき、血漿中ヒドロモルフォンの薬物動態パラメータは表12のとおりであり、体内動態が線形であると仮定すると、AUC<sub>0-last</sub>に基づく経口投与時の絶対BAは10%であった。

表12 雄性イヌに本薬を単回経口投与又は単回静脈内投与したときの血漿中ヒドロモルフォンの薬物動態パラメータ

投与経路	評価例数	用量 (mg/kg)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2α</sub> (h)	t <sub>1/2β</sub> (h)	AUC <sub>0-last</sub> (ng·h/mL)
経口	5	1.75	12.5	1	1.4	6.7	36.4
静脈内	6	0.35			0.9	NC	70.7

平均血漿中濃度から算出、NC: 算出されず

### 4.1.2 反復投与試験 (CTD 参考 4.2.3.2-1~2-4)

雌雄ラット (3例/時点/群)に本薬3.5、7又は14 mg/kg/日を1日1回4週間反復経口投与したとき、投与1日目におけるヒドロモルフォンのC<sub>max</sub> (雄/雌、以下同様)は16/16、16/30及び40/58 ng/mL、AUC<sub>0-24h</sub>は53/73、105/125及び311/330 ng·h/mLであった。また、投与15日目におけるヒドロモルフォンのC<sub>max</sub>は33/21、56/84及び211/204 ng/mL、AUC<sub>0-24h</sub>は98/104、184/260及び533/785 ng·h/mLであった。

雌雄ラット (3例/時点/群)に本薬3.5、7又は14 mg/kg/日を1日1回27週間反復経口投与したとき、血漿中ヒドロモルフォンの薬物動態パラメータは表13のとおりであった。

表13 雌雄ラットに本薬を反復経口投与したときの血漿中ヒドロモルフォンの薬物動態パラメータ

用量 (mg/kg/日)	評価時期	雄			雌		
		C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)
3.5	1日目	12.1	0.5	71.9	10.2	1	83.6
	11週目	96.5	0.5	187	44.8	0.5	173
	24週目	103	0.5	322	66.2	0.5	219
7	1日目	17.9	1	170	16.4	1	192
	11週目	146	0.5	433	132	0.5	946
	24週目	254	0.5	678	129	0.5	582
14	1日目	23.3	4	333	41.1	4	456
	11週目	416	0.5	1030	326	0.5	1290
	24週目	481	0.5	1650	397	0.5	1160

評価例数: 3例/時点/群、平均血漿中濃度から算出

6) 雄の14 mg/kg経口投与時の投与1及び2時間後、並びに雌の14 mg/kg経口投与時の投与1、2及び5時間後については、それぞれ1例が平均血漿中濃度の算出から除外された。除外理由は不明であるが、他の個体と比較して明らかな高値であったためと推察される。また、雄の静脈内投与時の投与6時間後については、血漿中濃度が測定された12例のうち6例の値から平均血漿中濃度が算出された。当該時点のみ12例で検討された理由及び12例から6例が選択された経緯は不明である。



雌雄イヌ（3～4例/群）に本薬 1.75、3.5 又は 7 mg/kg/日を 1日1回4週間反復経口投与したとき、血漿中ヒドロモルフォンの薬物動態パラメータは表 14 のとおりであった。

表 14 雌雄イヌに本薬を反復経口投与したときの血漿中ヒドロモルフォンの薬物動態パラメータ

用量 (mg/kg/日)	評価 例数	評価 時期	雄		雌	
			C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)
1.75	3	1日目	4.1 ± 4.4	14.1 ± 13.9	3.4 ± 1.1	48.1 ± 16.8
		28日目	9.0 ± 3.8	22.0 ± 8.1	10.0 ± 5.1	71.1 ± 23.8
3.5	3	1日目	7.7 ± 6.9	74.1 ± 43.6	6.8 ± 3.1	29.0 ± 24.9
		28日目	12.4 ± 0.8	62.8 ± 20.7	12.4 ± 1.4	143 ± 76.6
7	4	1日目	5.6 ± 0.6	67.2 ± 35.4	6.8 ± 3.2	107 ± 64.0
		28日目	28.4 ± 10.4	234 ± 50.7	32.7 ± 13.2	243 ± 112

雌雄イヌ（7例/群）に本薬 1.75、4 又は 9 mg/kg/日を 1日1回39週間反復経口投与したとき、血漿中ヒドロモルフォンの薬物動態パラメータは表 15 のとおりであり、雄性と比較して雌性で C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24h</sub> が高い傾向が認められた。

表 15 雌雄イヌに本薬を反復経口投与したときの血漿中ヒドロモルフォンの薬物動態パラメータ

用量 (mg/kg/日)	評価 時期	雄			雌		
		C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h) <sup>a)</sup>	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h) <sup>a)</sup>	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)
1.75	11週目	10.2 ± 4.8	1	48.2 ± 9.7	7.4 ± 2.9	3	46.5 ± 14.5
	25週目	6.8 ± 1.7	3	27.6 ± 12.3	9.2 ± 3.3	1	47.4 ± 12.8
	39週目	8.1 ± 2.6	1	37.2 ± 13.4	12.9 ± 4.6	1	66.7 ± 32.7
4	11週目	12.0 ± 4.9	1	81.4 ± 34.4	19.8 ± 12.6	3	126 ± 42.1
	25週目	13.3 ± 7.3	1	71.5 ± 24.3	21.3 ± 12.9	1	110 ± 34.8
	39週目	19.0 ± 10.3	1	88.4 ± 30.4	20.3 ± 3.9	3	110 ± 10.6
9	11週目	35.4 ± 19.3 <sup>b)</sup>	3 <sup>b)</sup>	223 ± 47.0 <sup>b)</sup>	49.0 ± 16.8	3	332 ± 86.2
	25週目	34.2 ± 42.3	3	184 ± 65.4	40.7 ± 8.7	1	230 ± 42.5
	39週目	30.6 ± 8.7	3	230 ± 68.8	58.0 ± 17.7	3	346 ± 57.4

評価例数: 7例/時点/群

a) 中央値、b) 6例

## 4.2 分布

### 4.2.1 組織分布 (CTD 参考 4.2.2.3-1)

雄性有色ラットに本薬 <sup>14</sup>C 標識体 7 mg/kg を単回経口投与したとき、組織中放射能濃度は検討された多くの組織で血液中放射能濃度と同程度以上であり、最も高い濃度を示した組織は投与 1 時間後では腎臓、投与 4 時間後以降では肝臓であった。組織中放射能濃度は経時的に低下したが、投与 168 時間後に肝臓では血液より高く、肝臓以外の組織では血液と同程度であった。

### 4.2.2 タンパク結合 (CTD 参考 4.2.2.3-2)

ラット及びイヌの血漿に本薬 <sup>14</sup>C 標識体（それぞれ終濃度 200～2000 及び 30～300 ng/mL）を添加し、平衡透析法により血漿タンパク結合率を検討したとき、それぞれ 17～18% 及び 12% であった。

### 4.2.3 胎盤通過性 (CTD 参考 4.2.2.3-3～3-4)

妊娠 17 日の白色ラットに本薬 <sup>14</sup>C 標識体 1.56 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 2 及び 24 時間後の放射能濃度は胎児中 0.05 ± 0.01 及び 0.02<sup>7)</sup> µg eq./g、母体血漿中 0.60 ± 0.10 及び 0.03 ± 0.01 µg eq./g であった。

7) 標準偏差 0.01 未満

妊娠 19 日の白色ウサギに本薬  $^{14}\text{C}$  標識体 6.25 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 2 及び 72 時間後の放射能濃度は胎児中  $0.18 \pm 0.03$  及び  $0.04^{7)}$   $\mu\text{g eq./g}$ 、母体血漿中  $2.69 \pm 0.41$  及び  $0.02 \pm 0.01$   $\mu\text{g eq./g}$  であった。

#### 4.3 代謝 (CTD 参考 4.2.2.4-1~4-2)

本薬を投与された雌性ラット及び雌性ウサギの血漿中代謝物プロファイルを検討した<sup>8)</sup>。ラットにおいては、主な代謝物として 3-グルクロニド体及び dihydromorphine-6-グルクロニドが認められ、その他に dihydromorphine 及び dihydroisomorphine も認められた。ウサギにおいては、主な代謝物として 3-グルクロニド体、dihydromorphine-6-グルクロニド、dihydromorphine 及び dihydroisomorphine が認められ、その他に 3-グルコシド体及び dihydromorphine-6-グルコシドも認められた。

雄性イヌに本薬  $^{14}\text{C}$  標識体 1 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 2 時間後の血漿中、並びに投与 48 時間後までの尿中及び糞中に認められた代謝物は、いずれにおいても 3-グルクロニド体及びヒドロモルフォン-3-サルフェートであった。また、投与 48 時間後までに尿中及び糞中に回収された放射能のうち、ヒドロモルフォン由来の放射能の割合はそれぞれ 2.8 及び 32.7% であった。

以上の検討結果から、本薬の主な代謝経路は 3 位の水酸基の抱合、並びに 6 位のカルボニル基の還元及びそれに続く抱合であると推定されている。なお、ヒトにおいて認められた代謝物 (6.2.1 参照) は他のいずれかの動物種において認められた。

#### 4.4 排泄

##### 4.4.1 排泄経路 (CTD 参考 4.2.2.5-1~5-4)

雌雄ラット (各 4 例) に本薬  $^{14}\text{C}$  標識体 7 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、尿中 (投与 168 時間後まで)、糞中 (投与 168 時間後まで) 及び呼気中 (投与 96 時間後まで) に、雄性では投与放射能のそれぞれ  $51.1 \pm 2.5$ 、 $23.7 \pm 7.2$  及び  $16.3 \pm 3.7\%$  が回収され、雌性では投与放射能のそれぞれ  $63.1 \pm 9.7$ 、 $18.7 \pm 6.0$  及び  $0.6 \pm 0.3\%$  が回収された。呼気中の回収量に雌雄差が認められたことについて、申請者は、本薬  $^{14}\text{C}$  標識体の標識部位が *N*-メチル部分であることを踏まえ、雌性と比較して雄性でより多くの *N*-脱メチル化体が生成された可能性があるとして説明している。

胆管カニューレを施した雄性ラット (7 例) に本薬  $^{14}\text{C}$  標識体 7 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 48 時間後までに尿中、糞中及び胆汁中に投与放射能のそれぞれ  $58.0 \pm 15.8$ 、 $2.7 \pm 0.7$  及び  $33.4 \pm 17.3\%$  が回収された。

雄性イヌ (3 例) に本薬  $^{14}\text{C}$  標識体 1 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までに尿中及び糞中に投与放射能のそれぞれ  $50.2 \pm 11.3$  及び  $43.7 \pm 3.3\%$  が回収された。

##### 4.4.2 乳汁移行性 (CTD 参考 4.2.2.3-5)

分娩後 2 日の白色ラットに本薬  $^{14}\text{C}$  標識体 1.56 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 1、3、6 及び 24 時間後の放射能濃度は乳汁中  $0.06^{7)}$ 、 $0.089^{7)}$ 、 $0.07 \pm 0.02$  及び  $0.02^{7)}$   $\mu\text{g eq./g}$ 、血漿中  $0.65 \pm 0.20$ 、 $0.28 \pm 0.04$ 、 $0.11 \pm 0.02$  及び  $0.01^{7)}$   $\mu\text{g eq./g}$  であった。平均乳汁中放射能濃度及びラットの乳

8) 胚・胎児発生試験 (CTD 参考 4.2.3.5.2-1~2-2) における母体のトキシコキネティクス測定のため、残余試料が用いられた。なお、プールされた試料の採取時点は明らかでない。

汁量<sup>9)</sup>に基づき算出された、投与 24 時間後までに乳汁に排泄された放射能は投与量の 0.1~0.3% であった。

## 4.R 機構における審査の概略

### 4.R.1 本薬の組織分布について

機構は、雄性有色ラットに本薬 <sup>14</sup>C 標識体を単回経口投与したときの組織中放射能濃度の推移 (CTD 参考 4.2.2.3-1) に関連して、本薬の分布の特徴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。

有色組織である眼球で放射能濃度が特段高い傾向は認められなかったこと、ラットに経口投与したときに腸内細菌により生じた <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> が同化に使用された <sup>14</sup>C 標識体化合物<sup>10)</sup>に関する報告があること (Drug Metab Dispos 2013; 41: 1125-33)、及び本薬を雄性ラットに経口投与したときに *N*-脱メチル化が起こることが示唆されていること (CTD 参考 4.2.2.5-1) を踏まえ、雄性有色ラットに本薬 <sup>14</sup>C 標識体を単回経口投与したときに投与 168 時間後に多くの組織において検出された放射能は、本薬の *N*-脱メチル化により生じた <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> に由来するものと考え。ヒトにおいては、本薬を使用しているがん性疼痛患者の尿中に認められた *N*-脱メチル体 (norhydromorphone) は dihydromorphone 及び dihydroisomorphine と比較して少量であったと報告され (Xenobiotica 2002; 32: 427-39)、尿中に認められた代謝物のうち dihydromorphone 及び dihydroisomorphine の相対量は少ないことが示されていることから (表 18)、同様の *N*-脱メチル化はほとんど起こらないと考える。

また、肝臓中放射能濃度が血液より高値で推移したことについては、胆管カニューレを施したラットに本薬 <sup>14</sup>C 標識体を単回経口投与したときの放射能の胆汁排泄率、並びにラット及びイヌにおいて本薬経口投与時の血漿中ヒドロモルフォン濃度の推移が二相性を示したことから、腸肝循環の影響によるものと考え。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験及びその他の試験 (代謝物を用いた遺伝毒性試験) の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、*in vivo* 試験で用いられた溶媒は脱塩水であり、本薬の投与量はヒドロモルフォンとしての投与量で示す。

### 5.1 単回投与毒性試験

#### 5.1.1 マウスを用いた単回経口投与毒性試験 (CTD 参考 4.2.3.1-1<sup>11)</sup>)

マウス (NMRI、雌雄各 5 例/群) に本薬 0 (溶媒)、46.4、147、215 又は 261 mg/kg が単回経口投与された。死亡は 147 mg/kg 群の雄 1 例、215 mg/kg 群の雌雄各 1 例、261 mg/kg 群の雄 3 例及び雌 2 例で認められた。一般状態観察では、147 mg/kg 以上の群で歩行異常、過活動等、261 mg/kg 群で蒼白等が認められた。以上より申請者は、概略の致死量を 147 mg/kg (雄) 及び 215 mg/kg (雌)

9) Rev Tuberc Pneumol 1966; 30: 41-45、Lab Anim 1975; 9: 43-47、Comp Biochem Physiol 1972; 43a: 259-270

10) (2*R*,3*R*,4*R*)-4-hydroxy-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-3-yl 4-*O*-(6-deoxy-β-D-glucopyranosyl)-α-D-glucopyranoside

11) 試験実施当時 GLP 下で実施された。

と判断している。

### 5.1.2 マウスを用いた単回静脈内投与毒性試験 (CTD 参考 4.2.3.1-2<sup>11)</sup>)

マウス (NMRI、雌雄各 5 例/群) に本薬 0 (溶媒 (生理食塩液))、14.7、21.5、31.6、46.4、68.1 又は 100 mg/kg が単回静脈内投与された。死亡は 68.1 mg/kg 群の雄 1 例及び 100 mg/kg 群の雌雄各 5 例で認められた。一般状態観察では、14.7 mg/kg 以上の群で歩行異常及び過活動、68.1 mg/kg 以上の群で嘔みつき行動、眼球突出、間代性痙攣等が認められた。以上より申請者は、概略の致死量を 68.1 mg/kg (雄) 及び 100 mg/kg (雌) と判断している。

### 5.1.3 ラットを用いた単回経口投与毒性試験 (CTD 参考 4.2.3.1-3<sup>11)</sup>)

ラット (Wistar、雌雄各 5 例/群) に本薬 0 (溶媒)、1.0、10.0、21.5 又は 31.6 mg/kg が単回経口投与された。死亡は 21.5 mg/kg 群の雄 1 例、31.6 mg/kg 群の雄 3 例及び雌 1 例で認められた。一般状態観察では、10.0 mg/kg 以上の群で眼球突出、嘔みつき行動、21.5 mg/kg 以上の群で硬直、後弓反張等が認められた。以上より申請者は、概略の致死量を 21.5 mg/kg (雄) 及び 31.6 mg/kg (雌) と判断している。

### 5.1.4 ラットを用いた単回静脈内投与毒性試験 (CTD 参考 4.2.3.1-4<sup>11)</sup>)

ラット (Wistar、雌雄各 5 例/群) に本薬 0 (溶媒)、1.0、4.64 又は 6.81 mg/kg が単回静脈内投与された。死亡は 4.64 mg/kg 群の雌雄各 1 例、6.81 mg/kg 群の雄 2 例及び雌 3 例で認められた。一般状態観察では、1.0 mg/kg 以上の群で硬直、眼球の突出及び角膜混濁、4.64 mg/kg 以上の群で強制呼吸等が認められた。以上より申請者は、概略の致死量を 4.64 mg/kg と判断している。

## 5.2 反復投与毒性試験

ラット (4 及び 27 週) 及びイヌ (4 及び 39 週) を用いた反復経口投与毒性試験が実施された。主な毒性所見は、嘔みつき行動、角膜混濁及び振戦であった。なお、ラット (27 週) 及びイヌ (39 週) の反復経口投与毒性試験での無毒性量 (ラット: 3.5 mg/kg/日、イヌ: 9 mg/kg/日) における曝露量 (AUC<sub>0-24h</sub>) は、本薬をヒトに 24 mg/日を投与したときの推定曝露量 (AUC<sub>0-24h</sub>: 166.74 ng·h/mL) りと比較して、ラットで 1.9 倍 (雄) 又は 1.3 倍 (雌)、イヌで 1.4 倍 (雄) 又は 2.1 倍 (雌) であった。

### 5.2.1 ラットを用いた反復経口投与毒性試験

#### 5.2.1.1 4 週間反復経口投与毒性試験 (CTD 参考 4.2.3.2-1<sup>11)</sup>)

ラット (Wistar、雌雄各 16 例/群) に本薬 0 (溶媒)、3.5、7.0 又は 14 mg/kg/日が 1 日 1 回 4 週間反復経口投与された。本薬投与に起因する死亡は認められなかった。一般状態観察では、3.5 mg/kg/日以上以上の群で嘔みつき行動、眼球突出、体重の低値等が認められた。剖検では、3.5 mg/kg/日以上以上の群で肝臓重量の減少、肝臓の萎縮、7.0 mg/kg/日以上以上の群で角膜混濁及び胸腺重量の減少が認められた。病理組織学的検査では、3.5 mg/kg/日以上以上の群で肝細胞の萎縮が認められた。4 週間の休薬により、肝臓の萎縮及び角膜混濁以外の所見には回復性が認められた。以上より申請者は、無毒性量を 3.5 mg/kg/日と判断している。

#### 5.2.1.2 27 週間反復経口投与毒性試験 (CTD 参考 4.2.3.2-2<sup>11</sup>)

ラット (Wistar、雌雄各 20 例/群) に本薬 0 (溶媒)、3.5、7.0 又は 14.0 mg/kg/日が 1 日 1 回 27 週間反復経口投与された。本薬投与に起因する死亡は認められなかった。一般状態観察では、3.5 mg/kg/日以上以上の群で過活動、嘔みつき行動、自傷行動、眼球突出、攻撃的行動、体重の低値等が認められた。眼科的検査では、7.0 mg/kg/日群で角膜混濁 (雄のみ) が認められた。剖検では、3.5 mg/kg/日以上以上の群で肝臓重量の減少 (雄のみ)、7.0 mg/kg/日以上以上の群で副腎の相対平均重量の増加 (雄のみ) が認められた。病理組織学的検査では、3.5 mg/kg/日以上以上の群で肝細胞の萎縮及び網膜萎縮、7.0 mg/kg/日群で角膜上皮の過形成、虹彩前癒着を伴う角膜炎及び角膜血管新生 (雄のみ) が認められた。4 週間の休薬により、角膜上皮の過形成及び虹彩前癒着を伴う角膜炎以外の所見には回復性が認められた。肝臓重量の減少及び肝細胞の萎縮は、摂餌量の減少を伴う体重増加抑制により肝細胞の脂質及びグリコーゲン含有の減少が発現したためであり、器質的障害が認められないことから、申請者は、無毒性量を 3.5 mg/kg/日と判断している。

#### 5.2.2 イヌを用いた反復経口投与毒性試験

##### 5.2.2.1 4 週間反復経口投与毒性試験 (CTD 参考 4.2.3.2-3<sup>11</sup>)

イヌ (ビーグル、雌雄各 3~4 例/群) に本薬 0 (ゼラチンカプセル)、1.75、3.5 又は 7 mg/kg/日が 1 日 1 回 4 週間反復経口投与された。本薬投与に起因する死亡は認められなかった。一般状態観察では、1.75 mg/kg/日以上以上の群で鎮静、後肢脱力、低体温、体重の低値 (雌のみ)、呼吸数の低下等が認められた。7 mg/kg/日群で、摂餌量の減少及び血圧低下が認められた。2 週間の休薬により、いずれの所見にも回復性が認められた。7 mg/kg/日群で一般状態の変化が顕著であったことから、申請者は、無毒性量を 3.5 mg/kg/日と判断している。

