

審議結果報告書

令和2年3月6日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] オキシコンチンTR錠5mg、同TR錠10mg、同TR錠20mg、同TR錠40mg
[一般名] オキシコドン塩酸塩水和物
[申請者名] シオノギファーマ株式会社
[申請年月日] 令和元年5月16日

[審議結果]

令和2年2月28日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は4年とされた。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 慢性疼痛の診断、治療に精通した医師によってのみ処方・使用されるとともに、本剤のリスク等についても十分に管理・説明できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ用いられ、それら薬局においては調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

審査報告書

令和2年2月13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] オキシコンチン TR 錠 5 mg、同 TR 錠 10 mg、同 TR 錠 20 mg、同 TR 錠 40 mg
[一般名] オキシコドン塩酸塩水和物
[申請者] シオノギファーマ株式会社
[申請年月日] 令和元年5月16日
[剤形・含量] 1錠中にオキシコドン塩酸塩水和物 5.77、11.54、23.07 又は 46.14 mg（オキシコドン塩酸塩（無水物）として 5、10、20 又は 40 mg）を含有する徐放錠
[申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品¹⁾
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第三部
[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の非オピオイド鎮痛薬又は他のオピオイド鎮痛薬で治療困難な中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛に係る有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

〔効能又は効果〕

中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛

非オピオイド鎮痛薬又は他のオピオイド鎮痛薬で治療困難な中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛

（下線部追加）

〔用法及び用量〕

〈癌性疼痛に用いる場合〉

通常、成人にはオキシコドン塩酸塩（無水物）として1日 10~80 mg 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。

〈慢性疼痛に用いる場合〉

1) 承認申請時の申請区分は医療用医薬品（4）新効能医薬品のみであったが、承認審査の過程で医療用医薬品（6）新用量医薬品にも該当すると判断された。

通常、成人にはオキシコドン塩酸塩(無水物)として1日10~60mg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。

(下線部追加)

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 慢性疼痛の診断、治療に精通した医師によってのみ処方・使用されるとともに、本剤のリスク等についても十分に管理・説明できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ用いられ、それら薬局においては調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

別 紙

審査報告 (1)

令和元年 12 月 6 日

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

申請品目

- [販 売 名] オキシコンチン TR 錠 5 mg、同 TR 錠 10 mg、同 TR 錠 20 mg、同 TR 錠 40 mg
[一 般 名] オキシコドン塩酸塩水和物
[申 請 者] シオノギファーマ株式会社
[申請年月日] 令和元年 5 月 16 日
[剤形・含量] 1 錠中にオキシコドン塩酸塩水和物 5.77、11.54、23.07 又は 46.14 mg (オキシコ
ドン塩酸塩 (無水物) として 5、10、20 又は 40 mg) を含有する徐放錠
[申請時の効能・効果] 中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛
中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛
(下線部追加)
[申請時の用法・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 10~80 mg
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。
(変更なし)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の 概略.....	3
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	4
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	35
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	35

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

オキシコドン塩酸塩は、 μ オピオイド受容体作動性の麻薬性鎮痛薬である。本邦では、本薬を有効成分として含有し、「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・効果とする製剤として、2003年4月にオキシコンチン錠（CR錠）が承認され、その後、2006年10月にオキノーム散、2012年1月にオキファスト注、2017年8月に有効成分の抽出等のための製剤の改変を防止することを目的に開発された徐放錠である本剤が承認されている。

海外では、2018年12月現在、オキシコドン塩酸塩を有効成分として含有する徐放錠は、中等度から高度の疼痛に関する効能・効果で米国、欧州等60以上の国又は地域で承認されている。また、本剤は、中等度から高度の疼痛に関する効能・効果で米国等20以上の国又は地域で承認されている。

本邦では、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」での検討結果を受けて、2010年12月に厚生労働省より塩野義製薬株式会社に対して、中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛に対する本薬経口剤の開発が要請されたことを受け、塩野義製薬株式会社は、2013年5月より、CR錠又は本剤を用いた慢性疼痛患者を対象とした臨床試験を開始した。2019年4月に塩野義製薬株式会社より本剤を承継した申請者は、今般、「中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛」に関する本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、本剤の製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

本邦では、慢性疼痛における鎮痛に関する効能・効果を有する医薬品として、モルヒネ塩酸塩水和物、フェンタニル、フェンタニルクエン酸塩等が承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、各種疼痛モデルにおける本薬の鎮痛作用については、CR錠の承認申請に際して提出された「非臨床薬理試験に関する資料」において評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「非臨床薬物動態試験に関する資料」はCR錠の承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬¹⁾の毒性については、CR錠の承認申請に際して提出された「毒性試験に関する資料」（一般毒性試験、遺伝毒性試験及び生殖発生毒性試験）において評価済みであるが、本申請は慢性疼痛の効能を追加するものであることから、長期使用時における本薬の毒性を評価することを目的

1) オキシコドン塩酸塩（無水物）を含む

にラットがん原性試験の成績が新たに提出された。なお、以下の試験成績において、本薬の用量はオキシコドンとしての量で示し、媒体としては逆浸透水が用いられた。

5.1 がん原性試験

ラットを用いたがん原性試験の結果、本薬投与による腫瘍発生は認められず、ヒトでの長期投与において問題となる非腫瘍性病変も認められなかった（表1）。

本薬のがん原性については、ラットがん原性試験で陰性であったことに加え、本薬の構造類縁オピオイド（ヒドロコドン酒石酸水素塩、ブプレノルフィン、ナロキソン塩酸塩）のがん原性試験においてヒトでの発がんリスクを示唆する所見は認められていないこと、本邦における本薬の製造販売後安全性情報においてがん原性を示唆するエビデンスは認められていないことを踏まえ、本薬のがん原性の懸念はないと申請者は判断している。

表1 がん原性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	病変		非発がん量 (mg/kg/日)	CTD
雌雄ラット(SD)	経口	雄：89～100週 雌：97週 (1回/日)	0、0.0、0.7、2、 6 ^{a)}	腫瘍性病変	なし	>6	4.2.3.4-01
				非腫瘍性病変	6：網膜変性 ^{b)} ・足蹠皮膚炎(雌)		

a) 各群雌雄65例

b) 光誘発性の網膜変性が易発症するアルビノラットで、本薬の薬理作用による瞬目頻度の減少及び散瞳により長期間持続的に光刺激を受けやすい状況であったことに起因した変化と考えられ、ヒトへの外挿性に乏しい所見と判断されている。

5.R 機構における審査の概略

機構は、本薬を長期投与した際の毒性について、特段の問題は認められないと判断した。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

評価資料として、日本人慢性疼痛患者を対象としたCR錠から本剤への切替え試験（CTD5.3.5.2-04：V9831試験）の成績が提出された²⁾。ヒト血漿中オキシコドン濃度は液体クロマトグラフィータンデム質量分析（定量下限：0.100 ng/mL）を用いて測定された。また、特に記載のない限り、本剤及びCR錠の用量はオキシコドン塩酸塩（無水物）としての量で示す。

6.1.1 慢性疼痛患者を対象とした国内切替え試験（CTD5.3.5.2-04：V9831試験）

日本人慢性疼痛患者（薬物動態解析対象集団：61例）を対象に、CR錠5、10、20又は40 mg/回を1日2回で投与を開始し、用量調節しながら14～29日間反復経口投与した後（用量調節期）、用量調節期終了時と同一用量の本剤に切り替えて1日2回14日間反復経口投与したとき（切替え治療期）、CR錠から本剤への切替え前後における血漿中オキシコドン濃度は表2のとおりであつ

2) 健康成人男性を対象としたCR錠と本剤の生物学的同等性試験（V9812試験）において、40 mg錠の食後投与での最高血漿中オキシコドン濃度で生物学的同等性の判定基準を満たさなかつたことから（本剤添付文書参照）、CR錠と本剤の切替え前後で安全性及び忍容性に大きな差異がないこと、並びに疼痛コントロールが維持されることを評価するために実施された。

た。なお、血漿中オキシコドン濃度について、切替え前は用量調節期の最終来院時（Visit 5³⁾）に、切替え後は切替え治療期の来院時（Visit 6 又は 7³⁾）にそれぞれ測定された。

表 2 CR 錠から本剤への切替え前後における用量別の血漿中オキシコドン濃度（トラフ値）

用量 (mg/日)	10	20	30	40	50	60	80	120	全用量 ^{a)}	
CR 錠	評価例数 血漿中濃度 (ng/mL)	13 3.72 ± 1.94	17 10.2 ± 5.34	16 16.8 ± 7.26	6 18.4 ± 7.97	2 12.7, 19.9 ^{b)}	4 17.6 ± 6.77	1 44.8 ^{b)}	2 41.3, 85.2 ^{b)}	61 9.40 ± 4.65
	評価例数 血漿中濃度 (ng/mL)	13 4.37 ± 3.67	16 9.19 ± 5.51	14 13.4 ± 6.09	6 16.4 ± 9.30	2 14.0, 23.8 ^{b)}	3 24.1 ± 5.87	1 28.8 ^{b)}	2 15.5, 44.1 ^{b)}	57 8.63 ± 5.16
平均値±標準偏差										

a) 用量を 20 mg/日 (10 mg/回)あたりに比例換算し、全投与例の要約統計量を算出
b) 個別値

以上より申請者は、CR 錠から本剤への切替え前後の血漿中オキシコドン濃度に明らかな差異は認められなかったと考えることを説明した。

6.2 臨床薬理試験

「臨床薬理試験に関する資料」は提出されていない。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、特段の問題は認められていないと判断した。なお、CR 錠から本剤への切替え前後の有効性及び安全性については、「7.R.2 CR 錠と本剤の有効性及び安全性の差異について」の項において引き続き議論する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 3 に示す国内臨床試験の成績が提出された。また、主な参考資料として、表 3 に示す海外臨床試験の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、本剤、CR 錠及び海外 OXC 錠の用量はオキシコドン塩酸塩（無水物）としての量で示す。

3) Visit 5 は CR 錠投与後 29 日又は切替え治療期の移行基準達成時点とされた。また、Visit 6 は本剤投与後 8 日、Visit 7 は本剤投与後 15 日又は治療中止時点とされた。

