

審議結果報告書

平成 23 年 12 月 9 日
医薬食品局審査管理課

〔販 売 名〕 オキファスト注10mg、同注50mg

〔一 般 名〕 オキシコドン塩酸塩水和物

〔申 請 者〕 塩野義製薬株式会社

〔申請年月日〕 平成22年9月30日

〔審 議 結 果〕

平成 23 年 12 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。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は6年とし、原体は毒薬に該当し、製剤は劇薬に該当するとされた。

審査報告書

平成 23 年 11 月 7 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	オキファスト注 10 mg、同注 50 mg
[一 般 名]	オキシコドン塩酸塩水和物
[申 請 者 名]	塩野義製薬株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 9 月 30 日
[剤形・含量]	1 mL 中にオキシコドン塩酸塩水和物 11.54 mg（オキシコドン塩酸塩無水物として 10 mg）を含有する注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（3）新投与経路医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第三部

審査結果

平成 23 年 11 月 7 日

[販 売 名] オキファスト注 10mg、同注 50mg
[一 般 名] オキシコドン塩酸塩水和物
[申 請 者 名] 塩野義製薬株式会社
[申請年月日] 平成 22 年 9 月 30 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、オピオイド鎮痛剤非使用患者及び前治療オピオイド鎮痛剤から切り替えた患者における本剤の安全性等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛
[用法・用量] 通常、成人にはオキシコドン塩酸塩（無水物）として 1 日 7.5～250 mg
 を持続静脈内又は持続皮下投与する。
 なお、年齢、症状により適宜増減する。

審査報告 (1)

平成 23 年 7 月 5 日

I. 申請品目

[販 売 名]	オキファスト注 10mg、同注 50mg
[一 般 名]	オキシコドン塩酸塩水和物
[申 請 者 名]	塩野義製薬株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 9 月 30 日
[剤型・含量]	1 mL 中にオキシコドン塩酸塩水和物 11.54 mg (オキシコドン塩酸塩無水物として 10 mg) を含有する注射剤
[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]	1. 静脈内及び皮下投与による持続投与の場合 通常、成人にはオキシコドン塩酸塩（無水物）として以下の用量から投与を開始する。 なお、開始時及びその後の投与量は、患者の年齢、症状により適宜増減する。 (1) オピオイド系鎮痛薬非使用患者 1 日 7.5～12.5 mg とする。 (2) オピオイド系鎮痛薬使用患者 本剤投与前に使用していたオピオイド系鎮痛薬の用法・用量を勘案して算出した 1 日投与量とする。 2. 静脈内投与の場合 通常、成人にはオキシコドン塩酸塩（無水物）として以下の用量とする。 なお、患者の年齢、症状により適宜増減する。 (1) オピオイド系鎮痛薬非使用患者 持続投与開始 1 日投与量である 7.5～12.5 mg の 1/24 量を 1 回投与量とする。 (2) オピオイド系鎮痛薬使用患者 本剤投与前に使用していたオピオイド系鎮痛薬の用法・用量を勘案して算出した 1 日投与量の 1/24 量を 1 回投与量とする。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤は、オピオイド μ 受容体作動薬であるオキシコドン塩酸塩を有効成分として含有する注射

剤である。本邦において、本薬を有効成分として含有する製剤は、皮下投与される注射剤として、ヒドロコタルニン塩酸塩水和物との配合剤である「複方オキシコドン注射剤」（販売名：パピナール注）が1968年9月より販売されており、単剤の経口剤として、徐放性製剤（販売名：オキシコンチン錠）が2003年4月、速放性製剤（販売名：オキノーム散）が2006年10月にそれぞれ承認されている。

本剤は、海外において2010年12月より臨床試験が開始され、2003年4月に英国で承認されて以来、2010年12月現在、フランス、ドイツを含む21ヶ国で承認されている¹⁾。本邦においては、第14回未承認薬使用問題検討会議（2007年10月29日）において、皮下投与のみならず静脈内投与が可能なオキシコドン塩酸塩単剤の注射剤である本剤の国内開発が「早急に行われるよう検討すべき」との結論が出されたことを踏まえ、2010年12月より臨床試験が開始され、今般申請者は、その有効性及び安全性が確認されたと判断して製造承認申請を行った。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬であるオキシコドン塩酸塩水和物は、日本薬局方（日局）収載品であり、オキシコンチン錠及びオキノーム散の原薬として使用されている。

(2) 製剤

製剤は、原薬、緩衝剤、等張化剤、pH調整剤及び溶剤から構成される注射剤であり、原薬濃度（無水物として）10 mg/mL、1アンプルあたりの処方として10 mg（1 mL）及び50 mg（5 mL）製剤が申請されている。容器及び施栓系は、一次包装として無色ガラス製アンプルが使用され、二次包装として紙箱包装されている。使用される添加剤はすべて日局収載品であり、新規添加剤は使用されていない。

申請製剤の処方は[]であり、国内臨床試験では申請製剤が使用されている。

製剤の製造工程は、第一工程（溶解工程）、第二工程（[]工程）、第三工程（[]・[]工程）、第四工程（滅菌工程）、第五工程（検査・表示・包装工程）及び第六工程（試験・保管工程）からなり、第[]工程、第[]工程及び第[]工程が重要工程とされ、管理項目及び管理値が設定されている。

製剤の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（紫外可視吸収 [UV] スペクトル）、pH、純度試験（類縁物質<液体クロマトグラフィー [HPLC] >）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌及び含量（HPLC）が設定されている。類縁物質として、個々の類縁物質及び総量が設定されている。

製剤の安定性については、実生産スケールで製造された10 mg及び50 mg製剤の無色ガラス製アンプル/紙箱包装品を用いて、長期保存試験（25℃/60 %RH/暗所、24ヶ月）及び加速試験（40℃/75 %RH/暗所、6ヶ月）、無色ガラスアンプル包装品を用いて、苛酷試験（光<[]℃、[]

¹⁾ 米国においては、[]から本剤（オキシコドン塩酸塩注射剤）は開発されていない。

■、紙箱包装なし又はあり、アルミホイル遮光、総照度 120 万 lx・h＋総近紫外放射エネルギー200 W・h/m²以上＞）が実施された。これらの試験では、性状（外観）、確認試験（UV スペクトル）、浸透圧比、pH、類縁物質（HPLC）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌及び含量（HPLC）が測定項目とされた²⁾。長期保存試験及び加速試験では、いずれの測定項目にも明確な変化は認められず、苛酷試験（光）では、紙箱包装なし条件下で性状が極微黄色となり、類縁物質の増加（個々の類縁物質として最大 ■ %）が認められたが、紙箱包装あり条件下で曝光による影響は認められなかった。これらの結果から、製剤の貯蔵方法及び有効期間は、遮光保存で、室温 36 ヶ月と設定された。なお、長期保存試験は ■ ヶ月まで継続予定である。

本剤の配合変化試験として、各種輸液（生理食塩液、注射用水、5 %ブドウ糖注射液、総合電解質輸液＜販売名：ソリタ-T3 号輸液＞、生理食塩液/ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム注射液混合液）との配合変化（25℃/60 %RH/室内散光、48 時間³⁾）、適合性試験として、投与時に用いる用具（ポリプロピレン製シリンジ/ポリ塩化ビニル製輸液セット、ポリ塩化ビニル製携帯型ディスプレイ注入ポンプ）との適合性（25℃/60 %RH/室内散光、48 時間⁴⁾）が検討された。その結果、いずれの試験においても性状（外観）、pH 及び含量に顕著な変化は認められなかった。

<審査の概略>

機構は、製剤の規格及び試験方法、貯蔵方法並びに有効期間は妥当であると判断した。

3. 非臨床に関する資料

（i）薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請においては、非臨床薬理に関する新たな試験は実施されておらず、本薬を皮下又は静脈内投与したときの鎮痛作用に関する公表文献が参考資料として提出され、経口投与と同様に鎮痛作用を示すことが説明されている。

（ii）薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

ラット及びウサギにおける吸収に関する試験成績が提出された。血漿中未変化体濃度は高速液体クロマトグラフィー/タンデム型質量分析計(LC/MS/MS、定量下限: ラットでは 0.4 又は 4 ng/mL、ウサギでは 0.200 ng/mL) によりバリデートされた方法で測定された。なお、特に記載のない限り、本薬の投与量はオキシドン塩酸塩無水物として記載されており、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

²⁾ 苛酷試験（光）では、■及び■は測定されていない。

³⁾ 生理食塩液及び注射用水との配合変化試験では、保存期間 ■ 日間まで、類縁物質及び不溶性微粒子についても測定されたが、いずれの測定項目にも顕著な変化は認められなかった。

⁴⁾ 携帯型ディスプレイ注入ポンプとの適合性試験では、保存期間 ■ 日間まで検討され、顕著な変化は認められなかった。

(1) 吸収

雌雄ラットに本薬を 0.05、0.1 及び 0.4 mg/kg/時で 96 時間持続静脈内投与したとき、投与 96 時間後の血漿中未変化体濃度は投与速度に伴って増加した (4.2.3.6-06)。

雌雄ラットに本薬を 0.4 mg/kg/時で 168 時間持続皮下投与したとき、投与 168 時間後の血漿中未変化体濃度は雄で 18.8 ± 25.7 ng/mL、雌で 24.0 ± 24.3 ng/mL であった (4.2.3.6-07)。

雄性ウサギに本薬を 0.75 及び 1.5 mg/時 (約 6 及び 11.7 mg/kg/日) で 14 日間持続静脈内投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与 146 時間後までに定常状態に達し、定常状態における血漿中未変化体濃度 (C_{ss}) はそれぞれ 52.9 及び 125 ng/mL であった (4.2.3.6-09)。

雄性ウサギに本薬を 0.75 及び 1.5 mg/時 (約 6 及び 12 mg/kg/日) で 14 日間持続皮下投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与 146 時間後までに定常状態に達し、 C_{ss} はそれぞれ 29.3 ± 3.5 及び 99.3 ng/mL であった (4.2.3.6-11)。

<審査の概略>

機構は、本薬を静脈内又は皮下投与したときの非臨床薬物動態に特段の問題は認められないと判断した。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請においては、新投与経路医薬品の毒性評価として、局所刺激性試験の成績が提出され、また既承認の経口剤 (販売名: オキシコンチン錠、オキノーム散) の承認時に実施されなかった生殖発生毒性試験の成績が提出された。なお、本薬の全身性の毒性評価については、経口剤の承認時にラット及びイヌを用いた反復経口投与毒性試験 (オキシコンチン錠承認申請添付資料ニ-14 ~ニ-31) が実施され、呼吸抑制や死亡が認められる最大耐用量 (オキシコドン塩酸塩水和物としてラットでは 200 mg/kg/日、イヌでは 500 mg/kg/日) までの検討が行われていることから、静脈内又は皮下投与による単回及び反復投与毒性試験は実施されていない。特に記載のない限り、本薬の投与量はオキシコドン塩酸塩無水物として記載されている。