##### 5.2.2.2 39 週間反復経口投与毒性試験 (CTD 参考 4.2.3.2-4<sup>11</sup>)

イヌ (ビーグル、雌雄各 7 例/群) に本薬 0 (ゼラチンカプセル)、1.75、4.0 又は 9.0 mg/kg/日が 1 日 1 回 39 週間反復経口投与された。本薬投与に起因する死亡は認められなかった。一般状態観察では、1.75 mg/kg/日以上以上の群で鎮静、後肢脱力、振戦、歩行失調等が認められた。これらの所見は投与 1 週目又は 2 週目で認められ、その後消失したことから毒性学的意義は低いと申請者は判断している。8 週間の休薬後に 1.75 mg/kg/日以上以上の群で体重の低値 (雄のみ) が認められた以外には、いずれの所見にも回復性が認められた。以上より申請者は、無毒性量を 9.0 mg/kg/日と判断している。

#### 5.3 遺伝毒性試験

*In vitro* 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験 (CTD 参考 4.2.3.3.1-1)、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験 (CTD 参考 4.2.3.3.1-2)、マウスリンパ腫細胞 (L5178Y 細胞) を用いたマウスリンフォーマ *Tk* 試験 (CTD 参考 4.2.3.3.1-3)、*in vivo* 試験としてマウス単回経口投与骨髄小核試験 (CTD 参考 4.2.3.3.2-1) が実施された。マウスリンパ腫細胞 (L5178Y 細胞) を用いたマウスリンフォーマ *Tk* 試験では S9 mix 存在下で陽性と判定された。しかしながら、当該試験において染色体構造異常を誘発した濃度は、ヒトに本薬即放錠 24 mg/日を投与したときの推定曝露量 ( $C_{max}$ : 9.18 ng/mL) りと比較して約 11000 倍であること、並びに他の *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果では陰性であったことから、申請者は、本薬が生体内で遺伝毒性を示す可能性は低いと判断している。

#### 5.4 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた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た。胚・胎児発生に関する試験で催奇形性は認められなかった。ラットを用いた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では、生存出生児率の減少及び死亡児数の増加が認められた。

##### 5.4.1 ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（CTD 参考 4.2.3.5.1-1<sup>11)</sup>）

ラット（SD、雌雄 25 例/群）に本薬 0（溶媒）、0.5、2.0 又は 5.0 mg/kg/日が、雄には交配 4 週間前から雌の剖検後（投与開始から少なくとも 10 週間後）まで、雌には交配 15 日前から妊娠 7 日まで 1 日 1 回反復経口投与された。本薬投与に起因する死亡は認められなかった。一般状態観察では、0.5 mg/kg/日以上以上の群で過活動等、2.0 mg/kg/日以上以上の群で体重の低値、摂餌量の減少、体重増加の抑制等が認められた。剖検では、2.0 mg/kg/日以上以上の群で精巣重量及び精巣上体重量の増加が認められた。本薬投与に起因する生殖能（受胎率等）への影響は認められなかった。以上より申請者は、無毒性量を親動物の一般毒性について雄で 0.5 mg/kg/日未満、雌で 0.5 mg/kg/日、親動物の生殖能及び初期胚発生について 5.0 mg/kg/日と判断している。

##### 5.4.2 ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験（CTD 参考 4.2.3.5.2-1<sup>11)</sup>）

妊娠ラット（SD、23～25 例/群）に本薬 0（溶媒）、1、5 又は 10 mg/kg/日が妊娠 6 日から 17 日まで 1 日 1 回反復経口投与された。母動物では、5 mg/kg/日以上以上の群で体重の低値及び摂餌量の減少が認められた。本薬投与に起因する胚・胎児発生への影響は認められなかった。以上より申請者は、無毒性量を母動物の一般毒性について 1 mg/kg/日、胚・胎児の発生について 10 mg/kg/日と判断している。

##### 5.4.3 ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験（CTD 参考 4.2.3.5.2-2<sup>11)</sup>）

妊娠ウサギ（NZW、16～20 例/群）に本薬 0（溶媒）、10、25 又は 50 mg/kg/日が妊娠 7 日から 19 日まで 1 日 1 回反復経口投与された。母動物では、25 mg/kg/日以上以上の群で体重の低値、摂餌量の減少等が認められた。胎児では、50 mg/kg/日群で体重の低値が認められた。以上より申請者は、無毒性量を母動物の一般毒性について 10 mg/kg/日、胚・胎児の発生について 25 mg/kg/日と判断している。

##### 5.4.4 ラットを用いた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（CTD 参考 4.2.3.5.3-1<sup>11)</sup>）

妊娠ラット（SD、21～25 例/群）に本薬 0（溶媒）、0.5、2 又は 5 mg/kg/日が妊娠 7 日から分娩後 20 日まで 1 日 1 回反復経口投与された。本薬投与に起因する死亡は認められなかった。母動物では、2 mg/kg/日以上以上の群で咬傷、体重増加の抑制、摂餌量の減少等、5 mg/kg/日群で妊娠期間の延長等が認められた。F1 出生児では、2 mg/kg/日以上以上の群で生存出生児率の減少、死亡児数の増加、体重増加の抑制等が認められた。以上より申請者は、無毒性量を母動物の一般毒性及び F1 出生児の発生について 0.5 mg/kg/日と判断している。

## 5.5 その他の試験

### 5.5.1 代謝物 (3-グルコシド体) の遺伝毒性試験

3-グルコシド体の遺伝毒性を評価するため、*in vitro* 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験 (CTD 参考 4.2.3.7.5-1) 及びマウスリンパ腫細胞 (L5178Y 細胞) を用いたマウスリンフォーマ *Tk* 試験 (CTD 参考 4.2.3.7.5-2) が実施された。細菌を用いた復帰突然変異試験では陰性であり、マウスリンパ腫細胞 (L5178Y 細胞) を用いたマウスリンフォーマ *Tk* 試験では、S9 mix 非存在下及び存在下で遺伝子突然変異頻度の増加が認められたものの増加の程度はいずれの条件においても 2 倍以下であったため、申請者は、3-グルコシド体の遺伝毒性は陰性と判断している。

## 5.R 機構における審査の概略

### 5.R.1 出生児への影響について

機構は、ラットを用いた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 (CTD 参考 4.2.3.5.3-1) において、生存出生児率の減少及び死亡児数の増加が認められたことを踏まえ、本薬の臨床使用時における新生児へのリスクについて説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本薬 2 mg/kg/日以上 の群で生存出生児率が低下し、生後 2~4 日における死亡又は食殺された出生児の割合が増加したことについて、生存出生児率の低下又は出生児死亡が認められた母動物の中には、一般状態の悪化が認められなかった個体もあった。以上より、生存出生児率の減少及び死亡児数の増加が母動物の一般状態の悪化に伴う授乳・保育障害に起因する可能性は低く、本薬投与による出生児への直接的な影響によって引き起された可能性は否定できないと考えることから、当該試験成績については、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

評価資料として、日本人健康成人を対象とした食事の影響に関する試験 (CTD5.3.3.1-1: A-J102 試験) の成績が提出された。また、参考資料として、日本人健康成人を対象とした BA に関する試験 (CTD 参考 5.3.3.1-2: A-E101 試験) の成績が提出された。血漿中ヒドロモルフォン及び代謝物 (3-グルクロニド体及び 3-グルコシド体) 濃度は、HPLC/タンデム質量分析法 (定量下限: ヒドロモルフォン 0.0500 ng/mL、3-グルクロニド体 0.500 ng/mL、3-グルコシド体 0.0200 ng/mL) を用いて測定された。特に記載のない限り、本薬の投与量はヒドロモルフォンとしての投与量で示し、薬物動態パラメータのうち  $t_{max}$  は中央値で、その他は平均値±標準偏差で示す。

本薬即放錠については、開発の過程において市販予定製剤以外に臨床試験用製剤が使用され、両製剤の生物学的同等性は、溶出試験によって確認されている。また、市販予定製剤における含量違い製剤は比例処方である。

本薬徐放錠についても、開発の過程において市販予定製剤以外に臨床試験用製剤が使用され、両製剤の生物学的同等性は、溶出試験によって確認されている。両製剤の差異は微量の着色剤の

添加の有無のみである。また、市販予定製剤における含量違い製剤の生物学的同等性は、溶出試験によって確認されている。

その他、A-E101 試験においては本薬即放性カプセル剤及び本薬注射剤<sup>12)</sup>が使用されている。

### 6.1.1 BA (CTD 参考 5.3.3.1-2: A-E101 試験)

日本人健康成人（薬物動態評価例数 6 例）を対象に、本薬即放性カプセル剤 2.3 mg を空腹時に単回経口投与又は本薬注射剤 0.9 mg を単回静脈内投与し、2 期クロスオーバー法にて BA を検討したとき、血漿中ヒドロモルフォンの薬物動態パラメータは表 16 のとおりであり、AUC<sub>0-∞</sub>の幾何平均値に基づき算出された経口投与時の絶対的 BA [90% CI] は 24 [17, 33] %であった。

表 16 日本人健康成人男性に本薬即放性カプセル剤を空腹時単回経口投与又は本薬注射剤を単回静脈内投与したときの血漿中ヒドロモルフォンの薬物動態パラメータ

	用量	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)
本薬即放性カプセル剤経口投与	2.3 mg	3.16 ± 1.64	0.52	8.63 ± 5.75 <sup>a)</sup>	5.80 ± 3.59 <sup>a)</sup>
本薬注射剤静脈内投与	0.9 mg	19.9 ± 7.21	0.08	2.50 ± 0.36 <sup>b)</sup>	8.24 ± 1.13 <sup>b)</sup>

評価例数: 6 例/群

a) 3 例、b) 4 例

### 6.1.2 食事の影響 (CTD5.3.3.1-1: A-J102 試験)

日本人健康成人（薬物動態評価例数 6 例）を対象に、2 期クロスオーバー法にて本薬即放錠（臨床試験用製剤）及び本薬徐放錠（臨床試験用製剤）の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した結果は表 17 のとおりであり、いずれの製剤についても食事によるヒドロモルフォンの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-last</sub> の増加が認められた。

表 17 薬物動態に及ぼす食事の影響

製剤	用量	食事の種類	評価例数	幾何平均値の比（食後/空腹時投与時） [90% CI]	
				ヒドロモルフォンの C <sub>max</sub>	ヒドロモルフォンの AUC <sub>0-last</sub>
本薬即放錠	2 mg	低脂肪食	6	1.333 [1.138, 1.562]	1.343 [0.922, 1.956]
本薬徐放錠	2 mg	高脂肪食	6	1.649 [1.451, 1.873]	1.174 [0.977, 1.410]

食後投与の場合、本薬即放錠は朝食終了 30 分後、本薬徐放錠は朝食終了 10 分後に投与することとされた。

## 6.2 臨床薬理試験

評価資料として、日本人健康成人を対象とした第 I 相試験 (CTD5.3.3.1-1: A-J102 試験)、並びに日本人がん性疼痛患者を対象とした第 II 相試験 (CTD5.3.5.1-1: A-J201 試験) 及び長期投与試験 (CTD5.3.5.2-1: A-J302 試験、CTD5.3.5.2-2: B-J304 試験) の成績が提出された。また、参考資料として、日本人及び外国人健康成人を対象とした第 I 相試験 (CTD 参考 5.3.3.1-2: A-E101 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<sup>13)</sup>の成績も提出された。特に記載のない限り、薬物動態パラメータのうち t<sub>max</sub> は中央値で、その他は平均値 ± 標準偏差で示す。また、*in vitro* 試験における薬物の添加濃度は終濃度として示す。

### 6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験<sup>13)</sup>

ヒト血漿、5%ヒトアルブミン溶液及び 0.07%ヒト α<sub>1</sub>-酸性糖タンパク溶液に本薬 <sup>14</sup>C 標識体 10 ~100 ng/mL を添加したとき、本薬の *in vitro* (平衡透析法) におけるヒト血漿タンパク、ヒトアルブミン及びヒト α<sub>1</sub>-酸性糖タンパクに対する結合率はそれぞれ 24~30%、9.3~15.2% 及び 0.3~3.4%

12) 申請者とは異なる製造販売業者により海外で販売されている製剤

13) CTD 参考 4.2.2.3-2、参考 4.2.2.4-1、5.3.2.2-1~2-2、参考 5.3.2.2-3~2-4



であった。

本薬をヒトに経口投与したときの血漿中及び尿中代謝物プロファイルは表 18 のとおりであった。また、ヒト肝細胞に本薬 100 µg/mL を添加したときに認められた代謝物の種類は同様であった。

表 18 血漿中及び尿中代謝物プロファイル

	血漿中			尿中
	単回投与試験 (本薬即放性製剤)	反復投与試験 (本薬即放性製剤)	反復投与試験 (本薬徐放性製剤)	反復投与試験 (本薬徐放性製剤)
3-グルクロニド体	3273	1550	890	290
3-グルコシド体	110	610	450	100
Dihydromorphine-6-グルクロニド	1078	290	120	85
Dihydromorphine-6-グルコシド	37	155	67	47
Dihydroisomorphine	22	66	32	17
Dihydromorphine	1	1.6	10	1.4

クロマトグラムにおけるピーク面積に基づく、ヒドロモルフォンを 100%としたときの相対量 (%)

海外で実施された単回投与試験 (HD98-0505 試験) 及び反復投与試験 (HD95-0702 試験 (本薬即放性製剤)、014.002 試験 (本薬徐放性製剤)) で得られた試料が使用された。これらの試験の成績は本申請に当たり提出されていない。なお、申請者とは異なる製造販売業者により海外で販売されている製剤が使用された。

ヒト肝ミクロソームに本薬又は 3-グルクロニド体 10 µmol/L を添加し、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4/5 に対する阻害能を検討したとき、本薬及び 3-グルクロニド体はこれらの代謝酵素を阻害しなかった。

ヒト肝ミクロソームに本薬 10~10000 µmol/L を添加し、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 及び CYP4A11 に対する阻害能を検討したとき、本薬は CYP2D6 に対して阻害作用を示し、IC<sub>50</sub> は 48 µmol/L (14 µg/mL) であった。

ヒト各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2C8、CYP2D6 及び CYP3A4) 発現系に本薬 1~200 µmol/L を添加し、ヒト各 CYP 分子種に対する阻害能を検討したとき、本薬は CYP2D6 に対して阻害作用を示し、IC<sub>50</sub> は約 50 µmol/L (14 µg/mL) であった。

ヒト肝細胞に本薬 0.01~1 µmol/L 又は 3-グルクロニド体 0.1~10 µmol/L (CYP2B6 に関する検討では 0.1~100 µmol/L) を添加し、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対する誘導能を検討したとき、本薬及び 3-グルクロニド体はこれらの代謝酵素を誘導しなかった。

## 6.2.2 健康成人における検討 (CTD5.3.3.1-1: A-J102 試験、参考 5.3.3.1-2: A-E101 試験)

日本人健康成人男性 (薬物動態評価例数 30 例) を対象に、本薬即放錠 (臨床試験用製剤) 1、2 若しくは 4 mg 又は本薬徐放錠 (臨床試験用製剤) 2 若しくは 6 mg を空腹時に単回経口投与したとき、血漿中ヒドロモルフォン及び 3-グルクロニド体の薬物動態パラメータは表 19 のとおりであった。用量に応じたヒドロモルフォンの t<sub>1/2</sub> の延長が認められたことについて、申請者は、薬物動態パラメータの算出に際して定量下限未満の測定値を 0 として取り扱ったことが、低用量を投与したときの消失相の評価に影響を及ぼしたことによると説明している。

表 19 日本人健康成人男性に本薬即放錠又は本薬徐放錠を単回経口投与したときの  
血漿中ヒドロモルフォン及び3-グルクロニド体の薬物動態パラメータ

	用量 (mg)	ヒドロモルフォン				3-グルクロニド体			
		C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)
本薬 即放錠	1	0.664 ± 0.302	0.50	5.26 ± 3.35	2.29 ± 0.676	19.4 ± 2.98	1.00	17.2 ± 17.0	114 ± 34.6
	2	0.980 ± 0.352	0.76	9.24 ± 5.88	5.23 ± 1.18	35.2 ± 7.38	1.25	10.8 ± 3.02	202 ± 41.0
	4	1.95 ± 0.563	1.00	18.3 ± 11.7	12.6 ± 2.97	56.0 ± 11.7	1.00	13.0 ± 2.30	384 ± 73.6
本薬 徐放錠	2	0.356 ± 0.115	5.00	8.88 ± 2.25 <sup>a)</sup>	5.65 ± 1.05 <sup>a)</sup>	12.4 ± 2.06	4.00	8.63 ± 2.23	228 ± 34.8
	6	1.09 ± 0.434	3.25	16.8 ± 6.69	22.2 ± 4.43	39.7 ± 7.90	2.00	13.4 ± 3.60	702 ± 97.1

評価例数: 6 例/群

a) 5 例

日本人健康成人男性（薬物動態評価例数 6 例）を対象に、本薬即放錠カプセル剤 1.2 mg を 6 時間間隔で 5 回反復経口投与したとき、1 回目及び 5 回目投与時における血漿中ヒドロモルフォン及び 3-グルクロニド体の薬物動態パラメータは表 20 のとおりであった。2~5 回目投与直前の血漿中ヒドロモルフォン濃度（0.079 ± 0.022、0.165 ± 0.090、0.331 ± 0.151 及び 0.272 ± 0.079 ng/mL）より、5 回目投与後には定常状態に達していると考えられた。

表 20 日本人健康成人男性に本薬即放錠カプセル剤 1.2 mg を反復経口投与したときの  
血漿中ヒドロモルフォン及び3-グルクロニド体の薬物動態パラメータ

投与回	評価 例数	ヒドロモルフォン				3-グルクロニド体			
		C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-6h</sub> (ng·h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-6h</sub> (ng·h/mL)
1 回目	6	0.849 ± 0.432	1.00	NC	1.48 ± 0.470	20.2 ± 7.02	1.25	NC	54.9 ± 16.9
5 回目	5	1.52 ± 0.937	0.650	13.3 ± 3.37 <sup>a)</sup>	2.90 ± 1.12	32.7 ± 7.03	1.00	12.5 ± 1.74	115 ± 26.7

NC: 算出されず

a) 4 例

日本人健康成人男性（薬物動態評価例数 6 例）を対象に、本薬即放錠カプセル剤 1.2 mg を空腹時に単回経口投与したとき、ヒドロモルフォン及び 3-グルクロニド体の投与 48 時間後までの尿中排泄率はそれぞれ 3.08 ± 1.27% 及び 26.2 ± 3.63% であった。

### 6.2.3 患者における検討（CTD5.3.5.1-1: A-J201 試験、5.3.5.2-1: A-J302 試験、5.3.5.2-2: B-J304 試験、5.3.3.5-2<sup>14)</sup>）

日本人がん性疼痛患者（薬物動態評価例数 70 例）を対象に、本薬即放錠（臨床試験用製剤）7.5、12 又は 18 mg/日を 1 日 6 回に分けて反復経口投与したとき、血漿中ヒドロモルフォン及び 3-グルクロニド体濃度は表 21 のとおりであった。

表 21 日本人がん性疼痛患者に本薬即放錠を反復経口投与したときの  
血漿中ヒドロモルフォン及び3-グルクロニド体濃度

用量(mg/日)	評価時点	評価例数	ヒドロモルフォン(ng/mL)	3-グルクロニド体(ng/mL)
7.5 <sup>a)</sup>	1 日目の 2 回目の投与直前	33	1.05 ± 0.508	32.5 ± 12.5
	2 日目の 2 回目の投与直前	33	1.66 ± 0.752	66.2 ± 34.4
	2 日目の 3 回目の投与直前	33	1.76 ± 0.759	70.1 ± 35.1
12 <sup>a)</sup>	1 日目の 2 回目の投与直前	24	1.52 ± 0.991	51.5 ± 19.6
	2 日目の 2 回目の投与直前	23	2.45 ± 1.36	120 ± 53.3
	2 日目の 3 回目の投与直前	23	2.69 ± 1.93	130 ± 56.7
12 <sup>b)</sup>	1 日目の 2 回目の投与直前	7	0.920 ± 0.442	38.5 ± 12.1
	2 日目の 2 回目の投与直前	7	1.43 ± 0.684	81.0 ± 31.9
	2 日目の 3 回目の投与直前	7	1.71 ± 0.803	83.4 ± 27.4
18 <sup>b)</sup>	1 日目の 2 回目の投与直前	6	2.20 ± 0.877	69.0 ± 11.2
	2 日目の 2 回目の投与直前	6	3.23 ± 1.57	153 ± 31.7
	2 日目の 3 回目の投与直前	6	3.71 ± 1.67	182 ± 34.8

a) モルヒネ経口剤 60 mg/日から本薬即放錠に切替え、b) モルヒネ経口剤 90 mg/日から本薬即放錠に切替え

日本人がんに疼痛患者（薬物動態評価例数：本薬即放錠 47 例、本薬徐放錠 50 例）を対象に、本薬即放錠（臨床試験用製剤）4～60 mg/日を 1 日 4～6 回に分割して反復経口投与又は本薬徐放錠（臨床試験用製剤）4～60 mg/日を 1 日 1 回反復経口投与したとき、投与開始 2 週後、6 週後及び 10 週後における用量 4 mg/日に標準化した血漿中ヒドロモルフォン濃度は、本薬即放錠でそれぞれ  $1.29 \pm 1.15$ 、 $0.99 \pm 0.68$  及び  $1.00 \pm 0.51$  ng/mL、本薬徐放錠でそれぞれ  $1.19 \pm 1.00$ 、 $1.04 \pm 0.79$  及び  $1.22 \pm 0.79$  ng/mL で同程度であり、本薬即放錠と本薬徐放錠で明らかな差異は認められなかった。