表3 有効性及び安全性に関する主な臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	V9431 試験	III	慢性腰痛症患者	189 ^{a)} 130 ^{b)}	用量調節期（非盲検）に用量を決定し、二重盲検期にプラセボ、又は CR 錠 10、20、40、60 若しくは 80 mg/日を 1 日 2 回経口投与	有効性 安全性
	国内	V9432 試験	III (長期投与)	慢性腰痛症患者	75	CR 錠 10 mg/日で投与を開始し、その後、適宜用量調節を行いながら 1 日 2 回経口投与	安全性 有効性
	国内	V9433 試験	III (長期投与)	慢性疼痛患者	130 ^{a)} 95 ^{c)}	用量調節期に決定した CR 錠の用量で維持期の投与を開始し、その後、長期投与期に亘って適宜用量調節を行いながら 1 日 2 回経口投与	安全性 有効性
	国内	V9831 試験	III	慢性疼痛患者	81 ^{a)} 61 ^{d)}	用量調節期に CR 錠の用量を決定し、切替え治療期に同一用量の本剤に切り替え、1 日 2 回経口投与	有効性 安全性 薬物動態
参考	海外	OXCO. CLIN0005 試験	III	慢性腰痛症患者	271	プラセボ又は海外 OXC 錠 20～160 mg/日（適宜用量調節）を 1 日 2 回経口投与	有効性 安全性
	海外	OC96-1002 試験	IV	慢性腰痛症患者	110	プラセボ又は海外 OXC 錠 10～120 mg/日（適宜用量調節）を 1 日 1～2 回経口投与	有効性 安全性
	海外	OC95-0103 試験	IV	OA 患者	167 ^{a)} 107 ^{b)}	プラセボ、海外 OXC 錠又は本薬 IR/アセトアミノフェン錠 20～60 mg/日（用量調節期に用量を決定）を 1 日 4 回経口投与（海外 OXC 錠はうち 2 回はプラセボ）	有効性 安全性
	海外	OC96-1003 試験	IV	OA 患者	109	プラセボ又は海外 OXC 錠 10～120 mg/日（適宜用量調節）を 1 日 1～2 回経口投与	有効性 安全性
	海外	OC97-0702 試験	IV	DNP 患者	160	プラセボ又は海外 OXC 錠 20～120 mg/日（適宜用量調節）を 1 日 2 回経口投与 ^{e)}	有効性 安全性
	海外	014-001 試験	IV	PHN 患者	50	プラセボ又は海外 OXC 錠 20、40 若しくは 60 mg/日（1 週毎に增量）を 1 日 2 回経口投与	有効性 安全性

a) 用量調節期

b) 二重盲検期

c) 維持期

d) 切替え治療期

e) 投与開始日のみ、プラセボ又は海外 OXC 錠 10 mg/日を 1 日 1 回経口投与

7.1 評価資料

7.1.1 慢性腰痛症患者を対象とした国内第III相比較試験（CTD5.3.5.1-01：V9431 試験<2013年10月～2015年6月>）

非オピオイド鎮痛薬⁴⁾又は他のオピオイド鎮痛薬⁵⁾により十分な鎮痛効果が得られない⁶⁾日本人慢性腰痛症患者⁷⁾（目標症例数：用量調節期 180 例、二重盲検期 126 例（各群 63 例））を対象に、CR 錠の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照二重盲検無作為化治療中止試験が実施された。

本試験は用量調節期 2～4 週、二重盲検期⁸⁾5 週、漸減期 1 週及び後観察期 1 週で構成された。用量調節期の用法・用量は、非オピオイド鎮痛薬からの切替え例は CR 錠 10 mg/日を、オピオイ

4) 経口、貼付又は坐剤の非オピオイド鎮痛薬及び鎮痛目的で使用している鎮痛補助薬

5) トラマドール経口剤、コデイン経口剤（800 mg/日以下）、ブブレノルフィン貼付剤、モルヒネ経口剤（120 mg/日以下）、フェンタニル貼付剤（フェンタニルパッチ剤（3 日用）16.8 mg/3 日以下、フェンタニルパッチ剤（1 日用）6.7 mg/日以下）

6) 14 日間以上治療しても、用量調節期登録前 24 時間の BPI 疼痛重症度（平均の痛み）が 4 以上の患者。なお、BPI 疼痛重症度における痛みの強度は、以下の 4 項目について、0（痛くない）～10（これ以上の痛みは考えられない）の 11 段階で患者が毎日評価した。

- ・24 時間前から今までの平均の痛み（平均の痛み）
- ・24 時間前から今まで最も強い痛み（最大の痛み）
- ・24 時間前から今まで最も弱い痛み（最小の痛み）
- ・今感じている痛み（現在の痛み）

7) 12 週間以上腰部の痛みが継続し、その痛みの要因ががん性疼痛によらないと診断された患者

8) 用量調節期の投与開始 15 日目以降、下記の基準をすべて満たした場合に二重盲検期に移行することとされた。ただし、用量調節期終了時までに満たさなかった場合、投与は中止された。

ド鎮痛薬からの切替え例は開始前に使用していたオピオイド鎮痛薬の用量を基に換算表（表4）から算出された1日用量を、1日2回経口投与から開始し、投与開始3日以降に增量基準⁹⁾に該当した場合は80mg/日まで増量可能とされ、必要に応じて減量も可能とされた。二重盲検期の用法・用量は、用量調節期終了時と同一用量のCR錠又はプラセボ¹⁰⁾を1日2回経口投与すると設定された。漸減期の用法・用量は、漸減スケジュール（表5）を参考にすることとされ、漸減期終了後に長期継続試験（CTD5.3.5.2-01：V9432試験）又は後観察期へ移行した。

表4 CR錠の初回用量への換算表（V9431、V9433試験）

CR錠	前治療オピオイド鎮痛薬				
	モルヒネ 経口剤	コデイン 経口剤	フェンタニル貼付剤		ブプレノルフ ィン貼付剤
			フェンタニル パッチ剤 (3日用) ^{a)}	フェンタニル パッチ剤 (1日用)	
10	～29	～199	2.1	0.84	5
20	30～59	200～399	4.2	1.7	10、20
40	60～89	400～599	8.4	3.4	—
60	90～119	600～799	12.6	5	—
80	120	800	16.8	6.7	—

1日用量(mg/日)、－：設定なし

a) 3日用量(mg/3日)

表5 漸減スケジュール（V9431試験）

漸減期開始前の CR錠1日用量	漸減期におけるCR錠1日用量			
	1～2日目	3～4日目	5～6日目	7日目
10～20	10	10	10	10
40	20	20	10	10
60	30	20	10	10
80	40	20	10	10

1日用量(mg/日)

用量調節期に登録された189例のうち、未投与例1例を除く188例が安全性解析対象集団及び用量調節期の有効性解析対象集団であるFASとされた。用量調節期の中止例は58例であり、主な中止理由は、二重盲検期移行基準未達（32例）、有害事象（23例）であった。また、二重盲検期に登録された130例（プラセボ群68例、CR錠群62例、以下同順）全例が二重盲検期の有効性解析対象集団であるFAS-2とされた。二重盲検期の中止例は47例（31例、16例）であり、中止理由は、効果不十分の41例（28例、13例）及び有害事象の6例（3例、3例）であった。

安全性解析対象集団における用量調節期終了時の1日用量は、表6のとおりであった。

- ・評価日前7日間の定時用量が一定であった
- ・評価日前3日間（評価日、評価日前日及び評価日前々日）のBPI疼痛重症度（平均の痛み）が3以下に改善、又は登録時から30%以上改善が認められた
- ・評価日前3日間、非オピオイド鎮痛薬（発熱等の有害事象に対する連続3日以内の処置を除く）及び鎮痛補助薬の新規追加並びに用法・用量の変更がなかった（ただし、減量は可）
- ・評価日前3日間、有害事象が忍容できた

9) 直近の3日間で、BPI疼痛重症度（平均の痛み）が3以下に改善しない又は登録時から30%以上の改善を認めない場合、かつ治験担当医師により治験薬の增量が必要と判断される場合に、CR錠1回用量として5、10、20、30、40mg/回の順に增量することとされ、1回用量が20mg/回の場合は40mg/回への增量も可とされた。

10) 安全性の観点から、二重盲検期移行後1週間かけてCR錠を漸減した。

表 6 用量調節期終了時の 1 日用量 (V9431 試験、安全性解析対象集団)

1 日用量 (mg/日)	二重盲検期移行例		二重盲検期 非移行例 (58 例)	合計 (188 例)
	CR 錠群 (62 例)	プラセボ群 (68 例)		
10	10 (16.1)	10 (14.7)	4 (6.9)	24 (12.8)
20	23 (37.1)	23 (33.8)	13 (22.4)	59 (31.4)
40	17 (27.4)	19 (27.9)	19 (32.8)	55 (29.3)
60	11 (17.7)	13 (19.1)	11 (19.0)	35 (18.6)
80	1 (1.6)	3 (4.4)	11 (19.0)	15 (8.0)
平均値±標準偏差	31.9 ± 18.2	34.4 ± 19.7	44.8 ± 22.7	36.8 ± 20.8
例数 (割合 (%))				

有効性について、二重盲検期の FAS-2 における鎮痛効果不十分¹¹⁾と判定されるまでの期間についての解析結果は表 7、その Kaplan-Meier 曲線は図 1 のとおりであり、主要評価項目である FAS-2 における二重盲検期に鎮痛効果不十分と判定されるまでの期間について、プラセボ群と CR 錠群の比較において統計学的な有意差が認められた ($p=0.0095$ 、用量調節期終了時の 1 日用量及び BPI 疼痛重症度（平均の痛み）の用量調節期における変化（50%未満改善／50%以上改善）を層別因子とした層別 log rank 検定）。

表 7 二重盲検期における鎮痛効果不十分の判定をイベントとした評価 (V9431 試験、FAS-2)

	評価 例数	効果不十分例数 (割合 (%))	効果不十分までの期間 (日) 中央値 [95%CI] ^{a)}	累積残存割合 (%) [95%CI] ^{b)}	ハザード比 [95%CI] ^{c)}	p 値 (両側) ^{d)}
プラセボ群	68	28 (41.2)	— [14.0, —]	58.2 [45.4, 68.9]	0.43	
CR 錠群	62	13 (21.0)	— [—, —]	78.3 [65.5, 86.8]	[0.22, 0.82]	0.0095

a) Kaplan-Meier 法により推定、95%CI は二重対数変換値に基づいて算出

b) 効果不十分と判定されなかった被験者の累積割合、Kaplan-Meier 法により推定

c) 投与群を説明変数、用量調節期終了時の 1 日用量及び用量調節期における BPI 疼痛重症度（平均の痛み）の変化（50%未満改善／50%以上改善）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルに基づき推定

d) 用量調節期終了時の 1 日用量及び BPI 疼痛重症度（平均の痛み）の用量調節期における変化（50%未満改善／50%以上改善）を層別因子とした層別 log rank 検定、有意水準両側 0.05

