

# 日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業 事後評価報告書

公開

## I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 乱用防止に資する医薬品の開発のための製剤学的アプローチに関する研究  
(英語) A pharmaceutical approach to evaluate the abuse deterrent properties  
of opioid drug products

研究開発実施期間: 令和1年7月1日～令和4年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 山田 清文  
(英語) Kiyofumi Yamada

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:  
(日本語) 国立大学法人東海国立大学機構 名古屋大学医学部附属病院薬剤部 教授  
(英語) Tokai National Higher Education and Research System Nagoya University  
Department of Neuropsychopharmacology and Hospital Pharmacy Professor

## II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

和文:

本研究では、1)日本における医療用麻薬の乱用の状況に関する情報収集・解析、2)欧米における医療用麻薬の乱用の状況と対策に関する情報収集・解析、3)乱用防止製剤の効果に関する製剤学的検証、4)乱用防止製剤の効果に関する薬理学的検証、5)ガイドラインとQ&Aの原案作成に向けた製薬企業、行政等の関係者の動向調査を行い、これらの成果を統合して、6)乱用防止製剤ガイダンスの原案とそのQ&Aを纏めることを目的とする。

1)日本における医療用麻薬の乱用の状況に関する情報収集・解析について、初年度および第2年度は、精神科医療現場におけるオピオイド乱用実態を調査するために「2018年・2020年 全国の精神科医療施設における薬物関連精神疾患の実態調査(以下、精神科病院調査)」のデータベースを再解析し、オピオイド乱用患者の臨床的特徴を明らかにした。その結果、いずれの精神科病院調査においても、オピオイド関連精神疾患症例は少数にとどまり、オピオイド乱用は精神科医療においては問題化しているとはいえなかった。最終年度は、緩和医療および慢性疼痛医療の現場における医療用麻薬の不適切使用の実態を把握するために、日本緩和医療学会認定研修施設もしくはペインクリニック学会指定研修施設に該当する国内718施設を調査対象施設として、アンケート調査を実施した(回収率26.2%)。その結果、医療用麻薬不適切使用に関しては、「使用(貼付)回数を多くする・間隔

を短くする」「1回の使用（貼付）量を多くする」という単純な方法が大半を占めていた。しかし、非常に少数ながらも、「口の中で噛んで砕く」「錠剤を潰す」「炙って鼻から吸う」といった、製品の形態に人為的な変更を加えて使用する症例は存在した。以上より、わが国では、厳密な処方・流通の管理体制が功を奏し、医療用麻薬をはじめとするオピオイド鎮痛薬の乱用は問題とはなっていなかった。しかし、ごく少数ながら、錠剤の人為的な破壊による不適切使用症例の報告がみられたことから、医療用麻薬に対する製剤学的な工夫には一定の意義があると考えられた。

2) 欧米における医療用麻薬の乱用の状況と対策に関する情報収集・解析について、乱用抵抗性製剤の開発が進む米国における認可基準を調査した。まず、認可は乱用ルートごと、すなわち経口ルート、経鼻ルート、静脈注射ルートの三つで個別に審査され、認可を受けることがわかった。次にそれぞれのルートごとの認可基準を調査した。調査時点では、米国で7種類に分類される乱用抵抗性製剤の特性のうち、「① 粉碎、切断、溶解及びシリンジ吸引を物理化学的な手法で困難にした製剤」および「② ナロキソンなどオピオイド拮抗作用を示す化合物を含有し、投与ルートの変更や粉碎等の改変をした場合にのみこれらが溶出し、オピオイドに拮抗する加工が施された製剤」の2種類のみが認可されていたため、この2種類について調査した。①の経口ルートは *in vitro* 試験において粉碎等が困難であること、および臨床薬理試験で対照製剤（同一のオピオイドを含み乱用抵抗性を持たない製剤）に比べ嗜好性が低下することを示すことにより認可されることがわかった。経鼻ルートも同様に *in vitro* 試験で吸引が可能な粒子サイズまで粉碎することが難しいこと、および臨床薬理試験で対照製剤に比べ嗜好性が低下することを示すことが認可要件であることがわかった。最後に静脈注射ルートは *in vitro* 試験でシリンジ吸引が困難であることを示すことが要件で、臨床薬理試験は必須ではないことがわかった。次に、②の特性を持つ乱用抵抗性製剤の認可基準を調べた。まず経口ルートおよび経鼻ルートは①の製剤と同じ基準であった。一方、静脈注射ルートは *in vitro* 試験、臨床薬理試験で共に乱用抵抗性を示していても認可されている製剤と認可されていない製剤が存在し、本調査では認可基準を推定することができなかった。最終年度は上記の調査結果を踏まえ日本の薬物乱用の実情を踏まえた基準案を考案した。