#### 6.2.4 PPK 解析 (CTD5.3.3.5-1～5-2)

A-J102 試験、A-J201 試験及び A-J302 試験から得られた血漿中ヒドロモルフォン濃度データ (147 例、966 時点) を用いて、PPK 解析が実施された。その結果、本薬の薬物動態は一次吸収過程及び一次消失過程を有する 2-コンパートメントモデルにより記述された。見かけの全身クリアランスに対してアルブミン、AST 及び CL<sub>cr</sub> が、BA 及び本薬徐放錠の吸収速度定数に対して食事の有無が、それぞれ統計学的に有意な共変量であった (6.R.1～6.R.3 参照)。

### 6.R 機構における審査の概略

#### 6.R.1 薬物動態に対する食事の影響について

機構は、健康成人を対象とした A-J102 試験において、本薬即放錠及び本薬徐放錠のいずれも食後投与により本薬の曝露量が増加する傾向が認められたことを踏まえ、投与と食事の時間関係に関する注意喚起の必要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。

A-J102 試験で認められた薬物動態に対する食事の影響の程度 (表 17) は、第Ⅲ相試験 (A-J301 試験、A-J302 試験、B-J303 試験及び B-J304 試験) で設定する本薬即放錠又は本薬徐放錠の増量の 1 段階より大きくなかった。A-J102 試験で認められた有害事象 (7.1.1 参照) はすべて軽度であり、空腹時投与と食後投与とで安全性に明らかな差異はないと考えた。なお、本薬即放錠について、A-J102 試験において使用した臨床試験用製剤は市販予定製剤と処方異なるが、両製剤の生物学的同等性を確認していること、本薬の溶解度が高いこと等から、A-J102 試験成績に基づき本薬即放錠の薬物動態に対する食事の影響を検討することは可能と考える。

A-J102 試験の結果を踏まえ、第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験 (A-J201 試験、A-J301 試験、A-J302 試験、B-J303 試験及び B-J304 試験) では、治験薬の投与と食事の時間関係について規定を設けなかった。ただし、血中薬物濃度測定用の採血が実施される来院の前日及び当日の採血終了までの食事の摂取について情報収集し、米国食品医薬品局のガイダンス (Guidance for industry: food-effect bioavailability and fed bioequivalence studies, 2002) を参考に投与 2 時間前～投与 1 時間後の間に食事を摂取した場合を食後投与、その他を空腹時投与として、PPK 解析により本剤の薬物動態に対する食事の影響を検討した。その結果、空腹時投与と比較して食後投与では、定常状態の C<sub>max</sub>、トラフ濃度及び AUC が本薬即放錠はいずれも約 1.3 倍、本薬徐放錠はそれぞれ約 1.2 倍、同程度及び約 1.1 倍と予測され、A-J102 試験において認められた空腹時投与時と比較した食後投与時の増加の程度を上回らなかった。

第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験で治験薬の投与と食事の時間関係について規定を設けなかったため、がん性疼痛患者における本剤投与時の有効性及び安全性について、当該試験成績に基づき空腹時

投与と食後投与との差異を検討することは困難である。しかしながら、A-J102 試験の安全性の成績、PPK 解析において病態（健康被験者、がん性疼痛患者）が見かけの全身クリアランス及び吸収速度定数に対し統計学的に有意な共変量とならなかったこと等を踏まえると、本薬即放錠及び本薬徐放錠の薬物動態に対する食事の影響の程度は臨床的に問題となるものではなく、投与と食事の時間関係に関する注意喚起は不要と考える。なお、海外の本薬即放性製剤<sup>12)</sup>では、空腹時投与と比較して食後投与では  $C_{max}$  が 25%低下し、AUC が 35%増加するものの、臨床的に意味のある変化ではないと考えられている。

機構は、以上の申請者の説明を了承するが、本剤の薬物動態に対する食事の影響について、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

### 6.R.2 肝機能障害を有する患者に対する本剤の投与について

機構は、肝機能障害を有する患者に対する本剤の投与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。

本薬の主な代謝経路は3位のグルクロン酸抱合であり、ヒトではUGT2B7の関与が報告されている（Mayo Clin Proc 2009; 84: 613-24）ことから、肝機能障害を有する患者では本剤投与時の血漿中ヒドロモルフォンの曝露が増加すると考えられる。また、外国人被験者に海外の本薬即放性製剤<sup>12)</sup>4 mg を空腹時単回経口投与したとき、肝機能が正常な被験者と比較して中等度の肝機能障害を有する被験者（Child-Pugh 分類スコア7～9点）において、ヒドロモルフォンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-48h}$  が約4倍となったことが報告されている（Proc West Pharmacol Soc 2001; 44: 83-4）<sup>15)</sup>。なお、PPK 解析では、肝機能に関連する因子であるアルブミン及びASTがそれぞれ見かけの全身クリアランスに対する統計学的に有意な共変量であり、見かけの全身クリアランスは、アルブミン及びASTが当該解析に組み入れられたがん性疼痛患者の中央値（それぞれ3.6 g/dL 及び23 U/L）である患者と比較して、アルブミンが下限値(2.4 g/dL)の患者では約53%低下し、ASTが上限値(178 U/L)の患者では約38%低下すると予測された。

第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験（A-J201 試験、A-J301 試験、A-J302 試験、B-J303 試験及び B-J304 試験）では、被験者の肝機能についてスコア等による分類をしておらず、肝機能の低下が本剤の安全性及び有効性に与える影響について当該試験成績に基づき検討することは困難であるが、当該試験で肝機能に関する臨床検査値の顕著な悪化（総ビリルビン 3.0 mg/dL 以上、ALT 100 U/L 以上又はアルブミン 2 g/dL 以下）が認められた13例（本薬即放錠又は本薬徐放錠投与例9例、オキシコドン散又はオキシコドン徐放錠投与例4例）の全例で有害事象が認められた。有害事象が認められた本薬即放錠又は本薬徐放錠投与例9例中6例で重篤な有害事象が認められ、内訳は昏迷、悪心・嘔吐、脳梗塞、子宮頸部癌、肝転移及び腹膜転移各1例であり、このうち昏迷及び悪心・嘔吐は治験薬との因果関係が否定されていないが、いずれも治験薬の投与中止により回復した。また、有害事象が認められたオキシコドン散又はオキシコドン徐放錠投与例4例のうち2例で重篤な有害事象が認められ、内訳は肝機能異常及び痔瘻・意識レベルの低下各1例であり、肝機能異常は治験薬との因果関係が否定されていないが、肝・胆・脾に転移を有する被験者での発現で

15) 軽度又は重度の肝機能障害を有する被験者は検討の対象とされていない。なお、肝機能が正常な被験者と比較して中等度の肝機能障害を有する被験者において有害事象の発現頻度は高く、回復までの時間が長かった旨が報告されているが、具体的なデータは示されていない。

あり原疾患の悪化による影響も考えられる。なお、重度の肝機能障害を有する患者は本剤の臨床試験から除外されており、本剤の薬物動態、安全性及び有効性に関する情報は得られていない。

機構は、以下のように考える。

中等度の肝機能障害が本剤の薬物動態に及ぼす影響の程度、臨床試験での肝機能障害を有する患者における有害事象の発現状況等を踏まえると、肝機能障害を有する患者に本剤を投与する場合には、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意する必要がある。また、現時点で得られている肝機能障害を有する患者における本剤の薬物動態及び安全性に関する成績については、医療現場に適切に情報提供する必要がある。なお、重度の肝機能障害を有する患者に対する本剤の投与経験がないこと等を踏まえると、肝機能障害を有する患者における本剤の安全性等については、引き続き製造販売後に情報収集し、新たな知見が認められた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

### 6.R.3 腎機能障害を有する患者に対する本剤の投与について

機構は、腎機能障害を有する患者に対する本剤の投与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。

本薬は肝代謝型の薬物であるが（6.R.2 参照）、本薬の代謝に関与するとされる UGT2B7 については、腎機能低下者において活性が低下し、UGT2B7 で代謝される薬物の血漿中濃度が変化することが報告されている（Expert Opin Drug Metab Toxicol 2008; 4: 1065-74、Clin Pharmacokinet 2014; 53: 521-32）。また、外国人被験者に海外の本薬即放錠製剤  $^{12)}$  4 mg を空腹時単回経口投与したとき、腎機能が正常な被験者（CLCr 80 mL/min 超）と比較して中等度の腎機能障害を有する被験者（CLCr 40~60 mL/min）ではヒドロモルフォンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  がそれぞれ約 1.4 倍及び約 2 倍、重度の腎機能障害を有する被験者（CLCr 30 mL/min 未満、うち 2 例は透析患者）ではそれぞれ同程度及び約 4 倍となったことが報告されている（Proc West Pharmacol Soc 2001; 44: 81-2） $^{16)}$ 。なお、PPK 解析では、腎機能に関連する因子である CLCr が見かけの全身クリアランスに対する統計学的に有意な共変量であり、見かけの全身クリアランスは、CLCr が当該解析に組み入れられたがん性疼痛患者の中央値（68.5 mL/min）である患者と比較して、下限値（23.8 mL/min）の患者では約 46% 低下すると予測された。

A-J201 試験、A-J301 試験及び A-J302 試験において本薬即放錠の投与を受けた 207 例 $^{17)}$ のうち、CLCr が 60 mL/min 以上の被験者と比較して 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満の被験者では下痢及び悪心の発現割合が高い傾向が認められたものの（60 mL/min 以上: 下痢 10/133 例（7.5%）、悪心 21/133 例（15.8%）、30 mL/min 以上 60 mL/min 未満: 下痢 11/70 例（15.7%）、悪心 14/70 例（20.0%））、このうち重篤な事象は CLCr 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満の被験者における悪心 2/70 例（2.9%）のみであった。また、有害事象全体の発現割合（60 mL/min 以上: 100/133 例（75.2%）、30 mL/min 以上 60 mL/min 未満: 53/70 例（75.7%））及び重篤な有害事象の発現割合（60 mL/min 以上: 18/133 例（13.5%）、30 mL/min 以上 60 mL/min 未満: 14/70 例（20.0%））について、CLCr の程度別で明ら

16) 軽度の腎機能障害を有する被験者は検討の対象とされていない。なお、腎機能が正常な被験者と比較して中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者で有害事象の発現頻度が高い傾向はなかった旨が報告されているが、具体的なデータは示されていない。

17) A-J301 試験において本薬即放錠の投与を受け、当該試験の完了後に A-J302 試験に参加して本薬即放錠の投与を受けた被験者は、両試験でそれぞれ 1 例として集計されている。

かな差異は認められなかった。なお、CLcr が 30 mL/min 未満の被験者については、4 例全例で有害事象が認められ、重篤な有害事象は中毒性皮疹が 1 例に認められ治験薬との因果関係は否定されていないが、本薬即放錠の投与終了後に発現しており、感染症又は悪性腫瘍を原因とする皮疹の可能性もあると考える。

B-J303 試験及び B-J304 試験において本薬徐放錠の投与を受けた 139 例<sup>18)</sup>のうち、CLcr が 60 mL/min 以上の被験者と比較して 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満の被験者では下痢の発現割合が高い傾向が認められたものの (60 mL/min 以上: 9/73 例 (12.3%)、30 mL/min 以上 60 mL/min 未満: 11/60 例 (18.3%))、いずれも非重篤であった。また、有害事象全体の発現割合 (60 mL/min 以上: 63/73 例 (86.3%)、30 mL/min 以上 60 mL/min 未満: 52/60 例 (86.7%)) 及び重篤な有害事象の発現割合 (60 mL/min 以上: 15/73 例 (20.5%)、30 mL/min 以上 60 mL/min 未満: 16/60 例 (26.7%)) について、CLcr の程度別で明らかな差異は認められなかった。なお、CLcr が 30 mL/min 未満の被験者については、5/6 例で有害事象が認められ、重篤な有害事象は胃腸炎が 1 例に認められたが、治験薬との因果関係は否定されている。

以上より、臨床試験において腎機能の低下が本剤の安全性に影響を及ぼす傾向は認められていないと考える。ただし、重度の腎機能障害を有する患者は本剤の臨床試験から除外されており、当該患者における本剤の安全性及び有効性に関する情報は得られていない。

機構は、以下のように考える。

中等度及び重度の腎機能障害が本剤の薬物動態に及ぼす影響の程度、臨床試験での腎機能障害を有する患者における有害事象の発現状況等を踏まえると、腎機能障害を有する患者に本剤を投与する場合には、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意する必要がある。また、現時点で得られている腎機能障害を有する患者における本剤の薬物動態及び安全性に関する成績については、医療現場に適切に情報提供する必要がある。なお、CLcr が 60 mL/min 以上の集団と比較して 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満の集団で重篤な有害事象の発現割合が高い傾向が認められていること等を踏まえると、腎機能障害を有する患者における本剤の安全性等については、引き続き製造販売後に情報収集し、新たな知見が認められた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

#### 6.R.4 薬物動態学的相互作用について

機構は、本剤投与時に臨床的に問題となる薬物動態学的相互作用が生じる可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本薬の主な代謝経路がグルクロン酸抱合であること及びヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の成績 (6.2.1 参照) から、本剤投与時にシトクロム P450 を介した薬物相互作用が生じる可能性は低いと考える。

本薬のグルクロン酸抱合には UGT2B7 が関与すると報告されているが、調査した範囲では本薬について UGT2B7 を介した薬物相互作用の報告は見出されなかった。また、UGT2B7 阻害作用を有する薬剤が本薬の薬物動態に影響を与える可能性について、阻害作用が報告されているプロベ

18) B-J303 試験において本薬徐放錠の投与を受け、当該試験の完了後に B-J304 試験に参加して本薬徐放錠の投与を受けた被験者は、両試験でそれぞれ 1 例として集計されている。

ネシド、バルプロ酸、エチニルエストラジオール、フルルビプロフェン、ナプロキセン及びテストステロンの UGT2B7 に対する  $K_i$  値 (Biochim Biophys Acta 1992; 1139: 20-4、Biochem Pharmacol 2003; 65: 1441-9)<sup>19)</sup>を、各薬剤の臨床用量における非結合形の  $C_{max}$ <sup>20)</sup>と比較したところ、いずれの薬物についても、 $K_i$  値は非結合形の  $C_{max}$  の 9.5 倍以上であった。また、上記の薬物が他の薬物の薬物動態に及ぼす影響について、主に UGT2B7 の阻害により説明可能であるような相互作用の報告は見出されなかった。以上より、本剤投与時に UGT2B7 を介した薬物相互作用が生じる可能性は低いと考える。

なお、本薬の薬物動態へのトランスポーターの関与、及び本薬によるトランスポーターの阻害の可能性は不明であるが、本薬についてトランスポーターを介した薬物相互作用は報告されていないとの報告 (Pharm Res 2015; 32: 2477-502) がある。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

#### 6.R.5 QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用のリスクについて

機構は、「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について」(平成 21 年 10 月 23 日付け薬食審査発 1023 第 1 号)を踏まえ、本剤の QT/QTc 間隔の延長及び催不整脈作用のリスク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。

本薬が麻薬であることから、臨床で想定される最大曝露量を上回る高用量を健康成人に投与する QT/QTc 評価試験を実施することは避けることが望ましいと考え、本剤の QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用のリスクについては、各臨床試験 (A-E101 試験、A-J102 試験、A-J201 試験、A-J301 試験、A-J302 試験、B-J303 試験及び B-J304 試験) で実施する心電図測定の結果を基に検討する計画とした。

以下の理由等から、本剤の QT/QTc 間隔延長作用及び催不整脈作用が臨床問題となる可能性は低いと考える。

- 一般に、臨床用量での血漿中非結合形濃度と比較して hERG 電流に対する  $IC_{50}$  が約 30 倍以上であれば薬物の催不整脈作用のリスクは小さいとされており (Cardiovasc Res 2003; 58: 32-45)、ヒトに本薬 24 mg/日を投与したときの定常状態におけるヒドロモルフォンの非結合形の  $C_{max}$  の推定値 (6.48~6.70 ng/mL)<sup>21)</sup>と比較して、*in vitro* において hERG 電流の 15%の阻害が認められた濃度である 222 ng/mL (3.2 参照) が 30 倍以上にあたることから、本薬について hERG 電流の阻害に関する十分な安全域があると考えられること。
- 本剤の臨床試験における心血管系の有害事象<sup>22)</sup>の発現状況は以下のとおりであり、臨床問題

19) プロベネシド: 900  $\mu$ mol/L、バルプロ酸: 1.6 $\pm$ 0.06 mmol/L、エチニルエストラジオール: 38  $\mu$ mol/L、フルルビプロフェン: 50  $\mu$ mol/L、ナプロキセン: 172  $\mu$ mol/L、テストステロン: 250  $\mu$ mol/L

20)  $C_{max}$ 、分子量、血漿タンパク結合率等の情報を用いて推定された。

プロベネシド: 95  $\mu$ mol/L (J Clin Pharmacol 2016; 56: 355-64、「ベネシッド錠 250 mg」医薬品インタビューフォーム 2011)、バルプロ酸: 60  $\mu$ mol/L (「エピレナート錠 100 mg 他」添付文書 2014)、エチニルエストラジオール: 0.019  $\mu$ mol/L (「プロキセル錠 0.5 mg」添付文書 2016)、フルルビプロフェン: 0.115  $\mu$ mol/L 未満 (「フロベン錠 40 mg 他」添付文書 2012)、ナプロキセン: 2.84  $\mu$ mol/L (「ナイキサン錠 100 mg」インタビューフォーム 2015)、テストステロン: 0.069  $\mu$ mol/L (20 ng/mL に相当、内因性テストステロンの正常値の上限が 7.6 ng/mLであることを考慮して設定)

21) 血漿タンパク結合率を 27%と仮定して、PPK 解析 (CTD5.3.3.5-1) による 4 mg/日投与時の定常状態の推定値を 6 倍して算出。

22) MedDRA SOC 「心臓障害」若しくは「血管障害」又は MedDRA HLGT 「心血管系検査 (酵素検査を除く)」に含まれる事象

題となる事象は集積していないと考えること。

- 第 I 相試験 (A-E101 試験及び A-J102 試験) において発現は認められなかった。
- 第 II 相試験及び第 III 相試験 (A-J201 試験、A-J301 試験、A-J302 試験、B-J303 試験及び B-J304 試験) の併合データでは、本薬即放錠又は本薬徐放錠投与例の 17/346 例、オキシコドン散又はオキシコドン徐放錠投与例の 6/176 例で認められ、このうち重篤な事象は A-J301 試験のオキシコドン散群の 1 例で認められたが、治験薬との因果関係は否定された。
- 心血管系の有害事象以外に QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用に関連すると考えられる事象である、突然死、失神及びてんかん発作は、いずれの臨床試験においても認められなかった。
- 心血管系の有害事象を伴わないものの QTcF 間隔が延長した被験者について、治験薬投与後に投与前と比較して 60 ms 以上の QTcF 間隔の延長又は 480 ms を上回る QTcF 間隔が認められた被験者は、第 II 相試験及び第 III 相試験の併合データでは、本薬即放錠又は本薬徐放錠投与例の 6/346 例、オキシコドン散又はオキシコドン徐放錠投与例の 2/176 例であったが、いずれの被験者についても、合併症 (慢性心不全等) の影響等を考慮すると臨床的に意味のある心電図所見の異常ではない等、本剤投与以外の要因により当該所見が認められた可能性があると考えた。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

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 (CTD5.3.5.1-1: A-J201 試験)、本薬即放錠の第 III 相比較試験 (CTD5.3.5.1-2: J301 試験)、本薬徐放錠の第 III 相比較試験 (CTD5.3.5.1-3: B-J303 試験)、本薬即放錠の長期投与試験 (CTD5.3.5.2-1: A-J302 試験) 及び本薬徐放錠の長期投与試験 (CTD5.3.5.2-2: B-J304 試験) の成績が提出され、安全性に関する評価資料として、日本人健康成人を対象とした第 I 相試験 (CTD5.3.3.1-1: A-J102 試験) の成績が提出された。また、安全性に関する参考資料として、日本人及び外国人健康成人を対象とした第 I 相試験 (CTD5.3.3.1-2: A-E101 試験) の成績が提出された。

いずれの臨床試験においても、有効性評価の際の疼痛強度については、被験者自身により、過去 24 時間に感じた平均の痛みが「0: なし (痛くない)、1: 軽度 (少し痛い)、2: 中等度 (痛い)、3: 高度 (非常に痛い)」の 4 段階で評価された。また、有効率については、本薬投与前及び各評価時点の VAS 値をもとに、表 22 の効果判定基準を用いて、治験薬投与前の VAS 値が 35 mm 未満の被験者では切替え改善度として「コントロール改善」又は「コントロール良好」に該当した場合に、治験薬投与前の VAS 値が 35 mm 以上の被験者では鎮痛改善度として「著明改善」又は「中等度改善」に該当した場合にそれぞれ「有効」と判定され、有効と判定された被験者の割合が有効率とされた。



