

衛 研 発 第 2 1 9 6 号
平 成 1 5 年 2 月 1 2 日

厚生労働省医薬局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果
を下記のとおり報告する。

記

[販 売 名]	オキシコンチン錠 5mg、同 10mg、同 20mg、及び同 40mg
[一般名]	塩酸オキシコドン
[申請者名]	塩野義製薬株式会社
[申請年月日]	平成 13 年 9 月 28 日
[剤型・含量]	1 錠中塩酸オキシコドン無水物として 5mg、10mg、20mg または 40mg を含有する。
[申請区分]	医療用医薬品（3）新投与経路医薬品
[審査担当部]	審査第二部

審査結果

平成 15 年 2 月 12 日

[販 売 名] オキシコンチン錠 5mg、同 10mg、同 20mg、及び同 40mg
[一般名] 塩酸オキシコドン
[申請者名] 塩野義製薬株式会社
[申請年月日] 平成 13 年 9 月 28 日
[審査結果]

提出された資料から中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛に対する本剤の有効性及び安全性が示されたと判断する。

有効性については、硫酸モルヒネ徐放錠を対照とした試験等から示されたと判断する。安全性については、本剤が麻薬であるという事も踏まえ、使用に関する注意喚起を徹底する必要があり、高用量や長期使用時の安全性について市販後調査が必要である。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目については、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。本件については、医薬品第一部会において審議されることが妥当と判断した。

[効能・効果] 中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛
[用法・用量] 通常、成人には塩酸オキシコドン無水物として 1 日 10～80mg を 2 回に分割経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。

審査報告（１）

平成 14 年 10 月 16 日作成

１．品目の概要

[販売名]	オキシコンチン錠 5mg、同 10mg、同 20mg、及び同 40mg
[一般名]	塩酸オキシコドン
[申請者名]	塩野義製薬株式会社
[申請年月日]	平成 13 年 9 月 28 日
[剤型・含量]	1 錠中塩酸オキシコドン無水物として 5mg、10mg、20mg または 40mg を含有する。
[申請時効能・効果]	中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛
[申請時用法・用量]	通常、成人には塩酸オキシコドン無水物として 1 日 10～80mg を 2 回に分割経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。 オピオイド非使用例には、疼痛の程度に応じて塩酸オキシコドン無水物として 5～10mg を初回投与量とすることが望ましい。 モルヒネ経口投与例には、モルヒネ製剤 1 日投与量の 3 分の 2 量を 2 分割した量を目安として初回投与量を設定することが望ましい。

２．提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター（以下、審査センター）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は下記のようなものであった。

イ．起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

塩酸オキシコドンは 1916 年にテバインを原料に合成され、その後欧米で広く使用され、本邦では、1955 年の第 2 改正国民医薬品集から収載され、現在、第 14 改正日本薬局方（日局 14）では、原薬として「塩酸オキシコドン」が、製剤として「複方オキシコドン注射液」及び「複方オキシコドン・アトロピン注射液」が収載されている。

申請者は、Purdue 社（米国）が開発した徐放化技術により製剤化された CR オキシコドン錠の製剤設計を用いて、日局「塩酸オキシコドン」の経口徐放性製剤（本剤：オキシコンチン錠）を開発し、国内での臨床試験を実施した上で、今般、「中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛」を効能・効果とする製造承認申請を行った。

2002 年 9 月現在、CR オキシコドン錠は、米国、カナダ、オーストラリア、フランス、オランダ等 48 ヶ国で承認されている。

ロ．物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

原薬である「塩酸オキシコドン」(塩酸オキシコドン 3 水和物)は日局 14 に収載されており、物理化学的性質並びに規格及び試験方法についての資料は省略されている。

製剤の規格として、性状、確認試験、含量均一性試験、溶出試験及び定量法が設定されている。確認試験は薄層クロマトグラフ法が設定され、定量法は含量均一性試験で求めた個々の含量を平均する方法を用いている。

審査センターは、類縁物質を規格に設定しない理由について説明を求めると共に、安定性試験の結果も含めて規格に設定する必要があるか申請者に説明を求めた。

申請者は、類縁物質はガイドラインの閾値以下であるが安定性試験において類縁物質の量が増加していることをふまえ、個々の類縁物質及び類縁物質の総量を規格として設定する旨を回答した。

審査センターは以上について了承した。

ハ．安定性に関する資料

安定性については、製剤をポリエチレン瓶包装又は PTP 包装した検体につき、長期保存試験及び加速試験又は中間的な条件での加速試験を行っている。その結果、加速試験、特に有効成分含量が小さい製剤において、類縁物質の増加が認められた。申請者は、中間的な条件の加速試験を実施し、全ての項目で著しい変化は認められなかったと説明した。また苛酷試験において高温では溶出速度の顕著な増加が観察され、分解物の増加等も認められた。照射下では 40 mg 錠のみで色調の変化が認められたが、それ以外は安定であった。

審査センターは、長期保存試験において、一定期間保存条件 (25 °C, 60 %RH) で保存したサンプルのうち、一部のサンプルについてはすぐに試験を実施せず 15 °C 以下で保管した後に測定していることについて、試験結果の正当性が担保できるのか申請者に説明を求めた。

申請者は、製剤は海外での情報から安定であることが明らかとなっており、冷所保存した検体であれば試験結果が変化しないと判断したこと、さらにラボスケールでのロットで追加試験を行い、冷所保存後の試験結果が安定性を評価できる結果であることを確認したこと等により、当該試験結果に問題はないと考える旨を回答した。

審査センターは以上について了承した。

ニ．毒性に関する資料

単回経口投与毒性試験はラット及びイヌを用いて実施された。ラットでは、投与後、用量依存的に活動性低下、カタレプシー、チアノーゼ、呼吸抑制及び間代性痙攣が認められ、最小致死量は雄 80 mg/kg、雌 50 mg/kg であり、死因は呼吸抑制によるものと判断された。イヌでは、呼吸抑制、嘔吐、後肢麻痺、ふらつき歩行、腹臥位、横臥位、起立不能等の中

毒症状が認められたが、300 mg/kg までの投与で死亡例は認められなかった。

反復投与毒性試験はラット及びイヌにおいて、2 週間及び 1 ヶ月間反復経口投与試験として実施された。ラットでは、2 週間投与試験において 100 mg/kg/日投与群以上で呼吸抑制による死亡が認められ、1 ヶ月間投与試験では、最高投与量群（27.8 mg/kg/日投与群）で、苦悶、前肢の指で部分的欠落や痂皮等が、11.1 mg/kg/日投与群以上で摂餌量の減少、活動性低下、眼脂、四肢・眼球の蒼白、前肢の自咬、鼻周囲の汚染、前肢の指で創傷や限局性腫脹等が、及び 11.1 mg/kg/日投与群以上の雄で尿 pH の上昇及び肝臓重量の低下が認められ、無毒性量は 4.4 mg/kg/日と判断された。イヌでは、2 週間投与試験において、最高投与量群（500 mg/kg/日投与群）で、脱力、ふらつき、活動性低下、呼吸抑制、起立不能、散瞳、時に痙攣が認められ、全例（雌雄各 2 例）が投与 3 日目までに死亡した。100 mg/kg/日投与群でも 500 mg/kg/日投与群と同程度の中毒症状が認められた。20 mg/kg/日投与群では投与 3 日目まで後肢脱力や活動性低下が認められ、20 及び 100 mg/kg/日投与群で、散瞳、摂餌不良及び体重減少が認められた。1 ヶ月投与試験では、22.2 mg/kg/日投与群で投与 4 日目に雄 1 例（雌雄各 7 例中）が呼吸抑制を示し死亡した。同群の他の動物も食欲がなく、重篤な毒性症状を示したため 5 日目から 9 日目まで投薬が中止され、10 日目から投与量が 8.89 mg/kg/日に減じられた。同群では、血清 AST(GOT)及び ALT(GPT)の一過性の上昇、雄で歯肉の増殖、ハンドリング時の硬直、雌で血清塩化物の高値が認められた。4.44 mg/kg/日投与群以上では投与忌避、活動性低下、流涎、横臥位、歩行失調、微小循環不良が、雄の 1.11 mg/kg/日投与群を除く全投与群で体重及び摂餌量の減少が認められた。以上の試験結果より無毒性量は、雄で 1.11 mg/kg/日、雌で 1.11 mg/kg/日未満と判断された。

遺伝毒性試験は、細菌を用いる復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験、ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験及び *in vivo* マウス小核試験が実施された。マウスリンフォーマ TK 試験では、代謝活性化系非存在下において塩酸オキシコドン 400 µg/mL 以上、代謝活性化系存在下において塩酸オキシコドン 50 µg/mL 以上で陽性、ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験では、代謝活性化系存在下において塩酸オキシコドン 3740 µg/mL 以上の用量で陽性と判断された。*In vivo* マウス小核試験では、いずれの用量でも陰性と判断された。*In vitro* における遺伝毒性は他のオピオイド系鎮痛剤でも認められていること（Shafer DA et al, *Environ Mol Mutagen*, 23: 37-44, 1994、参考資料二-4：final report:

また、マウスリンフォーマ TK 試験における無影響量（25 µg/mL：オキシコドン換算 22.4 µg/mL）は、本薬の予定通常最高臨床用量（40 mg/回）をヒトに投与した場合の血漿中オキシコドンの Cmax（46.6 ng/mL：20 mg 投与時の値から比例換算）（添付資料ト-1）よりも約 480 倍高いものであることから、本剤がヒトで遺伝毒性を発現する可能性は低いと考えられた。

生殖発生毒性試験は、ラット及びウサギを用いて、胚・胎児発生に関する試験が実施された。ラットにおいては、4.0 mg/kg/日投与群以上の母動物において前肢の自咬、前肢等の痂皮・創傷・脱毛及び流涎、体重増加抑制及び、摂餌量の減少が、8.0 mg/kg/日投与群において眼球突出、眼球蒼白、流涎、及び活動性低下が認められ、無毒性量は母動物の一般毒性に関して 2.0 mg/kg/日と判断された。ウサギにおいては、25 mg/kg/日投与群以上の母動物

において活動性低下、排糞量の減少、摂餌量減少及び体重増加抑制が認められ、無毒性量は母動物の一般毒性に関して 5 mg/kg/日と判断された。ラット、ウサギ共に着床数並びに胎児の生存性及び発育に対する影響、催奇形性は認められず、無毒性量は母動物の生殖毒性及び胎児の発生毒性に関し、ラットで 8.0 mg/kg/日、ウサギで 125 mg/kg/日と判断された。

依存性試験は、塩酸オキシコドンに塩酸モルヒネと同様に身体及び精神依存能を有することが知られていることから、両オピオイドの依存性について質的及び量的な差違を明らかにするために、ラットにおける身体依存性試験、及び精神依存性試験が実施された。ラットにおいて、塩酸オキシコドン及び塩酸モルヒネは、同程度の鎮痛作用を示す用量で、質的にほぼ同様の身体依存能、及び精神依存能を有することが示唆された。

審査センターは、反復投与試験を 1 ヶ月までしか実施していないことから、ヒトにおける長期投与時の毒性についての考え方を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、追加実施しているラット及びイヌを用いた 3 ヶ月反復経口投与毒性試験の成績を提出（添付資料二-13～二-16）して以下のように説明した。

ラットでは、ほぼ全投与群で前肢の自咬、ケージ・トレイを噛む行為、活動性亢進が認められ、11.1 mg/kg/日投与群以上で活動性の低下、鼻周囲の汚染、前肢指の限局性腫脹・痂皮・欠落が認められた。これらは 1 ヶ月反復投与毒性試験でも認められたが、前肢の自咬、ケージ・トレイを噛む行為及び活動性亢進が、低頻度ではあるが 1.8 mg/kg/日投与群で投与期間後半から発現するようになった。投与後半にこれらの変化が確認されたことについて、申請者は、オピオイドの反復投与による薬剤耐性と感作の発現を反映したものと考察し、本試験結果より、無毒性量は雄 1.8 mg/kg/日、雌 1.8 mg/kg/日未満と雌雄とも元々の値（1 ヶ月投与試験での無毒性量：4.4 mg/kg/日）より低下すると考える旨を回答した。

また、イヌでは、4.44 mg/kg/日投与群以上で活動性低下、横臥位、身震い、頬粘膜圧迫後の血液再流入遅延ないし欠如、嘔吐、排糞量減少などが投与 1 週目に頻発し、以後減少する傾向を示し、無毒性量は 1.11 mg/kg/日と判断したこと、これらの薬理作用による変化とその経時的推移はいずれも 1 ヶ月反復投与試験と同様であったことを述べた。

審査センターは、ヒトの予定通常最高臨床用量（1.6 mg/kg/日：80 mg/日を平均体重 50 kg として換算）が反復投与毒性試験における無毒性量と極めて近いことについて、ヒトにおける安全性について申請者に説明を求めた。