(1) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性については、ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (いずれも経口投与による) が実施され、周産期投与では出生児の低体重が認められた。

1) ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (4.2.3.5-01)

SD ラット (雌雄各 22 例/群) に本薬 (オキシコドンとして) 0.5、2 及び 8 mg/kg/日を雄には交配前 28 日から交配期間を経て剖検前日まで、雌には交配前 14 日から妊娠 6 日まで経口投与したとき、0.5 mg/kg 以上の群で活動性の低下又は亢進、四肢の自咬等、8 mg/kg 群で体重増加抑制、摂餌量減少、着床数の低値及び生存胚数の低値が認められた。8 mg/kg 群で認められた着床数及び生存胚数の低値は、試験実施施設の背景データの範囲内であり、着床前及び着床後死亡率に変化

は認められなかったことから、無毒性量は、雌雄ともに一般毒性について 0.5 mg/kg/日未満、生殖機能及び初期胚発生について 8 mg/kg/日と判断されている。

2) ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (4.2.3.5-02)

妊娠 SD ラット (22～25 例/群) に本薬 (オキシコドンとして) 0.5、2 及び 6 mg/kg を妊娠 6 日から授乳 21 又は 23 日まで経口投与したとき、母動物では 0.5 mg/kg 以上の群で活動性の低下又は亢進、四肢の自咬等、2 mg/kg 以上の群で摂餌量減少、体重増加抑制及び妊娠期間の延長が認められ、出生児では 6 mg/kg 群で体重の低値が認められた。2 mg/kg 以上の群で認められた妊娠期間の延長は、試験実施施設の背景データの範囲内であったことから、無毒性量は、母動物の一般毒性について 0.5 mg/kg/日未満、生殖能について 6 mg/kg/日、出生児について 2 mg/kg/日と判断されている。

(2) 局所刺激性試験

SD ラット (雌雄各 4～8 例/群) に本薬 0.05、0.1、0.2 及び 0.5 mg/kg (投与濃度はそれぞれ 0.05、0.1、0.2 及び 0.2 mg/mL) を単回静脈内投与したとき、一般状態に異常は認められなかった。対照群を含むすべての投与群に血管周囲の炎症性細胞浸潤及び出血が認められたが、投与手技に関連するものと考えられている (参考 4.2.3.6-01、4.2.3.6-20)。

SD ラット (雌雄各 4～8 例/群) に本薬 0.5、1、5 及び 10 mg/kg (投与濃度はそれぞれ 0.5、10 又は 0.5⁵⁾、5 及び 10 mg/mL) を単回皮下投与したとき、10 mg/kg 群の雄 1 例が投与 2 時間後に死亡し、5 mg/kg 以上の群で活動性低下が認められた。対照群を含むすべての群に皮下浮腫及び炎症性細胞浸潤が認められたが、投与手技に関連するものと考えられている (4.2.3.6-02)。

SD ラット (雌雄各 8 例/群) に、雄には本薬 0.3、1.7 及び 3.3 mg/kg、雌には本薬 0.4、2.1 及び 4.3 mg/kg (投与濃度は雌雄ともそれぞれ 1、5 及び 10 mg/mL) を単回筋肉内投与したとき、2.1 mg/kg 以上の群で活動性低下、呼吸抑制等が認められ、1.7 mg/kg (投与濃度 5 mg/mL) 以上の群で投与局所の筋壊死、筋炎及び筋膜炎が認められた (4.2.3.6-03)。

NZW ウサギ (雄 3 例/群) に本薬 3 mg (約 1.1 mg/kg) を静脈傍投与又は本薬 1 mg (約 0.4 mg/kg) を動脈内投与 (投与濃度はいずれも 10 mg/mL) したとき、静脈傍投与では呼吸抑制、ふらつき等が認められ、動脈内投与では一般状態に異常は認められなかった。いずれの投与経路でも投与部位局所に異常は認められなかった (4.2.3.6-04)。

SD ラット (雌雄各 10 例/群) に本薬を 0.05、0.1 及び 0.4 mg/kg/時 (投与濃度はそれぞれ 0.01、0.02 及び 0.08 mg/mL) で 4 又は 96 時間持続静脈内投与したとき、一般状態に異常は認められなかった。96 時間持続静脈内投与では対照群を含むすべての群で大腿静脈及び腹部大動脈に内膜増生、血栓形成等が認められたが、投与手技に関連するものと考えられている (4.2.3.6-05、4.2.3.6-06)。

SD ラット (雌雄各 10 例/群) に本薬を 0.05、0.1 及び 0.4 mg/kg/時 (投与濃度はそれぞれ 0.1、0.2 及び 0.8 mg/mL) で 7 日間持続皮下投与したとき、0.05 mg/kg 以上の群の雌及び 0.4 mg/kg 群の雄に体重増加抑制が認められた。対照群を含むすべての群に慢性的な皮下組織への炎症性細胞浸潤等が認められたが、投与手技に関連するものと考えられている (4.2.3.6-07)。

⁵⁾ 試験開始当初は、本薬 0.5、1 及び 10 mg/kg 群が設定されていたが、各群 4 例に投与した時点で 10 mg/kg 群の雄 1 例に死亡が認められたため、10 mg/kg 群の投与を中止し、新たに 1 mg/kg 群が設定され、雄は 0.5 mg/mL 溶液を 2 mL/kg、雌は 10 mg/mL 溶液を 0.1 mL/kg で投与された。

NZW ウサギ（雄 6～7 例/群）に本薬を 0.75 及び 1.5 mg/時（約 6 及び 11.7～12.5 mg/kg/日、投与濃度はそれぞれ 25 及び 50 mg/mL）で 24 及び 96 時間並びに 14 日間持続静脈内投与したとき、0.75 mg 以上の群に活動性低下、呼吸異常、瞳孔の散大又は収縮、体重減少等、1.5 mg 群に痙攣及び振戦が認められた。0.75 mg（投与濃度 25 mg/mL）以上の群に、96 時間以上の持続投与でマクロファージの集簇を伴う壊死性血管炎及び血管周囲炎、14 日間持続投与で肥厚が認められた（4.2.3.6-08、4.2.3.6-09）。

NZW ウサギ（雄 5 例/群）に本薬を 0.75 及び 1.5 mg/時（約 5.6～6 及び 11～12 mg/kg/日、投与濃度はそれぞれ 25 及び 50 mg/mL）で 24 及び 96 時間並びに 14 日間持続皮下投与したとき、0.75 mg 以上の群に活動性低下及び腹臥位、1.5 mg 以上の群に摂餌量減少が認められた。0.75 mg（投与濃度 25 mg/kg）以上の群に、24 時間以上の持続投与で投与部位の結節、96 時間以上の持続投与で泡沫状マクロファージの集簇を伴う炎症性変化が認められた（4.2.3.6-10、4.2.3.6-11）。

以上より、本薬は局所刺激性を示すことが示唆され、本剤（10 mg/mL）よりも高濃度（25 mg/mL）で長時間（96 時間以上）持続静脈内又は持続皮下投与した場合、また本剤より低濃度（5 mg/mL）でも筋肉内に誤投与された場合には、強い局所刺激性を示す可能性があると考えられている。

<審査の概略>

機構は、本薬を静脈内又は皮下投与したときの毒性に関して、特段の問題は認められていないと判断した。

4. 臨床に関する資料

（i）臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、外国人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験（5.3.3.1-01: OXI1202 試験、5.3.3.1-02: OXI1203 試験）及び日本人がん疼痛患者を対象とした第Ⅲ相試験（5.3.5.2-01: ■09V9131 試験、5.3.5.2-02: ■10V9132 試験）における薬物動態の成績が提出された。血漿中未変化体及び代謝物（ノルオキシコドン）濃度は、高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析計（LC/MS/MS、定量下限: 0.1 ng/mL）によりバリデートされた方法で測定された。なお、特に記載のない限り、本剤又は本薬の投与量はオキシコドン塩酸塩無水物として記載されており、薬物動態パラメータ⁶⁾は平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

（1）健康成人における検討

外国人健康成人男性 24 例を対象に、本剤 5 mg を単回静脈内、皮下若しくは筋肉内投与、又は本薬（内用液剤）5 mg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体及びノルオキシコドンの薬物動態パラメータは表 1 のとおりであり、本剤投与時の未変化体及びノルオキシコドンの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-24h}）は投与経路（静脈内、皮下又は筋肉内投与）によらずほぼ同様であり、未変化体の AUC_{0-24h} は本薬経口投与時と比較して高値を示した（5.3.3.1-01: OXI1202 試験）。

⁶⁾ 静脈内、皮下又は筋肉内投与時の最高血漿中濃度（C_{max}）は、測定された濃度のうちの最高値を示す。

表 1 外国人健康成人男性に本剤 5 mg を単回静脈内、皮下若しくは筋肉内投与、又は本薬（内用液剤）5 mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ（5.3.3.1-01: OXI1202 試験）

投与経路 評価例数	オキシコドン				ノルオキシコドン			
	静脈内	皮下	筋肉内	経口	静脈内	皮下	筋肉内	経口
$T_{max}^{a)}$ (h)	0.08 (0.03-0.25)	0.5 (0.17-1.5)	0.5 (0.08-1.5)	1 (0.5-2)	3.5 (0.5-6)	4 (0.75-8)	6 (2-8)	1 (0.5-2)
$C_{max}^{b)}$ (ng/mL)	35.3 ± 1.48	25.3 ± 1.20	22.9 ± 1.29	10.4 ± 1.55	2.86 ± 1.37	2.86 ± 1.35	2.80 ± 1.42	5.88 ± 1.54
$AUC_{0-24h}^{b)}$ (ng·h/mL)	109.3 ± 1.18	108.5 ± 1.15	107.3 ± 1.17	49.9 ± 1.50	36.7 ± 1.45	38.6 ± 1.43	37.3 ± 1.47	46.1 ± 1.72
$t_{1/2}^{c)}$ (h)	3.45 ± 0.37	3.61 ± 0.47	3.54 ± 0.37	3.32 ± 0.39	-	-	-	-

-: 算出せず、a) 中央値（最小値-最大値）、b) 幾何平均値 ± 幾何標準偏差、c) 平均値 ± 標準偏差

外国人健康成人男性 24 例を対象に、本剤 5 mg を単回静脈内若しくは皮下投与、又は本剤 10 mg を 8 時間かけて持続静脈内若しくは皮下投与したとき、血漿中未変化体及びノルオキシコドンの薬物動態パラメータは表 2 のとおりであり、未変化体及びノルオキシコドンの $AUC_{0-\infty}$ は投与経路（静脈内又は皮下投与）によらずほぼ同様であり、未変化体及びノルオキシコドンの最高血漿中濃度（ C_{max} ）は単回投与では静脈内投与時と比較して皮下投与時に低値を示したが、持続投与では静脈内及び皮下投与時で大きな違いは認められなかった（5.3.3.1-02: OXI1203 試験）。