表 22 切替え改善度及び鎮痛改善度の効果判定基準

		各評価時点の疼痛 VAS 値 (mm)										
		0~4	5~14	15~24	25~34	35~44	45~54	55~64	65~74	75~84	85~94	95~100
治験薬投与前の VAS 値 (mm)	0~4											
	5~14			コントロール	良好	コントロール	やや	コントロール				
	15~24	コントロール				良好	低下			コントロール不良		
	25~34	改善										
	35~44											
	45~54											
	55~64											
	65~74	著明改善		中等度改善		軽度改善			不変			悪化
	75~84											
	85~94											
	95~100											

## 7.1 第 I 相試験

### 7.1.1 単回投与試験 (CTD5.3.3.1-1: A-J102 試験<20██年 █月~█月>)

日本人健康成人男性 (目標被験者数 30 例) を対象に、本薬即放錠又は徐放錠を単回経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、表 23 に示す試験が実施された (薬物動態については、6.1.2 及び 6.2.2 参照)。

表 23 A-J102 試験の概要

ステップ	デザイン	目標症例数	製剤	用量	目的
1	非盲検非対照	6	本薬即放錠	1 mg	安全性及び薬物動態の検討
2	非盲検交叉比較	6	本薬即放錠	2 mg	安全性及び薬物動態に対する食事の影響の検討
3	非盲検交叉比較	6	本薬徐放錠	2 mg	安全性及び薬物動態に対する食事の影響の検討
4	非盲検非対照	6	本薬徐放錠	6 mg	安全性及び薬物動態の検討
5	非盲検非対照	6	本薬即放錠	4 mg	安全性及び薬物動態の検討

#### ① 単回投与試験 (ステップ 1、4 及び 5)

用法・用量は、本薬即放錠 1 若しくは 4 mg 又は本薬徐放錠 6 mg を空腹時に単回経口投与することとされた。

登録された 18 例全例が治験薬の投与を受け、安全性解析対象集団であった。

有害事象 (臨床検査値異常を含む、以下同様)<sup>23)</sup>は、本薬即放錠 1 mg 群の 66.7% (4/6 例)、本薬即放錠 4 mg 群の 66.7% (4/6 例) に認められた。本薬徐放錠 6 mg 群では、有害事象は認められなかった。死亡及び死亡以外の重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、本薬即放錠 1 mg 群の 66.7% (4/6 例)、本薬即放錠 4 mg 群の 50.0% (3/6 例) に認められ、複数例に認められた事象は、傾眠 (本薬即放錠 1 mg 群 4 例) 及び頭痛 (本薬即放錠 4 mg 群 2 例) であった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数、体温及び SpO<sub>2</sub>) について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

#### ② 食事の影響試験 (ステップ 2 及び 3)

用法・用量は、本薬即放錠又は本薬徐放錠 2 mg を空腹時又は食後に単回経口投与することとされた。

登録された 12 例 (本薬即放錠及び本薬徐放錠各 6 例) 全例が治験薬の投与を受け、安全性解析

23) MedDRA/J ver. 16.0

対象集団であった。

有害事象は、本薬即放錠では空腹時投与時の 33.3% (2/6 例)、食後投与時の 33.3% (2/6 例)、本薬徐放錠では空腹時投与時の 50.0% (3/6 例)、食後投与時の 33.3% (2/6 例) に認められた。死亡及び死亡以外の重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、本薬即放錠では空腹時投与時の 16.7% (1/6 例)、食後投与時の 33.3% (2/6 例)、本薬徐放錠では空腹時投与時の 33.3% (2/6 例)、食後投与時の 33.3% (2/6 例) に認められ、複数例に認められた事象は傾眠 (本薬即放錠では空腹時 1 例、食後 2 例、本薬徐放錠では空腹時 1 例、食後 2 例) であった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数、体温及び SpO<sub>2</sub>) について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、日本人健康成人男性に本薬即放錠 1、2 及び 4 mg 並びに本薬徐放錠 2 及び 6 mg を単回経口投与したときの忍容性が確認され、安全性について食事による明らかな影響は認められなかったと考えることを説明した。

## 7.2 第Ⅱ相試験

### 7.2.1 第Ⅱ相試験 (CTD5.3.5.1-1: A-J201 試験<20 年 月~20 年 月>)

前観察期 (治験薬投与開始前の連続する 3 日間) にモルヒネ経口剤 60 又は 90 mg/日により疼痛がコントロールされている日本人がん性疼痛患者<sup>24)</sup> (目標症例数 70 例、各群 35 例) を対象に、モルヒネ経口剤に対する本剤の効力比、安全性及び薬物動態を検討するため、無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された (薬物動態については、6.2.3 参照)。

検討するモルヒネ経口剤に対する本剤の効力比については、海外診療ガイドライン等<sup>25)</sup>を参考に代表的な値と考えられた 1:5 又は 1:8 とされ、用法・用量は、表 24 に基づき決定した用量の本薬即放錠をダブルダミー法により 1 日 6 回経口投与することとされた。投与期間は、最長 5 日間と設定された。なお、一時的な疼痛増強によって鎮痛効果が不十分となったときのレスキュー薬としてモルヒネ即放性経口剤<sup>26)</sup>が投与可能とされた。

表 24 前観察期のモルヒネ経口剤の用量別の本薬即放錠の用量 (A-J201 試験)

前観察期のモルヒネ 経口剤の用量 (mg/日)	本薬即放錠の用量 (mg/日)	
	効力比 1:8 群	効力比 1:5 群
60	7.5	12
90	12	18

本試験に登録された 71 例全例が無作為化され (効力比 1:8 群 41 例、効力比 1:5 群 30 例、以下同順)、安全性解析対象集団であった。安全性解析対象集団のうち治験薬投与後の有効性データが得られなかった 1 例 (効力比 1:8 群) を除外した 70 例 (40 例、30 例) が有効性解析対象集団の

24) 前観察期に以下をすべて満たす患者とされた。なお、前観察期のモルヒネ経口剤の用量は、WHO 方式がん疼痛治療法 (Cancer Pain Relief, 2nd ed. WHO; 1996) におけるステップ 3 に相当する患者を対象とする観点で設定された。

- ・モルヒネ経口剤が定時投与され、その用量が 60 又は 90 mg/日のいずれかで一定
- ・疼痛強度が 0 又は 1
- ・レスキュー薬の投与回数が 1 日 2 回以下

25) J Pain Symptom Manage 2002; 23: 355-68、J Int Med Res. 2008; 36: 343-52、BMC Palliative Care 2008; 7: 17、Cancer 1994; 74: 1808-16、Int J Clin Pract 2007; 61: 1671-6、Curr Med Res Opin 2007; 23: 981-9、Med Clin North Am 1987; 71: 207-32、J Pain Symptom Manage 2005; 29: 584-94、Clin Ther 2006; 28: 86-98

26) 1 回あたりの用量は、前観察期のモルヒネ経口剤の 1 日量の 1/6 量を目安とすると設定された。

FASであった。治験を中止した被験者は6例（各3例）であり、複数例が該当した中止理由は有害事象（各1例）、被験者からの中止の申し出（各1例）であった。

有効性について、主要評価項目であるFASにおける疼痛コントロール達成率<sup>27)</sup> [95% CI] は、効力比1:8群で95.0 [83.1, 99.4] % (38/40例)、効力比1:5群で83.3 [65.3, 94.4] % (25/30例)であり、群間差（効力比1:5群－効力比1:8） [95% CI] は－11.7 [－26.6, 3.3] %であり統計学的に有意ではなかった（ $p=0.1298$ 、Fisherの直接確率法）。

安全性について、有害事象<sup>28)</sup>は、効力比1:8群の58.5% (24/41例)、効力比1:5群の46.7% (14/30例)に認められた。死亡は認められず、死亡以外の重篤な有害事象は、効力比1:8群の4例（イレウス、中枢神経系転移、悪心及び腸炎各1例）、効力比1:5群の3例（食欲減退、昏迷及び痔出血各1例）に認められ、効力比1:8群のイレウス、悪心及び腸炎、効力比1:5群の昏迷については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、効力比1:8群の29.3% (12/41例)、効力比1:5群の26.7% (8/30例)に認められ、複数例に認められた事象は傾眠（効力比1:8群2例、効力比1:5群3例、以下同順）、悪心（4例、1例）、嘔吐（2例、1例）及び便秘（2例、0例）であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数及び体温）について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。心電図検査では、効力比1:5群1例（心房細動）で異常所見が認められたが、当該所見は治験薬投与前より認められていた。

以上より申請者は、モルヒネ経口剤から効力比1:8又は1:5として本薬即放錠へ切り替えたときに良好な疼痛コントロールが得られることが示唆され、安全性に明らかな懸念は生じなかったと考えることを説明した。

### 7.3 第Ⅲ相試験

#### 7.3.1 本薬即放錠の第Ⅲ相比較試験(CTD5.3.5.1-2: A-J301試験<20■■年■■月～20■■年■■月>)

非オピオイド鎮痛剤により十分な鎮痛効果が得られない日本人がん性疼痛患者<sup>29)</sup>（目標症例数180例、各群90例）を対象に、本薬即放錠の有効性及び安全性を検討するため、オキシコドン散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、本薬即放錠4mg/日又はオキシコドン散10mg/日（いずれも第1用量）のダブルダミー法による1日4回分割経口投与から開始することとされた。投与開始24時間以降に、増量基準<sup>30)</sup>に該当した場合は表25に従って1段階ずつ本薬即放錠16mg/日又はオキシコドン散60mg/日まで増量することが可能とされた。減量は担当医師の判断に基づき1段階ずつ行うことが可能

27) 連続する2日間に以下をすべて満たした場合に疼痛コントロール達成と判断された。

- ・ 治験薬の投与の継続
- ・ 疼痛強度が0又は1
- ・ レスキュー薬の投与回数が1日2回以下

28) MedDRA/J ver. 16.1

29) 以下をすべて満たす患者と定義された。

- ・ がん性疼痛に対し非オピオイド鎮痛剤を使用しており、登録前14日以内にオピオイド鎮痛剤を使用していない
- ・ 登録時のVAS値（過去24時間に感じた平均の痛み）が35mm以上
- ・ 担当医師により強オピオイド鎮痛剤の投与が必要と判断された

30) 以下のいずれかを満たし、かつ担当医師により治験薬の増量が必要と判断される場合とされた。

- ・ レスキュー薬の投与回数が1日3回以上
- ・ 担当医師により、被験者の痛みの程度や原因等から鎮痛効果が不十分と判断される

とされ、第1用量よりも減量する必要があると判断された場合には治験を中止することとされた。投与期間は5日間と設定された。なお、一時的な疼痛増強によって鎮痛効果が不十分となったときのレスキュー薬としてモルヒネ塩酸塩内用液が投与可能とされ<sup>31)</sup>、1回あたりの用量はレスキュー薬投与時の治験薬の用量に基づき表25のとおり設定された。

表25 治験薬及びレスキュー薬の用量 (A-J301 試験)

	治験薬 (mg/日)		レスキュー薬 (mg/回)
	本薬即放錠	オキシコドン散	モルヒネ塩酸塩内用液
第1用量	4	10	5
第2用量	8	20	5
第3用量	12	40	10
第4用量	16	60	15

本試験に登録された183例のうち181例が無作為化され(本薬即放錠群92例、オキシコドン散群89例、以下同順)、このうち治験薬未投与例2例(オキシコドン散群)及びその他重要な逸脱7例(4例、3例)<sup>32)</sup>を除く172例(88例、84例)が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団のFASであった。治験を中止した被験者は21例(7例、14例)であり、いずれかの群で5%以上が該当した中止理由は有害事象(6例、8例)であった。

有効性について、主要評価項目であるFASにおけるVAS値の治験薬投与前から投与終了時/中止時までの変化量は表26のとおりであった。本薬即放錠群とオキシコドン散群との群間差(本薬即放錠群-オキシコドン散群)について、95%CIの上限値は、予め設定された非劣性マージン(10mm)を下回った。

表26 VAS値の治験薬投与前から投与終了時/中止時までの変化量 (A-J301 試験、FAS)

投与群	評価例数	VAS値 (mm)		変化量	群間差 <sup>a)</sup> [95% CI]
		投与前	投与終了時/中止時		
本薬即放錠群	88	54.8 ± 15.44	24.7 ± 22.11	-30.0 ± 24.12	-3.4 [-9.8, 3.1]
オキシコドン散群	84	53.9 ± 12.09	27.9 ± 21.05	-26.0 ± 23.65	

平均値±標準偏差

a) 投与群を因子、投与前VAS値を共変量とした共分散分析モデルに基づく

投与期間全体でのレスキュー薬の投与回数(平均値±標準偏差)は、本薬即放錠群及びオキシコドン散群でそれぞれ2.1±3.1及び2.4±2.8回であった。

安全性について、有害事象<sup>28)</sup>は、本薬即放錠群の83.0%(73/88例)、オキシコドン散群の77.4%(65/84例)に認められた。死亡は、本薬即放錠群の1例(誤嚥性肺炎)、オキシコドン散群の2例(肝機能異常及び痔瘻各1例)に認められ、本薬即放錠群の誤嚥性肺炎及びオキシコドン散群の肝機能異常については治験薬との因果関係は否定されなかった。死亡以外の重篤な有害事象は、本薬即放錠群の6例(悪心・嘔吐、嚥下障害、脳梗塞、中毒性皮疹、熱中症及び傾眠各1例)、オキシコドン散群の6例(誤嚥性肺炎3例、傾眠、呼吸困難及び心房細動各1例)に認められ、本薬即放錠群の悪心・嘔吐、中毒性皮疹及び傾眠、オキシコドン散群の誤嚥性肺炎1例及び傾眠については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、本薬即放錠群の61.4%(54/88例)、オキシコドン散群の54.8%(46/84例)に認められ、いずれかの群で5%以上に認められた事象は、傾眠(本薬即放錠群22例、オキシコドン散群17例、以下同順)、便秘(20例、17例)、嘔吐(15

31) 前回の治験薬又はレスキュー薬の投与との投与間隔は原則として1時間以上あけることと設定された。

32) 1施設において火災により原資料(同意文書等)が焼失したため、当該施設の被験者について、いずれも試験を完了したが安全性及び有効性解析対象集団からは除外した。

例、13例)及び悪心(13例、11例)であった。

バイタルサイン(血圧、脈拍数、呼吸数及び体温)について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。心電図検査では、本薬即放錠群の2例(心筋虚血及び心房細動各1例)に異常所見が認められ、うち心筋虚血が有害事象として報告されたが、治験薬との因果関係は否定された。

以上より申請者は、非オピオイド鎮痛剤により十分な鎮痛効果が得られない日本人がん性疼痛患者において、本薬即放錠群のオキシコドン散群に対する非劣性が検証され、両群間で安全性に明らかな差異は認められなかったと考えることを説明した。

### 7.3.2 本薬即放錠の長期投与試験(CTD5.3.5.2-1: A-J302 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

非オピオイド鎮痛剤により十分な鎮痛効果が得られない日本人がん性疼痛患者(以下、「オピオイド新規導入例」)<sup>29)</sup>、他のオピオイド鎮痛剤(モルヒネ経口剤換算で240mg/日以下に相当するモルヒネ経口剤、オキシコドン経口剤、フェンタニル貼付剤又はトラマドール経口剤)を使用中かつ強オピオイド鎮痛剤が有効と担当医師が判断した日本人がん性疼痛患者(以下、「オピオイド切替え例」)及びA-J301試験の被験者のうち治験薬投与終了後に本薬即放錠の投与を希望した者(以下、「継続例」)(目標症例数50例、オピオイド新規導入例5例以上、オピオイド切替え例の前治療オピオイド鎮痛剤の種類別に各5例以上)を対象に、本薬即放錠を長期間投与したときの有効性、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。

用法・用量は、表27に従い、オピオイド新規導入例では4mg/日、オピオイド切替え例では前治療オピオイド鎮痛剤の用量に応じて決定された用量、継続例ではA-J301試験における投与終了時と同じ用量の1日6回<sup>33)</sup>(4mg/日及び継続例のすべての用量は1日4回)分割経口投与から開始することとされた。投与開始24時間以降に、増量基準<sup>30)</sup>に該当した場合は表27に従って48mg/日までは1段階ずつ、48mg/日よりも増量する必要があると判断された場合は、30~50%を増量幅の目安として増量することが可能とされ、用量の上限は設定されなかった。また、担当医師の判断に基づき減量(必要に応じて2段階以上減量)することは許容され、4mg/日よりも減量する必要があると判断された場合には治験を中止することとされた。投与期間は84日間と設定された。なお、一時的な疼痛増強によって鎮痛効果が不十分となったときのレスキュー薬としてモルヒネ塩酸塩又はオキシコドン塩酸塩水和物の経口即放性製剤が投与可能とされ<sup>31)</sup>、1回あたりの用量は各薬剤の添付文書を基に担当医師が判断することとされた。ただし、オピオイド新規導入例及びオピオイド切替え例の投与開始7日目までは、レスキュー薬として本薬即放錠の投与が許容され<sup>31)</sup>、1回あたりの用量は定時投与の1日量の1/6(1日量が4mg/日の場合は1mg)と設定された。

33) 深夜投与が困難と考えられた場合は就寝前に2回分を一度に投与することが許容された。

表 27 本薬即放錠の用量及び前治療オピオイド鎮痛剤の用量との対応 (A-J302 試験)

	本薬 即放錠	前治療オピオイド鎮痛剤					トラマドール 経口剤
		モルヒネ 経口剤	オキシコドン 経口剤	フェンタニル貼付剤			
				フェンタニル クエン酸塩 テープ剤	フェンタニル パッチ剤 (3 日用) <sup>a)</sup>	フェンタニル パッチ剤 (1 日用)	
第 1 用量	4	20~29	10~19	—	—	—	100~149
第 2 用量	6 <sup>b)</sup>	30~59	20~39	1	2.1	0.84	150~299
第 3 用量	12	60~89	40~59	2	4.2	1.7	300~400
第 4 用量	18 <sup>c)</sup>	90~119	60~79	—	—	—	—
第 5 用量	24	120~179	80~119	4	8.4	3.4	—
第 6 用量	36	180~239	120~159	6	12.6	5	—
第 7 用量	48	240	160	8	16.8	6.7	—

1 日量 (mg/日)、—: 設定なし

a) 3 日量 (mg/3 日)

b) 継続例は 8 mg/日、c) 継続例は 16 mg/日

本試験に登録された 49 例 (オピオイド新規導入例 7 例、オピオイド切替え例 31 例、継続例 11 例、以下同順) のうち、治験薬未投与例 1 例 (オピオイド切替え例) を除く 48 例 (7 例、30 例、11 例) が安全性解析対象集団であり、このうち治験薬投与後の有効性データが得られなかった 1 例 (継続例) を除く 47 例 (7 例、30 例、10 例) が有効性解析対象集団の FAS であった。治験を中止した被験者は 38 例 (7 例、22 例、9 例) であり、いずれかの集団で複数例に該当した中止理由 (「その他」を除く) は有害事象 (4 例、8 例、3 例)、被験者からの中止の申し出 (2 例、1 例、0 例)、併用禁止薬の投与又は併用禁止療法の施行 (0 例、2 例、0 例) であった。

有効性について、FAS における有効率の経時推移は、表 28 のとおりであった。

表 28 有効率の経時推移 (A-J302 試験、FAS)

評価時点	オピオイド新規導入例	オピオイド切替え例	継続例
投与開始 1 週後	85.7 [42.1, 99.6] (6/7)	80.0 [61.4, 92.3] (24/30)	80.0 [44.4, 97.5] (8/10)
投与開始 2 週後	60.0 [14.7, 94.7] (3/5)	83.3 [62.6, 95.3] (20/24)	62.5 [24.5, 91.5] (5/8)
投与開始 4 週後	33.3 [0.8, 90.6] (1/3)	100.0 [80.5, 100.0] (17/17)	60.0 [14.7, 94.7] (3/5)
投与開始 6 週後	100.0 [2.5, 100.0] (1/1)	93.3 [68.1, 99.8] (14/15)	33.3 [0.8, 90.6] (1/3)
投与開始 8 週後	—	91.7 [61.5, 99.8] (11/12)	33.3 [0.8, 90.6] (1/3)
投与開始 10 週後	—	90.9 [58.7, 99.8] (10/11)	100.0 [15.8, 100.0] (2/2)
投与開始 12 週後	—	100.0 [66.4, 100.0] (9/9)	50.0 [1.3, 98.7] (1/2)
投与終了時 / 中止時	71.4 [29.0, 96.3] (5/7)	73.3 [54.1, 87.7] (22/30)	40.0 [12.2, 73.8] (4/10)

上段: 有効率 (%) [95% CI]、下段: (有効例数/評価例数)、—: 評価例なし

本薬即放錠によるレスキュー薬投与は、16 例で計 40 件行われ、そのうち疼痛緩和スコア<sup>34)</sup>が 2 以上であった投与の割合は 50.0% (20/40 件) であった。