3) 乱用抵抗性製剤の効果に関する製剤学的検証の実施に向けて、海外での乱用抵抗性製剤の販売状況につき調査を行い、試験対象とする乱用抵抗性製剤（Xtampza）を決定し、海外からの調達を行った。また、検証のためのオピオイド（オキシコドン）の定量的測定法の開発を行い、これに成功した。さらに、FDA ガイダンスに準じる形で作成した実験計画書に基づき、各種の製剤学的検討（破砕性試験、通針性試験、抽出性試験、溶出試験）を行い、乱用抵抗性を持たない対照製剤との比較において、乱用抵抗性製剤がそれぞれの試験で製剤学的優位性を有することを確認した。なお、通針性試験に関しては Xtampza とは異なる特性を持つ乱用抵抗性製剤の評価を考慮した検討を行い、通針性の低下により乱用抵抗性を獲得する製剤に関する検証に必要な基準を見出した。以上の結果を踏まえ、主に *in vitro* 試験におけるガイドラインおよび Q&A の作成を行った。

4) 乱用防止製剤の効果に関する薬理学的検証について、乱用抵抗性製剤として求められる特性のうちオピオイド受容体拮抗薬を配合した製剤について情報収集し、これらの乱用抵抗性製剤の依存性に対する効果を薬理学的実験により検証した。初年度は、乱用抵抗性製剤として求められる特性のうちオピオイド受容体拮抗薬を配合した製剤について情報収集を行った。FDA が承認しているオピオイド受容体拮抗薬を配合した製剤は、EMBEDA®、TARGINIQ® ER および TROXYCA® ER の3製品であった。各製剤に含まれるオピオイド受容体拮抗薬の含有量は明記されていたが、その設定根拠に関する情報は示されていなかった。第2年度では、マウスを用いて麻薬性鎮痛薬（モルヒネ、オキシコドンおよびフェンタニル）の条件付け場所嗜好性試験を実施し、麻薬性鎮痛薬の用量に依存して場所嗜好性が有意に延長することを確認した。モルヒネ（30  $\mu\text{mol/kg}$ , i. p.）、オキシコドン（3  $\mu\text{mol/kg}$ , i. p.）またはフェンタニル（0.4  $\mu\text{mol/kg}$ , i. p.）により惹起される場所嗜好性は、ナロキソンを3  $\mu\text{mol/kg}$ 、3  $\mu\text{mol/kg}$  または4  $\mu\text{mol/kg}$  の用量をそれぞれの麻薬性鎮痛薬に混合して投与することにより有意に抑制された。第3年度では、研究協力者である山口重樹先生（独協医科大学）からの要望を受け、ブプレノルフィンの薬理学的検証を実施した。ブプレノルフィンの用量に依存して場所嗜好性が有意に延長することを確認し

た。ブプレノルフィンにより惹起される場所嗜好性 ( $0.5 \mu\text{mol/kg}$ ) は、モル濃度比で 10 倍量のナロキソン ( $5 \mu\text{mol/kg}$ ) を混合投与することで有意に抑制された。以上の結果を基に、麻薬性鎮痛薬の脳内動態および  $\mu$  受容体親和性を指標として理論計算から麻薬性鎮痛薬やナロキシンの用量を算出し、実際にマウスで条件付け場所嗜好性が観察された用量と比較した結果、両者の数値はほぼ一致していた。したがって、本研究により麻薬性鎮痛薬の脳内動態および  $\mu$  受容体親和性からナロキシンの初期投与量を設定できる可能性を示した。