表 2 外国人健康成人男性に本剤 5 mg を単回静脈内若しくは皮下投与、又は本剤 10 mg を 8 時間かけて持続静脈内若しくは皮下投与したときの薬物動態パラメータ（5.3.3.1-02: OXI1203 試験）

投与量 投与方法 投与経路 評価例数	オキシコドン				ノルオキシコドン			
	5 mg		10 mg		5 mg		10 mg	
評価例数	単回投与		持続投与		単回投与		持続投与	
	静脈内	皮下	静脈内	皮下	静脈内	皮下	静脈内	皮下
$T_{max}^{a)}$ (h)	0.03 (0.03-0.25)	0.25 (0.083-0.75)	8.00 (8-8.167)	8.153 (8-8.75)	0.625 (0.25-8)	3 (0.5-8)	8.25 (8-9)	8.75 (8.083-10)
$C_{max}^{b)}$ (ng/mL)	47.9 ± 1.84	26.7 ± 1.34	19.3 ± 1.16	19.0 ± 1.21	3.53 ± 1.23	3.09 ± 1.22	5.81 ± 1.16	5.57 ± 1.20
$AUC_{0-last}^{b) c)}$ (ng·h/mL)	101.7 ± 1.22	96.1 ± 1.20	192.1 ± 1.19	179.3 ± 1.21	46.1 ± 1.23	42.0 ± 1.23	84.6 ± 1.23	81.3 ± 1.27
$t_{1/2}^{d)}$ (h)	3.72 ± 0.56	3.79 ± 0.65	4.09 ± 0.72	4.06 ± 0.45	-	-	-	-

-: 算出せず、a) 中央値（最小値-最大値）、b) 幾何平均値 ± 幾何標準偏差

c) 単回投与では AUC_{0-24h} 、持続投与では AUC_{0-32h} 、d) 平均値 ± 標準偏差

(2) 患者における検討

日本人がん疼痛患者（薬物動態評価例数 69 例⁷⁾）を対象に、オピオイド鎮痛剤非使用患者では本剤 2 mg を単回静脈内投与した後⁸⁾、本剤 7.5～12.5 mg/日より持続静脈内投与を開始し、オピオイド鎮痛剤使用患者では前治療オピオイド鎮痛剤の投与量に応じて⁹⁾本剤 2～10 mg を単回静脈内投与した後⁸⁾、本剤 7.2～240 mg/日（0.300～10.000 mg/時）より持続静脈内投与を開始し、投与開始後 24 時間以降は適宜漸増して合計 7 日間投与したとき、血漿中未変化体の単回投与後 6 時間及び持続投与開始後 12 時間までの濃度推移は図 1、持続投与時の $C_{ss}^{10)}$ と 1 日投与量との関係は

⁷⁾ 薬物動態評価例数は、単回静脈内投与時 11 例、持続静脈内投与開始後 12 時間まで 10 例、定常状態 69 例であった。

⁸⁾ 単回静脈内投与時の薬物動態を測定しない患者では、単回静脈内投与を行わずに持続静脈内投与より開始すると設定された。

⁹⁾ 複方オキシコドン注射剤（オキシコドン塩酸塩水和物として）：本剤=1:1、オキシコドン経口剤：本剤=1:0.75、モルヒネ注射剤：本剤=1:1.25、モルヒネ経口剤：本剤=1:0.5、モルヒネ坐剤：本剤=1:0.8、フェンタニル注射剤：本剤=1:62.5、フェンタニル経皮吸収型製剤（1 時間あたりの放出量として）：本剤=1:1000 の換算比に基づき前治療オピオイド鎮痛剤の投与量に応じた本剤 1 日投与量が算出され（ただし、複方オキシコドン注射剤からの切替えを除き、算出された値の±20%までの範囲は可）、その 1/24 量を単回静脈内投与した後、当該 1 日投与量を持続静脈内投与すると設定された。

¹⁰⁾ 疼痛コントロール達成時又は投与終了（中止）時に測定された薬物動態が「定常状態」として評価されている。

図2のとおりであり、いずれも投与量に伴って増加する傾向が認められた。本剤2 mg 単回投与時の $T_{\max}$ （中央値）は0.083時間、 $C_{\max}$ は 18.5 ± 4.11 ng/mL、 AUC_{0-6h} は 37.11 ± 10.65 ng・h/mL、消失半減期（ $t_{1/2}$ ）は 3.26 ± 0.77 時間であった（5.3.5.2-01: 09V9131 試験）。

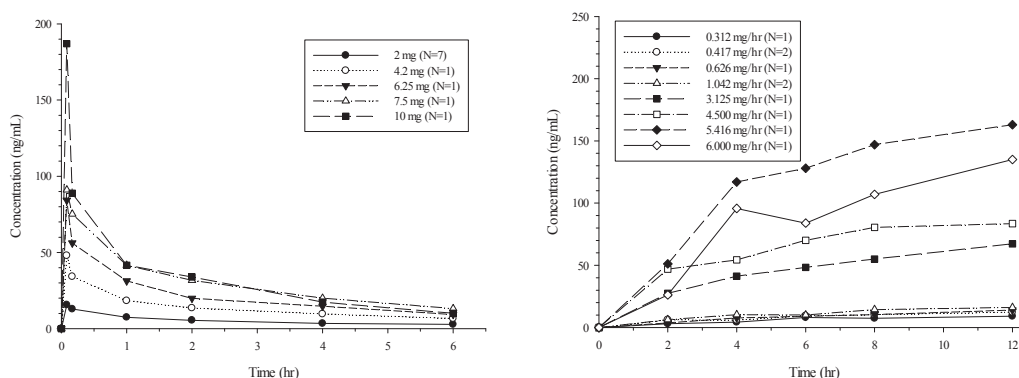


図1 日本人がん疼痛患者に本剤2～10 mg を単回静脈内投与（左）及び本剤7.5～144 mg/日（0.31～6.00 mg/時）を持続静脈内投与（右）したときの血漿中未変化体濃度推移（平均値、5.3.5.2-01: 09V9131 試験）

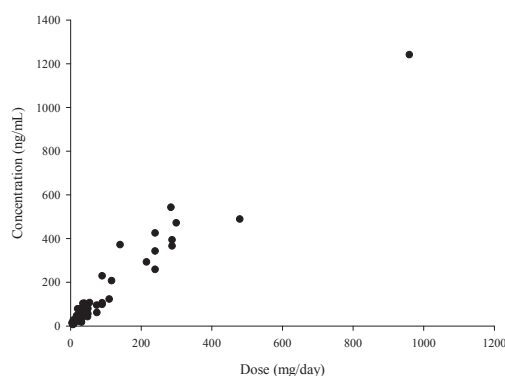


図2 日本人がん疼痛患者に本剤5～960 mg/日（0.209～40.00 mg/時）を持続静脈内投与したときの定常状態における血漿中未変化体濃度（5.3.5.2-01: 09V9131 試験）

日本人がん疼痛患者（薬物動態評価例数20例）を対象に、オピオイド鎮痛剤非使用患者では本剤7.5～12.5 mg/日、オピオイド鎮痛剤使用患者では前治療オピオイド鎮痛剤の投与量に応じて⁹⁾本剤10～288 mg/日より開始し、適宜増減して合計7日間持続皮下投与したとき、血漿中未変化体の投与開始後12時間までの濃度推移及び $C_{ss}^{10)}$ と1日投与量との関係は図3のとおりであり、いずれも投与量に伴って増加する傾向が認められた（5.3.5.2-02: 10V9132 試験）。

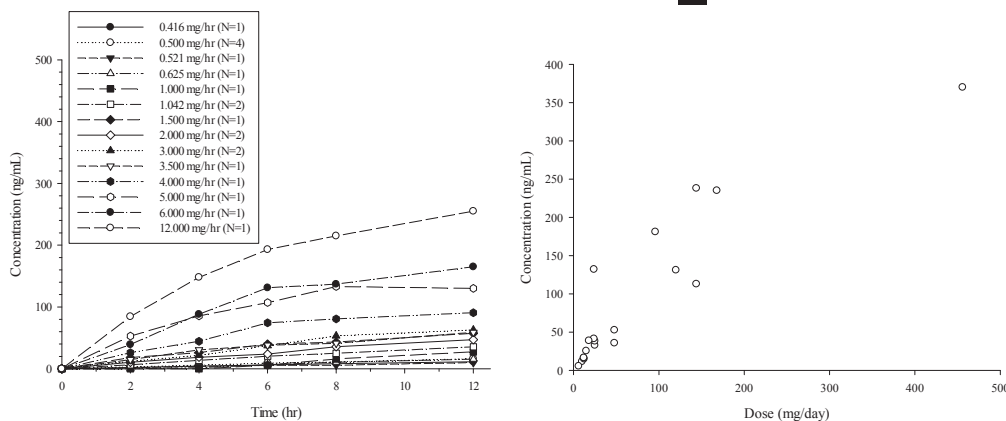


図3 日本人がん疼痛患者に本剤6～456 mg/日（0.250～19.00 mg/時）を持続皮下投与したときの血漿中未変化体濃度推移（左、平均値）及び定常状態における血漿中未変化体濃度（右）（5.3.5.2-02: 10V9132 試験）

<審査の概略>

(1) 本剤の薬物動態に影響を及ぼす要因について

機構は、本剤の薬物動態に影響を及ぼす要因について、申請者に説明を求めた。

申請者は、日本人がん疼痛患者に本剤を持続静脈内又は皮下投与したとき（5.3.5.2-01: 09V9131 試験、5.3.5.2-02: 10V9132 試験）、血漿中未変化体の定常状態におけるクリアランス（ CL_{ss} ）は年齢、性別、体重及びクレアチニンクリアランス（ CL_{cr} ）による影響が認められたことを説明した。

しかしながら申請者は、性別及び体重については、投与速度 1 mg/時に換算した血漿中未変化体濃度¹¹⁾（ C_{ss} ）は図 4 のとおりであり、これらの要因による影響よりも個体間のばらつきが大きく、また主な有害事象¹²⁾ は表 3 のとおりであり、性別及び体重別で大きな違いは認められなかったため、本剤の投与量を調節する必要はないと考えていること、高齢者及び腎・肝機能障害患者については、既承認の経口剤と同様に慎重投与として注意喚起していることを説明した。