安全性について、有害事象<sup>28)</sup>は、オピオイド新規導入例の 100.0% (7/7 例)、オピオイド切替え例の 93.3% (28/30 例)、継続例の 100% (11/11 例) に認められた。死亡は、オピオイド切替え例の 2 例 (胃癌及び肺の悪性新生物各 1 例)、継続例の 2 例 (胃癌及び肺線癌各 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た。死亡以外の重篤な有害事象は、オピオイド新規導入例の 3 例 (嘔吐 2 例、腸管穿孔 1 例)、オピオイド切替え例の 8 例 (腸閉塞・浮動性めまい、

34) レスキュー薬投与の 60 分後に「0. 全くおさまっていない、1. 多少おさまった、2. 適度におさまった、3. かなりおさまった、4. 完全に おさまった」の 5 段階で評価された。

肝転移、悪性胸水、肺線癌、肺炎、血小板数減少、イレウス及び嘔吐各1例)、継続例の4例(中枢神経系転移2例、嚥下障害及び下咽頭癌各1例)に認められ、オピオイド新規導入例の嘔吐、オピオイド切替え例の腸閉塞・浮動性めまい、イレウス及び嘔吐については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、オピオイド新規導入例の85.7%(6/7例)、オピオイド切替え例の56.7%(17/30例)、継続例の54.5%(6/11例)に認められ、いずれかの集団で複数例に認められた事象は、悪心(新規導入例4例、切替え例7例、継続例2例、以下同順)、嘔吐(5例、4例、2例)、傾眠(2例、7例、2例)、便秘(1例、6例、1例)及び浮動性めまい(1例、2例、0例)であった。

バイタルサイン(血圧、脈拍数、呼吸数及び体温)について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。心電図検査では、オピオイド新規導入例の1例(QT延長)、オピオイド切替え例の2例(完全右脚ブロック及び陳旧性心筋梗塞各1例)に異常所見が認められ、うちオピオイド新規導入例のQT延長が有害事象として報告され、治験薬との因果関係は否定されなかった。

以上より申請者は、日本人がん性疼痛患者に本薬即放錠を長期間投与したときの安全性に明らかな懸念はなく、有効性は維持されたと考えることを説明した。

### 7.3.3 本薬徐放錠の第Ⅲ相比較試験(CTD5.3.5.1-3: B-J303 試験<20■年■月~20■年■月>)

非オピオイド鎮痛剤により十分な鎮痛効果が得られない日本人がん性疼痛患者<sup>29)</sup>(目標症例数180例、各群90例)を対象に、本薬徐放錠の有効性及び安全性を検討するため、オキシコドン徐放錠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、本薬徐放錠4mg/日又はオキシコドン徐放錠10mg/日(いずれも第1用量)のダブルダミー法による経口投与(本薬徐放錠:1日1回、オキシコドン徐放錠:1日2回に分割)から開始することとされた。投与開始24時間以降に増量基準<sup>30)</sup>に該当した場合は表29に従って1段階ずつ本薬徐放錠24mg/日又はオキシコドン徐放錠80mg/日まで増量することが可能とされた。減量は担当医師の判断に基づき1段階ずつ行うことが可能とされ、第1用量よりも減量する必要があると判断された場合には治験を中止することとされた。投与期間は7日間と設定された。なお、一時的な疼痛増強によって鎮痛効果が不十分となったときのレスキュー薬としてモルヒネ塩酸塩内用液が投与可能とされ<sup>31)</sup>、1回あたりの用量はレスキュー薬投与時の治験薬の用量に基づき表29のとおり設定された。

表29 治験薬及びレスキュー薬の用量(B-J303試験)

	治験薬 (mg/日)		レスキュー薬 (mg/回)
	本薬徐放錠	オキシコドン徐放錠	モルヒネ塩酸塩内用液
第1用量	4	10	5
第2用量	6	20	5
第3用量	8	30	5
第4用量	12	40	10
第5用量	18	60	15
第6用量	24	80	20

本試験に登録された184例のうち181例が無作為化され(本薬徐放錠群88例、オキシコドン徐放錠群93例、以下同順)、このうちその他重要な逸脱の1例(オキシコドン徐放錠群)<sup>32)</sup>を除く180例(88例、92例)が安全性解析対象集団であった。安全性解析対象集団のうち、治験薬投与後の有効性データが得られなかった2例(本薬徐放錠群)を除く178例(86例、92例)が有効性

解析対象集団の FAS であった。治験を中止した被験者は 34 例（16 例、18 例）であり、いずれかの群で 5%以上に該当した中止理由は有害事象（10 例、14 例）、被験者からの中止の申し出（5 例、2 例）であった。

有効性について、主要評価項目である FAS における VAS 値の治験薬投与前から投与終了時／中止時までの変化量は表 30 のとおりであった。本薬徐放錠群とオキシコドン徐放錠群との群間差（本薬徐放錠群－オキシコドン徐放錠群）について、95% CI の上限値は、予め設定された非劣性マージン（10 mm）を下回った。

表 30 VAS 値の治験薬投与前から投与終了時／中止時までの変化量（B-J303 試験、FAS）

投与群	評価例数	VAS 値 (mm)		変化量	群間差 <sup>a)</sup> [95% CI]
		投与前	投与終了時／中止時		
本薬徐放錠群	86	53.5 ± 14.53	23.0 ± 17.91	-30.5 ± 20.80	-0.4 [-5.9, 5.0]
オキシコドン徐放錠群	92	52.1 ± 12.81	23.2 ± 18.83	-29.1 ± 21.46	

平均値±標準偏差

a) 投与群を因子、投与前 VAS 値を共変量とした共分散分析モデルに基づく

投与期間全体でのレスキュー薬の投与回数（平均値±標準偏差）は、本薬徐放錠群及びオキシコドン徐放錠群でそれぞれ 2.7±4.7 及び 2.3±3.5 回であった。

安全性について、有害事象<sup>35)</sup>は、本薬徐放錠群の 80.7%（71/88 例）、オキシコドン徐放錠群の 83.7%（77/92 例）に認められた。死亡は、本薬徐放錠群の 4 例（膀胱癌、結腸癌、子宮頸部癌及び胃癌各 1 例）、オキシコドン徐放錠群の 3 例（播種性血管内凝固、胃癌及び結腸癌各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。死亡以外の重篤な有害事象は、本薬徐放錠群の 9 例（食欲減退 2 例、傾眠、高カルシウム血症、発熱、大腸閉塞、嘔吐、声帯麻痺及び胃腸管狭窄各 1 例）、オキシコドン徐放錠群の 12 例（イレウス 3 例、倦怠感・呼吸不全・肺炎、意識レベルの低下・瘵癌、声帯麻痺、肺炎、嘔吐、無力症、胆管炎、水腎症及び誤嚥性肺炎各 1 例）に認められ、本薬徐放錠群の食欲減退 1 例、傾眠、高カルシウム血症及び嘔吐、オキシコドン徐放錠群のイレウス 2 例、倦怠感・呼吸不全、意識レベルの低下、嘔吐及び無力症については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、本薬徐放錠群の 68.2%（60/88 例）、オキシコドン徐放錠群の 54.3%（50/92 例）に認められ、いずれかの群で 5%以上に認められた事象は、悪心（本薬徐放錠群 34 例、オキシコドン徐放錠群 18 例、以下同順）、嘔吐（27 例、11 例）、傾眠（21 例、17 例）、便秘（10 例、14 例）及び浮動性めまい（6 例、3 例）であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数及び体温）について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。心電図検査では、本薬徐放錠群の 3 例（心房細動 2 例及び心房細動・右脚ブロック 1 例）、オキシコドン徐放錠群の 3 例（心房細動 3 例）に異常所見が認められ、うち本薬徐放錠群の 1 例（心房細動）が有害事象として報告されたが、治験薬との因果関係は否定された。

以上より申請者は、非オピオイド鎮痛剤により十分な鎮痛効果が得られない日本人がん性疼痛患者において、本薬徐放錠群のオキシコドン徐放錠群に対する非劣性が検証され、両群間で安全性に明らかな差異は認められなかったと考えることを説明した。

#### 7.3.4 本薬徐放錠の長期投与試験（CTD 5.3.5.2-2: B-J304 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>）

オピオイド新規導入例<sup>29)</sup>、オピオイド切替え例（以上、7.3.2 参照）及び B-J303 試験の被験者の

35) MedDRA/J ver. 18.1



うち治験薬投与終了後に本薬徐放錠の投与を希望した者（以下、「継続例」）（目標症例数 50 例、オピオイド新規導入例 5 例以上、オピオイド切替え例の前治療オピオイド鎮痛剤の種類別に各 5 例以上）を対象に、本薬徐放錠を長期間投与したときの有効性、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。

オピオイド新規導入例及びオピオイド切替え例に対しては、用量設定期として、表 31 に従い、オピオイド新規導入例では 4 mg/日、オピオイド切替え例では前治療オピオイド鎮痛剤の用量に応じて決定された用量の本薬即放錠の 1 日 6 回（4 mg/日は 1 日 4 回）分割経口投与から開始することとされた。用量設定期の投与期間は最長 7 日間と設定され、疼痛コントロールを達成した被験者<sup>36)</sup>はその時点で治験薬投与期に移行し、7 日以内に達成できない場合は中止すると設定された。なお、継続例は用量設定期を経ることなく治験薬投与期から開始することとされた。

治験薬投与期について、用法・用量は、オピオイド新規導入例及びオピオイド切替え例では用量設定期における疼痛コントロール達成時の本薬即放錠と同じ用量、継続例では B-J303 試験における投与終了時と同じ用量の本薬徐放錠を 1 日 1 回経口投与することとされた。投与開始 24 時間以降に、増量基準<sup>30)</sup>に該当した場合は表 32 に従って 48 mg/日までは 1 段階ずつ、48 mg/日より増量する必要があると判断された場合は 30～50%を増量幅の目安として増量することが可能とされ、用量の上限は設定されなかった。また、担当医師の判断に基づき減量（必要に応じて 2 段階以上減量）することは許容され、4 mg/日より減量する必要があると判断された場合には治験を中止することとされた。投与期間は 84 日間と設定された。

用量設定期、治験薬投与期ともに、一時的な疼痛増強によって鎮痛効果が不十分となったときのレスキュー薬としてモルヒネ塩酸塩又はオキシコドン塩酸塩水和物の経口即放性製剤が投与可能とされ、1 回あたりの用量は各薬剤の添付文書を基に担当医師が判断することとされた。ただし、治験薬投与期の投与開始 7 日目までは、レスキュー薬として本薬即放錠が投与可能とされ、1 回あたりの用量は定時投与の 1 日量の 1/6（1 日量が 4 又は 8 mg/日の場合は 1 mg）と設定された。

表 31 本薬即放錠の用量及び前治療オピオイド鎮痛剤の用量との対応（B-J304 試験）

	本薬 即放錠	前治療オピオイド鎮痛剤					
		モルヒネ 経口剤	オキシコドン 経口剤	フェンタニル貼付剤			トラマドール 経口剤
				フェンタニル クエン酸塩 テープ剤	フェンタニル パッチ剤 (3 日用) <sup>a)</sup>	フェンタニル パッチ剤 (1 日用)	
第 1 用量	4	20	10	—	—	—	100
第 2 用量	6	30	20	1	2.1	0.84	200
第 3 用量	12	60	40	2	4.2	1.7	300
第 4 用量	18	90	60	—	—	—	—
第 5 用量	24	120	80	4	8.4	3.4	—
第 6 用量	36	180	120	6	12.6	5	—
第 7 用量	48	240	160	8	16.8	6.7	—

1 日量 (mg/日)、—: 設定なし

a) 3 日量 (mg/3 日)

36) 連続する 2 日間に以下をすべて満たした場合に疼痛コントロール達成と判断された。

- ・本薬即放錠の用量が一定
- ・疼痛強度が 0 又は 1
- ・レスキュー薬の投与回数が 1 日 2 回以下

表 32 治験薬の用量 (B-J304 試験)

	本薬徐放錠 (mg/日)
第 1 用量	4
第 2 用量	6
第 3 用量	8
第 4 用量	12
第 5 用量	18
第 6 用量	24
第 7 用量	36
第 8 用量	48

用量設定時に登録された 43 例 (オピオイド新規導入例 5 例、オピオイド切替え例 38 例)のうち、化学療法によるアナフィラキシーを治療するため治験を中止した 1 例 (オピオイド切替え例)を除く 42 例 (オピオイド新規導入例 5 例、オピオイド切替え例 37 例) が本薬即放錠の投与を受け、本薬即放錠の投与を受けた全例が治験薬投与期に移行した。

治験薬投与期に登録された 55 例 (オピオイド新規導入例 5 例、オピオイド切替え例 37 例、継続例 13 例、以下同順) からその他重要な逸脱の 4 例 (オピオイド切替え例)<sup>32)</sup>を除いた 51 例が安全性解析対象集団であり、このうち治験薬投与後の有効性データが得られなかった 1 例 (オピオイド切替え例)を除く 50 例 (5 例、32 例、13 例) が有効性解析対象集団の FAS であった。治験薬投与期中止した被験者は 32 例 (3 例、19 例、10 例) であり、いずれかの集団で複数例に該当した中止理由 (「その他」を除く) は有害事象 (1 例、11 例、6 例) であった。

有効性について、FAS における有効率の経時推移は表 33 のとおりであった。

表 33 有効率の経時推移 (B-J304 試験、FAS)

評価時点	オピオイド新規導入例	オピオイド切替え例	継続例
投与開始 1 週後	80.0 [28.4, 99.5] (4/5)	78.1 [60.0, 90.7] (25/32)	76.9 [46.2, 95.0] (10/13)
投与開始 2 週後	80.0 [28.4, 99.5] (4/5)	79.3 [60.3, 92.0] (23/29)	83.3 [51.6, 97.9] (10/12)
投与開始 4 週後	75.0 [19.4, 99.4] (3/4)	79.2 [57.8, 92.9] (19/24)	80.0 [44.4, 97.5] (8/10)
投与開始 6 週後	100.0 [29.2, 100.0] (3/3)	95.0 [75.1, 99.9] (19/20)	88.9 [51.8, 99.7] (8/9)
投与開始 8 週後	33.3 [0.8, 90.6] (1/3)	83.3 [58.6, 96.4] (15/18)	85.7 [42.1, 99.6] (6/7)
投与開始 10 週後	66.7 [9.4, 99.2] (2/3)	68.8 [41.3, 89.0] (11/16)	100.0 [29.2, 100.0] (3/3)
投与開始 12 週後	50.0 [1.3, 98.7] (1/2)	93.3 [68.1, 99.8] (14/15)	66.7 [9.4, 99.2] (2/3)
投与終了時 /中止時	80.0 [28.4, 99.5] (4/5)	75.0 [56.6, 88.5] (24/32)	61.5 [31.6, 86.1] (8/13)

上段: 有効率 (%) [95% CI]、下段: (有効例数/評価例数)

本薬即放錠によるレスキュー薬投与は、23 例で計 73 件行われ、そのうち疼痛緩和スコア<sup>32)</sup>が 2 以上であった投与の割合は 65.8% (48/73 件) であった。

安全性について、治験薬投与期において、有害事象<sup>35)</sup>は、オピオイド新規導入例の 100.0% (5/5 例)、オピオイド切替え例の 100.0% (33/33 例)、継続例の 84.6% (11/13 例) に認められた。死亡は、オピオイド切替え例の 4 例 (肺の悪性新生物・硬膜下血腫、膵癌・意識レベルの低下、肺の悪性新生物及び胃癌各 1 例)、継続例の 2 例 (胃癌及び再発直腸癌各 1 例) に認められ、オピオイド切替え例の意識レベルの低下については、治験薬との因果関係は否定されなかった。死亡以外の重篤な有害事象は、オピオイド切替え例の 9 例 (嘔吐・末梢性浮腫・結腸癌、イレウス・医療機器位置異常、悪心・偽膜性腸炎、肝転移、放射線性肺臓炎、肺炎、中枢神経系転移、医療機

器閉塞及び発熱性好中球減少症各 1 例)、継続例の 7 例(傾眠、胃腸炎、肝障害、心嚢液貯留、間質性肺疾患、腹膜転移及び細菌性肺炎各 1 例)に認められ、オピオイド切替え例の嘔吐及び悪心、継続例の傾眠及び肝障害については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、オピオイド新規導入例の 80.0% (4/5 例)、オピオイド切替え例の 42.4% (14/33 例)、継続例の 53.8% (7/13 例)に認められた。いずれかの集団で複数例に認められた事象は、嘔吐(オピオイド新規導入例 2 例、オピオイド切替え例 5 例、継続例 4 例、以下同順)、傾眠(1 例、3 例、3 例)、悪心(0 例、4 例、3 例)及び便秘(0 例、5 例、0 例)であった。

バイタルサイン(血圧、脈拍数、呼吸数及び体温)について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。心電図検査では、オピオイド新規導入例 1 例(心房細動)で異常所見が認められたが、有害事象として報告されなかった。

なお、用量設定期には、有害事象はオピオイド新規導入例の 80.0% (4/5 例)、オピオイド切替え例の 33.3% (11/33 例)に認められた。死亡は認められず、死亡以外の重篤な有害事象はオピオイド切替え例の 1 例(骨髄炎)に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

以上より申請者は、日本人がん性疼痛患者に本薬徐放錠を長期間投与したときの安全性に明らかな懸念はなく、有効性は維持されたと考えることを説明した。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 有効性について

#### 7.R.1.1 第Ⅲ相比較試験における本薬の有効性評価について

機構は、第Ⅲ相比較試験(A-J301 試験及び B-J303 試験)における対照薬及び非劣性マージンの設定の経緯、並びに有効性の結果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。

##### ① 対照薬について

本薬は、WHO 方式がん疼痛治療法をはじめとする海外診療ガイドライン<sup>37)</sup>において中等度以上のがん性疼痛に対する標準的薬剤とされていることから、本邦でがん性疼痛に対し使用されている強オピオイド鎮痛剤に対する非劣性を検討することにより、本薬の有効性を示すことが可能と考えた。A-J301 試験では、本薬即放錠の対照として、鎮痛作用の発現までの時間及び持続時間が本薬即放錠と類似していると考えられる(Palliative Care Formulary (PCF5) 5th ed. Palliativedrugs.com Ltd; 2014. p431 及び p443)オキシコドン散を選択した。B-J303 試験では、本邦の医療現場において頻用されていると考えられる徐放性製剤である(医療用麻薬適正使用ガイドンス. 厚生労働省; 2012. p138、間違いだらけの緩和薬選び: 世界一簡単な緩和薬の本. 中外医学社; 2013. p54-7)オキシコドン徐放錠を選択した。

##### ② 非劣性マージンについて

疼痛評価の尺度として国際的に使用されている NRS では痛みを 11 段階に分けて評価していること、本邦で中等度から高度のがん性疼痛に対する効能・効果を有する他のオピオイド鎮痛剤の国内臨床試験では、VAS 値を 10 mm 単位で区切り評価した安静時の痛みの程度の変化量に基づく改善度の判定基準(Pain Research 1999; 14: 9-19)が表 22 のとおり使用されていること等から、臨

37) Cancer Pain Relief. 2nd ed. WHO; 1996、Lancet Oncol 2012; 13: e58-68、Ann Oncol 2012; 23: vii 139-54、NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Adult Cancer Pain Version 2. National Comprehensive Cancer Network; 2015

床的に意義がある VAS 値の差の最小値として、非劣性マージンを 10 mm と設定した。

### ③ 有効性の結果について

第Ⅲ相比較試験において、主要評価項目について本薬即放錠群及び本薬徐放錠群のそれぞれオキシコドン散群及びオキシコドン徐放錠群に対する非劣性が示され（表 26 及び表 30）、疼痛に関する副次評価項目として設定された有効率（表 34）、及びレスキュー薬の平均投与回数（7.3.1 及び 7.3.3 参照）にも明確な差異は認められなかったことにより、本薬即放錠及び本薬徐放錠はオキシコドン散及びオキシコドン徐放錠と比較して劣らない有効性を有することが示されたと考える。

なお、オピオイド鎮痛剤未使用の日本人がん性疼痛患者を対象としたフェンタニルクエン酸塩テープ剤の臨床試験において、投与前から投与終了時までの VAS 値の変化量（平均値）は、-38.0 ～ -30.2 mm であったことが報告されている（「平成 22 年 2 月 3 日付け審査報告書 フェントステープ 1 mg 他」参照）。当該試験における VAS 値の変化量と、A-J301 試験及び B-J303 試験におけるオキシコドン散群及びオキシコドン徐放錠群の VAS 値の治験薬投与前から投与終了時/中止時までの変化量（ $-26.0 \pm 23.65$  及び  $-29.1 \pm 21.46$  mm（平均値±標準偏差））とが同程度であることから、第Ⅲ相比較試験では、本薬即放錠及び本薬徐放錠並びに対照薬であるオキシコドン散及びオキシコドン徐放錠によって臨床的に意義のある有効性が認められていると考える。