申請者は、無毒性量の判断基準とした所見はオピオイドに共通したものであること、また、それらは臨床上対応可能な程度と考えられること、本剤の使用に際しては、初期に発現する副作用に対して投与方法や予防措置を含め十分に安全性を考慮し、治療効果と副作用の発現バランスを考慮して症状に応じて用量を適宜増減し、添付文書の「使用上の注意」を遵守して適正に使用する限り、臨床上問題となることは少ないと考えられる旨を回答した。

審査センターは以上について了承した。

ホ．薬理作用に関する資料

本申請は、癌性疼痛の鎮痛を効能・効果とする「塩酸オキシコドン」の経口新投与経路医薬品であり、経口投与による試験が新たに実施されている。

(1) 効力を裏付ける試験 (添付資料ホ-1)

1) 鎮痛作用

マウスホット・プレート試験において、塩酸オキシコドンあるいは硫酸モルヒネを経口投与すると、55 のホットプレート上のマウス疼痛反応潜時は、用量依存的に延長し、ED₅₀値は本薬で 3.2 mg/kg、硫酸モルヒネで 15.6 mg/kg であり、本薬の方がより低用量で鎮痛効果を示すと考えられた。

マウステイル・プレッシャー試験において、本薬 (1.5, 3, 6, 12 mg/kg) あるいは硫酸モルヒネ (5, 10, 20, 40 mg/kg) を経口投与すると、尾根部圧刺激による疼痛閾値は、用量依存的に上昇し、ED₅₀値は本薬で 3.5 mg/kg、硫酸モルヒネで 8.9 mg/kg であり、本薬の方がより低用量で鎮痛効果を示すと考えられた。

マウス酢酸ライジング試験において、本薬あるいは硫酸モルヒネを経口投与すると、酢酸により誘発されたライジング反応の発現回数を用量依存的に減少し、ED₅₀値は本薬で 2.3 mg/kg、硫酸モルヒネで 7.0 mg/kg であり、本薬の方がより低用量で鎮痛効果を示すと考えられた。

ラットテイル・フリック試験において、本薬あるいは硫酸モルヒネを経口投与すると、尾根部に輻射熱を照射することにより誘発される尾を跳ね上げるまでの時間は、用量依存的に延長し、ED₅₀値は本薬で 3.8 mg/kg、硫酸モルヒネで 21.6 mg/kg であり、本薬の方がより低用量で鎮痛効果を示すと考えられた。

以上から、本薬の ED₅₀値は硫酸モルヒネの約 1/3 ~ 1/5 程度であり、塩酸オキシコドンの経口投与により鎮痛作用が認められた。

2) 本薬の経時的変化

マウスホット・プレート試験において、80 ~ 100 %の鎮痛作用を示す用量である本薬 (16 mg/kg) 又は硫酸モルヒネ (80 mg/kg) を経口投与すると、マウス疼痛反応潜時はいずれの群でも対照群 (注射用水) に比べ延長し、投与後 0.5 ~ 3 時間まで有意な鎮痛作用を示した。

また、ラットテイル・フリック試験において、同様に、本薬 (12 mg/kg) 又は硫酸モルヒネ (30 mg/kg) を経口投与すると、それぞれ投与後 3 時間又は 2 時間まで対照群 (注射用水) に比べ有意な鎮痛作用を示した。

なお、これらの試験は、原体である塩酸オキシコドンの水溶液で実施されており、徐放錠である本剤の鎮痛作用の経時的変化については検討されていない。申請者は、本剤は徐放錠であり、粉末化して投与することはできないため、薬理作用の持続性について検討した非臨床試験成績はないものの、臨床試験において、本剤をヒトに投与した場合の血漿中濃度及び鎮痛効果の持続性は確認されており、特に問題はないと考える旨を説明した (へ

項及びト項参照)。

(2) 作用機序 (参考資料ホ-1~6)

本薬はオピオイド μ 受容体へ結合親和性を有するが、その親和性はモルヒネよりも低いと考えられること (ラット脳 K_i 値: 47.4 nM、モルヒネの約 1/40) (参考資料ホ-1~2) 経口投与時では未変化体 (オキシコドン) の鎮痛作用は代謝物であるノルオキシコドンよりも約 35 倍強力であること (マウス: フェニルキノン誘発ライジング試験) (参考資料ホ-3) 本薬の鎮痛作用はナロキソンで抑制されることから、オピオイド受容体を介したものであると考えられること (ラット: テイル・フリック試験) (参考資料ホ-4) 塩酸オキシコドンの鎮痛作用には代謝物であるオキシモルフォンの関与は少ないと考えられること (CYP2D1 欠損ラット及び SD ラットにおけるテイル・フリック試験) (参考資料ホ-5) 本薬は塩酸モルヒネに比べ約 1.3 倍高い脂溶性を示し脳内へ移行しやすいと考えられること (参考資料ホ-6) などが説明され、本薬の鎮痛作用は主に未変化体によるものと考えられた。

(3) 一般薬理試験 (添付資料ホ-2~3)

本薬の一般薬理試験について、塩酸オキシコドンの経口投与により、マウスによる一般症状及び行動、中枢神経系に及ぼす影響として自発運動、チオペンタール麻酔、痙攣、体温に及ぼす影響、ラットによる呼吸及び循環器系に及ぼす影響、ラットによる消化器系に及ぼす影響が検討され、またウサギによる *in vitro* 摘出回腸の自動運動に及ぼす影響については新たに試験が実施された。

一般症状及び行動について、マウスでは、1 mg/kg 以上の用量で感受性増加、3 mg/kg 以上で筋緊張増加、眼裂拡大、10 mg/kg 以上の用量で挙尾反応及び活動性亢進、30 mg/kg で体重及び摂餌量の減少が認められた。塩酸オキシコドンと硫酸モルヒネの作用に違いはないと考えられた。

中枢神経系に及ぼす影響について、マウスでは、30 mg/kg 以上の用量で自発運動量増加、10 mg/kg 以上でチオペンタール麻酔による睡眠時間の延長、100 mg/kg で電撃痙攣閾値を上昇、10 mg/kg 以上で体温上昇、また、ラットでは、麻酔下 1 mg/kg 以上で呼吸数及び呼吸量減少、3 mg/kg で収縮期、平均及び拡張期血圧上昇、10 mg/kg で収縮期、平均及び拡張期血圧低下、心拍数減少及び心拍数増加が認められ、10 mg/kg 投与群で 6 例中 2 例が死亡した。塩酸オキシコドン及び硫酸モルヒネは、マウスの体温に対して異なる作用パターン (本薬: 10 mg/kg 以上で体温上昇、硫酸モルヒネ: 30 mg/kg で体温上昇、100 及び 300 mg/kg で体温下降) を示したが、その他に違いはないと考えられた。

呼吸及び循環器系に及ぼす影響について、ラットでは、塩酸オキシコドン 1、3、10 mg/kg で、それぞれ 1/6、1/6、2/4 例で心室性期外収縮 (単発性) が 3 時間あたり 1~5 回認められた。10 mg/kg 投与時に 2/4 例で T 波の振幅の低下を起こしたが、血圧低下の二次的な作用によると申請者は説明した。また、無麻酔ラットにおいて、40 mg/kg 以上の用量で PCO_2 値増加、 PO_2 及び pH 値減少が認められ、 PCO_2 を指標とした呼吸抑制作用の ED_{20} 値は 41.3 mg/kg であった。

消化器系に及ぼす影響について、ラットでは、1 mg/kg で小腸輸送能を抑制、 10^{-5} M でウサギ摘出回腸標本における自動運動の収縮振幅減少が認められた。

その他、特記すべき事項は認められていない。

以上より申請者は、本薬で認められた作用については、硫酸モルヒネで認められた作用と同様であると説明した。

（審査センターにおける審査の概略）

（１）本薬による耐性及び依存性形成について

薬理学的試験結果を踏まえ、本薬による耐性及び依存性形成が実使用時に問題となることはないか申請者に説明を求めた。

申請者は、まず、本薬及び塩酸モルヒネの身体及び精神依存性試験において、同程度の鎮痛作用を示す用量で、両薬物は同様の身体及び精神依存性を示すと考えられたこと（二項参照）疼痛のある状態ではモルヒネによる鎮痛耐性や身体的・精神的依存が形成されにくいことが報告されていること（Suzuki T et al, *Life Sci*, 59: 1667-1674, 1996、Vaccarino AL et al, *Brain Res*, 627: 287-290, 1993、Vaccarino AL & Couret LC-Jr, *Neurosci Lett*, 161: 195-198, 1993）を説明した。そして、耐性が形成された場合でも、適切に増量すれば鎮痛効果が得られ、便秘以外の呼吸抑制、嘔気、嘔吐、眠気に対しては耐性が急速に形成されるため（*Text Book of Pain 3rd Edition*, Churchill Livingstone, 1994）癌性疼痛に本薬を使用する場合に、耐性形成が有効性の上で問題となる可能性は低いと考える旨を回答した。また申請者は、身体依存性形成について、本薬の適正使用により禁断症状が発現する可能性は低く、休薬する場合には用量を漸減することにより禁断症状の発現なしにオピオイドを中止することが可能であり、精神依存性について、オピオイドを痛みに対して適切な用量で使用している限り、精神依存性が起こることはほとんどないと考えられていること（*がんの痛みからの解放-WHO がん疼痛治療法-第二版*, 武田文和訳, 金原書店, 1996）を説明した。その上で申請者は、モルヒネと類似の薬理作用を示す本薬の使用に際しては、癌性疼痛に対する治療の効果と副作用発現のバランスを考慮して、症状に応じて用量を適宜増減し、添付文書（案）の「使用上の注意」を遵守して適正に使用する限り、本薬による耐性及び依存性形成が臨床上問題となることは少ないと考える旨を回答した。

審査センターは了承した（ト項参照）。

（２）類薬と本薬の切替えについて

本薬を類薬に、あるいは類薬から本薬に切替えた場合の影響について、薬理学的観点から説明するよう申請者に求めた。

申請者は、癌性疼痛に対し、オピオイドローテーションにより、増量しても鎮痛効果が不十分、副作用が制御不能、あるいはその両方の状況が出現する場合を改善できる可能性があること（Mercadante S, *Cancer*, 86: 1856-1866, 1999）オピオイドローテーションを行った場合には、一般にオピオイド受容体に対する作用点と活性代謝物が変化することで鎮痛効果が得られ副作用が軽減する場合があること、オピオイドローテーシ

オンを実施した場合に薬理作用に交叉耐性が認められる場合と、不完全交叉耐性が認められる場合が考えられ、モルヒネからオキシコドンへ切替えた場合には不完全交叉耐性を示すことが動物実験で報告されていること（Nielsen CK et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 295: 91-99, 2000）を説明し、切替えた場合の影響を患者毎に予測することは困難であり、不完全交叉耐性のために過量に投与した場合と同様の反応を示す患者がいることを念頭におき、薬理学的に等力価と考えられる用量よりも低い用量で切替えを行い、その後、患者の状態に応じて適切な増減量を実施することが必要と考えたと回答した。また、実際に国内臨床試験では MS コンチン®錠（硫酸モルヒネ徐放錠）から本剤へ切替える場合の用量比は 3:2 の比率を目安としていたが、この用量比により約 80 %の症例で増量することなく疼痛コントロールが可能であったことを併せて説明した（ト項参照）。

また、審査センターは、臨床試験においてモルヒネの経口投与から本薬に切替える際の目安を 3:2 と設定した根拠について、 K_i 値及び鎮痛作用における本薬とモルヒネの効力比が 3:2 となっていないことを踏まえ説明するよう申請者に求めた。

申請者は、臨床試験における切替えの目安は、海外で実施された臨床試験成績（Kalso E & Vainio A, *Clin Pharmacol Ther*, 47: 639-646, 1990、Heiskanen T & Kalso E, *Pain*, 73: 37-45, 1997）を基に算定しており、非臨床試験成績における結果とは異なっていること、ヒトと動物における結果が異なっている理由として、モルヒネの場合には、その代謝物モルヒネ-3-グルクロン酸抱合体（M3G）とモルヒネ-6-グルクロン酸抱合体（M6G）の比（M3G/M6G）が鎮痛効果に影響すると考えられること（Bowsher D, *Br Med J*, 306: 473-474, 1993） $\wedge$ M3G はモルヒネ拮抗作用を、M6G はモルヒネと同程度の μ 受容体活性化作用を持ち、ヒトでは M6G による鎮痛作用が寄与していると考えられるが、ラットでは主に M3G が生成するため、モルヒネ/M3G 比が鎮痛効果に影響することを説明し（Gong QL, *Eur J Pharmacol*, 193: 47-56, 1991、Hand CW & Blunnie WP, *Lancet*, 2: 1207-1208, 1987、Smith MT et al, *Life Sci*, 47: 579-585, 1990） $\wedge$ モルヒネの鎮痛効果には M3G/M6G 比が重要であり、ヒトと動物における本薬とモルヒネの鎮痛効果比には、代謝における種差を考慮する必要があると考える旨を説明した。