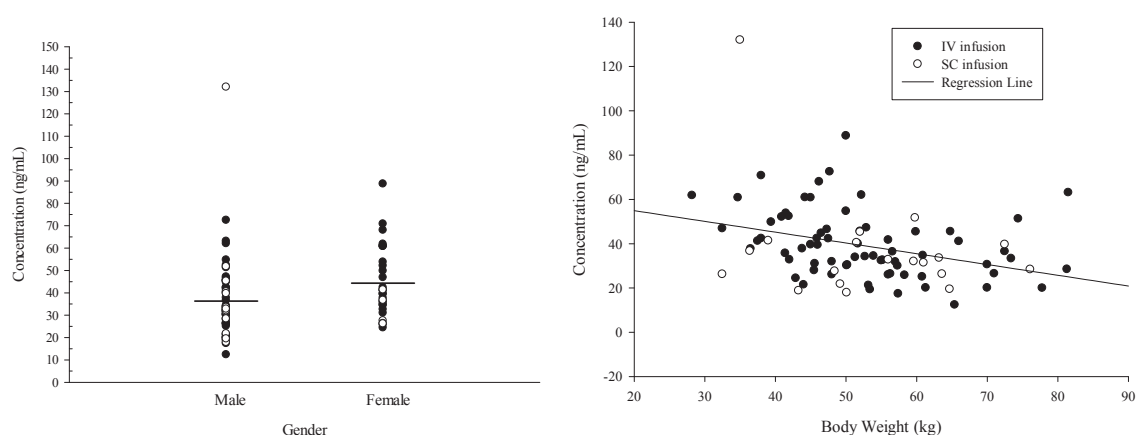


図 4 日本人がん疼痛患者に本剤を持続静脈内又は皮下投与したときの性別（左）及び体重別（右）の投与速度 1 mg/時に換算した血漿中未変化体濃度（5.3.5.2-01: 09V9131 試験、5.3.5.2-02: 10V9132 試験）

表 3 日本人がん疼痛患者に本剤を持続静脈内又は皮下投与したときの性別及び体重別の主な有害事象（5.3.5.2-01: 09V9131 試験、5.3.5.2-02: 10V9132 試験、5.3.5.2-03: 11V9133 試験）

投与経路		静脈内投与					皮下投与				
性別又は体重区分		男性	女性	50 kg 未満	50 kg 以上 70 kg 未満	70 kg 以上	男性	女性	50 kg 未満	50 kg 以上 70 kg 未満	70 kg 以上
評価例数		48	29	31	37	9	16	8	7	14	3
すべての有害事象		46 (95.8)	27 (93.1)	30 (96.8)	34 (91.9)	9 (100)	15 (93.8)	8 (100)	7 (100)	13 (92.9)	3 (100)
因果関係が否定されていない有害事象		28 (58.3)	21 (72.4)	23 (74.2)	20 (54.1)	6 (66.7)	13 (81.3)	8 (100)	7 (100)	12 (85.7)	2 (66.7)
主な有害事象 (因果関係を問わない)	悪心	10 (20.8)	7 (24.1)	7 (22.6)	8 (21.6)	2 (22.2)	5 (31.3)	2 (25.0)	4 (57.1)	3 (21.4)	0
	嘔吐	8 (16.7)	11 (37.9)	9 (29.0)	10 (27.0)	0	4 (25.0)	3 (37.5)	5 (71.4)	2 (14.3)	0
	便秘	14 (29.2)	3 (10.3)	7 (22.6)	5 (13.5)	5 (55.6)	7 (43.8)	1 (12.5)	2 (28.6)	5 (35.7)	1 (33.3)
	傾眠	9 (18.8)	9 (31.0)	10 (32.3)	5 (13.5)	3 (33.3)	4 (25.0)	3 (37.5)	3 (42.9)	4 (28.6)	0

有害事象発現例数（割合 %）

機構は、血漿中未変化体濃度が著しく高値を示した症例（男性、持続皮下投与）が認められていることから、その要因について申請者に説明を求めた。

¹¹⁾ 各症例の定常状態における血漿中未変化体濃度について、線形性を仮定し、薬物動態測定時点の本剤の投与速度で除した値。

¹²⁾ 安全性については、第Ⅲ相試験（5.3.5.2-01: 09V9131 試験、5.3.5.2-02: 10V9132 試験）及び継続投与試験（5.3.5.2-03: 11V9133 試験）を併合して検討された。

申請者は、当該症例は 6 歳男性、肺がん患者（身長 ■■■ cm、体重 ■■■ kg）であり、本剤 36 mg/日より開始し、24～48 mg/日で 5 日間持続皮下投与したとき、投与速度 1 mg/時に換算した血漿中未変化体濃度は、投与開始後 12 時間（38.3 ng/mL）では同時刻に薬物動態が測定された症例の平均値（26.9 ng/mL、評価例数 20 例）とほぼ同程度であったが、投与開始後 5 日目（132 ng/mL）では定常状態における薬物動態が測定された症例の平均値（37.0 ng/mL、評価例数 19 例）の約 3.57 倍高値を示したこと、この理由として、当該症例では、薬物動態測定日の肝及び腎機能検査値に異常は認められなかったこと、投与開始後 2～5 日目に本剤との薬物相互作用が報告（Hagelberg NM et al, *Eur J Clin Pharmacol*, 65: 263-271, 2009）されている CYP3A4 阻害薬であるポリコナゾールが併用されていたことから、薬物相互作用により血漿中未変化体濃度が高値を示したと考えていること、因果関係が否定されていない有害事象として、投与開始後 1 日目に便秘、2 日目に傾眠、3 日目に呼吸性アシドーシス、4 日目に悪心、嘔吐等が認められており、投与開始後 2 日目以降に認められた傾眠、呼吸性アシドーシス等は薬物相互作用により発現した可能性があると考えていること説明した。

なお申請者は、本剤とトリアゾール系抗真菌剤（ポリコナゾール、フルコナゾール等）の併用については、既承認の経口製剤と同様に併用注意として注意喚起していること、国内臨床試験において、上記の症例以外に CYP3A4 阻害薬と併用された症例は認められなかったことを説明した。

機構は、以上について了承するが、性別、体重、併用薬等が本剤の安全性に及ぼす影響については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

（ii）有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、日本人がん疼痛患者を対象とした第Ⅲ相試験 2 試験（5.3.5.2-01: ■■■09V9131 試験、5.3.5.2-02: ■■■10V9132 試験）及び継続投与試験（5.3.5.2-03: ■■■11V9133 試験）の成績が提出され、安全性に関する評価資料として、外国人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験 2 試験（5.3.3.1-01: OXI1202 試験、5.3.3.1-02: OXI1203 試験）の成績が提出された。また、有効性及び安全性に関する参考資料として、外国人術後疼痛患者を対象とした第Ⅲ相試験 2 試験（参考 5.3.5.4-01: OXI4201 試験、参考 5.3.5.4-02: OXI3201 試験）の成績が提出され、安全性に関する参考資料として、外国人がん疼痛患者を対象とした第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1-01: OXI3202 試験）¹³⁾の成績が提出された。

国内臨床試験において、有効性評価項目である疼痛強度は、患者により「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。

（1）第Ⅰ相試験

1) 単回投与試験（5.3.3.1-01: OXI1202 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>）

外国人健康成人男性（目標症例数 24 例）を対象に、本剤を単回静脈内、皮下若しくは筋肉内投

¹³⁾ 外国人がん疼痛患者を対象とした第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: OXI3202 試験）は、症例集積が困難であったため、目標症例数（300 例）に到達前に 28 例が登録された時点で中止された。

与、又は本薬（内用液剤）を単回経口投与したときの薬物動態及び安全性を検討するため、非盲検 4 期交叉比較試験が実施された（薬物動態については「（i）臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、本剤 5 mg を単回静脈内、皮下若しくは筋肉内投与、又は本薬（内用液剤）5 mg を単回経口投与すると設定され、休薬期間は 6 日間以上と設定された。

総投与症例 24 例（静脈内投与時 22 例、皮下投与時 23 例、筋肉内投与時 23 例、経口投与時 23 例）全例が安全性解析対象であった。

有害事象は、20/24 例（83.3 %）¹⁴⁾ に認められたが、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。有害事象による中止は経口投与時 1 例（腹痛）に認められ、因果関係は否定されていない。

因果関係が否定されていない有害事象は、静脈内投与時 50.0 %（11/22 例）、皮下投与時 52.2 %（12/23 例）、筋肉内投与時 43.5 %（10/23 例）及び経口投与時 43.5 %（10/23 例）に認められ、主な事象は、頭痛（静脈内投与時 7 例、皮下投与時 7 例、筋肉内投与時 5 例、経口投与時 4 例）、浮動性めまい（静脈内投与時 3 例、皮下投与時 6 例、筋肉内投与時 6 例、経口投与時 5 例）、傾眠（静脈内投与時 3 例、皮下投与時 4 例、筋肉内投与時 3 例、経口投与時 2 例）等であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）及び心電図について、臨床上問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、本剤 5 mg を単回静脈内、皮下若しくは筋肉内投与、又は本薬 5 mg を単回経口投与したとき、いずれの投与経路でも忍容性が認められたことを説明した。

2) 単回急速・持続投与試験（5.3.3.1-02: OXI1203 試験<20 年 月～20 年 月>）

外国人健康成人男性（目標症例数 24 例）を対象に、本剤 5 mg を単回静脈内若しくは皮下投与、又は本剤 10 mg を持続静脈内若しくは皮下投与したときの薬物動態を検討するため、非盲検 4 期交叉比較試験が実施された（薬物動態については「（i）臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、本剤 5 mg を単回静脈内若しくは皮下投与、又は本剤 10 mg を 8 時間かけて持続静脈内若しくは皮下投与すると設定され、休薬期間は 6 日間以上と設定された。

総投与症例 24 例（単回静脈内投与時 22 例、単回皮下投与時 23 例、持続静脈内投与時 22 例、持続皮下投与時 24 例）全例が安全性解析対象であった。

有害事象は、24 例全例（100 %）¹⁴⁾ に認められた。死亡例は認められず、その他の重篤な有害事象は持続皮下投与時 1 例（呼吸抑制及び全身性発作）、有害事象による中止は持続皮下投与時 2 例（浮動性めまい・冷湿・両手の両側性錯覚感及び悪心・呼吸抑制・全身性発作・浮動性めまい 各 1 例）に認められ、いずれも因果関係は否定されていない。

因果関係が否定されていない有害事象は、単回静脈内投与時 90.9 %（20/22 例）、単回皮下投与時 78.3 %（18/23 例）、持続静脈内投与時 59.1 %（13/22 例）及び持続皮下投与時 50.0 %（12/24 例）に認められ、主な事象は、浮動性めまい（単回静脈内投与時 14 例、単回皮下投与時 9 例、持