表 34 投与終了時/中止時の有効率（FAS）

	投与群	投与終了時/中止時の有効率	有効率の差
A-J301 試験	本薬即放錠群	69.3 [58.6, 78.7] (61/88)	0.3 [-13.5, 14.1]
	オキシコドン散群	69.0 [58.0, 78.7] (58/84)	
B-J303 試験	本薬徐放錠群	74.4 [63.9, 83.2] (64/86)	-5.8 [-18.1, 6.5]
	オキシコドン徐放錠群	80.2 [70.6, 87.8] (73/91)	

有効率（%） [95% CI]（有効例数/評価例数）

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

## 7.R.2 安全性について

### 7.R.2.1 安全性プロファイルについて

機構は、本薬即放錠及び本薬徐放錠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、以下のように説明した。

第Ⅲ相比較試験（A-J301 試験及び B-J303 試験）における有害事象の発現状況は表 35 のとおりであった。いずれかの試験で 5%以上に認められた有害事象の多くはオピオイド鎮痛剤に特徴的な事象<sup>38)</sup>であり、B-J303 試験においてオキシコドン徐放錠群と比較して本薬徐放錠群で悪心及び嘔吐の発現割合が高い傾向が認められたこと（7.R.2.2 参照）を除いて、いずれの試験においても本剤群と対照群との間に、有害事象の発現状況に明らかな差異は認められなかった。

38) MedDRA PT で浮動性めまい、傾眠、呼吸抑制、便秘、悪心及び嘔吐に該当する事象

表 35 第三相比較試験における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	A-J301 試験		B-J303 試験	
	本薬即放錠群	オキシコドン散群	本薬徐放錠群	オキシコドン徐放錠群
評価例数	88	84	88	92
すべての有害事象	73 (83.0)	65 (77.4)	71 (80.7)	77 (83.7)
死亡	1 (1.1)	3 (3.6)	4 (4.5)	3 (3.3)
死亡以外の重篤な有害事象	6 (6.8)	6 (7.1)	9 (10.2)	11 (12.0)
投与中止に至った有害事象	6 (6.8)	7 (8.3)	10 (11.4)	14 (15.2)
重度の有害事象	4 (4.5)	5 (6.0)	7 (8.0)	10 (10.9)
主な有害事象（いずれかの試験で5%以上に認められた事象）				
傾眠	23 (26.1)	21 (25.0)	23 (26.1)	18 (19.6)
便秘	21 (23.9)	19 (22.6)	11 (12.5)	14 (15.2)
嘔吐	17 (19.3)	15 (17.9)	32 (36.4)	16 (17.4)
悪心	14 (15.9)	14 (16.7)	36 (40.9)	21 (22.8)
下痢	12 (13.6)	9 (10.7)	16 (18.2)	17 (18.5)
浮動性めまい	2 (2.3)	2 (2.4)	6 (6.8)	5 (5.4)
発熱	2 (2.3)	4 (4.8)	7 (8.0)	5 (5.4)
譫妄	2 (2.3)	5 (6.0)	4 (4.5)	3 (3.3)
排尿困難	0	5 (6.07)	0	1 (1.1)
食欲減退	3 (3.4)	3 (3.6)	7 (8.0)	3 (3.3)
倦怠感	1 (1.1)	3 (3.6)	3 (3.4)	6 (6.5)

発現例数（発現割合（%））

長期投与試験（A-J302 試験及び B-J304 試験）における有害事象の発現状況は表 36 のとおりであった。いずれかの試験で 5%以上に認められた有害事象の多くはオピオイド鎮痛剤に特徴的な事象又は原疾患に関連すると考えられる事象であった。また、それぞれ試験において、すべての有害事象、死亡、死亡以外の重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び重度の有害事象の発現割合について、オピオイド新規導入例、オピオイド切替え例及び継続例の間で大きな差異は認められなかった。

表 36 長期投与試験における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	A-J302 試験			B-J304 試験		
	オピオイド新規導入例	オピオイド切替え例	継続例	オピオイド新規導入例	オピオイド切替え例	継続例
評価例数	7	30	11	5	33	13
すべての有害事象	7 (100.0)	28 (93.3)	11 (100.0)	5 (100.0)	33 (100.0)	11 (84.6)
死亡	0	2 (6.7)	2 (18.2)	0	4 (12.1)	2 (15.4)
死亡以外の重篤な有害事象	3 (42.9)	8 (26.7)	4 (36.4)	0	9 (27.3)	7 (53.8)
投与中止に至った有害事象	4 (57.1)	9 (30.0)	3 (27.3)	1 (20.0)	8 (24.2)	6 (46.2)
重度の有害事象	1 (14.3)	5 (16.7)	4 (36.4)	0	8 (24.2)	5 (38.5)
主な有害事象（いずれかの試験で5%以上に認められた事象）						
傾眠	3 (42.9)	7 (23.3)	3 (27.3)	2 (40.0)	4 (12.1)	3 (23.1)
便秘	2 (28.6)	8 (26.7)	2 (18.2)	0	5 (15.2)	1 (7.7)
嘔吐	5 (71.4)	7 (23.3)	3 (27.3)	3 (60.0)	6 (18.2)	5 (38.5)
悪心	4 (57.1)	7 (23.3)	4 (36.4)	0	6 (18.2)	4 (30.8)
浮動性めまい	1 (14.3)	2 (6.7)	0	0	1 (3.0)	0
下痢	1 (14.3)	3 (10.0)	1 (9.1)	0	4 (12.1)	1 (7.7)
貧血	1 (14.3)	3 (10.0)	0	0	2 (6.1)	0
体重減少	1 (14.3)	1 (3.3)	2 (18.2)	2 (40.0)	1 (3.0)	0
転倒	1 (14.3)	1 (3.3)	1 (9.1)	0	1 (3.0)	0
肺の悪性新生物	0	3 (10.0)	0	0	2 (6.1)	0
上腹部痛	0	3 (10.0)	0	0	1 (3.0)	0
胃癌	0	2 (6.7)	1 (9.1)	0	1 (3.0)	1 (7.7)
味覚異常	0	0	0	1 (20.0)	3 (9.1)	1 (7.7)
口内炎	0	0	0	0	2 (6.1)	1 (7.7)
発疹	0	0	1 (9.1)	0	2 (6.1)	0
末梢性浮腫	0	0	2 (18.2)	1 (20.0)	2 (6.1)	1 (7.7)
発熱	0	2 (6.7)	0	0	2 (6.1)	1 (7.7)

発現例数（発現割合（%））

機構は、以下の項では、主に第Ⅲ相比較試験（A-J301 試験及び B-J303 試験）及び長期投与試験（A-J302 試験及び B-J304 試験）での安全性の結果を基に、対照群と比較して本剤群で発現割合が高い傾向が認められた悪心及び嘔吐に加えて、オピオイド鎮痛剤で特に注意を要する有害事象として意識障害、呼吸抑制、イレウス及び乱用・依存性のリスク、並びに本剤の投与対象ががん性疼痛患者であることを考慮して高齢者における安全性に着目して検討を行った。

#### 7.R.2.2 悪心及び嘔吐について

申請者は、本剤投与による悪心及び嘔吐の発現状況について、以下のように説明した。

B-J303 試験における悪心及び嘔吐の発現割合を治験薬投与開始からの日数別に確認した結果、治験薬投与初日に、本薬徐放錠群とオキシコドン徐放錠群との明らかな差異（本薬徐放錠群：悪心 19.3%（17/88 例）及び嘔吐 18.2%（16/88 例）、オキシコドン徐放錠群：悪心 1.1%（1/92 例）及び嘔吐 0 例）が認められた。なお、被験者背景と悪心及び嘔吐の発現割合との関連性は示唆されなかった。

B-J303 試験及び B-J304 試験で認められた悪心及び嘔吐のうち、重篤な悪心は B-J304 試験の 1 例に、重篤な嘔吐は B-J303 試験の本薬徐放錠群及びオキシコドン徐放錠群の各 1 例並びに B-J304 試験の 1 例に、重度の有害事象は B-J304 試験の 1 例に悪心がそれぞれ認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。投与中止に至った悪心は、B-J303 試験の本薬徐放錠群の 4 例及びオキシコドン徐放錠群の 3 例並びに B-J304 試験の 2 例に、投与中止に至った嘔吐は B-J303 試験の本薬徐放錠群の 4 例及びオキシコドン徐放錠群の 6 例並びに B-J304 試験の 1 例に認められ、このうち B-J303 試験のオキシコドン徐放錠群のそれぞれ 1 例に認められた悪心及び嘔吐を除き治験薬との因果関係は否定されなかった。

以上より、B-J303 試験においてオキシコドン徐放錠群と比較して本薬徐放錠群で悪心及び嘔吐の発現割合が高い傾向が認められた明確な理由は明らかではないものの、B-J303 試験において投与中止に至った悪心又は嘔吐を発現した被験者は本薬徐放錠群とオキシコドン徐放錠群でいずれも 6 例であったこと、悪心及び嘔吐はオピオイド鎮痛剤による治療の初期に 10～40%の患者において認められること（21 世紀のオピオイド治療 2nd ed. メディカル・サイエンス・インターナショナル; 2014. p37）も踏まえると、本薬徐放錠の忍容性に新たな懸念を生じるものではないと考える。

機構は、以下のように考える。

臨床試験において本剤との因果関係が否定できない重篤な悪心及び嘔吐が認められていること等から、本剤投与に際しては悪心及び嘔吐に対する注意が必要である。B-J303 試験成績において、オキシコドン徐放錠投与群と比較して本薬徐放錠群における投与 1 日目の悪心及び嘔吐の発現割合が高かったことを含め、本剤の臨床試験における悪心及び嘔吐の発現状況については、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

#### 7.R.2.3 意識障害について

申請者は、本剤投与による意識障害に関連する有害事象の発現状況について、以下のように説明した。

第Ⅲ相比較試験（A-J301 試験及び B-J303 試験）及び長期投与試験（A-J302 試験及び B-J304 試

験)における意識障害に関連する有害事象<sup>39)</sup>の発現状況は表 37 のとおりであった。A-J301 試験及び B-J303 試験において、対照群と比較して本剤群で発現割合が高い傾向は認められなかった。重篤な有害事象は A-J301 試験の本薬即放錠群及びオキシコドン散群の各 1 例の傾眠、B-J303 試験の本薬徐放錠群の 1 例の傾眠及びオキシコドン徐放錠群の意識レベルの低下並びに B-J304 試験の 1 例の傾眠及び意識レベルの低下、重度の有害事象は A-J301 試験の本薬即放錠群の 1 例の傾眠、B-J303 試験のオキシコドン徐放錠群の意識レベルの低下(重篤な事象と同一)及び B-J304 試験の意識レベルの低下(重篤な事象と同一)であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。投与中止に至った有害事象は重度の有害事象と同一であった。また、有害事象の発現時期に特定の傾向は認められず、転帰は回復が多くを占めていた。なお、A-J201 試験における意識障害に関連する有害事象の発現割合は効力比 1:8 群及び効力比 1:5 群でそれぞれ 4.9% (2/41 例) 及び 13.3% (4/30 例) であり、重篤な有害事象は効力比 1:5 群に昏迷 1 例が認められ、当該事象は重度かつ投与中止に至った有害事象であったが転帰は回復であった。

表 37 意識障害に関連する有害事象の発現状況(安全性解析対象集団)

	第Ⅲ相比較試験				長期投与試験	
	A-J301 試験		B-J303 試験		A-J302 試験	B-J304 試験
	本薬即放錠群	オキシコドン散群	本薬徐放錠群	オキシコドン徐放錠群		
評価例数	88	84	88	92	48	51
意識障害に関連する有害事象	25 (28.4)	23 (27.4)	24 (27.3)	21 (22.8)	14 (29.2)	15 (29.4) <sup>a)</sup>
意識レベルの低下	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (2.0)
譫妄	2 (2.3)	5 (6.0)	4 (4.5)	3 (3.3)	1 (2.1)	0
意識消失	0	0	0	0	0	1 (2.0)
傾眠	23 (26.1)	21 (25.0)	23 (26.1)	18 (19.6)	13 (27.1)	13 (25.5) <sup>a)</sup>

発現例数(発現割合(%))

a) うち 4 例は、用量設定期にのみ発現

機構は、以下のように考える。

臨床試験において本剤との因果関係が否定できない重篤な意識障害に関連する有害事象が認められていること等から、本剤投与に際しては意識障害に関連する有害事象に対する注意が必要である。B-J303 試験成績において、オキシコドン徐放錠投与時と比較して本薬徐放錠投与時に傾眠の発現割合が高い傾向が示唆されたことを含め、本剤の臨床試験における意識障害に関連する有害事象の発現状況については、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

#### 7.R.2.4 呼吸抑制について

申請者は、本剤投与による呼吸抑制に関連する有害事象の発現状況について、以下のように説明した。

第Ⅲ相比較試験(A-J301 試験及び B-J303 試験)及び長期投与試験(A-J302 試験及び B-J304 試験)における呼吸抑制に関連する有害事象<sup>40)</sup>の発現状況は表 38 のとおりであった。第Ⅲ相比較試験において、対照群と比較して本剤群で発現割合が高い傾向は認められなかった。重篤な有害事象は A-J301 試験のオキシコドン散群の 1 例の呼吸困難及び B-J303 試験のオキシコドン徐放錠群の呼吸不全であり、A-J301 試験のオキシコドン散群の 1 例の呼吸困難については、治験薬との因

39) MedDRA HLT「意識障害 NEC」若しくは「昏睡状態」又は MedDRA HLT「譫妄(錯乱を含む)」に含まれる事象

40) MedDRA SMQ「急性中枢性呼吸抑制」に該当する事象

果関係は否定された。重度の有害事象は B-J303 試験のオキシコドン徐放錠群の 1 例の呼吸困難及び呼吸不全（呼吸不全は重篤な事象と同一）並びに A-J302 試験の低酸素症であり、A-J302 試験の低酸素症については、治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、B-J303 試験のオキシコドン徐放錠群の 1 例の低酸素症であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。なお、A-J201 試験における呼吸抑制に関連する有害事象の発現割合は効力比 1:8 群及び効力比 1:5 群でそれぞれ 2.4%（1/41 例）及び 6.7%（2/30 例）であり、重篤な有害事象、重度の有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 38 呼吸抑制に関連する有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	第Ⅲ相比較試験				長期投与試験	
	A-J301 試験		B-J303 試験		A-J302 試験	B-J304 試験
	本薬即放錠群	オキシコドン散群	本薬徐放錠群	オキシコドン徐放錠群		
評価例数	88	84	88	92	48	51
呼吸抑制に関連する有害事象	4 (4.5)	4 (4.8)	4 (4.5)	8 (8.7)	3 (6.3)	5 (9.8) <sup>a)</sup>
呼吸困難	2 (2.3)	2 (2.4)	1 (1.1)	4 (4.3)	0	0
低酸素症	2 (2.3)	0	2 (2.3)	2 (2.2)	1 (2.1)	3 (5.9)
酸素飽和度低下	0	2 (2.4)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (2.1)	1 (2.0)
呼吸抑制	0	0	0	0	1 (2.1)	1 (2.0) <sup>a)</sup>
呼吸不全	0	0	0	1 (1.1)	0	0

発現例数（発現割合（%））

a) うち 1 例は用量設定期にのみ発現

機構は、以下のように考える。

一般にオピオイド鎮痛剤では重篤な呼吸抑制が発現する可能性があると考えられ、臨床試験において本剤投与時にも呼吸抑制に関連する有害事象が認められていることから、本剤投与に際しては呼吸抑制に関連する有害事象に対する注意が必要である。本剤の臨床試験における呼吸抑制に関連する有害事象の発現状況については、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

#### 7.R.2.5 イレウスについて

申請者は、本剤投与によるイレウスに関連する有害事象の発現状況について、以下のように説明した。

第Ⅲ相比較試験（A-J301 試験及び B-J303 試験）及び長期投与試験（A-J302 試験及び B-J304 試験）におけるイレウスに関連する有害事象<sup>41)</sup>の発現状況は表 39 のとおりであり、いずれも重篤な有害事象であり、B-J303 試験の本薬徐放錠群の大腸閉塞及びオキシコドン徐放錠群の 1 例のイレウス並びに B-J304 試験のイレウスを除き治験薬との因果関係は否定されず、B-J303 試験の本薬徐放錠群の大腸閉塞及び B-J304 試験のイレウスを除き投与中止に至った。重度の有害事象は B-J303 試験の本薬徐放錠群の大腸閉塞及びオキシコドン徐放錠群の 2 例のイレウス並びに A-J302 試験の腸閉塞であり、B-J303 試験の本薬徐放錠群の大腸閉塞を除き治験薬との因果関係は否定されなかった。なお、A-J201 試験で認められたイレウスに関連する有害事象は効力比 1:8 群の 1 例に認められた重篤なイレウスであり、当該事象は重篤、中等度と判断され投与中止に至った有害事象であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。

41) 事象名に「イレウス」又は「腸閉塞」を含む MedDRA PT に該当する事象



表 39 イレウスに関連する有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	第Ⅲ相比較試験				長期投与試験	
	A-J301 試験		B-J303 試験		A-J302 試験	B-J304 試験
	本薬即放錠群	オキシコドン散群	本薬徐放錠群	オキシコドン徐放錠群		
評価例数	88	84	88	92	48	51
イレウスに関連する有害事象	0	0	1 (1.1)	3 (3.3)	2 (4.2)	1 (2.0)
イレウス	0	0	0	3 (3.3)	1 (2.1)	1 (2.0)
大腸閉塞	0	0	1 (1.1)	0	0	0
腸閉塞	0	0	0	0	1 (2.1)	0

発現例数（発現割合（%））

機構は、以下のように考える。

臨床試験において本剤との因果関係が否定できない重篤なイレウスに関連する有害事象が認められていること等から、本剤投与に際してはイレウスに関連する有害事象に対する注意が必要である。本剤の臨床試験におけるイレウスに関連する有害事象の発現状況については、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

#### 7.R.2.6 乱用・依存性について

申請者は、本剤投与による乱用・依存性に関連する有害事象の発現状況について、以下のように説明した。

第Ⅲ相比較試験（A-J301 試験及び B-J303 試験）及び長期投与試験（A-J302 試験及び B-J304 試験）において乱用・依存性に関連する有害事象<sup>42)</sup>の発現が認められたのは A-J301 試験の本薬即放錠群の 2 例のみであり、いずれの例も初回用量（4 mg/日）から用量を変更することなく 5 日間の投与を完了した。当該 2 例のうち 1 例では、薬物依存に関連する症状として治験薬投与開始 2 日目に焦燥感が認められたが、投与終了 3 日後に改善が認められた。なお、第Ⅲ相比較試験及び長期投与試験で行われた依存性調査票（臨床評価 1977; 5: 341-68）<sup>43)</sup>を用いた調査では「この薬がきれる頃（次の薬をのむ前に）いらいらしたり、なんとなく淋しい気持ちになりますか」、「この薬をずっと続けてのみたいですか」及び「この薬をもっと多くみたいですか」に対し当該患者は「少し」と回答した。また、別の 1 例には薬物依存に関連する症状は認められなかったが、依存性調査票を用いた調査において「この薬をのむと嫌な人や事柄が気にならなくなりますか」、「この薬がきれる頃（次の薬をのむ前に）いらいらしたり、なんとなく淋しい気持ちになりますか」及び「この薬がきれる頃（次の薬をのむ前に）、嘔気や手足のふるえ等がありますか」に対し当該患者は「少し」と回答したことから、担当医師により有害事象と判断された。

がん性疼痛治療を目的としたオピオイド鎮痛剤の使用では一般に精神依存の発現リスクは低い（Palliative Care Formulary (PCF5) 5th ed. Palliativedrugs.com Ltd; 2014、薬局 2015; 66: 65-71）。さらに、米国において 2011～2012 年に実施されたオピオイド鎮痛剤の乱用歴のある 23705 人を対象とした調査において、ヒドロモルフォンを含む主なオピオイド鎮痛剤の処方 1000 件あたりの乱用のリスクは 0.000015～0.000424 件<sup>44)</sup>であり（Pain Med 2015; 16: 119-30）、薬剤間で大きな差異は認め

42) MedDRA SMQ「薬物乱用、依存および離脱」に該当する事象

43) 9 項目からなる薬物依存に関する質問事項について、「0. いいえ、1. 少し、2. かなり、3. 非常に」の 4 段階で評価された。

44) 各オピオイド鎮痛剤の処方 1000 件あたりの乱用のリスク: Tramadol 0.000015、Tapentadol 0.000024、Hydrocodone 0.000027、Fentanyl 0.000055、Oxycodone 0.000069、Morphine 0.000101、Buprenorphine 0.000210、Hydromorphone 0.000219、Oxymorphone 0.000424

られていない。以上より、本剤の乱用・依存性のリスクは、添付文書等を用いて適切に注意喚起することにより管理可能であると考える。

機構は、以下のように考える。

本剤の臨床試験成績等から、本剤投与に際しては他のオピオイド鎮痛剤と同様に、乱用・依存性に関連する有害事象の発現に対する注意が必要である。なお、他のオピオイド鎮痛剤と比較して、本剤の乱用・依存性のリスクに明らかな差異は認められていないと考えるが、本剤の臨床試験成績のみから乱用・依存性のリスクを評価することには限界があると考えことから、本剤の乱用・依存性のリスクについては、引き続き製造販売後に情報収集し、新たな知見が認められた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