審査センターは了承した。

（３）薬力学的相互作用について

併用する可能性のある薬物と本薬との薬力学的相互作用について説明するよう申請者に求めた。（薬物動態学的相互作用についてはヘ項参照）

申請者は、本剤が鎮静薬、睡眠薬、全身麻酔薬、制吐薬、フェノチアジン系薬物、三環系抗うつ薬及びアルコール等と併用される場合には、薬力学的相互作用としてオキシコドンと相加的に中枢神経抑制作用を増強させる可能性があること、一方、ブプレノルフィンやペンタゾシンとの併用では、それらが有する μ 受容体に対する partial agonist 活性によって、オキシコドンの鎮痛作用が減弱されること、あるいはクマリン系抗凝血薬や抗コリン作用薬を併用すると副作用が増強されることが推察されることを説明し、これらの情報については既に添付文書（案）「相互作用」の項に記載し、注意を喚起していると回答した。

審査センターは了承した。

へ．吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

薬物動態の検討には、非標識体（三水和物、無水物）及び³H-標識体を用いられた。ヒト、ラット及びイヌにおける血漿中オキシコドン及び代謝物（ノルオキシコドン、オキシモルフォン）濃度の測定は、高速液体クロマトグラフ（HPLC）あるいは液体クロマトグラフ質量分析（LC/MS/MS）法、ヒト血漿中モルヒネ及び代謝物濃度の測定はLC/MS/MS法を用いて行われた。

（１）非臨床薬物動態試験成績

１）吸収

雄ラット及び雄イヌに³H-標識体 2 mg/kg 及び 1 mg/kg（三水和物）を単回静脈内投与したとき、血漿中放射能は三相性、血漿中オキシコドンは二相性の消失を示し、オキシコドンの消失相の半減期はラットで 0.579 時間、イヌで 1.51 時間であった。雄ラットに³H-標識体 25 mg/kg（三水和物）を経口投与したとき、血漿中オキシコドンは投与後 5 分及び 2 時間にピークを示し、半減期 8.61 時間で消失、静脈内投与時との比較からフリップフロップ型の体内動態が示唆された。雄イヌに³H-標識体 5 mg/kg（三水和物）経口投与時の血漿中オキシコドンの T_{max} は 15 分、半減期は 1.99 時間であった。ラット及びイヌにおけるオキシコドンの吸収率はそれぞれ約 96 % 及び 101.7 %、絶対バイオアベイラビリティ（BA）はそれぞれ 4.6 % 及び 52.1 % と算出された。雌雄ラットに 1 日 1 回 24 日間反復経口投与したとき（1.8 ~ 27.8 mg/kg、無水物）血漿中オキシコドン濃度は雌が雄より高く、ノルオキシコドン濃度は雄が雌より高く、オキシコドンからノルオキシコドンへの代謝活性が雌の方が低いためと考えられた。雌雄ラットともに最終回投与時の血漿中濃度は初回投与時に比べて上昇した。雌雄イヌに 1 日 1 回 24 日間反復経口投与したとき（1.11 ~ 22.2 mg/kg、無水物）血漿中オキシコドン及び代謝物濃度は、ほぼ用量に比例し、顕著な雌雄差及び反復投与による変化は認められないと考えられた。

２）分布

雄ラットに³H-標識体 25 mg/kg（三水和物）を単回経口投与したとき、投与 1 時間後には、大部分の組織で放射能濃度は最高値を示し、肝臓では血漿の約 23 倍の濃度であった。組織中放射能の半減期は、全血（52.5 時間）及び大脳（49 時間）以外では 48 時間以下であった。なお、反復投与時の組織分布の検討は、単回投与時の半減期が反復投与毒性試験における投与間隔のほぼ 2 倍の範疇であると判断され実施されていない。また、モルヒネではヒト胎盤を用いた *in vitro* 還流実験において胎児側への移行が報告されており、本薬についても胎盤を通過する可能性は否定できないと申請者は説明した。本薬のヒトにおける血清蛋白結合率（*in vitro*：20 ~ 100 ng/mL）は 45 ~ 46 % であった。

３）代謝

ラット及びイヌにおける本薬の主代謝反応は *N*-脱メチル化であり、生成したノルオキシコドン[®]は血漿及び尿中の主代謝物であった。ノルオキシコドンは、*O*-脱メチル化を受けて *N,O*-ジ脱メチル-オキシコドンを生成し、イヌでは主に糞中に排泄され、ラットではグルクロン酸抱合体として胆汁中に排泄された。その他、*O*-脱メチル化によるオキシモルフォン及びそのグルクロン酸抱合体等が検出された。ラット及びイヌの糞中にはグルクロン酸抱合体は検出されず、胆汁中への排泄後に腸内細菌などにより加水分解されたためと考えられた。ヒトでは、*N*-脱メチル化及び *O*-脱メチル化が主要代謝経路であるとされ、それぞれ CYP3A4 及び CYP2D6 が代謝に関与するが、CYP2D6 の poor metabolizer では一部 CYP2C19 及び CYP2E1 も関与すると考えられた。

4) 排泄

ラットに ³H-標識体 25 mg/kg (三水和物) を単回経口投与後 168 時間までに、投与放射能は尿及び糞中へそれぞれ 38.4 % 及び 60.1 %、胆管カニューレを施した雄ラットでは投与後 48 時間までに、尿、胆汁及び糞中へそれぞれ 28.0 %、67.9 % 及び 0.8 % 回収され、経口投与時の主排泄経路は胆汁を介した糞中への排泄であると考えられた。また、単回経口投与時の腸肝循環率は 12.3 % と算出された。イヌに ³H-標識体 (三水和物) の単回投与後 168 時間までに、投与放射能は尿及び糞中へ 81.0 % 及び 14.1 % (静脈内投与 : 1 mg/kg)、82.4 % 及び 13.9 % (経口投与 : 5mg/kg) 回収され、主排泄経路は尿中であると考えられた。動物を用いた乳汁移行の検討は実施されていないが、母乳中へのオキシコドンの移行がヒトへの経口投与時に報告されている (参考資料へ-6 : Marx CM et al, *Drug Intell Clin Pharm*, 20: 474, 1986)。

(2) 臨床薬物動態試験成績

本薬の薬物動態は、日本人健康成人及び癌疼痛患者を対象 (添付資料ト-1、6、7)、外国人健康成人、高齢者、肝及び腎障害患者、癌疼痛患者を対象 (参考資料へ-3、7、8、11、12、参考資料ト-2~8) に検討された。検討には、本剤 (塩野義製薬社製塩酸オキシコドン徐放錠 : 申請製剤)、CR オキシコドン錠 (Purdue 社製塩酸オキシコドン徐放錠)、CR モルヒネ錠 (Purdue 社製硫酸モルヒネ徐放錠)、速放性の塩酸オキシコドン錠、塩酸オキシコドン注射液及び塩酸オキシコドン内服液が用いられた。

1) 健康成人における検討

米国在住の日本人健康成人男性に二重盲検 2 剤 2 期交叉比較試験法により、CR オキシコドン錠 20 mg と CR モルヒネ錠 30 mg を空腹時単回経口投与したとき、血漿中濃度は、オキシコドン > ノルオキシコドン > オキシモルフォンの順であり、オキシコドンの半減期は 5.7 時間、AUC 比 (ノルオキシコドン/オキシコドン及びオキシモルフォン/オキシコドン) は約 0.8 及び約 0.014 であった。モルヒネ及び代謝物の血漿中濃度はモルヒネ-3-グルクロン酸抱合体 (M3G) > モルヒネ-6-グルクロン酸抱合体 (M6G) > モルヒネの順であった。オキシコドンの C_{max} 及び半減期 (対数変換値) における被験者間のばらつきは、モルヒネにおけるばらつきと比較して小さいと考えられた (添付資料ト-1)。

また、外国人健康成人男性を対象に以下の検討が行われた。

CR オキシコドン錠 10 mg を 12 時間毎あるいは塩酸オキシコドン内服液を 6 時間毎に 4 日間反復投与したとき、投与 2 日目で血漿中オキシコドン濃度（トラフ値）はほぼ定常状態に達すると考えられた（参考資料へ-12）。CR オキシコドン錠 40 mg 単回経口投与時の C_{max} 及び AUC_{0-36} に食事の影響は認められなかった。CR オキシコドン錠 20 mg 空腹時単回投与時の T_{max} 、 C_{max} 、 AUC_{0-48} 及び半減期は高齢者（65～79 歳）と非高齢者（21～45 歳）で有意差は認められなかったが、女性被験者の C_{max} 及び AUC_{0-48} は男性と比較していずれも約 1.4 倍大きかった（参考資料ト-2、3）。

日本人及び外国人健康成人におけるオキシコドンの薬物動態を比較するため、母集団薬物動態（PPK）解析が実施された。日本人のデータとして添付資料ト-1 の 24 症例、外国人のデータとして 5 試験（参考資料ト-2 の空腹時投与、参考資料ト-3 の非高齢者、参考資料ト-5、6 の健康被験者、参考資料ト-1 の CR オキシコドン錠 20 mg 投与）合計 87 症例が用いられ、投与条件は健康被験者への空腹時、投与量は CR オキシコドン錠 20 mg に統一された。一次吸収のある 1-コンパートメントモデルが適用され、薬物動態への影響要因として体重及び民族差を考慮した解析が行われた。血漿中オキシコドン濃度は日本人において高くなる傾向を示し、PPK 解析の結果、外国人に対する日本人での AUC の比（1.53 倍）は、体重差を考慮した場合 1.38 倍となり、申請者は、民族間の差の一部は体重差で説明できることを示した（参考資料へ-8、9）。

2) 患者における検討

日本人癌疼痛患者に非盲検非対照試験（用量漸増方式）により本剤を 12 時間毎に反復投与したとき、5 mg 初回投与時の AUC 比（ノルオキシコドン/オキシコドン）は約 0.7、未変化体の C_{max} は 7.8 ± 3.5 ng/mL、投与前値（トラフ値）は 4.7 ± 3.4 ng/mL であった。日本人癌疼痛患者に非盲検非対照試験（用量漸増方式）により 12 時間毎の反復投与を行い、疼痛がコントロールされた状態（1 回投与量 10 mg～100 mg）における血漿中濃度が測定された。定常状態におけるオキシコドンの T_{max} は 2.8 時間、 C_{max} 及びトラフ値は 47.5 ± 19.7 ng/mL 及び 24.6 ± 13.0 ng/mL（投与量 20 mg に比例換算）AUC 比（ノルオキシコドン/オキシコドン）は約 0.86 であった（添付資料ト-6、7）。

外国人患者を対象に以下の検討が行われた。

外国人癌疼痛患者に二重盲検交叉比較試験（漸増法）により CR オキシコドン錠 20 mg あるいは CR モルヒネ錠 30 mg を 1 日 2 回反復経口投与したとき、血漿中濃度の変動幅の指標として算出された Scaled Difference は、オキシコドンで 0.78 ± 0.06 （平均 $\pm$ 標準誤差、 $n=33$ ）モルヒネで 1.12 ± 0.13 （同、 $n=34$ ）であった。並行群間比較試験（漸増法）時の Scaled Difference はオキシコドンで 0.6 ± 0.1 （同、 $n=35$ ）モルヒネで 0.9 ± 0.1 （同、 $n=31$ ）であった（参考資料ト-7、8）。癌患者における絶対 BA は 87 % と報告されている（参考資料へ-3、7、11）。

日本人及び外国人癌患者における定常状態でのオキシコドン薬物動態を比較するため、PPK 解析が実施された。日本人のデータとして添付資料ト-6、7 の 32 症例、外国人のデータとして日本人対象試験と同じ条件で実施された 2 試験 71 症例（参考資料ト-7、8）が用い

られた。一次吸収のある 1-コンパートメントモデルが適用され、反復投与による定常状態が仮定された。血漿中オキシコドン濃度は日本人において高くなる傾向を示し、PPK 解析の結果では、外国人に対する日本人での AUC の比 (1.58 倍) は体重を考慮した場合 1.21 倍となった (参考資料へ-8)。

腎機能障害患者 (クレアチニンクリアランス 60 mL/min 未満) に、CR オキシコドン錠 20 mg を単回経口投与したとき、オキシコドン及びノルオキシコドンの C_{max} は健康被験者での値の約 1.4 倍及び約 1.2 倍、AUC₀₋₄₈ は約 1.6 倍及び約 1.5 倍であり、クレアチニンクリアランスとオキシコドンの C_{max} 及び AUC は有意な負の相関を示した (参考資料ト-5)。