¹⁴⁾ 総括報告書において、有害事象に関する投与経路別の集計はなされていない。また、有害事象として報告された臨床検査値異常は認められなかった。

続静脈内投与時 4 例、持続皮下投与時 6 例)、傾眠状態(単回静脈内投与時 6 例、単回皮下投与時 6 例、持続静脈内投与時 4 例、持続皮下投与時 1 例)、多幸症(単回静脈内投与時 6 例、単回皮下投与時 5 例、持続静脈内投与時 3 例、持続皮下投与時 2 例)、頭痛(単回静脈内投与時 4 例、単回皮下投与時 2 例、持続静脈内投与時 4 例、持続皮下投与時 3 例)、悪心(単回静脈内投与時 1 例、単回皮下投与時 1 例、持続静脈内投与時 2 例、持続皮下投与時 3 例)、熱感(単回静脈内投与時 4 例、単回皮下投与時 1 例、持続静脈内投与時 0 例、持続皮下投与時 2 例)等であった。

バイタルサイン(血圧、脈拍数、呼吸数及び体温)及び心電図について、臨床上問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、本剤 5 mg を単回静脈内若しくは皮下投与、又は本剤 10 mg を持続静脈内又は皮下投与したとき、持続皮下投与時 1 例に重篤な有害事象(呼吸抑制及び全身性発作)が認められたことを除き、いずれの投与方法でも忍容性が認められたことを説明した。

(2) 第Ⅲ相試験

1) 日本人がん疼痛患者を対象とした静脈内投与試験(5.3.5.2-01: 09V9131 試験<20 年 月～20 年 月>)

日本人がん疼痛患者(目標症例数 70 例)を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された(薬物動態については「(i) 臨床薬物動態及び臨床薬理学試験成績の概略」の項参照)。

用法・用量は、オピオイド鎮痛剤非使用患者(アセトアミノフェン又は非ステロイド性消炎鎮痛剤で十分な除痛が得られない患者)では本剤 2 mg を単回静脈内投与した後⁸⁾、本剤 7.5～12.5 mg/日で持続静脈内投与を開始し、オピオイド鎮痛剤使用患者では前治療オピオイド鎮痛剤の投与量に応じて本剤 1 日投与量を算出し⁹⁾、その 1/24 量(ただし 2 mg 以上)を単回静脈内投与した後⁸⁾、その 6 時間以降に当該 1 日投与量より持続静脈内投与を開始し、増量・減量規定¹⁵⁾に従って適宜漸増すると設定され、投与期間は 7 日間と設定された。また、突発的な疼痛に対する臨時追加投与(レスキュー・ドーズ)として、本剤 1 日投与量の 1/24 量¹⁶⁾を目安に早送りによる追加投与又は単回静脈内投与が可能と設定された。

総投与症例 72 例全例が安全性評価対象であり、このうち有効性評価欠測 2 例を除外した 70 例が Full Analysis Set (FAS) であり、有効性評価対象であった。

¹⁵⁾ 以下のいずれかに該当する場合に、前日の本剤 1 日投与量の 1.25～1.5 倍を目安に最大 2 倍まで、投与開始日を除く 1 日 1 回のみ(ただし、継続投与試験[5.3.5.2-03: 11V9133 試験]では「原則 1 日 1 回まで」)増量可能と規定された。

① 24 時間ごと(評価日前日の午前 8 時から評価日の午前 8 時まで)の疼痛強度が「2: 中等度(痛い)」又は「3: 高度(非常に痛い)」になった場合。

② レスキュー・ドーズが 24 時間(評価日前日の午前 8 時から評価日の午前 8 時まで)あたり 3 回以上実施された場合。

③ その他、治験責任医師又は治験分担医師が必要と認めた場合。

また、忍容できない有害事象が発現した場合は、本剤 1 日投与量の 1/4 量を目安に減量すると規定された。

¹⁶⁾ 薬物動態測定期のレスキュー・ドーズは、モルヒネ製剤を用いて投与すると設定された。

主要評価項目である疼痛コントロール達成率¹⁷⁾とその95%信頼区間は81.4[70.3、89.7]%(57/70例)であり、95%信頼区間の下限値は予め設定された閾値(70%¹⁸⁾)を上回った。

本剤によるレスキュー・ドーズは、70例中49例(70.0%)で382回実施され、レスキュー・ドーズ投与前後の疼痛強度(平均値±標準偏差)は 2.0 ± 0.6 から 1.1 ± 0.7 に低下し、レスキュー・ドーズ投与後の鎮痛効果改善率¹⁹⁾は49.2%(188/382件)であった。

有害事象(臨床検査値異常を含む)は、95.8%(69/72例)に認められた。死亡例は1例(心肺停止)²⁰⁾、その他の重篤な有害事象は1例(便秘)に認められ、いずれも因果関係は否定されていない。有害事象による中止は3例(腹痛、譫妄及び錯乱状態 各1例)に認められ、錯乱状態については因果関係が否定されていない。

因果関係が否定されていない有害事象(臨床検査値異常を含む)は、59.7%(43/72例)に認められ、主な事象は、傾眠15例、便秘及び悪心 各13例、嘔吐11例等であった。

バイタルサイン(血圧、脈拍数、呼吸数及び体温)及び心電図について、腫瘍熱4例、呼吸困難3例、頻脈、発熱、血圧低下及び過換気 各2例、心肺停止、ウォルフ・パーキンソン・ホワイ ト症候群及び起立性低血圧 各1例が有害事象として報告され、このうち呼吸困難、過換気及び心 肺停止 各1例は因果関係が否定されていない。

以上より申請者は、日本人がん疼痛患者に本剤を持続静脈内投与及びレスキュー・ドーズした とき、疼痛の改善が認められ、安全性に関しては、オピオイド鎮痛剤に特徴的な有害事象(傾眠、 便秘、悪心、嘔吐等)が認められたが、本剤特有の問題は認められなかったことを説明した。

2)日本人がん疼痛患者を対象とした皮下投与試験(5.3.5.2-02: 10V9132試験<20 年 月~20 年 月>)

日本人がん疼痛患者(目標症例数20例)を対象に、本剤の薬物動態、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「(i)臨床薬物動態及び臨床 薬理学試験成績の概略」の項参照)。

用法・用量は、オピオイド鎮痛剤非使用患者では本剤7.5~12.5 mg/日、オピオイド鎮痛剤使用 患者では前治療オピオイド鎮痛剤の投与量に応じて算出した本剤1日投与量⁹⁾より開始し、増量・ 減量基準¹⁵⁾に従って適宜増減して持続皮下投与すると設定され、投与期間は7日間と設定された。 また、突発的な疼痛に対するレスキュー・ドーズとして、本剤1日投与量の1/24量¹⁶⁾を目安に

¹⁷⁾「疼痛コントロール達成」は、連続した2日間(48時間)にわたり、以下の条件をすべて満たす場合と規定された。

①定時投与の本剤の投与量が一定であること。

②24時間ごとの疼痛強度が「0: なし(痛くない)」又は「1: 軽度(少し痛い)」のいずれかであること。

③レスキュー・ドーズが24時間で2回以下であること。

④非オピオイド系鎮痛剤及び鎮痛補助薬等の鎮痛作用を有する薬剤及び鎮痛目的で処方される薬剤の新規追加、あるいは治 験開始前日からの用法の変更及び増量がないこと。

⑤有害事象が患者にとって忍容できること。

¹⁸⁾オキシコドン経口剤の国内臨床試験(オキシコドン錠承認時添付資料ト-5: 21V0532試験、ト-6: 16V0535試験及びト-7: 11V0516試験、並びにオキノーム散承認時添付資料5.3.5-01: 03V1231試験)における疼痛コントロール達成率は、それ ぞれ69.1%(47/68例)、90.0%(18/20例)及び91.4%(32/35例)、並びに92.4%(61/66例)であったことから、これらを 参照して設定された。

¹⁹⁾レスキュー・ドーズ投与後の「鎮痛効果改善率」は、「よく効いた、効いた、少し効いた、効かなかった」の4段階のうち、 「よく効いた」又は「効いた」の件数の割合と規定された。

²⁰⁾4 歳女性、大腸がんの患者で、モルヒネ塩酸塩(72 mg/日)の皮下投与から切替えて本剤(100 mg/日)の投与が開始され、 投与開始日に嘔吐、翌日に意識消失、呼吸停止及び心肺停止が認められ、死亡した。治験担当医師は、剖検を実施していな いため死因を特定することは困難であるが、多発リンパ節転移、がん性腹膜炎、肺転移がある末期がんの患者で、食事も摂 れず全身状態不良であり、がんの自然経過によるものと判断している。

早送りによる追加投与又は単回静脈内投与が可能と設定された。

総投与症例 20 例全例が安全性評価対象であり、このうち有効性評価欠測 1 例を除外した 19 例が FAS であり、有効性解析対象であった。

有効性評価項目である疼痛コントロール達成率⁹⁾とその 95%信頼区間は 73.7 [48.8、90.9] % (14/19 例) であった。

本剤によるレスキュー・ドーズは、19 例中 11 例 (57.9 %) で 105 回実施され、レスキュー・ドーズ投与前後の疼痛強度 (平均値 ± 標準偏差) は 2.1 ± 0.7 から 1.2 ± 0.8 に低下し、レスキュー・ドーズ投与後の鎮痛効果改善率¹⁹⁾ は 51.4 % (54/105 件) であった。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、95.0 % (19/20 例) に認められた。死亡例は 1 例 (舌の悪性新生物) に認められたが、因果関係は否定されており、その他の重篤な有害事象は認められなかった。有害事象による中止は 3 例 (悪心・嘔吐、傾眠、便秘) に認められ、いずれも因果関係は否定されていない。

因果関係が否定されていない有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、80.0 % (16/20 例) に認められ、主な事象は、注射部位紅斑 7 例、便秘、悪心及び傾眠 各 6 例、嘔吐 5 例等であった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数、呼吸数及び体温) 及び心電図について、有害事象として腫瘍熱 2 例、頻脈、呼吸性アシドーシス及び高血圧 各 1 例が報告され、このうち呼吸性アシドーシス及び高血圧 各 1 例は因果関係が否定されていない。

以上より申請者は、日本人がん疼痛患者に本剤を持続皮下投与及びレスキュー・ドーズしたとき、疼痛の改善が認められ、安全性に関しては、皮下投与に特徴的な注射部位反応やオピオイド鎮痛剤に特徴的な有害事象 (傾眠、便秘、悪心、嘔吐等) が認められたが、本剤特有の問題は認められなかったことを説明した。

(3) 継続投与試験 (5.3.5.2-03: ■■■11V9133 試験<20■■年■月~20■■年■月 (中間報告)>)

第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-01: ■■■09V9131 試験、5.3.5.2-02: ■■■10V9132 試験) を完了した患者及び新規に組み入れられた日本人がん疼痛患者を対象に、本剤の長期投与時の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された²¹⁾。