### 7.R.2.7 高齢者における安全性について

申請者は、高齢者における安全性について、以下のように説明した。

第Ⅲ相比較試験（A-J301 試験及び B-J303 試験）及び長期投与試験（A-J302 試験及び B-J304 試験）における年齢別（65 歳未満、65 歳以上）の有害事象の発現状況はそれぞれ表 40 及び表 41 のとおりであった。死亡、死亡以外の重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び重度の有害事象の発現割合は、65 歳未満の集団と比較して 65 歳以上の集団で高い傾向が認められたが、対照群も同様の傾向であり、一般に高齢者では生理機能が低下しているため非高齢者と比較して有害事象が重症化するリスクが高いためと考える。なお、A-J301 試験の本薬即放錠群及び A-J302 試験では便秘の発現割合が 65 歳未満の集団と比較して 65 歳以上の集団で高かった。

表 40 第Ⅲ相比較試験における年齢別の有害事象発現状況（安全性解析対象集団）

	A-J301 試験				B-J303 試験			
	本薬即放錠群		オキシコドン散群		本薬徐放錠群		オキシコドン徐放錠群	
年齢	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	27	61	33	51	20	68	30	62
すべての有害事象	21 (77.8)	52 (85.2)	24 (72.7)	41 (80.4)	15 (75.0)	56 (82.4)	23 (76.7)	54 (87.1)
死亡	0	1 (1.6)	0	2 (3.9)	2 (10.0)	2 (2.9)	0	3 (4.8)
死亡以外の重篤な有害事象	1 (3.7)	5 (8.2)	1 (3.0)	5 (9.8)	3 (15.0)	6 (8.8)	3 (10.0)	9 (14.5)
投与中止に至った有害事象	2 (7.4)	4 (6.6)	1 (3.0)	6 (11.8)	1 (5.0)	9 (13.2)	2 (6.7)	12 (19.4)
重度の有害事象	1 (3.7)	3 (4.9)	1 (3.0)	4 (7.8)	4 (20.0)	3 (4.4)	1 (3.3)	9 (14.5)
オピオイド鎮痛剤に特徴的な有害事象								
傾眠	8 (29.6)	15 (24.6)	6 (18.2)	15 (29.4)	8 (40.0)	15 (22.1)	7 (23.3)	11 (17.7)
便秘	4 (14.8)	17 (27.9)	8 (24.2)	11 (20.8)	2 (10.0)	9 (13.2)	8 (26.7)	6 (9.7)
嘔吐	7 (25.9)	10 (16.4)	10 (30.3)	5 (9.8)	7 (35.0)	25 (36.8)	2 (6.7)	14 (22.6)
悪心	5 (18.5)	9 (14.8)	8 (24.2)	6 (11.8)	7 (35.0)	29 (42.6)	3 (10.0)	18 (29.0)
浮動性めまい	3 (11.1)	1 (1.6)	2 (6.1)	1 (2.0)	1 (5.0)	5 (7.4)	2 (6.7)	3 (4.8)

発現例数（発現割合（%））

表 41 長期投与試験における年齢別の有害事象発現状況（安全性解析対象集団）

年齢	A-J302 試験		B-J304 試験	
	65 歳未満	65 歳以上	65 歳未満	65 歳以上
評価例数	24	24	16	35
すべての有害事象	23 (95.8)	23 (95.8)	15 (93.8)	34 (97.1)
死亡	1 (4.2)	3 (12.5)	2 (12.5)	4 (11.4)
死亡以外の重篤な有害事象	6 (25.0)	9 (37.5)	2 (12.5)	14 (40.0)
投与中止に至った有害事象	6 (25.0)	10 (41.7)	4 (25.0)	11 (31.4)
重度の有害事象	3 (12.5)	7 (29.2)	3 (18.8)	10 (28.6)
オピオイド鎮痛剤に特徴的な有害事象				
傾眠	7 (29.2)	6 (25.0)	5 (31.3)	4 (11.4)
便秘	4 (16.7)	8 (33.3)	1 (6.3)	5 (14.3)
嘔吐	6 (25.0)	9 (37.5)	6 (37.5)	8 (22.9)
悪心	8 (33.3)	7 (29.2)	3 (18.8)	7 (20.0)
浮動性めまい	2 (8.3)	1 (4.2)	0	1 (2.9)
呼吸抑制	0	1 (4.2)	0	0

発現例数（発現割合（%））

機構は、以下のように考える。

第Ⅲ相比較試験及び長期投与試験において、65 歳未満と比較して 65 歳以上の部分集団での本剤投与後の有害事象の発現割合が高かったことから、本剤を高年齢患者に投与する際には、患者の状態を慎重に観察し、呼吸抑制等の有害事象の発現に十分注意する必要がある。なお、オキシコドン散群又はオキシコドン徐放錠群と比較して、本剤群の 65 歳以上の部分集団における有害事象の発現状況に明らかな差異は認められていないと考えるが、高齢患者における本剤の安全性に関する成績については、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

### 7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

#### 7.R.3.1 本薬即放錠及び本薬徐放錠の臨床的位置付けについて

機構は、がん性疼痛の薬物療法における本薬即放錠及び本薬徐放錠の臨床的位置付け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。

本薬は、WHO 方式がん疼痛治療法をはじめとする海外診療ガイドライン<sup>35)</sup>において中等度以上のがん性疼痛に対する標準的薬剤とされている。また、がん性疼痛の治療においては、同一薬剤の継続投与により鎮痛効果が減弱し、増量しても十分な鎮痛効果が得られない場合、又は有害事象の発現により必要な鎮痛が得られる用量での投与ができない場合に、必要に応じて他のオピオイド鎮痛剤への変更（オピオイドスイッチング）が行われる。したがって、本邦において中等度から高度のがん性疼痛に関する効能・効果で承認されているオピオイド鎮痛剤（モルヒネ塩酸塩、オキシコドン塩酸塩、フェンタニル、タペンタドール塩酸塩等）に加えて、本薬即放錠及び本薬徐放錠が新たな選択肢として使用可能となることは、がん性疼痛患者に対し有益であると考えられる。さらに、がん性疼痛の治療においては、定時投与には徐放性製剤を使用し、用量調節や突出痛への対処には同一成分の即放性製剤を使用することが適しているとされており（医療用麻薬適正使用ガイダンス. 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課; 2012）、本薬即放錠及び本薬徐放錠を目的に応じて使い分けることで良好な疼痛管理が可能となると考える。

本薬即放錠及び徐放錠のいずれについても、臨床試験成績から日本人がん性疼痛患者に対する有効性が示されたこと、及び安全性について既存のオピオイド鎮痛剤を上回る懸念は認められず

適切な注意喚起によってリスクは管理可能と考えることから、がん性疼痛の治療における有用な選択肢となるものであると考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本薬即放錠及び本薬徐放錠を中等度から高度のがん性疼痛に対する治療選択肢の一つとして位置付けることは可能と判断した。

### 7.R.3.2 本薬即放錠と本薬徐放錠の使い分けについて

機構は、本剤の投与開始に際しての本薬即放錠と本薬徐放錠の使い分け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。

オピオイド鎮痛剤未使用の患者に投与する場合には、A-J301 試験及び B-J303 試験において、それぞれオピオイド鎮痛剤未使用の患者に本薬即放錠及び本薬徐放錠を投与したときの有効性が示され、安全性は管理可能であった（7.3.1 及び 7.3.3 参照）ことから、本薬即放錠及び本薬徐放錠のいずれも使用可能と考える。

他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて投与する場合には、本薬即放錠については、A-J303 試験及び B-J304 試験において、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて投与したときの有効性に大きな問題はなく、安全性は許容可能であったことから（7.3.2 及び 7.3.4 参照）、使用可能と考える。一方、本薬徐放錠については、臨床試験において他のオピオイド鎮痛剤からの直接の切替えが規定されなかったことから、他のオピオイド鎮痛剤から本薬徐放錠への切替えに係る投与経験はないが、他のオピオイド鎮痛剤から本剤への切替えの目的に応じて、以下のように使い分けられると考える。

- 有害事象の発現を理由に他のオピオイド鎮痛剤から切り替える場合には、疼痛はコントロールされている場合が多いと考えられること、本薬即放錠及び本薬徐放錠の安全性に明らかな差異は認められていないこと、並びに疼痛が比較的弱く安定している患者に対しては即放性製剤と徐放性製剤のいずれも選択可能とされていること（がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014 年版. 金原出版; 2014. p169）を踏まえると、本薬即放錠に加えて本薬徐放錠も使用されるものとする。
- 疼痛コントロールが不十分であることを理由に他のオピオイド鎮痛剤から切り替える場合には、強い疼痛又は不安定な疼痛を有する患者に対して即放性製剤の使用が推奨されていること（がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014 年版. 金原出版; 2014. p169）を踏まえると、本薬即放錠を使用することが適切であり、本薬徐放錠は使用されないものとする。

機構は、以上の申請者の説明は受入れ可能と考える。ただし、他のオピオイド鎮痛剤から本薬徐放錠への切替えに係る投与経験がないことについては、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があり、また、他のオピオイド鎮痛剤から本薬徐放錠へ切り替えたときの安全性等については、製造販売後に情報収集する必要があると考える。

### 7.R.3.3 効能・効果について

本薬即放錠及び本薬徐放錠の申請効能・効果は「中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛」と設定されていた。

機構は、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」、並びに以上に示す本剤の臨床的位置付けに係る検討の結果を踏まえ、本薬即放錠及び本薬徐放錠の効能・効果を申請どおり「中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛」と設定することが適切であると判断した。

## 7.R.4 用法・用量について

### 7.R.4.1 開始用量について

#### ① オピオイド鎮痛剤未使用の患者に対する開始用量について

機構は、オピオイド鎮痛剤未使用の患者に対する本剤の開始用量を4 mg/日と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。

第Ⅲ相比較試験（A-J301 試験及び B-J303 試験）及び長期投与試験（A-J302 試験及び B-J304 試験）の計画当時における以下の知見を踏まえて、本剤のモルヒネ経口剤に対する適切な効力比を1:5と推定し、本邦のモルヒネ経口剤の通常用量の下限（20 mg/日）を基に、本剤のモルヒネ経口剤に対する効力比を1:5として換算した4 mg/日を、オピオイド鎮痛剤未使用の患者に対する本剤の開始用量として設定した。

- 本薬のモルヒネに対する効力比に関する検討が行われた公表文献等は把握できておらず、効力比の設定根拠は明らかではないものの、国内外の教科書及びガイドライン<sup>45)</sup>では、本薬経口剤のモルヒネ経口剤に対する効力比は1:2.7～1:8とされていること。
- 海外で2000年以降に上市された本薬経口剤の主な臨床試験<sup>46)</sup>では、本薬経口剤のモルヒネ経口剤に対する効力比を1:5として実施されており、本薬経口剤の忍容性に問題はなかったとされていること。

第Ⅲ相比較試験における、治験薬の投与日ごとの用量分布は表42及び表43のとおりであり、A-J301 試験及び B-J303 試験での治験薬の投与期間（それぞれ5日間及び7日間）を通じて、対照群と比較して本剤群で治験薬の用量を開始用量から変更しなかった被験者の割合は高かった。

45) Bonica's management of pain. 4th ed. Lippincott Williams and Wilkins; 2010. p688, 702、Principles of analgesics use in the treatment of acute pain and cancer pain 6th ed. American Pain Society; 2011. p18-9、グッドマン・ギルマン薬理書. 廣川書店; 2013. p625、21世紀のオピオイド治療. メディカル・サイエンス・インターナショナル; 2014. p122-3、Palliative Care Formulary (PCF5) 5th ed. Palliativedrugs.com; 2014. p366-7、がんの痛み アセスメント、診断、管理. メディカル・サイエンス・インターナショナル; 2013. p215、トワイクロス先生のがん緩和ケア処方薬 薬効・薬理と薬の使い方. 医学書院; 2013. p340-1, p588-9、Oxford textbook of Palliative Medicine. 4th ed. Oxford; 2011. p677-8、Lancet Oncol 2012; 13: e58-68、NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Adult Cancer Pain version 2. National Comprehensive Cancer Network; 2016、Ann Oncol 2011; 22 Suppl 6: vi 69-77、がんの痛みからの解放-WHO方式がん疼痛治療法-第2版. 金原出版; 1996. p26-7.

46) J Pain Symptom Manage 2002; 23: 355-68、Int J Clin Pract 2007; 61: 1671-6、J Int Med Res 2008; 36: 343-52、Curr Med Res Opin 2007; 23: 981-9、BMC Palliat Care 2008; 7: 17、J Opioid Manag 2009; 5: 97-105、BMC Palliat Care 2009; 8: 14

表 42 本薬即放錠の用量分布 (A-J301 試験、FAS)

	投与群	第 1 用量	第 2 用量	第 3 用量	第 4 用量
投与 1 日目	本薬即放錠群	88 (100.0)			
	オキシコドン散群	84 (100.0)			
投与 2 日目	本薬即放錠群	78 (89.7)	9 (10.3)		
	オキシコドン散群	72 (86.7)	11 (13.3)		
投与 3 日目	本薬即放錠群	72 (83.7)	13 (15.1)	1 (1.2)	
	オキシコドン散群	63 (77.8)	15 (18.5)	3 (3.7)	
投与 4 日目	本薬即放錠群	63 (75.9)	19 (22.9)	1 (1.2)	0
	オキシコドン散群	56 (71.8)	16 (20.5)	5 (6.4)	1 (1.3)
投与 5 日目	本薬即放錠群	61 (74.4)	19 (23.2)	2 (2.4)	0
	オキシコドン散群	52 (68.4)	18 (23.7)	5 (6.6)	1 (1.3)
投与 6 日目	本薬即放錠群	55 (75.3)	16 (21.9)	2 (2.7)	0
	オキシコドン散群	48 (69.6)	15 (21.7)	5 (7.2)	1 (1.4)

例数 (割合 (%))

表 43 本薬徐放錠の用量分布 (B-J303 試験、FAS)

	投与群	第 1 用量	第 2 用量	第 3 用量	第 4 用量	第 5 用量	第 6 用量
投与 1 日目	本薬徐放錠群	88 (100.0)					
	オキシコドン徐放錠群	92 (100.0)					
投与 2 日目	本薬徐放錠群	85 (97.7)	2 (2.3)				
	オキシコドン徐放錠群	85 (92.4)	7 (7.6)				
投与 3 日目	本薬徐放錠群	74 (91.4)	7 (8.6)	0			
	オキシコドン徐放錠群	76 (84.4)	13 (14.4)	1 (1.1)			
投与 4 日目	本薬徐放錠群	65 (84.4)	12 (15.6)	0	0		
	オキシコドン徐放錠群	63 (75.9)	18 (21.7)	2 (2.4)	0		
投与 5 日目	本薬徐放錠群	63 (82.9)	11 (14.5)	2 (2.6)	0	0	
	オキシコドン徐放錠群	58 (73.4)	19 (24.1)	1 (1.3)	1 (1.3)	0	
投与 6 日目	本薬徐放錠群	56 (76.7)	13 (17.8)	4 (5.5)	0	0	0
	オキシコドン徐放錠群	51 (67.1)	21 (27.6)	3 (3.9)	1 (1.3)	0	0
投与 7 日目	本薬徐放錠群	53 (73.6)	15 (20.8)	3 (4.2)	1 (1.4)	0	0
	オキシコドン徐放錠群	50 (66.7)	21 (28.0)	3 (4.0)	1 (1.3)	0	0
投与 8 日目	本薬徐放錠群	36 (76.6)	9 (19.1)	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0
	オキシコドン徐放錠群	32 (68.1)	14 (29.8)	0	1 (2.1)	0	0

例数 (割合 (%))

第Ⅲ相比較試験における投与日ごとの有害事象の発現状況は表 44 及び表 45 のとおりであり、いずれの試験でも、対照群と比較して本剤群における投与 1 日目の有害事象の発現割合は高い傾向が認められたが、投与期間全体での有害事象の発現割合には、本剤群と対照群との間に明らかな差異は認められないことから、本薬即放錠とオキシコドン散、及び本薬徐放錠とオキシコドン徐放錠で忍容性に大きな違いはないと考える。

以上より、オピオイド鎮痛剤未使用の患者に対する本薬即放錠及び本薬徐放錠の開始用量を、モルヒネ経口剤に対する効力比を 1:5 として換算した 4 mg/日と設定することは適切であると考えられる。

表 44 投与日ごとの有害事象の発現状況 (A-J301 試験、安全性解析対象集団)

	すべての有害事象		重篤な有害事象 <sup>a)</sup>		投与中止に至った有害事象	
	本薬即放錠群	オキシコドン散群	本薬即放錠群	オキシコドン散群	本薬即放錠群	オキシコドン散群
投与 1 日目	18/88 (20.5)	9/84 (10.7)	2/88 (2.3)	0	3/88 (3.4)	1/84 (1.2)
投与 2 日目	34/87 (39.1)	27/84 (32.1)	1/87 (1.1)	1/84 (1.2)	0	1/84 (1.2)
投与 3 日目	21/86 (24.4)	24/82 (29.3)	1/86 (1.2)	0	1/86 (1.2)	2/82 (2.4)
投与 4 日目	15/84 (17.9)	21/81 (25.9)	0	3/81 (3.7)	1/84 (1.2)	3/81 (3.7)
投与 5 日目	12/83 (14.5)	17/76 (22.4)	1/83 (1.2)	2/76 (2.6)	1/83 (1.2)	0
投与 6 日目	14/81 (17.3)	10/74 (13.5)	0	1/74 (1.4)	0	0
投与期間全体	73/88 (83.0)	65/84 (77.4)	7/88 (8.0)	8/84 (9.5)	6/88 (6.8)	7/84 (8.3)

発現例数/評価例数 (発現割合 (%))

a) 死亡を含む

表 45 投与日ごとの有害事象の発現状況 (B-J303 試験、安全性解析対象集団)

	すべての有害事象		重篤な有害事象 <sup>a)</sup>		投与中止に至った有害事象	
	本薬徐放錠群	オキシコドン徐放錠群	本薬徐放錠群	オキシコドン徐放錠群	本薬徐放錠群	オキシコドン徐放錠群
投与 1 日目	28/88 (31.8)	5/92 (5.4)	3/88 (3.4)	0	5/88 (5.7)	0
投与 2 日目	33/87 (37.9)	35/92 (38.0)	1/87 (1.1)	3/92 (3.3)	3/87 (3.4)	7/92 (7.6)
投与 3 日目	26/82 (31.7)	27/91 (29.7)	0	1/91 (1.1)	1/82 (1.2)	2/91 (2.2)
投与 4 日目	14/79 (17.7)	15/85 (17.6)	1/79 (1.3)	1/85 (1.2)	0	1/85 (1.2)
投与 5 日目	16/77 (20.8)	14/81 (17.3)	2/77 (2.6)	5/81 (6.1)	3/77 (3.9)	4/81 (4.9)
投与 6 日目	11/73 (15.1)	12/76 (15.8)	2/73 (2.7)	3/76 (3.9)	0	1/76 (1.3)
投与 7 日目	4/72 (5.6)	10/75 (13.3)	0	2/75 (2.7)	0	0
投与 8 日目	14/72 (19.4)	21/74 (28.4)	3/72 (4.2)	1/74 (1.4)	0	0
投与期間全体	71/88 (80.7)	77/92 (83.7)	11/88 (12.5)	14/92 (15.2)	10/88 (11.4)	14/92 (15.2)

発現例数/評価例数 (発現割合 (%))

a) 死亡を含む

② 他のオピオイド鎮痛剤から切り替える際の開始用量について

機構は、他のオピオイド鎮痛剤から切り替える際の本剤の開始用量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。

長期投与試験 (A-J302 試験及び B-J304 試験) における本薬即放錠の開始用量 (表 27 及び表 31) は、モルヒネ経口剤からの切替えについては本剤のモルヒネ経口剤に対する効力比を 1:5 とし (7.R.4.1①参照)、モルヒネ経口剤以外のオピオイド鎮痛剤からの切替えについては本剤のモルヒネ経口剤に対する効力比を 1:5 とした上で各薬剤の添付文書<sup>47)</sup>に記載されている情報を参考に設定した。

前治療オピオイド鎮痛剤の種類別の本薬即放錠の有効性について、長期投与試験でのオピオイド切替え例における、前治療オピオイド鎮痛剤の種類別の本薬即放錠への切替え直後の用量変更の有無、レスキュー薬の 1 日投与回数等は表 46 及び表 47 のとおりであり、半数以上の被験者が本薬即放錠投与開始後 7 日目又は疼痛コントロール達成までに用量を変更せず、また前治療オピオイド鎮痛剤の種類による特定の傾向は認められなかった。

表 46 前治療オピオイド鎮痛剤の種類別のベースラインの VAS 値、投与 7 日目における有効率、投与開始後 7 日目までの用量変更及びレスキュー薬の 1 日投与回数 (A-J302 試験、FAS)