精神依存関連行動として、これまでに強化（報酬）効果、薬物弁別刺激効果あるいは自発運動促進効果がその指標として用いられており、モルヒネ、オキシコドンならびにフェンタニルは、マウスにおいて何も用量依存的な自発運動促進効果を示した。これらの効果は、ナロキソンをそれぞれ 0.01 倍、0.1 倍、1 倍または 10 倍量を混合投与することでほぼ用量依存的に拮抗され、モルヒネおよびオキシコドンの自発運動促進効果は、同量のナロキソンにより、一方、フェンタニルによって誘発される自発運動促進効果は 10 倍量のナロキソンによって完全に抑制された。さらに、医療用麻薬による薬物弁別刺激効果について検証したところ、モルヒネ、オキシコドンならびにフェンタニルは、すべて類似の感覚を有するのでは無く、モルヒネおよびオキシコドンは、ヒドロモルフォンと類似の弁別刺激効果を有し、フェンタニルとは異なった弁別刺激効果を示すことが明らかとなった。また、これらの弁別刺激効果に対するナロキシンの混合投与において、自発運動の際の比率と同じくモルヒネおよびオキシコドンの弁別刺激効果は、同量のナロキソンにより、フェンタニルの弁別刺激効果は、10 倍量のナロキソンによって完全に抑制された。以上の結果より、各医療用麻薬による精神依存関連行動は、一定比率のナロキソンにより抑制されることから、乱用抵抗性製剤としての医療用麻薬とナロキシンの合剤は、薬理学的に有用であると思われる。

5) ガイドラインと Q&A の原案作成に向けた製薬企業、行政等の関係者の動向調査について、厚生労働省は、平成 30 年 8 月に「第五次薬物乱用防止五か年戦略」策定し、政府一丸となった総合的な薬物乱用防止対策を実施している。戦略策定に向けて 1. 国際化を見据えた水際を中心とした薬物対策の強化、2. 未規制物質・使用形態の変化した薬物への対応の強化、3. 関係機関との連携を通じた乱用防止対策の強化の視点を持ちつつ、政府を挙げた総合的な対策をより一層講ずることにより、薬物乱用の根絶を図ることとしている。我が国における麻薬・覚醒剤事犯の概要に目を向けると、平成 29 年における覚醒剤事犯での検挙人員は 10,284 人となり、第三次覚醒剤乱用期のピーク時であった平成 9 年の 19,937 人に比べ約半数近くまで減少し、着実な成果を挙げているところである。また、平成 29 年には医療麻薬が 13.3 kg 押収されており、その内訳は、コカインが 11.6 kg と最も多いものの、モルヒネ (0.2 g) や合成麻薬（主にフェンタニル）(98.4 g) もわずかに含まれることが明らかとなった。大麻事犯の検挙人員は、それまでの最高を記録した平成 21 年の 3,087 人以降、減少傾向にあったが、危険ドラッグの減少に伴い、平成 26 年に増加に転じてからは 7 年連続で増加して令和 2 年に過去最多を更新し、「大麻乱用期」とも言える状況となった。大麻事犯の検挙人員の 6 割以上が 30 歳未満であり、特に 20 歳未満の検挙人員は平成 25 年の 11.0 倍と顕著な増加が見られるなど、若年層における乱用拡大が顕著であった。

次に、厚生労働省第五次薬物乱用防止五か年戦略とアメリカ連邦教育省による薬物教育プログラムの調査比較を行なったところ、日本における学校教育の現場では 欧米などのようにカリキュラムとして学校教育の中での確立した位置づけはなく、また、講演などの座学が中心であり、海外で行われているアクティブラーニングのようなプログラムは提供されていないことが明らかとなった。このような状況を鑑みて、我が国においても、本研究による製剤的な対応と共に、側面的に文部科学省が推進しているアクティブラーニングなどの教育手法を取り入れ、より低年齢からの早期の段階で薬物乱用についての教育を行うことで違法薬物に対して危険意識を芽生えさせることが重要であると考えた。

6) 以上の調査研究の結果を踏まえ、関連する製薬企業および行政とも意見交換をして、乱用抵抗性を証明するための基礎及び臨床試験の適応範囲と実施要項（乱用抵抗性製剤開発ガイドライン案）並びに同・Q&A 案を作成した。

英文：

## Abstract in English

In this study, we have conducted the following surveys and experimental studies in order to prepare the draft of the guidance for general principles for evaluating and validating the abuse deterrence of medical opioid products in Japan: 1) information collection and analysis on the status of medical drug abuse in Japan, 2) information collection and analysis on the status and countermeasures of medical drug abuse in Europe and the United States, 3) Pharmaceutical assessment and verification of abuse deterrence of medical opioid products, 4) Pharmacological assessment and verification of abuse deterrence of medical opioid products, 5) Trend search as to the manufactural considerations of abuse deterrent formulations (ADFs) in pharmaceutical companies as well as the view points of the regulatory science toward the drafting guidelines and Q & A.