用法・用量は、第Ⅲ相試験からの継続患者では先行試験と同一の投与経路及び投与量²²⁾ で開始し、新規組み入れ患者では、オピオイド鎮痛剤非使用患者は本剤 7.5~12.5 mg/日、オピオイド鎮痛剤使用患者は前治療オピオイド鎮痛剤の投与量に応じて算出した本剤 1 日投与量⁹⁾より開始し、増量・減量規定¹⁵⁾ に従って適宜増減して持続静脈内又は皮下投与すると設定された。投与期間は設定されていない。また、突発的な疼痛に対するレスキュー・ドーズとして、本剤 1 日投与量の 1/24 量¹⁶⁾ を目安に早送りによる追加投与又は単回静脈内投与が可能と設定された。

総投与症例 33 例 (静脈内投与試験からの継続患者 18 例、皮下投与試験からの継続患者 6 例、新規組み入れ患者 9 例 [静脈内投与 5 例、皮下投与 4 例]) 全例が安全性解析対象であり、この

²¹⁾ 継続投与試験 (5.3.5.2-03: ■■■11V9133 試験) は、本剤承認日まで新規患者の組み入れを含めて継続される予定であり、20■■年■■月■■日までにデータが固定された投与完了例 (33 例) を対象に中間報告が続けられた。なお、20■■年■■月■■日以降、20■■年■■月■■日までにデータが固定された投与完了例 (20 例) において、特有の有害事象は認められていない。

²²⁾ 先行試験の投与終了日において、増量規定に該当した場合は 1.25~1.5 倍までの増量可能と規定された。

うち有効性評価欠測 2 例を除外した 31 例が有効性解析対象であった。

安全性解析対象における投与日数（継続投与試験開始から投与終了又は中止までの日数、平均値 ± 標準偏差）は 20.82 ± 34.18（最小値 0.2、中央値 12.2、最大値 191.0）日であった。

有効性評価項目である疼痛強度改善率²³⁾は、8 日目 95.2 %（20/21 例）、15 日目 100 %（16/16 例）、29 日目 85.7 %（6/7 例）、43 日目 80.0%（4/5 例）、57 日目 100.0%（1/1 例）、終了又は中止時 95.5 %（21/22 例）²⁴⁾であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、97.0 %（32/33 例）に認められた。死亡例は 8 例（胃癌 3 例、食道癌、結腸癌、膀胱癌、膵癌及び子宮頸癌 各 1 例）に認められたが、いずれも因果関係は否定されており、その他の重篤な有害事象は認められなかった。有害事象による中止は 1 例（悪心）に認められ、因果関係は否定されていない。

因果関係が否定されていない有害事象（臨床検査値異常を含む）は、66.7 %（22/33 例）に認められ、主な事象は、傾眠 9 例、便秘 7 例、悪心及び嘔吐 各 5 例等であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数及び体温）及び心電図について、腫瘍熱 4 例、頻脈、発熱及び呼吸困難 各 2 例、血圧低下、酸素飽和度低下、呼吸数減少、呼吸抑制及び低血圧 各 1 例が有害事象として報告され、このうち呼吸数減少、呼吸抑制及び低血圧 各 1 例は因果関係が否定されていない。

以上より申請者は、日本人がん疼痛患者に本剤を 7 日間以上継続して持続静脈内又は皮下投与したとき、安全性に大きな問題は認められず、疼痛コントロールが維持されたことを説明した。

<審査の概略>

(1) 本剤の臨床的位置づけについて

機構は、本剤の臨床的位置づけについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、WHO 方式がん疼痛治療法（武田文和著、世界保健機関編、*がんの痛みからの解放*、東京、金原出版株式会社、1996）において、本薬は第 3 段階（「中等度から高度の強さの痛み」）に対して使用するオピオイド鎮痛剤）、モルヒネの代替薬に位置づけられること、「by mouth（経口的に）」が基本原則とされているが、病態の悪化等により経口摂取が困難となった場合や高用量で外用剤が使用できない場合等に注射剤の持続投与が行われることを説明した。

その上で申請者は、本邦において第 3 段階に位置づけられるオピオイド鎮痛剤の注射剤として、モルヒネ塩酸塩（モルヒネ）、フェンタニルクエン酸塩（フェンタニル）及びオキシコドン塩酸塩/ヒドロコタルニン塩酸塩配合剤（複方オキシコドン）が承認されているが、腎機能障害患者では、モルヒネは活性代謝物であるモルヒネ-6-グルクロン酸抱合体が体内に蓄積するおそれがある（Osborne R et al, *Br Med J*, 292: 1548-1549, 1986）のに対し、本薬は主代謝物であるノルオキシコドン（Weinstein SH et al, *J Pharm Sc*, 68: 527-528, 1979）及び副代謝物であるオキシモルフォン（Heiskanen T et al, *Clin Pharmacol Ther*, 64: 603-611, 1998）が薬効にほとんど寄与しないため、比較的安全に使用できると考えられている（Dean M, *J Pain Symptom Manage*, 58: 497-504, 2004）こと、

²³⁾ 「疼痛強度改善率」は、疼痛強度が「0: なし（痛くない）」又は「1: 軽度（少し痛い）」の症例の割合と規定された。

²⁴⁾ 原疾患の悪化等により終了又は中止時の有効性評価欠測 9 例を除く。

申請者が 20 年度に医師 250 例を対象に Web を介して実施したがん疼痛治療におけるオピオイド鎮痛剤の注射剤の使用に関するアンケート調査では、各薬剤の使用率²⁵⁾ はモルヒネ注射剤 75.7 %、フェンタニル注射剤 18.4 %、複方オキシコドン注射剤 5.2 %であり、複方オキシコドン注射剤は投与経路が皮下投与のみであるため、オキシコドン経口剤で良好な疼痛コントロールが得られている患者が病態の悪化等により経口投与が困難となった場合に切り替えるオピオイド鎮痛剤として、皮下投与のみならず、静脈内投与が可能なオキシコドン塩酸塩単剤の注射剤が必要とされていることを説明した。

機構は、本邦において皮下及び静脈内投与が可能なオキシコドン塩酸塩単剤の注射剤の開発が望まれており（「1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料」の項参照）、オピオイドローテーションの観点から、本剤はがん疼痛治療における新たな選択肢を与えるものとする。

(2) 投与経路別の有効性及び安全性について

機構は、本剤の投与経路（静脈内又は皮下投与）により有効性及び安全性に大きな違いがないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤を持続静脈内及び皮下投与したときの薬物動態について、外国人健康成人（5.3.3.1-01: OXI1202 試験、5.3.3.1-02: OXI1203 試験）において投与経路による違いは認められなかったこと、日本人がん疼痛患者（5.3.5.2-01: 09V9131 試験、5.3.5.2-02: 10V9132 試験）においても図 5 のとおりであり、投与速度 1 mg/時に換算した血漿中未変化体濃度¹¹⁾ は投与経路によらずほぼ同様であったことを説明した。

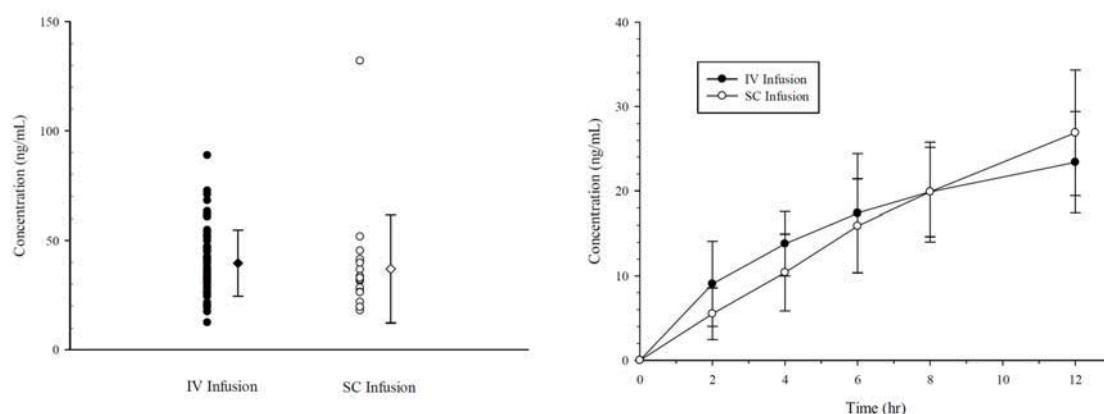


図 5 本剤を持続静脈内（IV）及び皮下（SC）投与したときの投与開始時の血漿中未変化体濃度（左）及び定常状態における血漿中未変化体濃度推移（右、平均値 ± 標準偏差）
（5.3.5.2-01: 09V9131 試験、5.3.5.2-02: 10V9132 試験、投与速度 1 mg/時に換算した値）

その上で申請者は、日本人がん疼痛患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-01: 09V9131 試験、5.3.5.2-02: 10V9132 試験）における投与経路別の最終評価時（終了時又は中止時）の有効性は表 4 のとおりであり、持続皮下投与試験（5.3.5.2-02: 10V9132 試験）では薬物動態の検討を主目的としたため、評価例数が少なく、厳密に比較することは困難であるが、持続皮下投与時で

²⁵⁾ アンケート調査において、「先生が、がん疼痛治療に使用されているオピオイド注射剤を 100 %とした場合、以下の種類（塩酸モルヒネ注射剤、フェンタニル注射剤、複方オキシコドン注射剤、その他）について使用比率を教えてください。合計が 100 %になるようにお答えください。」と質問したときの各薬剤の回答の平均値を示す。

も持続静脈内投与時と同程度の疼痛コントロール達成率が得られたこと²⁶⁾、前述のとおり本剤の薬物動態は投与経路によらずほぼ同様であること、既承認の複方オキシコドン注射剤は皮下投与にて使用されていること等を踏まえると、本剤は投与経路（持続静脈内又は皮下投与）によらず、がん疼痛治療に対して同様の効果が期待できると考えていることを説明した。