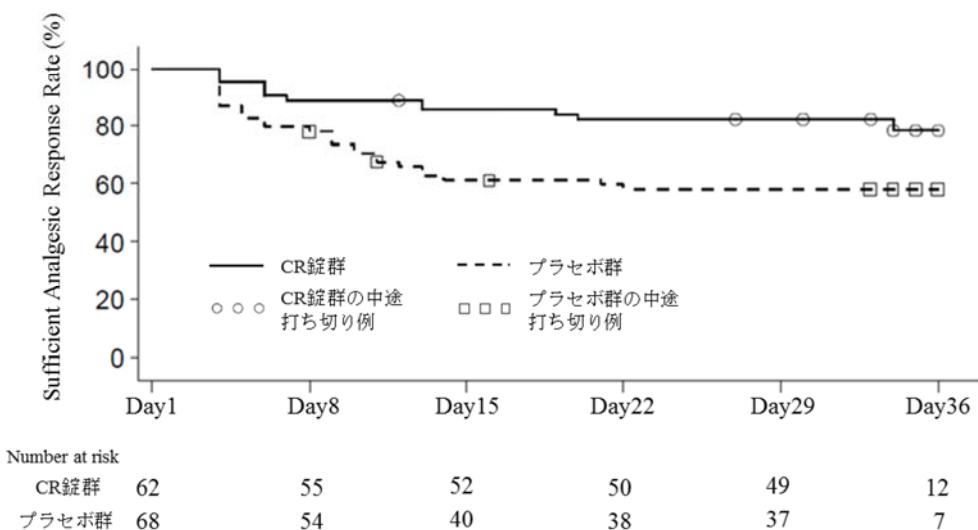


図 1 二重盲検期において効果不十分と判定されるまでの期間の Kaplan-Meier 曲線 (V9431 試験、FAS-2)

11) 二重盲検期中に以下のいずれかの基準を満たした場合に、鎮痛効果不十分と判定された。

- 原疾患による疼痛増悪のため、治験薬の增量又は鎮痛療法の変更（ただし、減量若しくは中止は可）又は追加（ただし、発熱等の有害事象に対する連続 3 日以内の処置は除く）が必要と判断された
- 連続する 3 日間の BPI 疼痛重症度（平均の痛み）が 3 以下に改善しない又は用量調節期の登録時から 30%以上の改善を認めない

安全性について、有害事象¹²⁾は、用量調節期では 80.9%（152/188 例）、二重盲検期ではプラセボ群 54.4%（37/68 例）、CR 錠群 72.6%（45/62 例）に認められた。死亡例は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は、用量調節期の 2 例（敗血症性ショック及び白内障各 1 例）、二重盲検期の CR 錠群の 2 例（（頸部）蜂巣炎・咽頭炎、及び腸炎各 1 例）に認められ、用量調節期の白内障（1 例）は、治験薬との因果関係は否定されていない。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、用量調節期では 77.1%（145/188 例）、二重盲検期ではプラセボ群 30.9%（21/68 例）、CR 錠群 50.0%（31/62 例）に認められた。主な事象は、悪心（用量調節期 75 例、二重盲検期のプラセボ群 3 例、二重盲検期の CR 錠群 2 例、以下同順）、便秘（70 例、0 例、3 例）、傾眠（53 例、0 例、8 例）、嘔吐（27 例、1 例、3 例）、浮動性めまい（12 例、2 例、2 例）及び倦怠感（8 例、2 例、4 例）であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数及び体温）並びに心電図検査について、用量調節期では、血圧上昇（2 例）、収縮期血圧上昇、呼吸数減少、高血圧、狭心症及び左脚ブロック（各 1 例）、二重盲検期のプラセボ群では、高血圧及び起立性低血圧（各 1 例）、CR 錠群では、高血圧、拡張期血圧上昇及び心電図 ST 部分上昇（各 1 例）が有害事象として報告された。

以上より申請者は、日本人慢性腰痛症患者に対して、有効性について CR 錠 10～80 mg/日のプラセボに対する優越性が示され、安全性に大きな問題は認められなかつたと考えることを説明した。

7.1.2 慢性腰痛症患者を対象とした国内長期継続投与試験（CTD5.3.5.2-01 : V9432 試験<2013 年 12 月～2016 年 6 月>）

慢性腰痛症患者を対象とした国内第Ⅲ相比較試験（CTD5.3.5.1-01 : V9431 試験）に参加し、二重盲検期の投与を完了した患者（目標症例数 80 例）を対象に、CR 錠を長期間投与したとき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。

本試験は長期投与期 52 週、漸減期 1 週¹³⁾及び後観察期 1 週で構成された。長期投与期の用法・用量は、CR 錠 10 mg/日を 1 日 2 回経口投与から開始し、治験担当医師の判断に基づき適宜増減¹⁴⁾することが可能とされ、用量の上限は設定されなかつた。漸減期の用法・用量は、漸減スケジュール（表 8）を参考とすることとされた。

12) MedDRA/J ver. 18.0

13) 1 日用量が高用量等の理由で漸減期間の延長が必要な場合は 2 週までの延長が可能とされた。

14) 1 回用量として、5 mg/回ずつ增量することが可能とされた。また 1 回用量が 10 又は 20 mg/回を超える場合は、それぞれ 10 又は 20 mg/回ずつの增量も可とされた。また、增量後 3 日未満の再增量は原則禁止された。ただし、V9432 試験では、先行試験（V9431 試験）の二重盲検期終了時点での投与されていた用量までは、投与日数が 3 日未満（投与回数 6 回未満）の場合であつても增量可とされた。

表8 減滅スケジュール（V9432 試験、V9433 試験、V9831 試験）

漸減期開始前の CR錠1日用量	漸減期におけるCR錠1日用量			
	1～2日目	3～4日目	5～6日目	7日目
10～20	10	10	10	10
30～40	20	20	10	10
50～60	30	20	10	10
70～80	40	20	10	10
90～100	50	30	20	10
110～120	60	30	20	10
130～140	70	40	20	10
150～160	80	40	20	10

1日用量 (mg/日)

本試験に登録された 75 例全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団である FAS とされた。長期投与期中止例は 21 例であり、主な中止理由は、有害事象（11 例）、被験者の申し出及び効果不十分（各 3 例）であった。

安全性解析対象集団における長期投与期終了（中止）時の 1 日用量は、表 9 のとおりであった。

表9 長期投与期終了（中止）時の1日用量（V9432 試験、安全性解析対象集団）

1日用量 (mg/日)						合計
10以下	10超20以下	20超40以下	40超60以下	60超80以下	80超	
26(34.7)	20(26.7)	20(26.7)	7(9.3)	1(1.3)	1(1.3)	75(100.0)

例数（割合 (%)）

有効性について、FAS における BPI 疼痛重症度（平均の痛み）の経時推移は、表 10 のとおりであった。

表10 BPI 疼痛重症度（平均の痛み）の経時推移（V9432 試験、FAS）

評価時点	評価 例数	BPI 疼痛重症度 (平均の痛み)	ベースライン からの変化量
ベースライン ^{a)}	75	2.6 ± 0.9	
投与 12 週時	72	2.3 ± 1.4	-0.3 ± 1.5
投与 24 週時	63	2.1 ± 1.2	-0.5 ± 1.3
投与 36 週時	59	2.1 ± 1.2	-0.4 ± 1.3
投与 52 週時	54	2.2 ± 1.1	-0.4 ± 1.4
最終評価時	75	2.4 ± 1.7	-0.2 ± 1.8

平均値±標準偏差

a) V9431 試験用量調節期終了時

安全性（長期投与期以降に新たに発現が認められた事象）について、有害事象¹²⁾は 94.7% (71/75 例) に認められた。死亡例は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は 8 例（肺炎 2 例、糖尿病・徐脈、虫垂炎・腹膜炎、メラノサイト性母斑、糖尿病、頸髄神経根障害、クラウンド・デンス症候群各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。

治験薬との因果関係が否定されなかつた有害事象は 66.7% (50/75 例) に認められ、主な事象は傾眠（18 例）、便秘、悪心（各 13 例）、浮動性めまい（5 例）、回転性めまい（5 例）、及び嘔吐（4 例）であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数及び体温）について、血圧上昇（1 例）が有害事象として報告された。心電図検査について、上室性期外収縮、洞性徐脈、徐脈及び両側性脚ブロック（各 1 例）が有害事象として報告された。このうち徐脈は重篤な有害事象であり、治験薬の投与中止に至ったが、治験薬との因果関係は否定された。

以上より申請者は、日本人慢性腰痛症患者に対して、CR錠の長期投与による有効性が示唆され、安全性に大きな問題は認められなかつたと考えることを説明した。

7.1.3 慢性疼痛患者を対象とした国内長期投与試験（CTD5.3.5.2-02 : V9433 試験<2013年5月～2015年6月>）

非オピオイド鎮痛薬⁴⁾又は弱オピオイド鎮痛薬¹⁵⁾により十分な鎮痛効果が得られない⁶⁾日本人慢性疼痛患者¹⁶⁾及び強オピオイド鎮痛薬¹⁷⁾で治療中の日本人慢性疼痛患者¹⁸⁾（用量調節期の目標症例数130例（OA患者30例、DNP患者10例、PHN患者10例を含む）、維持期の目標症例数90例）を対象に、CR錠を長期投与したとき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。

本試験は用量調節期2～4週、維持期¹⁹⁾5週、長期投与期46週、漸減期1週及び後観察期1週で構成された。用量調節期の用法・用量は、非オピオイド鎮痛薬からの切替え例はCR錠10mg/日、オピオイド鎮痛薬からの切替え例は開始前に使用していたオピオイド鎮痛薬の用量を基に換算表（表4）から算出された1日用量を、1日2回経口投与から開始した。維持期の用法・用量は、用量調節期終了時と同一用量のCR錠を1日2回経口投与から開始した。用量調節期及び維持期において、投与開始3日以降に增量基準²⁰⁾に該当した場合は増量することが可能とされ、用量の上限は設定されなかつた。また、必要に応じて減量も可能とされた。長期投与期の用法・用量は、維持期終了時と同一用量のCR錠を1日2回経口投与すると設定され、治験担当医師の判断に基づき適宜増減¹⁴⁾された。漸減期の用法・用量は、漸減スケジュール（表8）を参考とすることとされた。

用量調節期に登録された130例（OA患者56例、DNP患者11例、PHN患者28例、その他35例、以下同順）全例が安全性解析対象集団及びFASとされた。用量調節期の中止例は35例（14例、3例、3例、15例）であり、主な中止理由は有害事象（15例）、維持期移行基準を満たさなかつた（11例）であった。維持期に登録された95例（42例、8例、25例、20例）全例が維持期及び長期投与期の有効性解析対象集団であるFAS-2とされた。維持期の中止例は3例（0例、0例、2例、1例）であり、中止理由は被験者の申し出、有害事象及び効果不十分（各1例）であった。長期投与期には83例（36例、6例、22例、19例）が登録され、長期投与期の中止例は23例

15) トラマドール経口剤、コデイン経口剤又はブプレノルフィン貼付剤

16) OA、DNP、PHN等による痛みが12週間以上継続している患者

17) モルヒネ経口剤（120mg/日以下）又は（フェンタニルパッチ剤（3日用）16.8mg/3日以下、フェンタニルパッチ剤（1日用）6.7mg/日以下）

18) 14日以上治療している患者で、BPI疼痛重症度は問わない。

19) 用量調節期において、投与開始15日目以降で以下をすべて満たした場合に維持期に移行された。ただし、投与開始32日以内に以下を満たさなかつた場合は中止された。