First, we reanalyzed the database of the "Survey of Drug-Related Psychiatric Disorders in Psychiatric Facilities in Japan." in FY 2019 and FY 2020. In FY2021, we conducted a questionnaire survey targeting training facilities accredited by the Japanese Society of Palliative Medicine and training facilities designated by the Pain Clinic Association in Japan. These surveys confirmed that the abuse of opioid analgesics is not a major problem in psychiatric, palliative, or chronic pain medicine in Japan. However, there were a few reports of cases with inappropriate use of opioid analgesics due to artificial destruction of tablets, which suggests that abuse deterrent formulations (ADFs) of medical opioid products have a certain significance.

A survey of the review system was conducted for ADFs in the United States. Approval of ADF labeling were obtained depending on the routes of abuse that the abuse-deterrent technologies target: oral route, intranasal route, and intravenous route. Currently, ADFs are categorized into 7 groups according to their abuse-deterrent technologies; however, only two categories, that is physical/chemical barriers and agonist/antagonist combinations, exist in the marketplaces. We investigated the approval criteria of each route in these two ADFs. Oral and intranasal routes are approved for ADF labeling if in vitro and clinical abuse potential studies demonstrate the abuse deterrent effect by these routes. For intravenous route in physical/chemical barriers, ADF labeling is obtained by demonstrating the abuse deterrent effect in an in vitro assay. There were three drugs that utilize this abuse deterrent technology. They all exhibited their abuse-deterrent properties by in vitro and clinical abuse potential studies, however only one formulation obtained ADF labeling for intravenous route. We could not elucidate the criteria for intravenous route in this formulation.

In order to conduct the pharmaceutical assessment and validation for abuse-deterrent properties of medical opioid products, we conducted a survey on the sales of ADFs overseas. As results, we selected and introduced Xtampza TM as a model drug. After the development of analytical method for oxycodone by LC-MS/MS, we conducted several experiments (crushability, needle penetration, extractability, and dissolution tests) in accordance with FDA guidance. Results revealed that the ADFs had the apparent advantages in each study when compared to the non-ADF. Additional experiments also indicated the appropriate criteria for ADFs that aim to decrease the needle penetrability. Based on these results, the guidelines and Q&A for ADFs related to the

laboratory-based in vitro manipulation and extraction studies were developed.

In the pharmacological assessment and verification of the effect of the abuse-deterrent opioids, we summarized the information about combination formulations containing opioid receptor antagonists and opioids (morphine, oxycodone, fentanyl, or buprenorphine) among the properties required as abuse-deterrent opioids. We also verified the effects of these abuse-deterrent opioids on their dependence by pharmacological experiments. We simulated doses of naloxone and opioids based on the parameters including pharmacokinetics and affinities for  $\mu$  opioid receptors. In addition, pharmacological effects of naloxone on the  $\mu$  opioid-induced abuse-related behaviors, such as discriminative stimulus effects and hyperlocomotion, were evaluated in rodents. Morphine, oxycodone and fentanyl produced dose-dependent increase in locomotor activity, and discriminative stimulus effects in rodents. These effects were dose-dependently antagonized by naloxone. Regarding to the amount of naloxone to suppress opioids-induced hyperlocomotion, the same doses were required to antagonize those induced by morphine and oxycodone, whereas 10-fold dose was required for those induced by fentanyl. Thus, naloxone at a certain ratio would suppress opioid dependence-related behaviors.

In accordance with the Fifth Five-Year Drug Abuse Prevention Strategy established in August 2018 by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, related government organizations have been closely cooperated for promoting measures to prevent drug abuse. Focusing on narcotics and stimulant drugs, people arrested for stimulant drug-related offenses in 2017 declined to approximately half of peak, recorded in 1997. On the other hand, people arrested for cannabis-related offenses has been continuously increasing since 2014. In 2020, over 60% of people arrested for cannabis-related offenses was under thirty, representing spread of abuse among young people. In the light of these situation, raising awareness among young people by early-stage education for drug abuse prevention, in addition to pharmaceutical approaches, has been considered important to prevent people from abusing drugs.

Lastly, taking our research results described above into the consideration, we have prepared the draft of the guidance for general principles for evaluating and validating the abuse deterrence of opioid drug products in Japan and its Q&A.