		モルヒネ経口剤	オキシコドン経口剤	フェンタニル貼付剤	トラマドール経口剤
評価例数		5	17	2	6
ベースラインの VAS 値	35 mm 未満	3 (60.0)	11 (64.7)	2 (100.0)	3 (50.0)
	35 mm 以上	2 (40.0)	6 (35.5)	0	3 (50.0)
投与 7 日目 <sup>a)</sup> における有効率		3 (60.0)	14 (82.4)	2 (100.0)	5 (83.3)
投与開始後 7 日目までの用量変更	減量	0	0	1 (50.0)	0
	変更なし	4 (80.0)	9 (52.9)	1 (50.0)	5 (83.3)
	増量	1 (20.0)	8 (47.1)	0	1 (16.7)
レスキュー薬の 1 日投与回数 <sup>b)</sup>	投与開始 1 日目	0	0.35 ± 0.79	0	0
	投与開始後 7 日目まで	0.58 ± 0.75	0.56 ± 0.78	0.05 ± 0.07	0.28 ± 0.264

該当例数 (割合 (%))

a) 本薬即放錠投与開始後の最初の評価時点

b) 平均値又は平均値 ± 標準偏差

47) 「オキノーム散 2.5 mg 他」添付文書、「フェントステープ 1 mg 他」添付文書、「デュロテップ MT パッチ 2.1 mg 他」添付文書、「ワンデュロパッチ 0.84 mg 他」添付文書、「トラマール OD 錠 25 mg 他」添付文書、「オキシコンチン錠 5 mg 他」添付文書

表 47 前治療オピオイド鎮痛剤の種類別のベースラインの VAS 値、疼痛コントロール達成までの用量変更及びレスキュー薬の 1 日投与回数 (B-J304 試験、FAS)

		モルヒネ 経口剤	オキシコドン 経口剤	フェンタニル 貼付剤	トラマドール 経口剤
評価例数		5	14	4	9
ベースライン の VAS 値	35 mm 未満	5 (100.0)	12 (85.7)	1 (25.0)	6 (66.7)
	35 mm 以上	0	2 (14.3)	3 (75.0)	3 (33.3)
疼痛コントロール達成 までの用量変更	減量	0	0	0	0
	変更なし	4 (80.0)	13 (92.9)	4 (100.0)	6 (66.7)
	増量	1 (20.0)	1 (7.1)	0	3 (33.3)
レスキュー薬の 1 日投与回数 <sup>a)</sup>	投与開始 1 日目	0.40 ± 0.55	0.07 ± 0.27	0	0.22 ± 0.44
	投与開始後疼痛コン トロール達成まで	0.75 ± 0.35	0.51 ± 0.35	0.33	0.86 ± 0.78

該当例数 (割合 (%))

a) 平均値 ± 標準偏差

長期投与試験のオピオイド切替え例における前治療オピオイド鎮痛剤の種類別の有害事象の発現状況は表 48 及び表 49 のとおりであり、認められた有害事象に前治療オピオイド鎮痛剤の種類による明らかな傾向は認められなかった。

表 48 前治療オピオイド鎮痛剤の種類別の投与開始後 7 日目までの有害事象の発現状況 (A-J302 試験、安全性解析対象集団)

	モルヒネ 経口剤	オキシコドン 経口剤	フェンタニル 貼付剤	トラマドール 経口剤
評価例数	5	17	2	6
すべての有害事象	3 (60.0)	12 (70.6)	2 (100.0)	5 (83.3)
死亡	0	1 (5.9)	0	0
死亡以外の重篤な有害事象	0	2 (11.8)	0	1 (16.7)
投与中止に至った有害事象	2 (40.0)	1 (5.9)	0	0
重度の有害事象	0	2 (11.8)	0	0
オピオイド鎮痛剤に特徴的な有害事象				
傾眠	2 (40.0)	3 (17.6)	0	1 (16.7)
便秘	0	3 (17.6)	1 (50.0)	2 (33.3)
嘔吐	2 (40.0)	1 (5.9)	0	0
悪心	1 (20.0)	4 (23.5)	0	0
浮動性めまい	1 (20.0)	0	0	1 (16.7)

発現例数 (発現割合 (%))

表 49 前治療オピオイド鎮痛剤の種類別の用量調節期における有害事象の発現状況 (B-J304 試験、安全性解析対象集団)

	モルヒネ 経口剤	オキシコドン 経口剤	フェンタニル 貼付剤	トラマドール 経口剤
評価例数	5	14	5	9
すべての有害事象	2 (40.0)	4 (28.6)	1 (20.0)	4 (44.4)
死亡	0	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象	0	1 (7.1)	0	0
投与中止に至った有害事象	1 (20.0)	0	0	1 (11.1)
重度の有害事象	0	0	0	0
オピオイド鎮痛剤に特徴的な有害事象				
傾眠	1 (20.0)	1 (7.1)	1 (20.0)	0
便秘	0	0	0	0
嘔吐	0	1 (7.1)	0	1 (11.1)
悪心	2 (40.0)	0	0	3 (33.3)
浮動性めまい	0	0	0	1 (11.1)

発現例数 (発現割合 (%))

また、オピオイド切替え例における本薬即放錠の開始用量について、A-J302 試験では、4 mg/日 18 例、6 mg/日 6 例、12 mg/日 1 例、18 mg/日 1 例、24 mg/日 3 例及び 36 mg/日 1 例、B-J304 試験では、4 mg/日 14 例、6 mg/日 5 例、12 mg/日 8 例、18 mg/日 0 例、24 mg/日 4 例及び 36 mg/日 1 例



であった。いずれの開始用量についても評価例数が限られるが、開始用量別での切替え後の有効性について、A-J302 試験の投与 7 日目における有効率は 4 mg/日 77.8% (14/18 例)、6 mg/日 83.3% (5/6 例) 及び 12 mg/日以上 83.3% (5/6 例) であり、B-J304 試験においては全例が疼痛コントロールを達成した。また、安全性について、有害事象が認められた被験者は、A-J302 試験では 4 mg/日 13/18 例、6 mg/日 6/6 例及び 12 mg/日以上 3/6 例、B-J304 試験では 4 mg/日 6/14 例、6 mg/日 2/5 例及び 12 mg/日以上 3/14 例であり、開始用量が高い集団で多い傾向は認められなかった。

以上より、他のオピオイド鎮痛剤から切り替える際の本剤の開始用量は、前治療オピオイド鎮痛剤の用量に基づき、本剤のモルヒネ経口剤に対する効力比を 1:5 として換算した用量を目安とすることが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

第Ⅲ相比較試験及び長期投与試験の実施に際して本剤の用量設定の根拠となるモルヒネ経口剤に対する効力比を 1:5 と設定したことについては、海外における使用実績等の経験則に基づいていること、及び A-J201 試験での効力比 1:8 群及び 1:5 群における本剤の有効性及び安全性の検討結果を考慮することなく第Ⅲ相比較試験及び長期投与試験が開始された開発の経緯を踏まえると、臨床薬理学的根拠は乏しい。しかしながら、モルヒネ経口剤に対する効力比を 1:5 として換算した本剤の用量を設定した第Ⅲ相比較試験及び長期投与試験が実施されたこと、並びに当該試験において本剤の有効性が示され、安全性は管理可能であったことを踏まえると、オピオイド鎮痛剤未使用の患者に対する本剤の開始用量を 4 mg/日とすること、及び他のオピオイド鎮痛剤から切り替えるときの本剤の開始用量の目安として、モルヒネ経口剤に対する効力比を 1:5 として換算することは可能と判断した。なお、第Ⅲ相比較試験 (A-J301 試験及び B-J303 試験) において、対照群と比較して本剤群における投与 1 日目の有害事象の発現割合が高い傾向が認められたことについては、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

#### 7.R.4.2 用量調節について

機構は、本剤の用量調節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。

長期投与試験 (A-J302 試験及び B-J304 試験) の計画当時において、モルヒネ経口剤及びオキシコドン経口剤について、がん性疼痛に関する十分な鎮痛効果を得るためには、添付文書に記載されている 1 日量の上限を超える投与量が必要となる状況もある (医療用麻薬適正使用ガイダンス、厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課; 2012) とされていたことを踏まえ、本剤の 1 日量にも上限は規定しないこととした。一方、各段階の用量 (表 27 及び表 32) については、最低用量である第 1 用量は 4 mg/日とした上で (7.R.4.1①参照)、第 2 用量以降は国内診療ガイドライン (がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2010 年版、金原出版; 2010. p128) を参考に原則として前用量と比較して約 30~50%の増量となるよう設定した。その結果、A-J302 試験及び B-J304 試験において、それぞれ 3 例 (36 mg/日 1 例、48 mg/日 1 例、90 mg/日 1 例) 及び 5 例 (36 mg/日 3 例、48 mg/日 1 例、60 mg/日 1 例) で最大用量が 24 mg/日を上回った。このうち、事前に具体的に規定された用量範囲の上限である 48 mg/日 (A-J302 試験及び B-J304 試験のそれぞれ第 7 及び第 8 用量) を上回った被験者における 48 mg/日以降の用量の推移は、A-J302 試験で 90 mg/日まで増量された 1 例では 48 mg/日→60 mg/日→90 mg/日、B-J304 試験で 60 mg/日まで増量された 1 例では

48 mg/日→60 mg/日であった。安全性について、最大用量が 24 mg/日を上回った被験者のうち、死亡が 1 例（A-J302 試験、最大用量 90 mg/日）認められたが、治験薬との因果関係は否定されており、その他に投与中止に至った被験者はなく、特に安全性上の懸念は生じなかった。

以上の臨床試験成績に加えて、本邦においては、類薬であるモルヒネ経口剤及びオキシコドン経口剤の用法・用量がそれぞれ通常 120 mg/日まで及び通常 80 mg/日までとされていることを踏まえ、本剤の用法・用量のうち 1 日量の上限についても、通常、モルヒネ経口剤に対する効力比を 1:5 として換算した 24 mg/日を目安として設定した。

機構は、以下のように考える。

本剤の用量調節に関する申請者の説明については受入れ可能である。ただし、臨床試験において 24 mg/日を超える用量の投与経験は限られていることから、24 mg/日を超える用量に増量する場合には、患者ごとに増量の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。

#### 7.R.4.3 投与回数について

機構は、本薬即放錠及び本薬徐放錠の投与回数の設定根拠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。

本薬即放錠については、海外において使用されている本薬即放性経口剤では 4～6 時間毎に投与するとされていること（Dilaudid oral liquid and Dilaudid tablets. Abbott Laboratories; 2007）及び本薬の効果持続時間が 3～4 時間とされていること（Cancer Pain Relief. 2nd ed. WHO; 1996）を参考に、A-J201 試験及び A-J302 試験では 1 日 6 回投与とし<sup>48)</sup>、公表文献（JPain Symptom Manage 2009; 37: 68-76）を参考に、1 日 6 回投与で深夜の投与が困難な場合には、就寝前に 2 回分を一度に投与することを許容した。A-J301 試験では、上記に加えて、対照薬であるオキシコドン散の投与回数が用法・用量において 1 日 4 回と規定されていることから、本薬即放錠についても 1 日 4 回投与とした。

本薬徐放錠については、用法・用量において 1 日 1 回投与とされている海外の本薬徐放性経口剤の添付文書（Exalgo extended-release tablets. Mallinckrodt, Inc; 2013）のデータと A-J102 試験成績を比較し、投与 24 時間後までの血漿中ヒドロモルフォン濃度が同程度であったことから、B-J303 試験及び B-J304 試験では 1 日 1 回投与と設定した。

機構は、以上の申請者の説明並びに「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」を踏まえて、投与回数を本薬即放錠については 1 日 4～6 回、本薬徐放錠については 1 日 1 回とそれぞれ設定することは可能であると判断した。

#### 7.R.4.4 本薬即放錠をレスキュー薬として投与する場合の 1 回量について

機構は、本薬即放錠をレスキュー薬として投与する場合の 1 回量について説明するよう申請者に求めた。

---

48) A-J302 試験において、A-J301 試験からの継続例及び用量が 4 mg/日の場合は 1 日 4 回

申請者は、以下の理由から、本薬即放錠をレスキュー薬として投与する場合の1回量については、定時投与の本剤の1日量の1/6が基本であると考えたものの、定時投与として本薬即放錠を使用する際の1日量との対応を考慮した1日量の1/6～1/4と設定することが適切と考えることを説明した。

- 国内診療ガイドラインにおいて経口投与によるレスキュー薬の開始時の1回量は定時投与のオピオイド鎮痛剤の1日量の10～20%に相当する量とされていたこと（がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2010年版. 金原出版; 2010. p140）、モルヒネ塩酸塩経口剤及びオキシコドン塩酸塩散の添付文書においてレスキュー薬としての投与量はそれぞれ1日量の1/6及び1/8～1/4とされていること、並びにA-J302試験における本薬即放錠の定時投与の1回量とレスキュー薬としての1回量を整合させること等を考慮して、長期投与試験（A-J302試験及びB-J304試験）では、本薬即放錠をレスキュー薬として投与する場合の1回量は定時投与の本薬即放錠又は本薬徐放錠の1日量の1/6（1日量が4又は8mg/日の場合は1mg）と設定し、その結果、レスキュー薬投与の60分後の疼痛緩和スコアの結果から有効性は示唆され、安全性に特筆すべき問題はなかったこと（7.3.2及び7.3.4参照）。
- 国内外の教科書及び診療ガイドラインに記載されているレスキュー薬の1回量には、定時投与のオピオイド鎮痛剤の1日量の1/20～1/4相当と幅があるが、1/6とするものが多く<sup>49)</sup>、その理由として、がん性疼痛に対するオピオイド鎮痛剤として広く使用されてきたモルヒネ経口即放性製剤は1日6回投与であり、医療現場では、レスキュー薬として定時投与における1回量（定時投与の1日量の1/6）を投与されてきたことが挙げられると考える（トワイクロス先生のがん患者の症状マネジメント. 医学書院; 2013. p31、よくわかるWHO方式がん疼痛治療法. 金原出版; 2016. p42）こと。また、1日4回投与であるトラマドール塩酸塩カプセル剤及びオキシコドン塩酸塩散では、レスキュー薬として投与する場合の1回量は定時投与の1日量の1/8～1/4とされていることから（「トラマールカプセル 25 mg 他」添付文書、「オキノーム散 5 mg 他」添付文書）、本邦における既承認のオピオイド鎮痛剤の即放性製剤のレスキュー薬としての1回量の多くは、定時投与として投与する場合の1回量を目安として設定されていると考えること。

機構は、以上の申請者の説明は受入れ可能と考える。

#### 7.R.5 製造販売後の検討事項について

機構は、提示された臨床試験成績等を踏まえると、本剤の製造販売後調査において、以下の点について検討する必要があると考える。

- 肝機能障害及び腎機能障害を有する患者における安全性等
- 乱用・依存性のリスク

49) 癌性疼痛. 克誠堂出版; 2010. p102、ここが知りたかった緩和ケア増補版. 南江堂; 2016. p43、さらに上級なスキルを目指すがん疼痛緩和. 日本放射線技師会出版会; 2007. p51、Q&Aでわかるがん疼痛緩和ケア. じほう; 2014. p124、よくわかるWHO方式がん疼痛治療法. 金原出版; 2016. p42、がん性疼痛ケア完全ガイド. 照林社; 2010. p153、トワイクロス先生のがん患者の症状マネジメント. 医学書院; 2013. p31、21世紀のオピオイド治療. メディカル・サイエンス・インターナショナル; 2014. p143、Oxford Textbook of Palliative Medicine. 4th ed. Oxford; 2011. p684、がん性疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014年版. 金原出版; 2014. p173、医療用麻薬適正使用ガイダンス. 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課; 2012、Ann Oncol 2012; 23: vii 139-54、NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Adult Cancer Pain Version 2. National Comprehensive Cancer Network; 2015

- 他のオピオイド鎮痛剤から本薬徐放錠へ切り替えたときの安全性等
- 背景因子が有効性に及ぼす影響

申請者は、製造販売後調査として、本剤を使用するがん性疼痛患者を対象に、観察期間を 12 週間、目標症例数を 1000 例とする使用成績調査を実施予定であることを説明している。

機構は、これらの対応の適切性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したいと考える。

## 8. 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

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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、A-J301 試験 (CTD5.3.5.1-2)、B-J303 試験 (CTD5.3.5.1-3) 及び B-J304 試験 (CTD5.3.5.2-2) を実施した 1 医療機関の資料保管委託先倉庫の火災により、原資料 (同意文書等) の焼失が認められた。このため、提出された承認申請資料から当該機関の被験者データ (12 例) を除外する等の措置を講じた上で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。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD5.3.5.1-1、CTD5.3.5.1-2、CTD5.3.5.1-3、CTD5.3.5.2-1、CTD5.3.5.2-2) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、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。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者において以下の事項が認められたため、申請者及び治験依頼者に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

#### 治験依頼者

- 重篤で予測できない副作用等の情報のうち一部が、治験責任医師及び実施医療機関の長に適切に通知されていない

## 9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

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関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、がん性疼痛の治療における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。なお、用法・用量等については、専門協議においてさらに検討する必要があると考える。

専門協議での議論を踏まえて、特に問題がないと判断できる場合には、本薬即放錠及び本薬徐放錠を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

平成 29 年 2 月 14 日

### 申請品目

- [販 売 名] ①ナルラピド錠 1 mg、同錠 2 mg、同錠 4 mg  
②ナルサス錠 2 mg、同錠 6 mg、同錠 12 mg、同錠 24 mg
- [一 般 名] ヒドロモルフォン塩酸塩
- [申 請 者] 第一三共プロファーマ株式会社
- [申請年月日] 平成 28 年 3 月 31 日

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の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 日付け 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専門委員から支持された。  
機構は、以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

#### 1.1 医薬品リスク管理計画 (案) について

機構は、審査報告 (1) に記載した「7.R.5 製造販売後の検討事項について」に関す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、以下について検討することが可能となるよう、使用成績調査の計画を見直すよう申請者に求めた。

- 肝機能障害及び腎機能障害を有する患者における安全性等
- 乱用・依存性のリスク
- 他のオピオイド鎮痛剤から本薬徐放錠へ切り替えたときの安全性等
- 本薬即放錠をレスキュー薬として投与したときの安全性等

申請者は、以下のように説明した。

いずれの項目についても確実な情報収集が可能となるよう対応する。臨床試験における本剤群の安全性解析対象集団は、がん性疼痛患者を対象とした本薬即放錠の臨床試験 (A-J201 試験、A-J301 試験及び A-J302 試験) では合計 207 例、本薬徐放錠の臨床試験 (B-J303 試験及び B-J304 試験) では合計 139 例であり、これらの臨床試験で検討することが可能であったのは、0.5% (1/207 例) 以上の頻度で発現する有害事象についてであった。使用成績調査においては、より低頻度で発現する未知の事象を含む、使用実態下での本剤の安全性を検討するために、0.3%以上の頻度で発現する事象を検出することを目安として、目標症例数を 1000 例と設定しており、各項目の検討対象となる患者の登録予定については以下のように考える。なお、乱用・依存性のリスクについては、評価項目として薬物依存評価を設定した上で情報収集し、依存性が認められた患者に対しては、乱用の有無を含めた詳細な調査を実施する予定である。

- 肝機能障害を有する患者及び腎機能障害を有する患者の割合は、類薬であるオキシコドン徐放錠の製造販売後調査における割合がそれぞれ 17.2 及び 12.1%であったことから、本調査に

おいてはそれぞれ約 15%となると見込んでいる。

- 他のオピオイド鎮痛剤から本薬徐放錠へ切り替える患者及び本薬即放錠をレスキュー薬として使用する患者の割合は、参考となる情報を有していないため現時点で推定することは困難である。

機構は、上記に係る議論を踏まえ、使用成績調査の観察期間及び予定症例数をそれぞれ 12 週間及び 1000 例と設定するとの申請者の説明は受入れ可能と判断した。ただし、他のオピオイド鎮痛剤から本薬徐放錠へ切り替えたときの安全性等、及び本薬即放錠をレスキュー薬として投与したときの安全性等について、これらの検討対象となる患者の症例数が著しく少数に限られる場合には症例数を見直す等の対策を講じる必要があると考えることから、機構は、当該対策を講じることが可能となるよう使用成績調査の計画を見直すよう申請者に指示し、申請者はこれに対応する旨を回答した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、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 50 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 51 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 50 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
<ul style="list-style-type: none"> <li>依存性</li> <li>呼吸抑制</li> <li>意識障害</li> <li>イレウス（麻痺性イレウスを含む）</li> <li>悪心、嘔吐</li> </ul>	設定なし	設定なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>使用実態下における有効性</li> </ul>		

表 51 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の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査</li> <li>使用成績調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査による情報提供</li> </ul>

表 52 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	本剤の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	1000 例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>患者背景（性別、年齢、身長、体重、入院/外来、癌腫、合併症、前治療オピオイド鎮痛剤（切替えの場合のみ）等）</li> <li>本剤の投与状況（1 日用量、投与回数、投与目的（本薬即放錠についてはレスキュー薬としての投与の有無を含む）等）</li> <li>併用薬</li> <li>薬物依存評価</li> <li>臨床検査（AST、ALT、血清クレアチニン等）</li> <li>有害事象の発現状況</li> <li>有効性</li> </ul>

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された以下の効能又は効果並びに用法及び用量のとおり、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、原体は毒薬、製剤は劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能又は効果]

中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛

[用法及び用量]

- ①通常、成人にはヒドロモルフォンとして1日4～24mgを4～6回に分割経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。
- ②通常、成人にはヒドロモルフォンとして4～24mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上