肝機能障害患者 (肝硬変及び肝障害患者) に、CR オキシコドン錠 20 mg を単回経口投与したとき、健康被験者と比較して、オキシコドンの T_{max} は延長し、C_{max} 及び AUC₀₋₄₈ は約 1.5 倍及び約 2 倍、ノルオキシコドンの T_{max} は延長し、C_{max} に有意な差は認められなかったが、AUC₀₋₄₈ は約 1.6 倍であった。(参考資料ト-6)。

3) 薬物相互作用の検討

外国人健康成人を対象に、CR オキシコドン錠 20 mg 単独あるいはキニジンを併用投与 (CR オキシコドン錠投与 3 時間前 200 mg 及び 6 時間後 100 mg) したとき、併用時の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ は非併用時との比較でオキシコドンについてはいずれも約 1.1 倍程度、ノルオキシコドンについてはそれぞれ約 1.5 倍及び約 1.9 倍であった。オキシモルフォンの C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ は併用時には有意に小さかった (参考資料ト-4)。健康成人でのアミトリプチリンと塩酸オキシコドンとの併用においては、オキシコドン及びノルオキシコドンの薬物動態に影響はみられないと考えられた (参考資料へ-3)。

4) 生物学的同等性

臨床試験で用いられた 20 mg (錠剤) を対照製剤とし、申請製剤の含量違い製剤及び CR オキシコドン錠との生物学的同等性が溶出試験及びビーグル犬を用いた生物学的同等性試験により検討され、これら製剤間の生物学的同等性が示唆された。(添付資料へ-14、15、参考資料へ-10)。

(審査センターにおける審査の概略)

審査センターは主に以下の点について検討を行った。

(1) 徐放性製剤の薬物動態特性について

本剤 (申請製剤) 速放錠、静脈内注射剤及び内服液投与時の薬物動態を比較し、本剤に関し、食事内容や水分量、胃液酸度等の生理的要因が薬物動態に及ぼす影響について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、患者に静脈内注射剤、速放錠あるいは内服液の単回投与時の薬物動態パラメータと本剤 5 mg の初回投与時の薬物動態パラメータを示し、本剤投与時のオキシコドンの C_{max} (同一投与量換算) は速放錠及び内服液より小さく、T_{max} は本剤で 3.5 時間、速放錠あるいは内服液では 1.48 及び 1.80 時間であること、また、本剤投与時のオキシコドンの半

減期は 9.5 時間と算出され、速放錠（5.65 時間）、内服液（4.80 時間）、静脈内投与時（5.45 時間）と比べてやや長く徐放特性の結果が反映されたものと考えたと説明した。食事の影響試験は外国において高脂肪食摂取の条件で実施されたが、本剤 40 mg 投与時の薬物動態に大きな影響は認められなかったこと、原薬の溶出は液量や pH により影響を受けにくいことから、これら生理的要因の影響は小さいものと考える旨を説明した。

審査センターは以上について了承した。

（２）生物学的同等性の評価について

本剤（申請製剤）の含量違い製剤及び CR オキシコドン錠と本剤との生物学的同等性については、当初溶出試験及びイヌを用いた生物学的同等性試験成績のみを用いて説明されていたが、製剤間の臨床的同等性を検討した剤型追加臨床試験（添付資料ト-4）等の血漿中濃度情報についても示し、本剤の生物学的同等性の評価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。

本剤は、米国における CR オキシコドン錠の製造・販売会社（Purdue 社）より技術導入され、処方変更の水準は「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性ガイドライン」に準じて判定した場合に B 水準となる。溶出試験結果から、本剤 20 mg 錠の溶出挙動は CR オキシコドン錠 20 mg と同等であることが示されたと考える。

本邦で実施された剤型追加臨床試験（添付資料ト-4）では、20 mg 錠と 10 mg 錠又は 40 mg 錠との臨床的な同等性について検討し、製剤間で治療学的に差はないことが示されたと考える（ト項参照）。

上記試験の第 1 及び 2 期における 3 日目の朝投与直前及び投与 3 時間後の血漿中オキシコドン濃度（平均値）の比は、各製剤間で 0.934～1.098 であり、10 mg 錠 2 錠及び 20 mg 錠 1 錠あるいは 40 mg 錠 1 錠及び 20 mg 錠 2 錠がヒトに投与された場合に、血漿中オキシコドン濃度推移に大きな差はないことが示されたと考える。

申請製剤の含量違いのいずれの製剤も大きさ、形状、比重、放出機構が同じであることから、溶出挙動の同等性によって製剤間の生物学的同等性を担保できると考える。

5 又は 40 mg 錠の溶出挙動は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に従って判定した場合、20 mg 錠と同等であると判断される。

ガイドラインに照らすと、20 mg 錠と 5 mg 錠又は 40 mg 錠の処方変更水準（E）についてはヒトによる生物学的同等性試験を実施することとなるが、以上を踏まえ、本剤については含量が異なる製剤間の生物学的同等性は溶出挙動で担保できると判断し、イヌを用いた試験成績で確認した。

審査センターは、本剤が麻薬製剤であるという点も踏まえ申請者の説明については理解するものの、ビーグル犬による生物学的同等性の評価はあくまで参考情報であると考え。申請製剤の生物学的同等性の評価については、原薬の溶出挙動や製剤の放出特性及び溶出試験成績に加えて、剤型追加臨床試験における血漿中濃度情報も踏まえ説明するべきであると考え。

(3) 薬物動態/薬力学の評価について

本剤の特徴及び有用性として、申請者は「個体間の血漿中未変化体濃度のばらつきは小さく、血漿中未変化体濃度と薬力学的作用との相関性が高いので臨床効果を予測しやすい」と説明しているが、その根拠を明確にするよう求めた。

申請者は、米国在住の日本人健康成人を対象とした二重盲検交叉比較試験において、CR オキシコドン錠投与時における未変化体の C_{max} 及び半減期(対数変換値)の被験者間のばらつきは CR モルヒネ錠投与時と比較して小さく、また、血漿中未変化体濃度と瞳孔径あるいは薬剤効果(被験者あるいは観察者向け質問の各評価項目値)との相関を検討した結果、鎮静作用や瞳孔サイズにおいて血漿中オキシコドン濃度と有意な相関がみられ、瞳孔径の平均値の推移は未変化体濃度と類似した推移を示したことを説明した。なお、「臨床効果」は「薬力学試験における薬理効果」を意味すると回答された。

これに対して、審査センターは、癌患者における個々の症例の検討結果からは、血漿中未変化体濃度と薬効・副作用に関連した考察は困難である旨を申請者は別途回答しており、対象患者において申請者の主張は推察に過ぎず、本剤の特徴及び有用性が示されているとは判断できないと考え、申請者に再検討するよう求めたところ、申請者は、根拠とする試験成績は健康成人での結果であり、患者において認められたものではないことから、当該部分には薬物動態プロファイルの特徴のみを記載すると回答した。

審査センターは以上について了承した。

(4) 母集団薬物動態解析について

日本人及び外国人における薬物動態を PPK 解析により比較検討しているが、今回行った PPK 解析の手順及び解析結果の評価について申請者に説明を求めた。

申請者は、PPK 解析手順について、健康成人のデータは、実測値の推移から判断してラグタイムのない 1-コンパートメントモデルが妥当と判断し、患者のデータは最終測定時点が投与 5~6 時間後であり測定は 4 ポイントと少ないが定常状態に達していると仮定できること、投与直前のデータをトラフ値として用いること等から同じ解析モデルを用いることとしたと説明した。また、解析結果の確認は推定パラメータ値の推定誤差の信頼区間を用いて評価したこと、定常状態における C_{max} (20 mg 投与時) 及び半減期の母集団推定値とモデルに依存しない解析における被験者毎の半減期及び C_{max} は類似していたことを述べた。

これに対し、審査センターは、PPK 解析は健康成人と患者それぞれについて、薬物動態の民族間の比較を目的として実施されており、採血ポイント等試験デザインからみて、健康人と同様のモデルで患者データを解析することの妥当性及びこのモデルに基づき解析した結果の安定性について申請者に説明を求めた。

申請者は、患者データの PPK 解析ではみかけの分布容積についてのみ差がみられ、日本人では外国人より 36.7 %小さいが、血漿中濃度(投与量 20 mg 換算)の平均値の比を比較すると、各時点の濃度比(日本人/外国人)は約 1.4~1.6 倍であり、PPK 解析による分布容

積の低下から予想される血漿中濃度比(1.58)とほぼ一致したことを述べた。また、日本人では外国人と比較して血漿中濃度が高いことが示されている点については、体重差や個体間でのばらつきを考慮すると民族差の影響は大きなものではないと考える旨を説明した。

審査センターは、今般の申請における本解析の位置付けは参考的なものであるということも踏まえ、今回はこれ以上の照会を行わなかった。また審査センターは、本剤の適応となる患者集団を対象としたこのような解析は臨床的に有用であると考えているが、解析に際しては、臨床試験実施上の制約も考慮の上、薬物動態の特徴を踏まえ、解析モデルの構築及び結果の信頼性の評価についても、事前に十分検討することが重要であるとする。

(5) 薬物動態学的相互作用について

併用が考えられる薬物との相互作用の可能性について申請者に説明を求めた。(薬力学的相互作用については本項参照)

申請者は、本薬の消失に重要な役割を果たすと考えられるチトクローム P450 に関する考察を中心に以下のように説明した。

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験より、本薬の代謝には主に CYP3A4 及び CYP2D6 が関与するが、臨床薬物相互作用試験では CYP2D6 阻害剤のキニジンとの併用による血漿中オキシコドン濃度の変動は 1.1 倍程度であること、CYP3A4 を顕著に誘導する薬物と本薬の併用の可能性は低いこと、タキソールの高用量投与時やシスプラチンとの併用において本薬の代謝が総体的に抑制され血漿中濃度が上昇する可能性は否定できないが、初回投与量として 5~10 mg を推奨していることから、この時点で経過を観察し、適正に使用する限りでは、本薬の有効性等の変動が問題となる可能性は低いと考える。

審査センターは以上について了承した。

なお、審査センターは、以上の検討内容を踏まえ添付文書及び資料概要等については、適切に整備する必要があると考える。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

提出された資料の概要

(1) 第 Ⅲ 相試験 (添付資料ト-1: プロトコル番号 9917V0517)

健康成人男性(米国在住日本人)を対象に、塩酸オキシコドン徐放錠(CR オキシコドン錠: Purdue 社製) 20 mg と硫酸モルヒネ徐放錠(CR モルヒネ錠: Purdue 社製) 30 mg を単回経口投与したときの薬物動態/薬力学プロファイルを比較検討するために、二重盲検 2 剤 2 期交叉比較試験(休薬期間は 7 日間、投与前観察期間は直前 12 時間)が実施された(薬物動態については本項参照)。

総症例数は 24 例であり、有害事象発現率は CR オキシコドン錠投与時で 83.3 % (20/24)、CR モルヒネ錠投与時で 58.3 % (14/24) であり、重篤な事象は認められなかった。有害事象

のうち因果関係が否定できない主な事象は、CR オキシコドン錠投与時で傾眠 10 例、頭痛 6 例、嘔気 6 例、そう痒感 4 例、CR モルヒネ錠投与時で傾眠 5 例、嘔気 4 例、めまい 3 例、頭痛 3 例、そう痒感 3 例であった。

また本試験では、瞳孔径、VAS (Visual Analog Scale) を用いた気分及び鎮静作用、呼吸数、薬物作用 (薬効、眠気等についての質問に対して「なし」～「非常に強い」により評価) についても検討され、瞳孔径の変動、薬物作用等において血漿中オキシコドン濃度との相関性が示唆された。

(2) 第 相試験 (添付資料ト-2 : プロトコル番号 9412V0521)

硫酸モルヒネ徐放錠 (MSC : 塩野義製薬株式会社製) を 1 日量として 60 mg 又は 120 mg を投与し痛みがコントロールされている各種癌疼痛患者を対象に、MSC から本剤への切替え時における有効性、安全性等を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、MSC の 1 日量 60 mg 又は 120 mg に対応する本剤の 1 日量 40 mg 又は 80 mg を 1 日 2 回 (朝夕) 経口投与、投与期間は最低 3 日以上最長 1 週間と設定された。

総症例数 45 例 (40 mg 群 : 28 例、60 mg 群 : 1 例、80 mg 群 : 16 例) が安全性解析対象であり、効果不十分、病態の悪化、中止の申し出、選択基準違反 (60 mg が投与された症例) 等 7 例を除く 38 例 (40 mg 群 : 26 例、60 mg 群 : 0 例、80 mg 群 : 12 例) が有効性解析対象であった。