・用量調節期終了前7日間の定時用量が一定である。

・用量調節期終了前3日間のBPI疼痛重症度（平均の痛み）が3以下に改善又は用量調節期の登録時から30%以上の改善が認められている。

・用量調節期終了前3日間で、非オピオイド鎮痛薬及び鎮痛補助薬の新規追加又は用法・用量の変更がなかつた（ただし、減量は可）。

・用量調節期終了前3日間で、有害事象の忍容性が認められている。

20) 直近の3日間で、BPI疼痛重症度（平均の痛み）が3以下に改善しない又は用量調節期の登録時から30%以上の改善を認めない場合、かつ担当医師により治験薬の增量が必要と判断される場合に、CR錠1回用量として、5、10、20、30、40mg/回の順で、1回用量が40mg/回を超える場合は、以降10mg/回ずつ增量することが可とされた。

(13例、4例、4例、2例)であり、主な中止理由は有害事象13例(8例、2例、1例、2例)であった。

用量調節期、維持期及び長期投与期の安全性解析対象集団におけるCR錠の1日用量は、表11のとおりであった。

表11 用量調節期、維持期及び長期投与期のCR錠の1日用量(V9433試験、安全性解析対象集団)

1日用量(mg/日)	用量調節期 ^{a)} (130例)	維持期 ^{b)} (95例)	長期投与期 ^{b)} (83例)
10以下	24(18.5)	19(20.0)	12(14.5)
10超20以下	37(28.5)	28(29.5)	21(25.3)
20超40以下	40(30.8)	27(28.4)	24(28.9)
40超60以下	23(17.7)	16(16.8)	16(19.3)
60超	6(4.6)	5(5.3)	10(12.0)
平均値±標準偏差	34.9±22.0	33.1±22.0	36.4±24.1

例数(割合(%))

a) 終了時用量

b) 平均用量

有効性について、維持期のFAS-2における疼痛コントロールの維持割合²¹⁾ [95%CI]は、78.9[69.4, 86.6]%(75/95例)であった。また、維持期移行例のBPI疼痛重症度(平均の痛み)の経時推移は、表12のとおりであった。

表12 BPI疼痛重症度(平均の痛み)の経時推移(V9433試験、FAS-2)

評価時点	評価例数	BPI疼痛重症度(平均の痛み)
投与開始前	95	5.4±1.4
用量調節期の終了時	95	2.9±1.0
維持期の最終評価時	95	2.7±1.4
長期投与期の最終評価時	83	2.6±1.8

平均値±標準偏差

安全性について、有害事象¹²⁾は用量調節期に76.9%(100/130例)、維持期に52.6%(50/95例)、長期投与期に91.6%(76/83例)に認められた。死亡例は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は用量調節期の3例(肺炎、突発性難聴、肝囊胞各1例)、長期投与期の8例(糖尿病、腎孟腎炎、胆石症、低血糖症・胃腸障害、熱中症、敗血症・腸管穿孔、緑内障、大腿骨頸部骨折各1例)、後観察期の1例(感染性腸炎)に認められた。用量調節期の突発性難聴(1例)、長期投与期の糖尿病、胃腸障害、腸管穿孔及び緑内障(各1例)は、治験薬との因果関係は否定されていない。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は用量調節期では73.8%(96/130例)、維持期では28.4%(27/95例)、長期投与期では49.4%(41/83例)に認められた。主な事象は便秘(用量調節期44例、維持期14例、長期投与期9例、以下同順)、恶心(44例、3例、9例)、傾眠(31例、5例、7例)、嘔吐(14例、1例、7例)、そう痒症(8例、0例、1例)、浮動性めまい(6例、1例、3例)及び食欲減退(1例、1例、5例)であった。

21) 以下のいずれかの基準を満たした場合に鎮痛効果不十分と判定され、鎮痛効果不十分と判定されなかった被験者の割合を「疼痛コントロールの維持割合」とした。

- ・原疾患による疼痛増悪のため、治験薬の增量又は鎮痛療法の変更(ただし、減量若しくは中止は可)又は追加(ただし、発熱等の有害事象に対する連続3日以内の処置は除く)が必要と判断された
- ・連続する3日間のBPI疼痛重症度(平均の痛み)が3以下に改善しない又は用量調節期の登録時から30%以上の改善を認めない

バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数及び体温）並びに心電図検査について、高血圧（3例）、血圧上昇（2例）、血圧低下、収縮期血圧上昇、心房細動及び頻脈（各1例）が有害事象として報告された。

以上より申請者は、日本人慢性疼痛患者において、CR錠の長期投与による有効性が示唆され、安全性に大きな問題は認められなかつたと考えることを説明した。

7.1.4 慢性疼痛患者を対象とした国内切替え試験（CTD5.3.5.2-04 : V9831 試験<2018年7月～2019年1月>）

非オピオイド鎮痛薬⁴⁾又は弱オピオイド鎮痛薬¹⁵⁾により十分な鎮痛効果が得られない⁶⁾日本人慢性疼痛患者¹⁶⁾及び強オピオイド鎮痛薬¹⁷⁾で治療中の日本人慢性疼痛患者¹⁸⁾（用量調節期の目標症例数60例、切替え治療期移行例として40例）を対象にCR錠から本剤に切り替えたときの有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された（薬物動態については6.1.1参照）。

本試験は用量調節期2～4週、切替え治療期2週、漸減期1週及び後観察期1週で構成された。用量調節期のCR錠の用法・用量は、非オピオイド鎮痛薬からの切替え例ではCR錠10mg/日を、オピオイド鎮痛薬からの切替え例では開始前に使用していたオピオイド鎮痛薬の用量を基に換算表（表13）から算出された1日用量を、1日2回経口投与から開始し、投与開始3日以降に增量基準²²⁾に該当した場合は增量可能とされ、必要に応じて減量も可能とされた。切替え治療期の用法・用量は、用量調節期終了時と同一用量の本剤を1日2回経口投与すると設定された。漸減期の用法・用量は、漸減スケジュール（表8）を参考とすることとされた。

表13 CR錠の初回用量への換算表（V9831 試験）

CR錠	前治療オピオイド鎮痛薬						
	モルヒネ 経口剤	コデイン 経口剤	フェンタニル貼付剤			ブブレノ ルフィン 貼付剤	トラマド ール 経口剤
			フェンタニル パッチ剤 (3日用) ^{a)}	フェンタニル パッチ剤 (1日用)	フェンタニル テープ剤 (1日用)		
10	～29	～199	2.1	0.84	1	5、10	～149
20	30～59	200～299	4.2	1.7	2	20	150～
30	—	300～399	6.3	2.54	3	—	—
40	60～89	400～499	8.4	3.4	4	—	—
50	—	500～599	10.5	4.24	5	—	—
60	90～119	600～699	12.6	5	6	—	—
70	—	700～799	14.7	5.84	7	—	—
80	120	800	16.8	6.7	8	—	—

1日用量（mg/日）、－：設定なし

a) 3日用量（mg/3日）

用量調節期に登録された81例全例が安全性解析対象集団及びFASとされ、このうち61例が切替え治療期に移行した。用量調節期の中止例は20例であり、主な中止理由は有害事象（10例）、移行基準を満たさなかつた（7例）であった。切替え治療期に登録された61例全例が有効性解析

22) 直近の3日間で、BPI疼痛重症度（平均の痛み）が3以下に改善しない又は用量調節期の登録時から30%以上の改善を認めない場合、かつ治験担当医師により治験薬の增量が必要と判断される場合に、CR錠1回用量として5、10、15、20mg/回の順に5mg/回ずつ增量することとされ、1回用量が10mg/回以上の場合は10mg/回ずつ、20mg/回以上の場合は20mg/回ずつ增量することも可とされた。

対象集団である FAS-2 とされた。切替え治療期の中止例は 17 例であり、主な中止理由は効果不十分（12 例）、有害事象（4 例）であった。

安全性解析対象集団における用量調節期終了時の 1 日用量は、表 14 のとおりであった。

表 14 用量調節期終了時の CR 錠の 1 日用量 (V9831 試験、安全性解析対象集団)

1 日用量 (mg/日)	本剤移行例 (61 例)	本剤非移行例 (20 例)	合計 (81 例)
0	0	2 (10.0)	2 (2.5)
10	13 (21.3)	2 (10.0)	15 (18.5)
20	17 (27.9)	2 (10.0)	19 (23.5)
30	16 (26.2)	3 (15.0)	19 (23.5)
40	6 (9.8)	6 (30.0)	12 (14.8)
50	2 (3.3)	1 (5.0)	3 (3.7)
60	4 (6.6)	1 (5.0)	5 (6.2)
70	0	1 (5.0)	1 (1.2)
80	1 (1.6)	1 (5.0)	2 (2.5)
120	2 (3.3)	1 (5.0)	3 (3.7)

例数 (割合 (%))

有効性について、主要評価項目である FAS-2 における切替え治療期の疼痛コントロール維持割合²¹⁾ [95%CI] は 80.3 [68.2, 89.4] % (49/61 例) であった。また、副次評価項目である BPI 疼痛重症度（平均の痛み）（平均値±標準偏差）は、投与開始前 5.2±1.4、用量調節期終了時 2.7±1.0、切替え治療期最終評価時 3.0±1.2 であった。

安全性について、有害事象²³⁾は用量調節期では 74.1% (60/81 例)、切替え治療期以降では 32.8% (20/61 例) に認められた。死亡例及び死亡以外の重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は用量調節期では 70.4% (57/81 例)、切替え治療期以降では 23.0% (14/61 例) に認められた。主な事象は便秘（用量調節期 33 例、切替え治療期以降 3 例、以下同順）、恶心（27 例、3 例）、傾眠（19 例、1 例）及び嘔吐（11 例、2 例）であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数及び体温）並びに心電図検査では、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、日本人慢性疼痛患者において、CR 錠から本剤への切替え前後の有効性及び安全性は大きく異なると考えることを説明した。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 慢性疼痛に対する臨床データパッケージについて

機構は、慢性疼痛に対する本剤の臨床データパッケージの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

慢性疼痛は病態により、侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛及び心因性疼痛に分類され、オピオイド鎮痛薬による治療対象となる慢性疼痛は、侵害受容性疼痛及び神経障害性疼痛であると考えられている（非がん性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン改訂第 2 版 真興交易株式会社医書出版部; 2017: p32、Eur J Pain 2003; 7: 381-6）。また、欧米において、本薬は慢性疼痛の原疾患によらず中等度から高度の痛みに対して広く使用されている実態がある。なお、本邦