表4 日本人がん疼痛患者における投与経路別の最終評価時（終了時又は中止時）の有効性

投与経路	持続静脈内投与 (5.3.5.2-01: 09V9131 試験)			持続皮下投与 (5.3.5.2-02: 10V9132 試験)		
	全体	あり	なし	全体	あり	なし
オピオイド鎮痛剤使用歴						
評価例数	70	58	12	19	17	2
疼痛コントロール達成率 (%) (疼痛コントロール達成例数)	81.4 (57)	81.0 (47)	83.3 (10)	73.7 (14)	76.5 (13)	50.0 (1)
疼痛コントロール達成日数 (日) ^{a)}	4.3	4.4	4.2	3.8	3.8	4.0
疼痛強度改善率 (%) (疼痛強度改善例数)	89.7 ^{c)} (61)	91.1 ^{c)} (51)	83.3 (10)	78.9 (15)	82.4 (14)	50.0 (1)
疼痛治療に対する満足度改善率 (%) ^{b)} (疼痛治療満足度改善例数)	45.6 ^{c)} (31)	42.9 ^{c)} (24)	58.3 (7)	36.8 (7)	41.2 (7)	0 (0)

a) 疼痛コントロール達成例において、初めて「疼痛コントロール達成」に至るまでの日数（平均値）

b) 患者により疼痛治療に対する満足度を「1: 極めて不満、2: 不満、3: 普通、4: 満足、5: 極めて満足」の5段階で評価したとき、「4: 満足」又は「5: 極めて満足」と判定された症例（疼痛治療満足度改善例数）の割合

c) 最終評価時（終了時又は中止時）に疼痛強度及び疼痛治療に対する満足度が未実施であった2例を除く

また申請者は、国内臨床試験（5.3.5.2-01: 09V9131 試験、5.3.5.2-02: 10V9132 試験、5.3.5.2-03: 11V9133 試験）における投与経路別の主な有害事象は表5のとおりであり、持続皮下投与時には注射部位紅斑等の投与部位の有害事象が多く認められたものの、その他のオピオイド鎮痛剤に特徴的な有害事象発現率に大きな違いは認められなかったこと、なおオピオイド鎮痛剤非使用患者では、オピオイド鎮痛剤使用患者と比較して悪心、便秘等の有害事象発現率が高値を示したが、オピオイド鎮痛剤非使用患者において認められた重度の事象は便秘3例（持続静脈内投与2例、持続皮下投与1例）及び腹部不快感1例（持続静脈内投与）のみであり、重篤な有害事象は認められなかったことを説明した。

表5 国内臨床試験における投与経路別の主な有害事象
(5.3.5.2-01: 09V9131試験、5.3.5.2-02: 10V9132試験、5.3.5.2-03: 11V9133試験)

投与経路	持続静脈内投与			持続皮下投与		
	全体	あり	なし	全体	あり	なし
オピオイド鎮痛剤使用歴						
評価例数	77	63	14	24	22	2
すべての有害事象	73 (94.8)	61 (96.8)	12 (85.7)	23 (95.8)	21 (95.5)	2 (100)
因果関係が否定されていない有害事象	49 (63.6)	38 (60.3)	11 (78.6)	21 (87.5)	19 (86.4)	2 (100)
重篤な有害事象	9 (11.7)	9 (14.3)	0	2 (8.3)	2 (9.1)	0
有害事象による中止	12 (15.6)	11 (17.5)	1 (7.1)	4 (16.7)	3 (13.6)	1 (50.0)
主な有害事象 (因果関係を問わない)	傾眠	18 (23.4)	15 (23.8)	3 (21.4)	7 (29.2)	6 (27.3)
	嘔吐	19 (24.7)	16 (25.4)	3 (21.4)	7 (29.2)	6 (27.3)
	悪心	17 (22.1)	12 (19.0)	5 (35.7)	7 (29.2)	6 (27.3)
	便秘	17 (22.1)	13 (20.6)	4 (28.6)	8 (33.3)	7 (31.8)
	注射部位紅斑	3 (3.9)	3 (4.8)	0	8 (33.3)	8 (36.4)

有害事象発現例数 (割合 %)

機構は、本剤の有効性及び安全性に投与経路（持続静脈内及び皮下投与）による大きな違いは認められておらず、持続静脈内及び皮下投与のいずれによっても臨床的有用性が期待できるものとする。

²⁶⁾ 持続皮下投与試験（5.3.5.2-02: 10V9132 試験）において、オピオイド鎮痛剤非使用患者では2例中1例で疼痛コントロールが達成されなかったが、当該症例は嘔吐のため投与開始後3日目に中止したものの、疼痛強度は中等度から軽度に改善した。

(3) 用法・用量について

1) 用法・用量について

機構は、申請時用法・用量において、「静脈内及び皮下投与による持続投与の場合」として、オキシコドン経口剤やモルヒネ注射剤で規定されている初回投与量以外の通常投与量（1 回又は 1 日投与量）が規定されていないこと、また日本人がん疼痛患者にレスキュー・ドーズ以外で本剤を急速静脈内投与したときの有効性及び安全性は検討されていないにもかかわらず、持続投与時とは別に「静脈内投与の場合」が規定されていることから、これらの理由について申請者に説明を求めた。

申請者は、オピオイド鎮痛剤は患者の状態や前治療薬の種類及び投与量によって初回投与量が異なること、本薬を含む強オピオイド鎮痛剤では天井効果がなく、患者の症状に応じて適宜漸増又は漸減して投与されることから、本剤の申請時用法・用量は持続静脈内及び皮下投与時の開始用量のみを規定したこと、またがん疼痛治療ガイドライン（日本緩和医療学会 がん疼痛治療ガイドライン作成委員会編, *Evidence-Based Medicine* に則ったがん疼痛治療ガイドライン, 真興交易株式会社, 31-34, 2000）では、「がん疼痛は持続的であり常に痛みから開放された状態を保つ必要がある」とされていることから、レスキュー・ドーズ以外の急速静脈内又は皮下投与は臨床的に必要ではないと考えており、「静脈内投与の場合」は本剤を持続静脈内又は皮下投与中の突出痛に対するレスキュー・ドーズを想定して規定したことを説明した。

しかしながら申請者は、オキシコドン経口剤やモルヒネ注射剤の添付文書では、「用法・用量」の項に通常投与量として目安となる 1 回又は 1 日投与量が規定され、レスキュー・ドーズや初回投与量は「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に記載されていることから、本剤でも同様とすることが適切と考え、国内臨床試験（5.3.5.2-01: ■09V9131 試験、5.3.5.2-02: ■10V9132 試験、5.3.5.2-03: ■11V9133 試験）において、1 日最大投与量（レスキュー・ドーズを除く）は持続静脈内投与で 89.6 %（69/77 例）、持続皮下投与で 91.7 %（22/24 例）の症例が 7.5～250 mg/日の範囲内であったことに基づき、本剤の用法・用量を「通常、成人にはオキシコドン塩酸塩（無水物）として 1 日 7.5～250 mg を持続静脈内投与又は持続皮下投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」とすることを説明した。

なお申請者は、本剤の用法・用量における最大投与量「1 日 250 mg」は、モルヒネ注射剤: 本剤=4:5 で換算した場合、モルヒネ注射剤の持続静脈内又は皮下投与時の承認用法・用量における最大投与量「1 回 200 mg」²⁷⁾に相当することから、通常投与量として適切と考えているが、一方で国内臨床試験（5.3.5.2-01: ■09V9131 試験、5.3.5.2-02: ■10V9132 試験、5.3.5.2-03: ■11V9133 試験）において、本剤 1 日投与量（レスキュー・ドーズを除く）が 250 mg を超えた 7 例（持続静脈内投与 6 例、持続皮下投与 1 例）のうち 4 例（持続静脈内投与 3 例〔錯乱状態、ミオクローヌス・傾眠・悪心・嘔吐・低血圧、浮動性めまい・ミオクローヌス・傾眠・悪心・嘔吐・多汗症 各

²⁷⁾ モルヒネ注射剤の承認用法・用量は、「通常、成人にはモルヒネ塩酸塩水和物として 1 回 5～10 mg を皮下に注射する。（中略）中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛において持続点滴静注又は持続皮下注する場合には、通常、成人にはモルヒネ塩酸塩水和物として 1 回 50～200 mg を投与する。」であり、1 日投与量ではなく 1 回投与量で規定されているが、初回投与量に相当する「5～10 mg/回」はモルヒネ経口剤: モルヒネ注射剤=3:1（日本緩和医療学会 がん疼痛治療ガイドライン作成委員会編, *Evidence-Based Medicine* に則ったがん疼痛治療ガイドライン, 真興交易株式会社, 54-78, 2000）で換算すると、15～30 mg/回となり、当該投与量はモルヒネ経口剤の 1 日最小投与量（20 又は 30 mg/回）とほぼ同量となることから、申請者はモルヒネ注射剤における 1 回投与量は本剤 1 日投与量の参考になると考えた。

1 例]、持続皮下投与 1 例[傾眠・悪夢・皮脂欠乏性湿疹]）に因果関係が否定されていない有害事象が認められたものの、いずれも非重篤であり、本剤 1 日 250 mg を超えた場合の安全性に特段の問題があるとは考えていないことを説明した。

2) オピオイド鎮痛剤非使用患者における初回投与量について

機構は、オピオイド鎮痛剤非使用患者における本剤の推奨初回投与量について、申請者に説明を求めた。

申請者は、オピオイド鎮痛剤非使用患者における本剤の初回投与量は、英国及びドイツ添付文書では持続静脈内投与の場合 2 mg/時 (48 mg/日)、持続皮下投与の場合 7.5 mg/日が望ましい、フランス添付文書では持続静脈内及び皮下投与ともに 0.125 mg/kg/日 (約 7.5 mg/日) と設定されていること、本邦において、複方オキシコドン注射剤の承認用法・用量は 3～10 mg/回 (オキシコドン塩酸塩無水物として約 2.6～8.7 mg/回)²⁸⁾ であり、オキシコドン経口剤のオピオイド鎮痛剤非使用患者における推奨初回投与量は 10～20 mg/日 (オキシコドン経口剤: 本剤= 1: 0.75 で換算した場合、7.5～15 mg/日に相当) であること等を踏まえ、国内臨床試験 (5.3.5.2-01: ■09V9131 試験、5.3.5.2-02: ■10V9132 試験、5.3.5.2-03: ■11V9133 試験) では、海外添付文書を参考に最小投与量を 7.5 mg/日とし、患者の症状に応じて調節可能となるよう±25 %の幅を設けて「7.5～12.5 mg/日」と設定したことを説明した。

その上で申請者は、国内臨床試験 (5.3.5.2-01: ■09V9131 試験、5.3.5.2-02: ■10V9132 試験、5.3.5.2-03: ■11V9133 試験) において、本剤投与開始初期 (投与開始後 3 日目まで) に認められた主な有害事象は表 6 のとおりであり、オピオイド鎮痛剤非使用患者では全例が本剤 7.5～12.5 mg/日で持続静脈内又は皮下投与を開始し、投与開始後 3 日目までに減量が必要となった症例は 2 例認められ、このうち 1 例 (持続静脈内投与) は悪心及び嘔吐のため投与開始後 2 日目に本剤 10 mg/日から 5 mg/日に減量、1 例 (持続皮下投与) は嘔吐のため投与開始後 3 日目に中止したが、重篤な有害事象や呼吸抑制に関連する有害事象は認められなかったこと、また持続皮下投与時の評価例数は少ないものの、持続静脈内投与では 83.3 % (10/12 例) が投与開始後 4.2 日目 (平均値) までに疼痛コントロールが達成¹⁷⁾ された (「(2) 投与経路別の有効性及び安全性について」の項、表 4 参照) ことから、オピオイド鎮痛剤非使用患者における本剤初回投与量は、疼痛の程度に応じて 7.5～12.5 mg/日とすることが望ましいと考えていることを説明した。