主要評価項目の全般改善度 (「痛まない」～「非常に痛い」までの 4 段階評価による疼痛強度、1 日の有痛時間、1 日の睡眠時間及び VAS による疼痛強度を勘案した総合評価) における「改善」以上の割合は、40 mg 群で 84.6 % (22/26 例)、80 mg 群で 66.7 % (8/12 例) であった。なお、全症例が「軽度改善」以上であり、「不変」及び「悪化」はいずれの群でも認められなかった。

本試験では因果関係が否定できない有害事象 (臨床検査値異常を含む) のみが収集され、40 mg 群で 50 % (14/28 例)、60 mg 群で 0 % (0/1 例)、80 mg 群で 81.3 % (13/16 例) に認められたが重篤な事象は認められなかった。主な事象は、眠気 18 例 (40.0 % < 40 mg 群 : 10 例、60 mg 群 : 0 件、80 mg 群 : 8 例 >)、便秘 14 例 (31.1 % < 40 mg 群 : 8 例、60 mg 群 : 0 件、80 mg 群 : 6 例 >)、嘔気 8 例 (17.8 % < 40 mg 群 : 4 例、60 mg 群 : 0 件、80 mg 群 : 4 例 >) などであった。

以上より申請者は、MSC から MSC の 2/3 に相当する用量の本剤へ切替えた場合には、MSC による癌疼痛のコントロール状態を持続させる事が可能で、かつ安全性上も重大な問題がないことが示されたと説明した。

(3) 第 相比較試験 (添付資料ト-3 : プロトコル番号 9620V0531)

疼痛を伴う各種癌患者を対象に、本剤の癌疼痛に対する有効性、安全性等を検討するため、硫酸モルヒネ徐放錠 (MSC : 塩野義製薬株式会社製) を対照薬として単盲検 2 剤 2 期交叉比較試験が実施された。用法・用量は、本剤 20 mg 又は MSC 30 mg を 1 日 2 回 (12 時間ごと) 投与、投与期間は 1 期 3 日間と設定された。

総症例数 77 例全例が安全性解析対象であり、投与開始 1 週間以内に放射線療法施行等による不適格 22 例を除く 55 例が FAS (Full Analysis Set) 解析対象、さらに併用薬違反等 13 例を除く 42 例が PPS (Per Protocol Set) 解析対象であった。

なお、不適格例のうち放射線療法を施行した症例が 17 例と多かったが、その理由として申請者は、治験実施計画書立案時には、放射線照射の疼痛あるいは鎮痛評価に及ぼす影響が明確でなく当該事項を不適格 (除外基準) として規定していなかったが、治験開始後の後期には、除痛を目的としない放射線照射であっても放射線照射を施行した症例で、鎮痛剤の効果を判定することは困難であるとの見解が一般的となったため、「症例取り扱い規準」を変更し、治験開始前 1 週間以内の疼痛部位への放射線療法施行症例については不適格例として取り扱うこととしたことによると説明した。

主要評価項目の 4 段階評価による疼痛強度 (「痛まない」 ~ 「非常に痛い」 までの 4 段階で判定し、0 ~ 3 の評点によりスコア化) の平均値 (PPS) は、投与開始前で 0.714、本剤投与時で 0.952、MSC 投与時で 0.833 であり、両薬剤群での平均値の差の両側 95 % 信頼区間の上限値は非劣性マージン 0.5 以下であり (-0.074 ~ 0.300)、本剤の MSC に対する同等性 (非劣性) が検証された (クロスオーバー分散分析法)。なお、投与順序効果 ($p=0.3708$) 及び投与時期効果 ($p=0.5160$) は認められなかった。一方、全般改善度による評価においては、本剤の MSC に対する同等性 (非劣性) は検証されていない (本試験計画の当初においては、主要評価項目は「全般改善度」と設定されていたが、申請者は、患者自身による盲検下での評価が可能で、より客観的な評価が可能との判断から、試験途中の開鍵前に主要評価項目を「4 段階評価による疼痛強度」に変更した)。

有害事象発現率 (臨床検査値異常を含む) は、本剤投与時で 90.9 % (70/77 例)、MSC 投与時で 84.4 % (65/77 例) であり、重篤な事象は認められなかった。なお、治験終了後に原疾患 (癌) の悪化による死亡が 4 例認められたが、本剤との因果関係は否定された。有害事象のうち因果関係が否定できない事象は、本剤投与時で 76.6 % (59/77)、MSC 投与時で 72.7 % (56/77) であり、本剤投与時で主な事象は、眠気 48 例 (62.3 %)、便秘 32 例 (41.6 %)、嘔気 18 例 (23.4 %)、嘔吐 7 例 (9.1 %) などで、MSC 投与時と大きな差はなかった。臨床検査値異常のうち因果関係が否定できなかった事象は本剤投与時に発現したウロビリノーゲン陽性 1 例のみであった。

以上より申請者は、本剤が MSC の 2/3 量で MSC と同程度の有効性、安全性を有することが示されたと説明した。

(4) 第 相剤型追加試験 (添付資料ト-4 : プロトコル番号 9622V0533)

硫酸モルヒネ徐放錠 (MSC : 塩野義製薬社製) を 1 日量として 60 mg 又は 120 mg 投与し、疼痛がコントロールされている患者を対象に、本剤 10 mg 錠、20 mg 錠、40 mg 錠を用いて本剤へ切替えた際の各製剤間における臨床的同等性等を検討するため、非盲検用量比較試験が実施された。なお、「医薬品の承認申請について」 (平成 11 年 4 月 8 日、医薬発第 481 号、厚生省医薬安全局長通知) 等が通知され、製剤毎の臨床試験成績の添付は不要となったため、本試験は 31 例で中止された。用法・用量は、本剤の用量は MSC の 2/3 量を 1 日 2

回（12時間ごと）に分けて経口投与と設定され、第1期に本剤20 mg錠を対照薬として用い、第2期には第1期と同用量を10 mg錠（MSC 60 mg/日投与患者において検討）又は40 mg錠（MSC 120 mg/日投与患者において検討）を用いて投与、投与期間は各期3日間と設定された。

各製剤投与時の全般改善度における「改善」以上の割合（PPS）は、10 mg錠と20 mg錠の比較（15例）、40 mg錠と20 mg錠の比較（7例）でいずれも差はなく100%であった。

有害事象は、10 mg錠投与時で82.4%（14/17）、20 mg錠投与時で77.4%（24/31）、40 mg錠投与時で71.4%（10/14）で認められ、重篤な事象として10 mg錠投与時に自殺企図が1例で認められたが、癌の再発を悲観した突発的な事象であると考えられ因果関係は否定された。有害事象のうち因果関係が否定できない事象は10 mg錠投与時で64.7%（11/17例）、20 mg錠投与時で77.4%（24/31）<10 mg錠と20 mg錠の比較時で70.6%（12/17例）、40 mg錠と20 mg錠の比較時で85.7%（12/14例）>、40 mg錠投与時で71.4%（10/14）であり、主な事象は、各製剤間で大きな違いはなく、全体の集計において、眠気17例（54.8%）、便秘14例（45.2%）、嘔気13例（41.9%）などであった。

以上から本剤10 mg錠、20 mg錠、40 mg錠の各製剤間での臨床的同等性が示唆されたが、本試験は上記のとおり目標症例数（90例）の約1/3の症例を収集したところで中止された。

（5）第 相一般臨床試験（添付資料ト-5：プロトコル番号 9621V0532）

オピオイド系鎮痛剤非使用の疼痛を伴う癌患者を対象に、本剤の有効性および安全性等を確認し、併せて薬物速度論的検討を行うため、非盲検非対照試験が実施された（薬物動態についてはへ項参照）。用法・用量は、初回量として本剤10 mgを1日2回（12時間ごと）投与し、効果不十分な場合にはモルヒネをレスキュー投与し、モルヒネの2/3量を目安として24時間毎に本剤を漸増すると設定され、投与期間は8週間と設定された。

総症例数92例のうち、他のオピオイド系鎮痛剤使用、放射線療法施行等による不適格20例、GCP不遵守4例の計24例を除く68例がFAS解析対象であり、さらに副作用による中止（投与開始後5日間以上の観察なし）11例、観測値欠測9例、併用薬基準違反等の処置違反6例等計27例を除く41例がPPS解析対象であった。

主要評価項目である1週後の全般改善度における「改善」以上の割合（PPS）は、90.2%（37/41例）であった。なお、FASにおける評価では57.4%（39/68）であったが、この中には判定不能例（主な原因はアンケート結果未回答による）が25例含まれており、当該症例を除外すると90.7%（39/43例）であった。

有害事象は、88.0%（81/92例）で認められ、重篤な事象として、死亡13例、イレウス1例が認められた。死亡例については、いずれも基礎疾患である癌および合併症の進行、多剤併用化学療法との関連が原因であると考えられ、本剤との因果関係は否定された。また、イレウスの症例は、便秘、腹部膨満を認めイレウスと診断された症例で、本剤投与中止後回復し、因果関係は否定できないと判定された。有害事象のうち因果関係が否定できない事象は、80.4%（74/92例）であり、主な事象は、嘔気52例（56.5%）、便秘38例（41.3%）、眠気38例（41.3%）、嘔吐30例（32.6%）などであった。

以上より申請者は、オピオイド系鎮痛剤を使用していない癌疼痛患者の疼痛治療における本剤の有用性が示されたと説明した。なお申請者は、投与開始第 1 週において、初回投与量（1 回 10 mg、1 日 2 回）から増量することなく、副作用のために投与を中止した症例が多く認められ、これらの症例の多くでは疼痛がコントロールされており、開始時の投与量が過量であった可能性があることを併せて説明した。

（ 6 ）臨床薬理試験

1) 5 mg 錠の薬物動態及び薬力学的検討（PK/PD）試験（添付資料ト-6：プロトコル番号 9916V0535）

第 相一般臨床試験（添付資料ト-5：プロトコル番号 9621V0532）の結果、本剤 1 回 10 mg 1 日 2 回（20 mg/日）を初回用量とすることは過量になる場合があると考えられ、本剤 5 mg 錠が新たに開発された。

そして、オピオイド系鎮痛剤非使用の癌疼痛患者 22 名を対象に、本剤 5 mg 錠初回投与後 12 時間の薬物動態・薬力学的プロファイル、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された（薬物動態についてはヘ項参照）。用法・用量は、本剤 5 mg を初期投与量として 1 日 2 回経口投与したのち、12 時間後より投与量を補正し、疼痛コントロールを達成すると設定され、投与期間は 7 日間と設定された。

総症例数 22 例全例が安全性解析対象で、このうち前治療薬違反による不適格 2 例を除く 20 例が FAS 解析対象であった。

主要評価項目である血漿中オキシコドン濃度と疼痛強度（4 段階評価あるいは VAS による疼痛強度）との関連性については、いずれの場合にも有意な相関は認められなかった。なお、申請者は 4 段階評価による疼痛強度の評点平均値と血漿中オキシコドン濃度との経時的推移はほぼ一致していたことを説明した。

有害事象は、81.8 %（18/22 例）で認められ、重篤な事象として肺炎に伴う心不全を発症した 1 症例と、急性腎不全を発症した 1 症例の計 2 例が認められたが、合併症の悪化による事象と考えられ本剤との因果関係は否定された（急性腎不全を発症した 1 症例は治験終了後に原疾患の悪化により死亡している）。なお、重篤と判定された以外の 2 症例が治験終了後に死亡しているが、原疾患（癌）の悪化による事象と考えられ、本剤との因果関係は否定された。有害事象のうち因果関係が否定できない事象は、68.2 %（15/22 例）であり、主な事象は、眠気 11 例（50.0 %）、便秘 7 例（31.8 %）、嘔気 5 例（22.7 %）、食欲不振 4 例（18.2 %）などであった。

以上より申請者は、オピオイド系鎮痛剤非使用の癌疼痛患者に本剤を 1 回 5 mg、1 日 2 回（10 mg/日）で投与を開始し、疼痛強度に応じて用量を補正することにより、副作用が忍容でき、かつ疼痛をコントロールできると説明した。

2)薬物動態及び薬力学的検討(PK/PD)試験(添付資料ト-7、プロトコル番号 9911V0516)

慢性癌疼痛患者を対象に本剤の薬物動態と薬力学的プロファイルを検討するため、非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、オピオイド系鎮痛剤非使用の患者には、本剤

10 mg を 1 日 2 回投与し、オピオイド系鎮痛剤を使用中の患者には所定の変換値表、概算表に基づき初期投与量を決定（モルヒネの場合、その 2/3 量）し、投与後 10 日以内に「疼痛コントロール」が得られるまで漸増すると設定され、投与期間は特に定められていないが 10 日以内に疼痛コントロールを達成し、希望により継続投与可能と設定された。（薬物動態はへ項参照）