23) MedDRA/J ver. 21.0

における本薬の慢性疼痛に対する開発を開始する時点では、CR錠のみが、がん性疼痛に関する適応で承認されていたため、主たる試験はCR錠を用いて実施することとしたが、その後、開発中に本剤の剤形追加が承認された。以上を踏まえて、本邦における慢性疼痛に対する本剤の臨床データパッケージを構築する上で、侵害受容性疼痛に対しては、代表的な疾患の一つであり患者数が多い慢性腰痛症を対象に国内で検証的試験（V9431試験）を実施し、日本人慢性腰痛症患者に対する有効性及び安全性を評価することとした。その上で、日本人慢性疼痛患者全般を対象とした非盲検非対照試験（V9433試験）において、別の代表的な疾患の一つであるOAに対する有効性及び安全性が、V9431試験における慢性腰痛症と大きく変わらないことを確認することで、日本人侵害受容性疼痛患者に対するCR錠の有効性及び安全性を評価可能と考えた。また、神経障害性疼痛に対しては、参考資料として提出した海外臨床試験（参考 CTD5.3.5.1-6 : OC97-0702 試験²⁴⁾及び参考 CTD5.3.5.1-07 : 014-001 試験²⁵⁾において、代表的な疾患であるDNP及びPHNに対する有効性が示されており（表15及び表16）、安全性も確認されていることから、日本人慢性疼痛患者全般を対象としたV9433試験でDNP及びPHNを含めた神経障害性疼痛患者²⁶⁾に対するCR錠の有効性及び安全性を評価可能と考えた。さらに両病態におけるCR錠を長期投与したときの安全性及び有効性については、V9433試験及びV9431試験の継続試験であるV9432試験において評価することとした。以上に加えて、日本人慢性疼痛患者を対象としたCR錠から本剤への切替え試験（V9831試験）により、両製剤が治療学的に大きく異なることを確認することで、CR錠で実施した臨床試験成績を利用して本剤の慢性疼痛に対する有効性及び安全性を評価することは可能と考えた。

表15 24時間平均疼痛重症度の経時推移（OC97-0702試験、ITT集団）

評価時点	プラセボ群			海外OXC錠群			p値 ^{b)}
	評価例数	平均疼痛重症度 ^{a)}	ベースラインからの変化量	評価例数	平均疼痛重症度 ^{a)}	ベースラインからの変化量	
ベースライン ^{c)}	77	6.8 ± 0.15		81	6.9 ± 0.16		
投与28日後	76	5.4 ± 0.27	-1.5 ± 0.32	80	4.0 ± 0.27	-2.8 ± 0.31	0.001
投与35日後	76	5.5 ± 0.27	-1.4 ± 0.32	80	4.1 ± 0.26	-2.7 ± 0.31	0.001
投与42日後	76	5.3 ± 0.27	-1.6 ± 0.32	80	4.1 ± 0.27	-2.8 ± 0.31	0.002

平均値±標準誤差

- a) 患者日誌（0「痛くない」から10「これ以上の痛みは考えられない」の11段階評価）に基づく24時間前から今までの平均の痛み
- b) ベースライン値、施設、年齢区分、性別、投与群、時点、投与群と時点の交互作用及び投与群と治療の交互作用を固定効果としたANCOVAに基づく群間比較。各時点における群間比較は検定の多重性を調整せず、それぞれ両側有意水準0.05で行われた。
- c) 治療期前のスクリーニング期間中に測定された最後3回の平均値

-
- 24) DNP患者を対象に、海外OXC錠の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照二重盲検無作為化並行群間比較試験が実施された。本試験は、治療期6週（うち開始2週は用量調節期）、漸減期1週で構成され、用量調節期の用法・用量は、プラセボ又は海外OXC錠10mg/日を1日2回経口投与から開始し、投与開始3日以降に增量基準に該当した場合は120mg/日まで增量可能とされ、必要に応じて減量可能とされた。治療期も適宜増減可能とされた。
 - 25) PHN患者を対象に、海外OXC錠の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照二重盲検無作為化クロスオーバー試験が実施された。本試験は、プラセボ及び海外OXC錠を4週間ごとに投与する2期で構成され、用法・用量は、プラセボ又は海外OXC錠20mg/日を1日2回経口投与から開始し、耐用量（最大60mg/日）まで增量可能とされ、残りの期間はその用量で維持された。
 - 26) 脊髄空洞症、脊髄損傷後下肢痛等の中枢性神経障害性疼痛を含む。

表 16 最終週時点における主な有効性評価項目の結果（014-001 試験、FAS）

	プラセボ群		海外 OXC 錠群		P 値 ^{a)}
	評価例数	結果	評価例数	結果	
100-mm VAS による疼痛重症度	38	53.9 ± 24.5	38	34.6 ± 24.6	0.0001
6 段階評価 ^{b)} による疼痛改善度	38	1.9 ± 1.0	38	2.9 ± 1.1	0.0001
4 段階評価 ^{c)} による身体障害度	37	0.7 ± 1.0	38	0.3 ± 0.8	0.0410

平均値±標準誤差

a) 治験薬、投与順序及び治療期を因子とした分散分析

b) 0「完全改善」から 5「疼痛の悪化」の 6 段階評価

c) 0「障害なし」から 3「重度の障害」の 4 段階評価

以上より、今般提出した臨床データパッケージは、本剤の日本人慢性疼痛に対する有効性及び安全性を評価する上で適切であると考える。

機構は、以下のように考える。

原疾患によらない慢性疼痛に対する効能・効果を取得するための臨床データパッケージとしては、一般的に侵害受容性疼痛及び神経障害性疼痛の代表的な疾患に対する有効性及び安全性を十分検討できる試験成績を含めることが適切であるが、本剤の臨床データパッケージにおいては神経障害性疼痛に対する検証的な試験成績が評価資料として含まれていない。しかしながら、本薬は、海外において原疾患によらない慢性疼痛に対して豊富な使用経験があり、標準的なオピオイド鎮痛薬の一つとして位置付けられていることや、本剤の開発の経緯等を踏まえると、海外臨床試験成績を参考として、評価資料として提出された国内臨床試験成績を中心に慢性疼痛に対する本剤の有効性及び安全性を評価することに大きな問題はないと判断した。以上の機構の判断の適切性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.2 CR 錠と本剤の有効性及び安全性の差異について

機構は、CR 錠と本剤の有効性及び安全性の差異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。

健康成人男性を対象とした CR 錠と本剤の生物学的同等性試験（V9812 試験）において、40 mg 錠の食後投与での最高血漿中オキシコドン濃度で生物学的同等性の判定基準を満たさなかったことから（本剤添付文書参照）、CR 錠と本剤の切替え前後で安全性及び忍容性に大きな差異がなく、かつ疼痛コントロールが維持されていることを評価するために、CR 錠から本剤への切替え試験（V9831 試験）を実施した。

V9831 試験における切替え治療期移行 2 週後の疼痛コントロール維持割合[95%CI]は 80.3 [68.2, 89.4] %、CR 錠を用いた国内臨床試験（V9431 試験の CR 錠群及び V9433 試験）における治療期又は維持期への移行 2 週後の疼痛コントロール維持割合の併合解析結果 [95%CI] は 86.6 [80.3, 91.5] %であり、当該試験間で同程度であったことから、CR 錠と本剤の有効性に大きな差異はないと考える。

V9831 試験における CR 錠から本剤への切替え前後の有害事象及び CR 錠を用いた国内臨床試験（V9431 試験の CR 錠群及び V9433 試験）の併合解析における有害事象の発現状況は表 17 のとおりであり、本剤への切替え以降に特定の有害事象の発現割合が高まる傾向は認められず、また

CR錠を用いた国内臨床試験成績と比較しても大きな差異は認められなかつたことから、CR錠と本剤の安全性に大きな差異はないと考える。

表17 CR錠から本剤への切替え前後の有害事象及びCR錠を用いた国内臨床試験における有害事象の発現状況
(V9831 試験、V9431 試験及び V9433 試験、安全性解析対象集団)

	V9831 試験		V9431 試験及び V9433 試験
	用量調節期 ^{a)}	切替え治療期 ^{b)}	二重盲検期又は維持期 ^{b)}
投与製剤	CR錠	本剤	CR錠
評価例数	61	61	157
すべての有害事象	43 (70.5)	20 (32.8)	63 (40.1)
V9831 試験の切替え治療期に 2 例以上認められた有害事象			
悪心	19 (31.1)	3 (4.9)	2 (1.3)
便秘	24 (39.3)	3 (4.9)	11 (7.0)
嘔吐	5 (8.2)	2 (3.3)	2 (1.3)
頭痛	2 (3.3)	2 (3.3)	2 (1.3)

発現例数（発現割合（%））

a) 切替え治療期に移行した被験者での用量調節期における有害事象の発現状況

b) 各投与期における投与開始 15 日目までのデータ

以上より、CR錠と本剤は治療学的に同等であると考えることから、CR錠を用いて実施された国内臨床試験成績（V9431 試験、V9432 試験及び V9433 試験）を利用して本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考える。

機構は、本剤と CR錠の 40 mg 錠間において、食後投与における最高血漿中オキシコドン濃度で生物学的同等性の判定基準を満たさなかつたことには引き続き留意する必要があるものの、V9831 試験成績を踏まえると、有効性及び安全性の観点からは、CR錠と本剤に臨床上の大きな差異はないと考えられることから、CR錠を用いて実施された国内臨床試験（V9431 試験、V9432 試験及び V9433 試験）成績を利用して本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

7.R.3 有効性について

7.R.3.1 国内検証的試験における有効性評価について

機構は、国内検証的試験である慢性腰痛症患者を対象とした V9431 試験を無作為化治療中止デザインとして実施した理由について説明した上で、本剤の慢性腰痛症に対する有効性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

V9431 試験を二重盲検比較試験として計画する際の対照群について、本邦において中等度から高度の慢性疼痛に関する効能・効果を有するオピオイド鎮痛薬のうち、本剤と臨床的位置付けが類似し、かつ二重盲検により比較可能な製剤は、当該試験の計画当時、モルヒネの即放性製剤のみであったが、急激な血中濃度上昇による依存のリスク等を考慮すると、本試験の対照薬として設定することは困難と考えた。また、プラセボを対照群とする場合に、強オピオイド鎮痛薬による治療が必要な慢性疼痛患者に対して長期間のプラセボ投与を必須とする並行群間比較試験の実施は、患者への負担が大きく倫理的に困難と考えたことから、無作為化治療中止デザインを選択することとした。さらに、慢性疼痛の特徴である長期間に及ぶ疼痛に対しては、疼痛の改善だけではなく、疼痛コントロールの維持が臨床的に重要であることから、当該試験の主要評価項目と

しては疼痛コントロールの維持を反映する「鎮痛効果不十分と判定されるまでの期間」を設定することが適切と考えた。

上記のような試験デザインとしたV9431試験において、主要評価項目とした「鎮痛効果不十分と判定されるまでの期間」について、プラセボ群に対するCR錠群の統計学的な有意差が認められたこと（7.1.1参照）等から、慢性腰痛症患者に対する本剤の有効性は示されたと考える。