²⁸⁾ 複方オキシコドン注射剤では、「激しい疼痛時における鎮痛・鎮静」以外に、「激しい咳嗽発作における鎮咳」及び「麻酔前投薬」の適応症を有しており、一方で本剤は「中等度から高度の疼痛」を有するがん疼痛患者を対象とするため、申請者は複方オキシコドン注射剤の最小投与量 (オキシコドン塩酸塩無水物として約 2.6 mg/回) よりも高用量が必要であると考えた。

表 6 国内臨床試験における投与開始後 3 日目までに認められた主な有害事象
(5.3.5.2-01: 09V9131 試験、5.3.5.2-02: 10V9132 試験、5.3.5.2-03: 11V9133 試験)

投与経路		持続静脈内投与			持続皮下投与		
オピオイド鎮痛剤使用歴		全体	あり	なし	全体	あり	なし
評価例数		77	63	14	24	22	2
すべての有害事象		48 (62.3)	41 (65.1)	7 (50.0)	15 (62.5)	13 (59.1)	2 (100)
因果関係が否定されていない有害事象		34 (44.2)	29 (46.0)	5 (35.7)	11 (45.8)	9 (40.9)	2 (100)
重篤な有害事象		1 (1.3)	1 (1.6)	0	1 (4.2)	1 (4.5)	0
有害事象による中止		2 (2.6)	2 (3.2)	0	3 (12.5)	2 (9.1)	1 (50.0)
主な有害事象 (因果関係を問わない)	傾眠	11 (14.3)	9 (14.3)	2 (14.3)	4 (16.7)	4 (18.2)	0
	嘔吐	10 (13.0)	8 (12.7)	2 (14.3)	2 (8.3)	1 (4.5)	1 (50.0)
	悪心	12 (15.6)	9 (14.3)	3 (21.4)	4 (16.7)	3 (13.6)	1 (50.0)
	便秘	7 (9.1)	6 (9.5)	1 (7.1)	4 (16.7)	3 (13.6)	1 (50.0)

有害事象発現例数 (割合 %)

3) 他のオピオイド鎮痛剤からの切り替えについて

機構は、オキシコドン経口剤、モルヒネ注射剤等の主なオピオイド鎮痛剤から本剤へ切り替える場合の換算比について、申請者に説明を求めた。

申請者は、オキシコドン経口剤から本剤への切り換え換算比について、海外添付文書（英国、フランス、ドイツ）では外国人健康成人（5.3.3.1-01: OXI1202 試験）におけるオキシコドン経口剤の絶対バイオアベイラビリティ（BA）が 45.7 %であったことに基づき、オキシコドン経口剤: 本剤= 1: 0.5 と設定されているが、一方で外国人がん疼痛患者におけるオキシコドン経口剤の BA は 87 %と報告（Leow PL et al. *Clin pharmacol Ther*, 52: 487-495, 1992）されていること、日本人がん疼痛患者において、オキシコドン経口剤から複方オキシコドン注射剤への切り換えは換算比（オキシコドン塩酸塩として）0.70～0.82 で行われていると報告（参考 5.3.5.2-04: 吉本鉄介ほか、*癌と化学療法*, 37: 871-878, 2010、参考 5.3.5.2-05: 吉本鉄介ほか、*癌と化学療法*, 36: 1683-1689, 2009、参考 5.3.5.2-06: 国分秀也ほか *癌と化学療法*, 34: 2255-2258, 2007、参考 5.3.5.2-08: 丸山美由紀ほか、*緩和医療学*, 7: 65-69, 2005）されていることから、国内臨床試験（5.3.5.2-01: 09V9131 試験、5.3.5.2-02: 10V9132 試験、5.3.5.2-03: 11V9133 試験）では、オキシコドン経口剤: 本剤= 1: 0.75 と設定したことを説明した。

また申請者は、モルヒネ注射剤から本剤への切り換え換算比について、外国人術後疼痛患者（参考 5.3.5.4-02: OXI3201 試験）におけるモルヒネ硫酸塩と本剤の静脈内投与による等鎮痛用量比は 1.2～1.3 であったこと、外国人がん疼痛患者において同程度の疼痛緩和を得るために必要なモルヒネ塩酸塩と本薬の静脈内投与量比は 1.29 であったと報告（Kalso E et al, *Clin Pharmacol Ther*, 47: 639-646, 1990）されていること、海外添付文書（ドイツ）におけるモルヒネ注射剤から本剤への切り換え換算比はモルヒネ注射剤: 本剤= 0.7: 1 (1: 1.43) と設定されていることから、国内臨床試験（5.3.5.2-01: 09V9131 試験、5.3.5.2-02: 10V9132 試験、5.3.5.2-03: 11V9133 試験）では、モルヒネ注射剤: 本剤= 1: 1.25 と設定したこと、その他のオピオイド鎮痛剤から本剤への切り換え換算比についても、モルヒネ及びオキシコドン経口剤との切り換え換算比に基づき設定したことを説明した。

その上で申請者は、国内臨床試験（5.3.5.2-01: 09V9131 試験、5.3.5.2-02: 10V9132 試験、5.3.5.2-03: 11V9133 試験）における前治療オピオイド鎮痛剤から本剤への切り換え換算比は表 7 のとおりであり、オキシコドン経口剤、モルヒネ注射剤及びフェンタニル経皮吸収型製剤からの

切り替え症例が多く認められ、実際の投与量比は治験実施計画書の規定とほぼ同様であったことを説明した。

表7 国内臨床試験におけるオピオイド鎮痛剤使用患者の前治療薬及び本剤初回投与量とその換算比
(5.3.5.2-01: 09V9131 試験、5.3.5.2-02: 10V9132 試験、5.3.5.2-03: 11V9133 試験)

前治療オピオイド鎮痛剤	評価 例数	前治療薬の 投与量 (mg) ^{a)}	本剤初回 投与量 (mg) ^{a, b)}	換算比 ^{c)}	
				治験実施計画書 の規定 ^{d)}	実際の 投与量比 ^{a)}
持続静脈内投与					
オキシコドン経口剤	26	44.2 ± 48.4	33.3 ± 35.9	0.75	0.77 ± 0.07
複方オキシコドン注射剤	1	12.0	9.60	1	0.80
モルヒネ経口剤	5	44.0 ± 23.0	22.0 ± 11.5	0.5	0.50 ± 0.00
モルヒネ注射剤	10	71.6 ± 43.6	87.2 ± 55.0	1.25	1.18 ± 0.14
フェンタニル経皮吸収型製剤	20	1.58 ± 1.68	63.6 ± 61.7	41.7	41.2 ± 4.59
フェンタニル注射剤	1	2.40	150.0	62.5	62.5
持続皮下投与					
モルヒネ経口剤	4	52.5 ± 38.6	29.0 ± 22.3	0.5	0.53 ± 0.05
モルヒネ注射剤	4	114.0 ± 90.6	144.0 ± 101.8	1.25	1.35 ± 0.17
フェンタニル経皮吸収型製剤	14	0.86 ± 0.70	38.0 ± 35.0	41.7	42.2 ± 3.08

- a) 平均値又は平均値 ± 標準偏差、フェンタニル経皮吸収型製剤では推定平均吸収量 (mg/日)、その他は1日投与量
b) 本剤の持続静脈内又は皮下投与開始時点における投与速度 (mL/時) × 投与濃度 (mg/mL) × 24 時間
c) 前治療オピオイド鎮痛剤の投与量を 1 とした場合の本剤投与量比。フェンタニル経皮吸収型製剤では、定常状態におけるフェンタニルの推定平均吸収量 (mg/日) を 1 とした場合の本剤投与量比
d) 規定の±20%の幅で切り替えを行うと規定された

なお申請者は、本剤の添付文書（案）において、モルヒネ注射剤及びオキシコドン経口剤から本剤へ切り替える場合は、モルヒネ注射剤（持続静脈内投与量）の 1.25 倍及びオキシコドン経口剤（1 日投与量）の 0.75 倍を本剤 1 日投与量の目安として開始することが望ましい旨を記載していること、フェンタニル経皮吸収型製剤に関しては、血中濃度の個体内及び個体間差が大きいことから、本剤へ切り替える場合は、剥離直後の使用を避け、フェンタニルの血中濃度が低下するまで時間をあけるとともに、低用量から開始するよう注意喚起していることを説明した。

以上について機構は、国内臨床試験（5.3.5.2-01: 09V9131 試験、5.3.5.2-02: 10V9132 試験、5.3.5.2-03: 11V9133 試験）の成績に基づき、本剤の用法・用量を「通常、成人にはオキシコドン塩酸塩（無水物）として 1 日 7.5～250 mg を持続静脈内投与又は持続皮下投与する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。」とし、本剤初回投与量として、オピオイド鎮痛剤非使用患者では本剤 7.5～12.5 mg/日、オピオイド鎮痛剤使用患者ではモルヒネ注射剤及びオキシコドン経口剤の投与量のそれぞれ 1.25 及び 0.75 倍を目安とすることに大きな問題はないと考える。なお機構は、オピオイド鎮痛剤非使用患者及び前治療オピオイド鎮痛剤から切り替えた場合の安全性については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

Ⅲ. 承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、特に問題は認めなかったことから、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2-01: ■09V9131 試験、5.3.5.2-02: ■10V9132 試験）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

IV. 機構の総合評価

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に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤の用法・用量については、専門協議においてさらに検討が必要と考える。なお、オピオイド鎮痛剤非使用患者及び前治療オピオイド鎮痛剤から切り替えた場合の本剤の安全性、患者背景要因（性別、体重、併用薬等）が安全性に及ぼす影響等については、製造販売後調査において検討することが必要と考える。

審査報告（2）

平成 23 年 10 月 31 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	オキファスト注 10mg、同注 50mg
〔一 般 名〕	オキシコドン塩酸塩水和物
〔申 請 者 名〕	塩野義製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 22 年 9 月 30 日

II. 審査内容

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

専門協議では、審査報告（1）に記載した機構の判断は支持され、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）製造販売後調査について

機構は、製造販売後調査を実施し、オピオイド鎮痛剤非使用患者及び前治療オピオイド鎮痛剤から切り替えた患者における本剤の安全性及び有効性、患者背景要因（性別、体重、併用薬等）が本剤の安全性に及ぼす影響等について検討するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤は主としてオピオイド鎮痛剤の経口投与が困難となった患者に使用されることが想定されるため、前治療オピオイド鎮痛剤からの切り替えに関する調査を目標症例数 100 例、オピオイド鎮痛剤非使用患者に関する調査を目標症例数最大 50 例としてそれぞれ実施し、上記内容について検討することを説明した。

機構は、以上について了承するが、上記の製造販売後調査を速やかに実施し、得られた結果について、適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。

III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 6 年、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に該当しないと判断する。

〔効能・効果〕	中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛
〔用法・用量〕	通常、成人にはオキシコドン塩酸塩（無水物）として 1 日 7.5～250 mg を持続静脈内又は持続皮下投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。