総症例数 35 例全例が安全性及び FAS 解析対象であり、10 日以内に疼痛コントロール未達成、副作用による中止等 3 例を除く 32 例が PK 解析対象（PK/PD 観察期の投与 30 分前にレスキューが実施された 1 例については PK 解析対象とされたが PK/PD 解析対象からは除外されており、PK/PD 解析対象は 31 例）であった。

4 段階評価又は VAS による疼痛強度と血漿中オキシコドン濃度との関係を直線回帰分析により検討したところ統計学的に有意な相関は認められなかった（いずれも $p>0.10$ ）。濃度依存性（相関性）が示せなかったと理由として、申請者は、定常状態において既に疼痛がコントロールされていたためと説明した。なお、アンケートによる薬物作用評価の一部（患者による評価の「ねむいですか」、オピオイドによる自覚症状評価の「眠気」など）において血漿中オキシコドン濃度と相関性が示唆されたものもあった。本試験では、32 例のうち 25 例が継続投与に移行し、投与期間は 7～216 日（中央値 41 日、平均値 68.2 日）、最終 1 日投与量は 20～240 mg（中央値 40 mg、平均値 61.6 mg）であった。

有害事象は、91.4 %（32/35 例）で認められ、重篤な事象として 3 例の死亡と、傾眠傾向及び意識障害を発現した 1 例があった。死亡 3 例のうち 2 例は原疾患の悪化による事象と考えられ因果関係は否定され、もう 1 例は肝障害・消化管穿孔を発現した症例で、治験担当医師は、肝障害については「可能性あり」、消化管穿孔については放射線治療や併用薬剤の影響によるもので「因果関係はなし」と判定しているが、申請者は、これらの事象について本剤により麻痺性イレウスが発現した可能性があり、消化管穿孔による局所炎症が肝障害の原因になりうると考え、本剤との因果関係は「否定できない」と判定した。なお、この症例は原疾患の悪化による全身状態の低下により本剤の投与は中止され、最終投与から 5 日後に呼吸状態の悪化により死亡しており、本剤と死亡との関連性は否定された。また、傾眠傾向及び意識障害の 1 例は、因果関係は否定できないと判定されたが、翌日回復した。有害事象のうち因果関係が否定出来ない事象は、91.4 %（32/35 例）であり、主な事象は、眠気 28 例（80 %）、嘔気 16 例（45.7 %）、嘔吐 8 例（22.9 %）、便秘 7 例（20.0 %）、そう痒感 5 例（14.3 %）、尿中 WBC 増加 5 例（14.3 %）などであった。

以上より申請者は、モルヒネ製剤を使用中もしくは未使用の癌疼痛患者に対して、本剤を切替え比率 3:2 の用量もしくは 10 mg 錠の 1 日 2 回投与から開始し、以後必要に応じて用量を補正することで、多くの症例で短期間に「疼痛コントロール達成」状態に到達することができ、長期服用時の安全性に特に問題はないと考える旨を説明した。

なお、今回提出された臨床試験のうち、例えば第 Ⅲ 相比較試験（添付資料ト-3）では「MSC の 1 日 60 mg（分 2）で 2 日間以上痛みがコントロールされている患者」との選択基準は設けられているものの、第 Ⅲ 相以降の全ての臨床試験において、投与前観察期間が設定され

ていない。第 相比較試験では MSC からの切替えに伴う本剤の有効性及び安全性を評価することが試験の目的であり、各患者での疼痛強度の推移を把握した上で、本剤の投与を開始すべきで、投与前観察期間を設定しなかったことは不適切であったと審査センターは考える。従って審査センターは、今後は、計画段階から十分に検討し、投与前観察期間を予めプロトコルに明記した上で、臨床試験を実施すべきであるとする。

審査センターにおける審査の概略

(1) 有効性について

1) 本剤の臨床的位置付けについて

オキシコドン、世界保健機関 (World Health Organization <WHO>) が示した「がんの痛みからの解放」(第2版)において、除痛ラダーで第3段階(中等度から高度の強さの痛み)で用いるオピオイドと記載されている(WHO 方式がん疼痛治療法)。しかしながら、提出された臨床試験の対象患者群は除痛ラダーで第2段階以上(軽度の痛み以上)の患者群と推察されることから、審査センターは、がん疼痛治療における本剤の位置付けについて申請者に見解を求めた。

申請者は、WHO による「がんの痛みからの解放」において、オキシコドンは、初版(1986年)では「軽度から中等度の痛み」(第2段階)及び「中等度から高度の痛み」(第3段階)に用いる薬として位置付けられていたが、オキシコドンの経口単味製剤の普及及びオキシコドンは弱オピオイドと異なり薬効に上限(ceiling effect)がないことから第2版(1996年)では「中等度から高度の痛み」に用いる薬剤として位置付けられたことを説明し、WHO 方式がん疼痛治療法に従い、本剤は基本的に第3段階(中等度から高度の強さの痛み)に用いるオピオイドと考えていることを説明した。

その上で申請者は、本邦においては、除痛ラダー第2段階の基本薬であるコデインが必ずしも広く用いられておらず、非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)で十分な除痛を行えない場合には、次にモルヒネが使用されることが多いことを述べ、このような臨床実態も考慮して、オピオイド非使用の患者における本剤の有効性及び安全性を検討し、比較的低用量(1回5mg)から投与を開始することで問題はないこと(添付資料ト-6)を確認したと回答した。

なお、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」となっている。

審査センターは、本剤は「中等度から高度の痛み」に用いる薬剤であり、WHO 方式がん疼痛治療法の除痛ラダー第3段階の患者に対し使用するという申請者の回答を了承する。一方、除痛ラダーで第2段階以上(軽度の痛み以上)の患者に対する本剤の使用について検討したことは意義があると思うが、本邦における WHO 方式がん疼痛治療法の更なる普及を図ることが重要であると思う。この点については、更に専門協議で検討することとしたい。

2) 国内第 相臨床試験における主要評価項目変更の経緯及び治験の質について

第 相比較試験(添付資料ト-3: プロトコル番号 9620V0531)における主要評価項目は

当初「全般改善度」と設定されていたが、治験途中で「疼痛強度」に変更されており、その経緯について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、 年～ 年の治験実施計画書（第1版～第4版）では主要評価項目が「全般改善度」と設定されていたが、海外での臨床試験（参考資料ト-7 及びト-8）では主要評価項目として「疼痛強度」が用いられていたこと、1998年に「臨床試験の一般指針」及び「臨床試験のための統計的原則」（それぞれ平成10年4月21日付医薬審第380号及び平成10年11月30日付医薬審第1047号、厚生省医薬安全局審査管理課長通知）が公表され、主要評価項目としては信頼性及び妥当性の確立された変数を用いることが推奨されており、「全般改善度」を指標とすることは適切でないと判断したこと、疼痛強度は盲検下にある患者によって評価されるため、非盲検下の医師による全般改善度評価よりも評価にバイアスが生じる可能性は低いと考えたことから主要評価項目を「疼痛強度」に変更したと説明した。また申請者は、非劣性マージンの設定検討に時間を要し試験期間終了間際となったものの、最終的な改定（第5版）は、データ固定（ 年 月 日）前の 年 月 日（統計解析計画書の改訂は 年 月 日）に実施したことを併せて説明した。

また審査センターは、疼痛強度の非劣性マージン設定の経緯についても説明するよう申請者に求めた。

申請者は、非劣性マージンについては Mundi/Purdue 社との協議も踏まえ、「half the unit」の概念に基づき 0.5 と設定することで合意し、この値が妥当であるか否かについては、海外での試験成績を参考とし、オキシコンチン錠と MS コンチン錠との二重盲検並行群間比較試験の成績について検討した結果、両群間における平均値の差の両側 95 %信頼区間は-0.105～0.434 であり、非劣性マージンを 0.5 と設定することは妥当であろうと判断したことを説明し、また、この変更に伴い目標症例数を変更する必要はないことについても予め確認したことを併せて説明した。

さらに審査センターは、第 相比較試験の登録症例数の 1/3 程度が不適格となっていることも踏まえ、本試験の信頼性について申請者の見解を求めた。

申請者は、当該試験における登録症例数 77 例のうち 22 例が不適格例となったが、そのうち 17 例が治験開始 1 週間前に放射線療法が施行された症例（放射線療法については試験途中で取り扱いが変更になっている。）1 例は治験開始 2 日前にレスキューが実施された症例、3 例が治験開始前の 2 日間における疼痛の程度が「痛まない」又は「少し痛い」に該当せず MS コンチン錠によって疼痛がコントロールできていなかった症例、残る 1 例は MS コンチン錠以外のオピオイド使用患者であり、いずれの症例も有効性評価に影響を及ぼすものと考えられ、厳格な取り扱いをしたため解析対象症例は減少したものの、試験結果の信頼性は担保されていると考える旨を回答した。また申請者は、全症例 77 例のうち疼痛強度が欠測していた 5 例を除く 72 例を対象とした疼痛強度の解析結果を参考に示し、4 段階評価による疼痛強度における平均値の両薬剤群差の両側 95 %信頼区間は 0.025～0.336 であり、薬剤間で差は認められたものの非劣性マージン（0.5）の範囲内であり、FAS あるいは PPS での解析結果と類似していたことを併せて説明した。

審査センターは、主要評価項目の取り扱いについては、治験計画段階で十分に検討され

るべき事項であったと考えるが、「疼痛強度」を主要評価項目として設定したこと及びその経緯については特に問題ないと判断した。

3) 用法・用量の妥当性について

経口モルヒネ製剤から本剤への換算比は 3:2 であると申請者は説明しているが、米国添付文書での換算比は 2:1 であること、Strategies to the Adverse Effects of Oral Morphine: An Evidence-Based Report (Cherny N et al, *J Clin Oncol* 19: 2542-2554, 2001) の中では、換算比は 4:3 となっていることから、本剤の使用に際してさまざまな換算比が示される理由を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、まず、モルヒネからオキシコドンへの換算比率は一つの目安であり、3:2 という比についても固定比率として推奨するものではなく、切替えた後に適切な増減量を行い、患者にとって満足な疼痛コントロール状態に到達させることが重要であると考え、国内で実施した第Ⅲ相臨床試験(添付資料ト-2)及び第Ⅲ相比較試験(添付資料ト-3)において、3:2 の用量比でモルヒネから本剤への切替えた場合に、約 80 %の症例でモルヒネの場合と同等の疼痛コントロールができたことから、日本人では 3:2 の換算比が妥当と考えること、また、一部の症例では疼痛が増強し、これは本剤に対する不耐性あるいは本剤で十分な治療効果が得られない患者と考えられるが、Cherny らの総説(*J Clin Oncol* 19: 2542-2554, 2001)においてもモルヒネ経口製剤使用例の 10~30 %でオピオイドローテーションの適応となる患者が存在すると述べられており、オピオイド系鎮痛薬で起こりえるものであると考えること、海外において 3:2 以外の換算比率が示されていることは認識しているが、海外においても 3:2 の換算比率において疼痛コントロールが可能であった旨が報告されていること(Kalso E & Vainio A, *Clin Pharmacol Ther*, 47: 639-646, 1990、Heiskanen T & Kalso E, *Pain*, 73: 37-45, 1997)を説明した。

そして申請者は、以上を踏まえ、3:2 の換算比率を「用法・用量」の項において記載するのではなく、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に記載し、この換算比率があくまでも一つの目安であることが明確になるようにすると回答した。(症状に応じて適宜増減する旨は「用法・用量」の項に既に記載されている。)

審査センターは、以上について了承した。

4) オピオイドローテーションについて

本剤が使用可能になる最大の利点は、オピオイドローテーションが可能になることと考えられるが、今回の申請製剤は徐放錠であり、水溶液や速放錠が開発されていないことから、疼痛コントロールが不十分な場合に、製剤学的特性のため本剤がレスキューとしては役に立たない状況が生じるおそれもあり、真のモルヒネ不耐患者に本剤を用いることができず、臨床的有用性が低下するのではないかという点について、申請者の見解を求めた。

申請者は、レスキュー製剤の必要性については十分認識しており、本剤のみでは真のモルヒネ不耐性患者に対して十分なオピオイドローテーションを実施する事が難しいと考えていること、しかしながら、現状では、モルヒネの経口代替薬が事実上なく、モルヒネ不

耐性患者における疼痛治療に難渋しており、徐放製剤であっても選択肢が増えることは医師及び患者にとって一定のメリットを享受できるものと考えていることを説明し、現在、速放性製剤（塩酸オキシコドン散）の開発を急ぎ進めている所であると回答した。