機構は、以下のように考える。

疼痛に対する改善効果を適切に評価する観点からは、適切な対照群を設定した上で並行群間比較試験として実施することが望ましかったが、V9431試験計画時の本邦における類薬の承認状況や患者負担を考慮すると、無作為化治療中止デザインとして実施したことはやむを得ないと考えられること、本薬はV9431試験計画当時より、海外においては慢性疼痛に対して使用される標準的なオピオイド鎮痛薬の一つとして位置付けられていること等を踏まえると、無作為化治療中止デザインとして実施されたV9431試験から有効性を評価することに大きな問題はない。その上で、当該試験で主要評価項目とされた「鎮痛効果不十分と判定されるまでの期間」においてプラセボ群に対するCR錠群の統計学的な有意差が認められたこと等から、慢性腰痛症患者に対する本剤の有効性は示されていると判断した。

7.R.3.2 慢性疼痛の原疾患別の有効性について

機構は、慢性疼痛における原疾患別の本剤の有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

V9431試験の二重盲検期及びV9433試験の維持期における鎮痛効果不十分の判定をイベントとした評価に関して、慢性疼痛の原疾患別の部分集団解析の結果は表18のとおりであり、効果不十分に関する累積残存割合²⁷⁾について、慢性疼痛の原疾患により明らかな差異は認められなかった。

表18 慢性疼痛の原疾患別の鎮痛効果不十分の判定をイベントとした評価
(V9431試験(二重盲検期)及びV9433試験(維持期)、FAS-2)

	原疾患	評価例数	効果不十分例数 ^{a)} (割合 (%))	効果不十分までの期間(日) 中央値 ^{b)} [95%CI]	累積残存割合 (%) [95%CI] ^{c)}
V9431 試験 ^{d)}	慢性腰痛症	62	13 (21.0)	— [-, -]	78.3 [65.5, 86.8]
V9433 試験	OA	42	10 (23.8)	— [-, -]	76.2 [60.3, 86.4]
	DNP	8	1 (12.5)	— [22.0, -]	87.5 [38.7, 98.1]
	PHN	25	5 (20.0)	— [-, -]	80.0 [58.4, 91.1]
	その他 ^{e)}	20	4 (20.0)	— [-, -]	78.9 [53.2, 91.5]

a) V9433試験においては、鎮痛効果不十分又は有害事象による中止例数(割合(%))として表記

b) 効果不十分と判定された被験者の割合が50%以上であった場合にのみ算出

c) 効果不十分と判定されなかった被験者の累積割合、Kaplan-Meier法により推定、95%CIは二重対数変換値に基づいて算出

d) 二重盲検期のCR錠群の結果

e) 複合性局所疼痛症候群、遷延性術後疼痛、開胸術後疼痛症候群、脊髄空洞症、脊髄損傷後下肢痛等

また、V9431試験、V9432試験及びV9433試験における慢性疼痛の原疾患別のBPI疼痛重症度(平均の痛み)は表19のとおりであり、用量調節期終了時及び二重盲検期/維持期最終評価時のいずれにおいても、すべての原疾患で投与開始前からの変化量の平均値は0を下回っており、改

27) 効果不十分と判定されなかった被験者の累積割合、Kaplan-Meier法により推定

善が認められた。また、長期投与期最終評価時においても、すべての原疾患で用量調節期終了時からの明確な悪化は認められず、疼痛コントロールが維持されていたと考える。

表 19 慢性疼痛の疾患別の BPI 疼痛重症度（平均の痛み）（V9431 試験、V9432 試験及び V9433 試験）

原疾患	BPI 疼痛重症度（平均の痛み）					
	用量調節期終了時 (FAS)		二重盲検期/維持期最終 評価時 (FAS-2)		長期投与期/最終評価時 (V9432:FAS、 V9433:FAS-2)	
	評価例数	変化量 ^{a)}	評価例数	変化量 ^{a)}	評価例数	変化量 ^{b)}
V9431 試験	慢性腰痛症	188	-2.1 ± 1.5	62 ^{c)}	-2.6 ± 1.5	-
V9432 試験	慢性腰痛症	-	-	-	75	-0.2 ± 1.8
V9433 試験	OA	56	-2.1 ± 1.4	42	-3.0 ± 1.5	-0.6 ± 1.3
	DNP	11	-2.3 ± 1.7	8	-3.3 ± 1.6	-0.7 ± 2.3
	PHN	28	-1.9 ± 1.2	25	-2.0 ± 1.7	-0.5 ± 1.4
	その他 ^{d)}	35	-1.5 ± 1.6	20	-2.7 ± 1.1	0.2 ± 1.9

平均値±標準偏差

a) 投与開始前からの変化量

b) 用量調節期終了時からの変化量（V9432 試験は V9431 試験の用量調節期終了時からの変化量）

c) CR 錠群の結果

d) 複合性局所疼痛症候群、遷延性術後疼痛、開胸術後疼痛症候群、脊髄空洞症、脊髄損傷後下肢痛等

以上より、V9431 試験で有効性が検証された慢性腰痛症以外の原疾患（OA、DNP、PHN 等）による慢性疼痛に対しても本剤は有効性を示すと考える。

機構は、特に DNP や PHN 等の神経障害性疼痛に対しては例数が限られており、結果の解釈には限界があるものの、慢性腰痛症以外の原疾患による慢性疼痛に対しても CR 錠は有効性を示すことが示唆されていることに加え、海外における豊富な使用経験や参考資料として提出された海外臨床試験成績（表 15 及び 16）も考慮すると、慢性腰痛症以外の侵害受容性疼痛や神経障害性疼痛に対しても本剤の有効性は期待できると判断した。

7.R.3.3 非オピオイド鎮痛薬等の併用が有効性に及ぼす影響について

機構は、非オピオイド鎮痛薬等の併用が本剤の有効性に影響を及ぼす可能性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

V9431 試験では、CR 錠以外のオピオイド鎮痛薬は併用禁止としていたが、非オピオイド鎮痛薬及び鎮痛補助薬²⁸⁾については、治験薬投与開始時から二重盲検期終了時までの用法・用量を変更しないことを規定した上で併用可能とした。V9431 試験の二重盲検期における鎮痛効果不十分の判定をイベントとした評価について、非オピオイド鎮痛薬及び鎮痛補助薬の併用有無別の部分集団解析の結果は表 20 のとおりであり、いずれの集団においてもプラセボ群と比較して CR 錠群で鎮痛効果不十分と判定されるまでの期間が延長する傾向であることから、他の鎮痛薬の併用が本剤の有効性に及ぼす影響は小さいと考える。

28) NSAIDs、アセトアミノフェン、抗うつ薬、抗てんかん薬、デュロキセチン塩酸塩、プレガバリン等

表 20 二重盲検期における非オピオイド鎮痛薬及び鎮痛補助薬の併用有無別の鎮痛効果不十分の判定をイベントとした評価
(V9431 試験、FAS-2)

併用薬の種類	併用	投与群	評価例数	効果不十分例数(割合%)	効果不十分までの期間(日)中央値 ^{a)} [95%CI]	累積残存割合(%) [95%CI] ^{b)}	ハザード比[95%CI] ^{c)}
NSAIDs 又はアセトアミノフェン	有	プラセボ群	54	22 (40.7)	- [13.0, -]	59.2 [44.9, 70.9]	0.562
		CR 錠群	42	11 (26.2)	- [-, -]	72.0 [54.9, 83.6]	[0.270, 1.170]
	無	プラセボ群	14	6 (42.9)	- [5.0, -]	53.0 [23.3, 75.9]	0.143
		CR 錠群	20	2 (10.0)	- [-, -]	90.0 [65.6, 97.4]	[0.027, 0.747]
抗うつ薬 ^{d)}	有	プラセボ群	7	4 (57.1)	13.0 [4.0, -]	42.9 [9.8, 73.4]	0.015
		CR 錠群	4	1 (25.0)	- [20.0, -]	75.0 [12.8, 96.1]	[0, 1.443]
	無	プラセボ群	61	24 (39.3)	- [14.0, -]	59.9 [46.4, 71.1]	0.454
		CR 錠群	58	12 (20.7)	- [-, -]	78.6 [65.4, 87.3]	[0.226, 0.909]
抗てんかん薬等 ^{e)}	有	プラセボ群	28	13 (46.4)	- [9.0, -]	52.9 [33.0, 69.4]	0.440
		CR 錠群	27	8 (29.6)	- [34.0, -]	69.7 [48.3, 83.6]	[0.180, 1.071]
	無	プラセボ群	40	15 (37.5)	- [21.0, -]	61.7 [44.7, 74.9]	0.355
		CR 錠群	35	5 (14.3)	- [-, -]	85.1 [67.7, 93.5]	[0.128, 0.987]

a) 効果不十分と判明された被験者の割合が 50%以上であった場合にのみ算出

b) 効果不十分と判定されなかった被験者の累積割合、Kaplan-Meier 法により推定、95%CI は二重対数変換値に基づいて算出

c) 投与群を説明変数、用量調節期終了時の 1 日用量及び用量調節期における BPI 痛み重症度（平均の痛み）の変化（50%未満改善／50%以上改善）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルに基づき推定

d) デュロキセチン塩酸塩を含む

e) プレガバリンを含む

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

7.R.3.4 オピオイド鎮痛薬による前治療の有無別の有効性について

機構は、オピオイド鎮痛薬による前治療の有無別の有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

V9431 試験の二重盲検期における鎮痛効果不十分の判定をイベントとした評価について、オピオイド鎮痛薬による前治療の有無別の部分集団解析の結果は表 21 のとおりであり、V9431 試験ではオピオイド鎮痛薬による前治療がない集団の例数が少ないので比較困難であるものの、オピオイド鎮痛薬による前治療の有無により、CR 錠群の鎮痛効果不十分と判定された被験者の割合に明確な差異は認められなかった。

表 21 二重盲検期におけるオピオイド鎮痛薬による前治療の有無別の鎮痛効果不十分の判定をイベントとした評価
(V9431 試験、FAS-2)

オピオイド鎮痛薬による前治療の有無	投与群	評価例数	効果不十分例数(割合%)	効果不十分までの期間(日)中央値 ^{a)} [95%CI]	累積残存割合(%) [95%CI] ^{b)}	ハザード比[95%CI] ^{c)}
有	プラセボ群	57	25 (43.9)	- [13.0, -]	55.7 [41.8, 67.5]	0.371
	CR 錠群	49	10 (20.4)	- [-, -]	78.7 [63.8, 88.0]	[0.178, 0.775]
無	プラセボ群	11	3 (27.3)	- [11.0, -]	71.6 [35.0, 89.9]	1.796
	CR 錠群	13	3 (23.1)	- [19.0, -]	76.9 [44.2, 91.9]	[0.204, 15.80]

a) 効果不十分と判明された被験者の割合が 50%以上であった場合にのみ算出

b) 効果不十分と判定されなかった被験者の累積割合、Kaplan-Meier 法により推定、95%CI は二重対数変換値に基づいて算出

c) 投与群を説明変数、用量調節期終了時の 1 日用量及び用量調節期における BPI 痛み重症度（平均の痛み）の変化（50%未満改善／50%以上改善）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルに基づき推定