審査センターは、本剤の臨床現場での期待されるべき使用方法を考えた場合、徐放製剤だけでなく、レスキュー用の速放性製剤についても同時に開発しておくべきであったと考える。

5) 高用量を投与する必要性について

米国において 80 mg および 160 mg 製剤が使用されていること、モルヒネ製剤において疼痛コントロールが困難な症例には高用量が投与されることを考えると、本剤についてもオキシコドン 80 mg あるいは 160 mg を投与する可能性がないか及びこれら高用量を含有した製剤が必要なのではないかという点について申請者の見解を求めた。

申請者は、国内試験では 302 例中 289 例 (95.7%) が 80 mg/日以下の投与量であり 80 mg/日を越えた症例は 12 例、160 mg/日以上 of 症例は 4 例であり、高用量での有効性及び安全性について十分な結果を得ることが出来なかったため、160 mg/日以上の用量を設定することは困難であると判断したこと、今後医療現場における使用経験を踏まえ、必要性が認められれば、用量範囲の拡大及び高用量製剤についても検討したいと考えていることを回答した。

審査センターは、本邦においても可能な限り早期に高用量製剤の検討を開始すべきであると考えており、特に WHO 方式がん疼痛治療法の第 3 段階に相当する患者に対する高用量製剤の有効性及び安全性を検討する必要があると考える。

(2) 安全性について

1) 本剤の高用量・長期投与時の安全性について

本剤の高用量投与時及び長期投与時の安全性について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、まず、高用量投与時の安全性について、米国 Purdue Pharma 社が 1999 年 9 月に FDA に報告したオキシコンチン錠の 13 の臨床試験成績についての解析結果（参考資料ト-11）を示し以下のように説明した。

13 試験における計 733 症例について、オキシコドンの 1 日投与量が 160 mg 以上か否かにより、それぞれ対照群 (n=574 : 160 mg/日以下 (平均値 40.2 mg/日)) 又は G160 群 (n=159 : 160 mg/日以上 (平均値 242.7 mg/日)) として集計され、G160 群のうち 1 日投与量が 320 mg 以上の症例については G320 群 (n=68 : 320 mg/日以上 (平均値 369.3 mg/日)) として集計された。対照群、G160 群及び G320 群における平均投与期間は 11.8 日、78.4 日及び 90.8 日であった。

対照群、G160 群及び G320 群で、有害事象発現率はそれぞれ 77.6% (545/702 例)、80.5% (128/159 例) 及び 55.9% (38/68 例)、投与を中止した症例の割合はそれぞれ 38.5%、53.6% 及び 57.3%、有害事象により中止した症例の割合はそれぞれ 12.8%、6.2% 及び 9.0% であった。また、副作用発現率は対照群で 59.0% (414/702 例)、G160 群で 54.7% (87/159 例)

G320 群で 35.3 % (24/68 例) であり、消化器症状 (食欲不振、便秘、口内乾燥、嘔吐など)、精神症状 (錯乱、うつ病、幻覚、神経過敏、思考異常) の発現率は対照群と比較して G160 群で高くなる傾向にあったが臨床的に大きな問題となるものではなかった。

従って、適切な疼痛治療の管理下で本剤を投与すれば、累積投与量が増大しても安全性に関わる新たな問題は起こりにくいものとする。

また、申請者は長期投与時の安全性について、英国 Napp 社が米国でのオキシコンチン錠の長期臨床試験成績をもとに検討した結果 (参考資料ト-12) を示し以下のように説明した。

米国での 2 つの 1 年以上長期投与試験における計 354 例 (癌疼痛患者 158 例、非癌疼痛患者 194 例、両者を持つ患者 2 例) について集計した結果、全期間において発現した主な副作用は便秘 42.1 %、嘔気 24.0 %、眠気 22.9 %、嘔吐 10.7 %、そう痒感 12.4 %、めまい 10.2 % であり、投与期間中の重篤度に経時的な変化は認められず、投与期間との間にも関連は認められなかった。また、試験中に死亡した症例は 45 例であったが、いずれもオキシコンチン錠との関連はないものと判定された。したがって、長期投与期間中の副作用の種類、頻度が増大することがないことから、医師の管理のもと適切に管理すれば、本剤を長期間投与した場合においても、安全性上重大な問題は発生しがたいものとする。

そして申請者は、米国 Purdue Pharma 社が実施した 10 の臨床試験 (市販後臨床試験を含む) 成績を申請者自身がメタアナリシス解析した結果 (参考資料ト-13) を示し、副作用発現率を本邦における臨床試験の結果と比較したところ、本邦で眠気が発現率が高かった (海外 : 24.4 %、国内 : 53.0 %) もの、全体として大きな乖離はなかったと考える旨を説明した。

審査センターは、本邦における高用量投与および長期投与に関する試験成績は乏しいと判断せざるを得ず、本剤を高用量あるいは長期投与する必要がある場合には、海外試験成績を参考として、個々の患者でリスクベネフィットを判断して用いる必要があると考える。今後高用量製剤を開発するにあたっては、当該事項についても十分に検討する必要があると考える。また、市販後には、本剤の高用量あるいは長期投与時の有効性及び安全性について調査する必要があると判断する。

2) 本剤の乱用防止について

本剤の乱用と関連して米国 FDA から Important Drug Warning Letter が 2001 年 7 月 18 日付で発出されたことも踏まえて、本剤の乱用について、海外での状況を説明するとともに、国内の乱用防止対策について申請者の見解を示すよう求めた。

申請者は、米国では麻薬製剤の処方量の増加とともに、薬剤乱用と疑われる患者等の報告も増大し、モルヒネ、ヘロイン、ヒドロコドン等が乱用薬の上位であったが、乱用薬の一つとしてオキシコドンも含まれていたこと、その原因として患者の虚偽報告、処方箋改ざん、医療従事者を介するドクターショッピング等が報告され社会問題となっていること、上記を踏まえ米国 Purdue Pharma 社は米国 FDA と協議の上、オキシコンチン錠の添付文書において本剤がオピオイドアゴニストであり乱用、不正使用等のおそれがある旨を BOX WARNING として追記するとともに、医療従事者に対して本剤の厳重管理を求める

ための Dear Healthcare Professional Letter を発行し注意喚起したことを説明した。

また申請者は、2002 年 1 月 30 日～31 日には FDA Anesthetic & Life Support Drugs Advisory Committee Meeting が開催され、オピオイド鎮痛薬の乱用及び流用と、これら薬剤を必要とする患者が薬物の入手を制限されることのない妥当なリスクマネジメント・ストラテジーは何かについて検討されたこと、その結果、薬剤不正使用防止のためには登録制度の導入も考えられるが、これらの制度により医師が処方抑制し、麻薬製剤による疼痛治療を必要とする患者が十分な治療を受けられなくなることは適切ではなく、乱用/流用防止のためには、登録制度の採用よりも企業のより適正な販売活動、添付文書での注意喚起、医師に対する教育等に対応すべきであるといった内容が提案されたことを説明した。

そして本邦での対応について申請者は、本邦では、麻薬に関する諸法規・諸規制が厳格に遵守されており、麻薬乱用に関する基礎的条件・社会環境が米国とは大きく異なっていること、対象患者は「がん疼痛」に限定されており、本剤は医師による診断・管理のもとに適正に使用されること、添付文書では、連用による薬物依存、徐放性製剤を噛み砕いて服用するなどの誤用に対する危険性を注意喚起していること（添付文書使用上の注意の「重要な基本的注意」の項に記載されている）などを説明し、本邦では安易に本剤が使用される可能性は低く現時点で安全性上問題はないと考えるが、今後も乱用防止のため、医師に対する情報提供を実施するとともに、非がん疼痛への適応拡大を検討する際には、確定診断が可能な疾患を対象にする等、乱用防止策を視野に入れて開発したいと考えていることを説明した。

審査センターは以上について了承するが、この点についてはさらに専門協議で検討することとしたい。

3) 腎機能障害患者への投与について

腎機能障害患者への本剤の投与について、モルヒネ製剤の場合と比較しながらその有用性を比較・考察するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。

米国の添付文書では、腎機能障害患者に対する注意として、「クレアチニンクリアランスが低下した（60 mL/min）腎機能障害患者の血漿中オキシコドン濃度は、正常腎機能患者より約 50 % 高く、投与開始は慎重に行うべきである。用量は、臨床の状況に応じて調整する。」と記載されている。この根拠として、健康成人及び腎機能障害患者における薬物動態試験（参考資料ト-5、ヘ項参照）で、CR オキシコドン錠 20 mg を単回投与したとき、オキシコドンの C_{max} 及び AUC_{0-48} は健康成人と比較して腎機能障害患者でそれぞれ 1.4 倍及び 1.6 倍大きく、オキシコドンの C_{max} と AUC はクレアチニンクリアランスの低下とともに増大し、負の相関が認められた。

一方、モルヒネの投与については、健康成人と比較して腎機能障害患者では、モルヒネと同程度の活性を有する代謝物モルヒネ-6-グルクロン酸抱合体（M6G）が蓄積されやすいこと（腎機能障害患者で M6G のクリアランスが約 30 % に低下、M6G の AUC は約 3.6 倍増加）（Osborne R et al, *Lancet*, 9(1): 828, 1988）、健康成人では定常状態における M6G/モルヒネ

比は一定であるが、腎機能障害患者では M6G/モルヒネ比が経時的に増加すること(Portenoy RK et al, *Br Med J*, 292: 1548-1549, 1991) が報告されている。

以上からオキシコドンあるいはモルヒネを腎機能障害患者に投与すると、健康成人に比べ薬物の血漿中濃度が上昇すると考えられるがその程度は、モルヒネよりもオキシコドンの場合に小さく(AUC : オキシコドンで 1.6 倍、M6G で 3.6 倍) モルヒネよりも安全に使用することが出来ると推察する旨を回答した。

審査センターは、本剤を腎機能障害患者に使用した場合の安全性がモルヒネよりも高いという明確な根拠はないが、臨床現場で適切に使用すれば、モルヒネと比較した場合に、本剤の使用が臨床上で特に問題となることはない考える。

3 . 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

(1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査が実施され、その結果、一部に不適合があったが、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについては支障ないものと判断した。

(2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

提出された資料(添付資料ト-2 ~ 添付資料ト-7) に対して GCP 実地調査が行われ、一部不適合と考えられる点があり、現在事実関係等を確認中である。

4 . 審査センターの総合評価

提出された資料から、本剤の中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛効果は示されていると判断するが、本剤の臨床的位置付け、臨床的有用性等については専門協議でさらに検討することとしたい。安全性については、本剤が麻薬であるという事も踏まえ、使用に関する注意喚起を徹底する必要がある、高用量や長期使用時の安全性については市販後に調査する必要がある。また、過量投与・乱用等の発生を防ぐため、医療現場での管理を徹底するとともに、患者に対する情報提供や教育についても対応する必要があると考える。

専門委員の意見を参考にした上で、特に問題がないと判断できる場合には、本剤の製造を承認して差し支えないと考える。

審査報告（２）

平成 15 年 1 月 30 日作成

専門協議における検討を踏まえ、以下の点が確認され、必要な対応が行われた。

１．審査の概要

ハ．安定性に関する資料

申請者より継続中であった 5mg 錠の長期保存試験の結果が提出され、申請者は経時的にやや類縁物質の増加はみられるものの、規格の範囲内であり問題となるものではなく、30 ヶ月までの安定性は担保されると判断したことを説明した。

審査センターは、現時点で 30 ヶ月までの安定性について問題はないと考えるが、継続して安定性試験の結果に注意を払う必要があると考える。

ヘ．吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

本剤の生物学的同等性の評価は、溶出試験データにヒトにおける情報を加えた考察を中心として説明し、イヌを用いた試験成績は、ヒトへ外挿することが困難であり参考資料として資料概要においても簡単に記載するよう申請者に対応を求めた。

申請者は以下のように回答した。

含量が異なる錠剤間の生物学的同等性の評価について、臨床試験で主に使用された 20 mg 錠を対照製剤（標準製剤）、その他の含量の製剤を試験製剤として、10 mg 錠は溶出試験により 20 mg 錠と同等であると判定され、40 mg 錠の溶出挙動は 20 mg 錠と類似性を示し、第相剤型追加試験（添付資料ト-4）における本剤切替え 3 日後の臨床効果（PPS 対象での改善率、副作用発現率、有用率）及び血漿中オキシコドン濃度（投与直前及び 3 時間後の値）の評価により、10 mg 錠及び 40 mg 錠と 20 mg 錠の生物学的同等性は支持される。また、5 mg 錠は溶出試験では 20 mg 錠と同等と判定され、20 mg 錠を用いた薬物動態試験（参考資料ト-1）と 5 mg 及び 20 mg 錠を用いた PK/PD 試験（添付資料ト-6）での薬物動態及び疼痛コントロール達成率も溶出試験による判断と矛盾するものではないと考えられた。さらに、本剤 20 mg 錠と CR オキシコドン錠 20 mg については溶出試験では同等と判定される。なお臭化プロパンテリン投与無処置のイヌを用いた生物学的同等性試験結果については、参考データとして記載することとする。