V9431 試験の二重盲検期における BPI 痛み重症度（平均の痛み）の変化量について、オピオイド鎮痛薬による前治療の有無別の部分集団解析の結果は表 22 のとおりであり、オピオイド鎮痛薬による前治療の有無により、CR 錠群の BPI 痛み重症度（平均の痛み）の変化量に明確な差異は認められなかった。

表 22 二重盲検期におけるオピオイド鎮痛薬による前治療の有無別の BPI 痛み重症度（平均の痛み）（V9431 試験、FAS-2）

オピオイド鎮痛薬による 前治療の有無	投与群	評価 例数	BPI 痛み重症度（平均の痛み）		
			用量調節期終了時	二重盲検期終了 (中止) 時	変化量 ^{a)}
有	プラセボ群	57	2.7 ± 0.8	3.3 ± 1.7	0.6 ± 1.6
	CR 錠群	49	2.7 ± 0.7	2.9 ± 1.2	0.1 ± 1.4
無	プラセボ群	11	3.0 ± 0.8	3.3 ± 1.6	0.3 ± 1.3
	CR 錠群	13	2.3 ± 1.1	2.1 ± 1.3	-0.2 ± 0.9

平均値±標準偏差

a) 用量調節期終了時から二重盲検期終了（又は中止）時までの変化量

以上より、オピオイド鎮痛薬による前治療の有無が本剤の有効性に及ぼす影響は認められていないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

以上の 7.R.3 項における機構の判断の適切性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.4 安全性について

7.R.4.1 がん性疼痛患者と慢性疼痛患者における安全性プロファイルの差異について

機構は、慢性疼痛患者における本剤の安全性プロファイルについて、がん性疼痛患者と比較し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。

慢性疼痛患者を対象とした国内臨床試験及びがん性疼痛患者を対象とした国内臨床試験（V0532 試験）における有害事象の発現状況は表 23 のとおりであり、投与期間が 8～10 週の試験成績においては、がん性疼痛患者と比較して慢性疼痛患者で有害事象の発現割合が高い傾向は認められなかった。一方、長期併合試験成績（V9432 試験及び V9433 試験の併合解析）では慢性疼痛患者で死亡以外の重篤な有害事象の発現割合が高い傾向が認められたが、このうち治験薬との因果関係が否定されていない事象は、糖尿病、胃腸障害、緑内障、腸管穿孔及び突発性難聴（各 1 例）であり、特定の事象の発現割合が高い傾向は認められなかった。

表 23 慢性疼痛及びがん性疼痛を対象とした国内臨床試験における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	V9431 試験 ^{a)}	V9433 試験 ^{b)}	長期併合 ^{c)}	V0532 試験
対象疾患	慢性腰痛症	慢性疼痛	慢性疼痛	がん性疼痛
投与期間	最大 10 週	最大 10 週	最大 56 週	最大 8 週
評価例数	62	130	205	92
すべての有害事象	56 (90.3)	109 (83.8)	193 (94.1)	81 (88.8)
死亡	0	0	0	13 (14.1)
死亡以外の重篤な有害事象	2 (3.2)	3 (2.3)	20 (9.8)	1 (1.1)
投与中止に至った有害事象	3 (4.8)	16 (12.3)	41 (20.0)	36 (39.1)
高度の有害事象	3 (4.8)	2 (1.5)	7 (3.4)	28 (30.4)
オピオイド関連事象 ^{d)}	46 (74.2)	92 (70.8)	147 (71.7)	73 (79.3)
悪心	21 (33.9)	47 (36.2)	72 (35.1)	57 (62.0)
便秘	24 (38.7)	57 (43.8)	78 (38.0)	41 (44.6)
傾眠	24 (38.7)	35 (26.9)	62 (30.2)	45 (48.9)
嘔吐	8 (12.9)	17 (13.1)	29 (14.1)	33 (35.9)
浮動性めまい	6 (9.7)	7 (5.4)	17 (8.3)	5 (5.4)

発現例数（発現割合 (%))

a) CR 錠群の全試験期間

b) 用量調節期及び維持期（長期投与期に移行しなかった被験者の漸減期及び後観察期を含む）

c) V9432 試験及び V9433 試験における全被験者の全試験期間データの併合解析

d) MedDRA PT の悪心、嘔吐、便秘、傾眠及び浮動性めまい

また、長期投与時の安全性について、慢性疼痛患者を対象とした国内臨床試験成績の併合解析（V9431 試験、V9432 試験及び V9433 試験の併合解析）における発現時期別の有害事象の発現状況は表 24 のとおりであった。多くの被験者で各有害事象の初発は投与開始 4 週以内であり、長期投与に伴って特定の有害事象が発現する傾向は認められなかった。

表 24 慢性疼痛を対象とした国内臨床試験における発現時期別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

発現時期 ^{b)}	併合解析（V9431 試験 ^{a)} 、V9432 試験及び V9433 試験）						
	4 週以下	4 週超 12 週以下	12 週超 24 週以下	24 週超 36 週以下	36 週超 48 週以下	48 週超	
評価例数	318	314	273	157	141	127	318
すべての有害事象	261 (82.1)	14 (4.5)	13 (4.8)	7 (4.5)	2 (1.4)	0	297 (93.4)
いずれかの発現時期に 5%以上に認められた有害事象							
便秘	118 (37.1)	18 (5.7)	3 (1.1)	4 (2.5)	3 (2.1)	0	146 (45.9)
悪心	119 (37.4)	9 (2.9)	9 (3.3)	1 (0.6)	0	4 (3.1)	142 (44.7)
傾眠	90 (28.3)	10 (3.2)	7 (2.6)	4 (2.5)	0	1 (0.8)	112 (35.2)
上咽頭炎	18 (5.7)	19 (6.1)	17 (6.2)	19 (12.1)	5 (3.5)	6 (4.7)	84 (26.4)
嘔吐	42 (13.2)	6 (1.9)	1 (0.4)	4 (2.5)	1 (0.7)	2 (1.6)	56 (17.6)
浮動性めまい	19 (6.0)	5 (1.6)	5 (1.8)	2 (1.3)	0	0	31 (9.7)
不眼症	4 (1.3)	9 (2.9)	2 (0.7)	1 (0.6)	4 (2.8)	8 (6.3)	28 (8.8)
倦怠感	10 (3.1)	8 (2.5)	2 (0.7)	2 (1.3)	0	2 (1.6)	24 (7.5)
下痢	6 (1.9)	6 (1.9)	3 (1.1)	5 (3.2)	1 (0.7)	3 (2.4)	24 (7.5)
そう痒症	17 (5.3)	1 (0.3)	1 (0.4)	0	3 (2.1)	1 (0.8)	23 (7.2)
食欲減退	11 (3.5)	4 (1.3)	1 (0.4)	3 (1.9)	3 (2.1)	1 (0.8)	23 (7.2)
頭痛	8 (2.5)	5 (1.6)	3 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.8)	19 (6.0)
湿疹	8 (2.5)	1 (0.3)	2 (0.7)	5 (3.2)	2 (1.4)	1 (0.8)	19 (6.0)
挫傷	2 (0.6)	4 (1.3)	1 (0.4)	3 (1.9)	3 (2.1)	5 (3.9)	18 (5.7)

発現例数（発現割合 (%))

a) プラセボ群における二重盲検期から試験の終了・中止までに発現した場合を除く

b) 各被験者における同一の有害事象のうち初発の発現時期

さらに、慢性疼痛患者を対象とした国内外の臨床試験で認められた因果関係が否定されていない重篤な有害事象のうち、現在の添付文書において重大な副作用とされているショック・アナファイラキシー、依存性、呼吸抑制、錯乱・譫妄、無気肺・気管支痙攣・喉頭浮腫、麻痺性イレウス・中毒性巨大結腸及び肝機能障害に関連するものは、V9433 試験で認められた腸管穿孔 1 例のみであり、慢性疼痛患者において発現割合が高まる傾向は認められなかった。

以上より、がん性疼痛患者と比較して慢性疼痛患者で新たな安全性上の懸念が生じる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

今般提出された国内外の臨床試験成績からは、がん性疼痛患者と比較して慢性疼痛患者で新たな安全性上のリスクは示唆されておらず、現在の添付文書における注意喚起の下で適正使用されることを前提とすれば、慢性疼痛患者における本剤の安全性について許容可能と判断した。なお、慢性疼痛患者における乱用及び依存性のリスクについては「7.R.4.3 亂用及び依存性について」の項に記載する。

7.R.4.2 慢性疼痛の原疾患別の安全性プロファイルについて

機構は、慢性疼痛における原疾患別の本剤の安全性プロファイルについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

慢性疼痛患者を対象とした国内臨床試験（V9431 試験、V9432 試験及び V9433 試験）における慢性疼痛の原疾患別の有害事象の発現状況は表 25 及び表 26 のとおりであり、慢性疼痛の原疾患により有害事象の発現割合に明らかな差異は認められず、投与中止に至った有害事象及び高度の有害事象の発現割合についても原疾患により明らかな差異は認められなかった。長期投与時においては、DNP で重篤な有害事象の発現割合が他疾患に比べ高かったが、発現した事象は低血糖・胃腸障害、糖尿病及び熱中症（各 1 例）であり、原疾患である糖尿病の影響が大きいと考えられた。

表 25 慢性疼痛患者を対象とした国内臨床試験における原疾患別の有害事象の発現状況
(V9431 及び V9433 試験、安全性解析対象集団)

	V9431 試験		V9433 試験							
	用量 調節期 ^{a)}	二重 盲検期 ^{b)}	用量調節期 ^{a)}			維持期 ^{c)}				
原疾患	慢性腰痛症		OA	DNP	PHN	その他	OA	DNP	PHN	その他
評価例数	188	62	56	11	28	35	42	8	25	20
すべての有害事象	152 (80.9)	45 (72.6)	47 (83.9)	7 (63.6)	18 (64.3)	29 (82.9)	22 (52.4)	5 (62.5)	10 (40.0)	14 (70.0)
重篤な有害事象	2 (1.1)	2 (3.2)	2 (3.6)	0	1 (3.6)	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	26 (13.8)	2 (3.2)	7 (12.5)	0	2 (7.1)	6 (17.1)	0	0	1 (4.0)	0
高度の有害事象	5 (2.7)	2 (3.2)	1 (1.8)	0	1 (3.6)	0	0	0	0	0
オビオイド関連事象 ^{d)}	136 (72.3)	19 (30.6)	41 (73.2)	5 (45.5)	12 (42.9)	26 (74.3)	9 (21.4)	3 (37.5)	5 (20.0)	6 (30.0)
いざれかの試験で 5% 以上かついざれかの疾患で 10% 以上に認められた有害事象										
悪心	76 (40.4)	4 (6.5)	25 (44.6)	2 (18.2)	3 (10.7)	15 (42.9)	3 (7.1)	1 (12.5)	0	0
便秘	70 (37.2)	3 (4.8)	25 (44.6)	4 (36.4)	5 (17.9)	10 (28.6)	3 (7.1)	2 (25.0)	4 (16.0)	5 (25.0)
傾眠	53 (28.2)	8 (12.9)	15 (26.8)	0	7 (25.0)	9 (25.7)	2 (4.8)	0	2 (8.0)	1 (5.0)
嘔吐	27 (14.4)	3 (4.8)	8 (14.3)	1 (9.1)	1 (3.6)	6 (17.1)	1 (2.4)	0	1 (4.0)	0
浮動性めまい	12 (6.4)	3 (4.8)	1 (1.8)	0	1 (3.6)	4 (11.4)	1 (2.4)	0	0	0
上咽頭炎	10 (5.3)	6 (9.7)	2 (3.6)	1 (9.1)	2 (7.1)	2 (5.7)	4 (9.5)	1 (12.5)	2 (8.0)	3 (15.0)
そう痒症	9 (4.8)	0	1 (1.8)	1 (9.1)	3 (10.7)	3 (8.6)	0	0	0	0