審査センターは、今回提出された資料における患者での血中濃度の評価は、現行のガイドラインの判定基準によるものではないが、癌疼痛治療に麻薬を使用するという分野においては、申請者より示されているヒトでの臨床データ及び溶出試験結果に基づく説明を中心として、臨床現場で本剤は患者毎に症状や副作用の程度に応じて用量が調整されること等に鑑み総合的に評価することが可能と考えており、本申請でのそれぞれの含量違い製剤及び本剤と CR オキシコドン錠については、生物学的に同等であると判断して差し支えないと考える。また、徐放性製剤の生物学的同等性を評価する適切なモデル動物は現時点でな

いと考えられることから、動物における試験成績からヒトでの生物学的同等性を評価することはできず、動物での試験成績は参考として取り扱うことが適切である。したがって審査センターは、今後癌疼痛領域に麻薬を使用するという分野での医薬品開発にあたっては、以上の点を踏まえた上で、ヒトにおける臨床データを充実させる必要があると考えており、各製剤の特徴を踏まえて早い段階から検討されるべきであると考えている。

肝及び腎機能障害患者と健康被験者との曝露の差、民族及び性別の違いによる曝露の差と添付文書上の注意喚起の設定について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤は、主に肝臓で代謝され、未変化体及び代謝物は腎臓を介して尿中に排泄されること、肝及び腎機能障害患者における血漿中未変化体濃度は機能障害を有しない場合に比べ高く推移すること（外国人、参考資料ト-5 及び参考資料ト-6）これら障害の有無は本剤服用前に確認可能であり、これら患者については過量になることを予防するため慎重投与を行うようにとの意図で添付文書上で注意喚起を行った。民族差については、特に添付文書上の注意喚起は行っていないが、体重差も含めた民族差の存在の可能性は考えられ、本邦においては、欧米にはない低用量製剤（5 mg 錠）を新たに開発し、オピオイド系鎮痛剤非使用の患者に対しては、痛みの程度や患者の状態に応じて初回投与量を 5 mg ~ 10 mg とした治療が可能となるよう選択肢を拡大した。従って、過量になる可能性の少ない初回用量から適宜増量することにより、本剤を安全に使用できると考える。性別については、国内第 Ⅲ 相試験（添付資料ト-3）及び海外試験（参考資料ト-8）において性別間で臨床上有意味な差は認められなかったが、初回開始時など女性における血漿中濃度が男性に比較して高く推移し、過量傾向になる可能性は否定できないことから、注意喚起を目的として、薬物動態の項に血漿中濃度に及ぼす性別の影響について追記する。

審査センターは、以上について了承した。

PPK 解析について、フリップフロップ（flip-flop）の可能性も含めて、算出された速度定数の妥当性について照会した。併せて、解析結果の安定性についても検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本剤は徐放性製剤であることから、フリップフロップが起き、その結果として消失速度定数に徐放性部分の影響が出ている可能性が考えられるが、PPK 解析結果とモデルに依存しない解析結果との比較を踏まえると、モデル解析で得られた速度定数より算出された消失半減期は消失相における半減期を推定していると考えられる。また、徐放性部分の影響の可能性も含め、みかけの速度定数である旨の説明を追記することとする。なお、解析結果の安定性を検討するために、モデルに依存しない指標として患者の各測定時点における血漿中濃度の日本人と外国人との比を算出し、モデル解析で得られた人種差の程度と比較したところ、それぞれ 1.4 ~ 1.6 倍、1.58 倍とほぼ一致していた。さらに、実測値と予測値との相関（散布図）および各種残差プロットを検討したところ、良好な相関性がみられ、残差プロットについても 0 を中心として均一にばらついた結果であった。

審査センターは、以上について了承した。

この他、海外での検討結果も踏まえ、薬物動態に及ぼす食事の影響について情報を提供

するため、添付文書及び資料概要の記載が改められた。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

(１) オピオイドローテーションについて

オピオイドローテーションによる疼痛管理にオキシコドンを用いることが想定されるが、本剤は徐放性製剤であり、速放性製剤を臨床現場に供給する必要がある。また、オピオイドローテーションの対象であるモルヒネの投与が無効な患者及び有害事象によりモルヒネの継続投与が不能な患者を対象とした試験は実施されていない。審査センターはこれらの点について申請者の見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。

提出した国内臨床試験成績は、オピオイド非使用患者あるいはモルヒネにより疼痛がコントロールされていた患者を対象としたため、モルヒネ無効の患者及び有害事象によりモルヒネ投与継続不能の患者への本剤の有効性が十分証明されているとは言えない事は認識していること、しかしながら、申請した各用量（5、10、20、及び40 mg 錠）の製剤を組み合わせることで、患者の状態に応じた用量調節が可能と考えられること、速放性製剤の必要性については認識しており、現在速放性製剤「塩酸オキシコドン散 0.5 %」について臨床試験を実施し、有効性及び安全性について検討していることを説明した。その上で申請者は、モルヒネ無効の患者及び有害事象によりモルヒネ投与継続不能の患者に対するオキシコドンの有効性及び安全性については、現在実施中の速放性製剤の臨床試験の中で可能な限り検討し、また本剤の市販後調査においても該当する症例の情報を収集したいと回答した。

以上の回答に対し、審査センターは徐放性製剤である本剤の承認については特に問題はないと考えるが、オピオイドローテーションとしてのオキシコドンの位置付けを明確にするためには、速放性製剤を臨床現場に提供することが必要であると考え。本剤の位置付けについては、専門委員より、本邦では一般にコデインは必ずしも広く用いられておらず、オピオイド非使用の患者に本剤が使用される場合もあるとの意見も参考として、本剤をそのような場合に使用する際には、低用量から投与を開始し、副作用等の発現に十分注意して用いる必要があると考える（オピオイド非使用例に対する用量については用法・用量に関連する使用上の注意として記載するよう変更された）。また本剤を適正に使用するためには、本剤の情報が広く臨床現場、関連学会等へ提供されることが重要であり、関連するガイドライン等においても本剤の位置付けが明確になるよう今後検討していく必要があると考える。

モルヒネの投与が無効な患者及び有害事象によりモルヒネの継続投与が不能な患者に対するオキシコドンの有効性及び安全性について、審査センターは、本剤の市販後調査や現在実施中の速放性製剤に係る臨床試験の中で該当する症例を抽出し検討することも必要であるが、プロスペクティブな臨床試験においてモルヒネの投与が無効な患者及び有害事象によりモルヒネの継続投与が不能な患者に対するオキシコドンの有効性及び安全性を検討し、その結果を臨床現場へ提供することが有用であると考え、速放性製剤を用いて当該試

験を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、当該試験の実施について了承した。

（２）他剤から本剤への切替時の投与量について

モルヒネ以外にもフェンタニルなどから本剤へ切替える場合が想定されるため、参考となる情報について提供するよう申請者に求めた。

申請者はまず、国内臨床試験結果などを基に、モルヒネ製剤から本剤への切替えについての換算比率（3:2）を一つの目安として添付文書に記載しているが、国内外のガイドラインを参考としてそれ以外の換算比率についても、別途作成予定である使用上の注意の解説の中で記載し、医療現場に情報提供したいと回答した。また、経皮フェンタニル貼布剤（フェンタニルパッチ）から本剤への切替えに関しては、現時点で十分な情報がなく、明確な方法は確立されていないものの、本邦における経皮フェンタニル貼布剤の添付文書及び米国オキシコンチン錠の添付文書における記載を参考とすると、経皮フェンタニル貼布剤剥離後に血中フェンタニル濃度が 50 %減少するのに 17 時間以上かかり、本剤へ切替えた際に過量となるおそれがあるため、添付文書に以下の事項を記載すると回答した。

添付文書、用法・用量に関連する使用上の注意へ以下の事項を記載

経皮フェンタニル貼布剤から本剤へ変更する場合には、経皮フェンタニル貼布剤剥離後にフェンタニルの血中濃度が 50 %に減少するまで 17 時間以上かかることから、剥離直後の本剤の使用は避け、本剤の使用を開始するまでに、フェンタニルの血中濃度が適切な濃度に低下するまでの時間をあけるとともに、本剤の低用量から投与することを考慮すること。

審査センターは以上について了承した。

（３）眠気について

本邦での眠気発現率が海外と比較して高くなっていることについて、更なる注意喚起の必要性等について申請者の見解を求めた。

申請者は、本邦で実施された臨床試験において、副作用としての眠気の発現率は平均で 53 %（範囲は 40 ~ 80 %）であり、海外で実施された 10 試験のメタアナリシスでの眠気発現率（24 %）（参考資料ト-13）よりも高いと考えられたこと、しかしながら、硫酸モルヒネ徐放錠（MS コンチン®錠）との比較試験（添付資料ト-3）で、眠気の発現率は本剤で 62.3 %、MS コンチン錠で 63.6 %であり発現率に差は認められなかったこと、海外で実施された硫酸モルヒネ徐放錠と本剤の 2 つの二重盲検比較試験（参考資料ト-7 及び参考資料ト-8）の結果から、両薬剤群間で眠気の発現率に差は認められなかったことを説明し、日本人で本剤に対する感受性が高い可能性も考えられるが、国内と海外では眠気の評価基準が異なっており（海外では外来患者が多く含まれていたが、国内ではほとんどが入院患者であり、患者日誌に基づく記載だけでなく、医療関係者による眠気発現についても積極的に収集し評価

された)。これらの収集方法が眠気発現率に影響した可能性もあることを述べた。その上で申請者は、現段階で眠気発現率における海外との差異を結論付けることは困難であり、添付文書において眠気に関する記載を追加すると回答した(重要な基本的注意において、鎮痛効果が得られている患者で通常とは異なる強い眠気がある場合には、過量投与の可能性を念頭において本剤の減量を考慮する旨の事項が追記された)。また、本邦では5 mg錠を申請しており、本剤は患者の痛みの程度に応じて5 mg又は10 mgから開始することが可能であることを併せて説明した。

審査センターは、以上について了承した。

(4)本剤の医療目的以外への使用防止について

本剤の乱用を防止するため、医療目的外使用の防止、患者への服薬遵守の徹底等についてさらに注意喚起が必要と判断し、添付文書で必要な事項を記載するよう申請者に対応を求めた。

申請者は以下の事項を添付文書に追記し、さらなる注意喚起を行うと回答した。

添付文書に以下の事項を追記

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は徐放性製剤であることから、急激な血中濃度の上昇による重篤な副作用の発現を避けるため、服用に際して割ったり、砕いたり、あるいは噛み砕かないように指示すること。
- (6) 本剤の医療目的外使用を防止するため、適切な処方を行い、保管に留意するとともに、患者等に対して適切な指導を行うこと。[「9. 適用上の注意」の項参照]

9. 適用上の注意

患者等に対する指導

- (1) 本剤の投与にあたっては、具体的な服用方法、服用時の注意点、保管方法等を十分に説明し、本剤の目的以外への使用あるいは他人への譲渡をしないよう指導するとともに、本剤を子供の手の届かないところに保管するよう指導すること。
- (3) 本剤が不要となった場合には、病院又は薬局へ返納する等の処置について適切に指導すること。

審査センターは、以上について了承する。なお、本剤の乱用防止については、麻薬規制の中で監視等が行われているが、市販後調査においても本剤の乱用について注視する必要があると考える。また、医療関係者、患者等が本剤について十分な認識を持った上で使用することが、本剤を適正に使用するためには必要であり、そのために適切な情報が医療現場へ提供されるべきであると考えている。

2 . GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

提出された資料（添付資料ト-2～添付資料ト-7）に対して GCP 実地調査が行われ、一部の症例で治験実施計画書からの逸脱等がみられたが、本申請における治験は旧 GCP 下で実施されている試験がほとんどであり、症例検討会での検討等を踏まえて最終的に評価されていることなどが確認されたことから、GCP 適合と判断した。なお、今後実施する新 GCP 下での臨床試験においては、指摘のあった事項等について改善するよう指導した。

以上の審査を踏まえ、審査センターは、用法・用量の記載を以下のようにして、本剤の製造を承認して差し支えないと判断する。製剤は、劇薬に該当し、本剤の再審査期間は 6 年とすることが適当と判断する（なお、本剤は麻薬に該当する）。本件は医薬品第一部会において審議されることが妥当であると判断する。

〔用法・用量〕 通常、成人には塩酸オキシコドン無水物として 1 日 10～80mg を 2 回に分割経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。