発現例数（発現割合 (%)）

a) 次の期に移行しなかった被験者の漸減期及び後観察期を含む

b) CR 錠群（漸減期及び後観察期を含む）

c) 長期投与期に移行しなかった被験者の漸減期及び後観察期を含む

d) MedDRA PT の悪心、嘔吐、便秘、傾眠及び浮動性めまい

表 26 慢性疼痛を対象とした国内臨床試験（長期投与期^{a)}）における原疾患別の有害事象の発現状況
(V9432 及び V9433 試験、安全性解析対象集団)

原疾患	V9432 試験	V9433 試験			
	慢性腰痛症	OA	DNP	PHN	その他
評価例数	75	36	6	22	19
すべての有害事象	71 (94.7)	33 (91.7)	6 (100.0)	21 (95.5)	19 (100.0)
重篤な有害事象	8 (10.7)	3 (8.3)	3 (50.0)	0	3 (15.8)
投与中止に至った有害事象	12 (16.0)	8 (22.2)	2 (33.3)	1 (4.5)	2 (10.5)
高度の有害事象	2 (2.7)	1 (2.8)	0	0	2 (10.5)
オピオイド関連事象 ^{b)}	- ^{c)}	17 (47.2)	1 (16.7)	6 (27.3)	12 (63.2)
いずれかの試験で 5%以上かつ OA 又は PHN で 10%以上に認められた有害事象					
上咽頭炎	27 (36.0)	12 (33.3)	0	11 (50.0)	7 (36.8)
傾眠	20 (26.7)	4 (11.1)	0	3 (13.6)	3 (15.8)
悪心	17 (22.7)	7 (19.4)	1 (16.7)	3 (13.6)	6 (31.6)
便秘	14 (18.7)	5 (13.9)	1 (16.7)	2 (9.1)	2 (10.5)
不眠症	11 (14.7)	3 (8.3)	2 (33.3)	3 (13.6)	0
そう痒症	4 (5.3)	2 (5.6)	0	3 (13.6)	1 (5.3)
食欲減退	2 (2.7)	4 (11.1)	1 (16.7)	0	2 (10.5)

発現例数（発現割合 (%)）

a) 減滅期及び後観察期を含む

b) MedDRA PT の悪心、嘔吐、便秘、傾眠及び浮動性めまい

c) 未算出

慢性疼痛患者を対象とした海外臨床試験における原疾患別の有害事象の発現状況は、表 27 のとおりであった。高度の有害事象は、慢性腰痛症及び PHN で発現割合が高く、特にオピオイド関連事象でその傾向が認められた。これは OA を対象とした OC95-0103 試験及び OC96-1003 試験、並びに DNP を対象とした OC97-0702 試験では、オピオイド関連事象（悪心、便秘）に対して治療を推奨していたが、慢性腰痛症を対象とした OC96-1002 試験及び OXCO.CLIN0005 試験、並びに PHN を対象とした 014-001 試験では、オピオイド関連事象に対して治療を推奨していなかったことに起因すると考えられた。

表 27 慢性疼痛を対象とした海外臨床試験における原疾患別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

原疾患	慢性腰痛症 ^{a)}	OA ^{b)}	DNP ^{c)}	PHN ^{d)}
評価例数	235	90	83	50
すべての有害事象	202 (86.0)	82 (91.1)	80 (96.4)	39 (78.0)
重篤な有害事象 ^{e)}	2 (0.9)	4 (4.4)	5 (6.0)	0
投与中止に至った有害事象	99 (42.1)	24 (26.7)	12 (14.5)	11 (22.0)
高度の有害事象	76 (32.3)	16 (17.8)	12 (14.5)	30 (60.0)
オピオイド関連事象 ^{f)}	171 (72.8)	76 (84.4)	66 (79.5)	38 (76.0)
いずれかの疾患で 10%以上に認められた有害事象				
悪心	99 (42.1)	29 (32.2)	30 (36.1)	17 (34.0)
便秘	66 (28.1)	51 (56.7)	35 (42.2)	20 (40.0)
傾眠	55 (23.4)	37 (41.1)	34 (41.0)	23 (46.0)
嘔吐	52 (22.1)	9 (10.0)	17 (20.5)	4 (8.0)
浮動性めまい	55 (23.4)	23 (25.6)	27 (32.5)	9 (18.0)
そう痒症	26 (11.1)	23 (25.6)	20 (24.1)	4 (8.0)
頭痛	39 (16.6)	12 (13.3)	9 (10.8)	2 (4.0)
無力症	32 (13.6)	2 (2.2)	12 (14.5)	4 (8.0)
消化不良	18 (7.7)	5 (5.6)	9 (10.8)	1 (2.0)
口内乾燥	11 (4.7)	13 (14.4)	13 (15.7)	5 (10.0)

発現例数（発現割合 (%)）

a) 参考 CTD5.3.5.1-02 : OC96-1002 試験及び参考 CTD5.3.5.1-03 : OXCO.CLIN0005 試験の併合

b) 参考 CTD5.3.5.1-04 : OC95-0103 試験及び参考 CTD5.3.5.1-05 : OC96-1003 試験の併合

c) 参考 CTD5.3.5.1-06 : OC97-0702 試験

d) 参考 CTD5.3.5.1-07 : 014-001 試験

e) 死亡を含む

f) MedDRA PT の悪心、嘔吐、便秘、傾眠及び浮動性めまい

以上より、慢性疼痛の原疾患別で本剤の安全性プロファイルに明らかな差異は認められていないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

7.R.4.3 乱用及び依存性について

機構は、慢性疼痛患者における本剤投与による乱用及び依存性のリスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

慢性疼痛患者を対象とした国内臨床試験において、D-2-A 及び D-2-B の依存性調査票²⁹⁾（臨床評価 1977; 5: 341-68）等を用いた評価で薬物依存が疑われた被験者³⁰⁾55 例（V9431 試験 17 例、V9432 試験 7 例、V9433 試験 25 例及び V9831 試験 6 例）について、効果安全性評価委員会で個別に依存性評価を実施した結果、全例で CR 錠による薬物依存は認められないと判断された。また、国内外の慢性疼痛患者を対象とした臨床試験では、乱用及び依存性に関連する有害事象³¹⁾は認められなかった。

オピオイド鎮痛薬を用いた治療において、がん性疼痛患者と慢性疼痛患者での乱用及び依存性の発現割合は表 28 のとおりであり、調査方法や各国の社会的背景の違いにより異なるが、一般的な傾向として、がん性疼痛患者で低く、慢性疼痛患者で高く報告されている。これは、抑うつ、不安、睡眠障害等の精神症状等の心理的要因や、オピオイド鎮痛薬が用いられている社会的背景による影響が慢性疼痛患者の調査で現れやすかった可能性があり（ペインクリニック 2014; 35: 7-20）、疼痛を引き起こす疾患の違いにより乱用及び依存性のリスクが影響を受けることはないと考える。

表 28 オピオイド鎮痛薬を用いた治療による乱用及び依存性の発現割合

	乱用及び依存性の発現割合	
	がん性疼痛	慢性疼痛
米国医療保険データベースを利用した調査 (Pain Med 2012; 13: 1162-73)	乱用 5.2%	乱用 78.0%
文献調査 (Eur J Pain 2007; 11: 490-518)	依存性 0-7.7%	依存性 0-50%
文献調査 (Pain Med. 2008; 9: 444-59)	—	乱用及び依存性 3.27%
単一施設臨床研究 (Eur J Pain. 2010; 14: 1014-20)	—	依存性 14.4%
単一施設臨床研究 (Pain Med. 2005; 6: 432-42)	—	乱用 20% 依存性 2-5%
システムティックレビュー (Pain 2015; 156: 569-76.)	—	依存性 8-12%

29) それぞれ 10 項目及び 6 項目からなる 2 種類の薬物依存に関する質問事項について、「0. いいえ、1. 少し、2. かなり、3. 非常に」の 4 段階で評価された。

30) 以下のいずれかに該当する場合と定義された。ただし、「この薬をずっと続けてのみたいですか」及び「あの薬を是非またのみたいですか」に「3. 非常に」と回答した被験者について、治験担当医師が依存・乱用を否定した場合は除くこととした。

・ いずれかの質問事項に対する回答が「3. 非常に」である。

・ 「この薬がきれる頃いろいろしたり、なんとなく淋しい気持になりますか」、「あの薬をやめてから、いろいろして落ち着かなくなりましたか」又は「あの薬をやめてから嘔気、嘔吐、手足のふるえしびれ、発汗などがみられましたか」に対する回答が「2. かなり」である。

31) MedDRA SMQ 「薬物乱用および依存」に該当する事象

また、慢性疼痛患者を対象とした国内臨床試験における退薬症候に関する有害事象³²⁾は、漸減スケジュールの遵守にかかわらず 16 例（V9431 試験の漸減期に 5 例、V9432 試験の漸減期に 1 例、V9433 試験の用量調節期、長期投与期及び漸減期に各 1 例、後観察期に 6 例、V9831 試験の漸減期に 1 例）に認められた。発現した事象は薬剤離脱症候群又は離脱症候群であり、全例が軽度又は中等度であった。COWS³³⁾及び SOWS³⁴⁾による退薬症候の評価について、COWS による評価ではいずれの時点でもベースラインから 2 段階以上カテゴリーが悪化した被験者は認められなかった。SOWS による評価では、投与中止時と比較して漸減期又は後観察期の SOWS 合計スコアが悪化し、中等度以上と判断されたのは 4 例（V9431 試験 2 例及び V9433 試験 2 例）であり、このうち有害事象として薬剤離脱症候群又は離脱症候群が報告された患者は 1 例のみで、重症度は軽度であった。

以上より、がん性疼痛患者と比較して慢性疼痛患者で乱用及び依存性のリスクが高くなる可能性は示唆されなかつたことから、添付文書において、がん性疼痛患者に対する注意喚起と同様に、薬物・アルコール依存又はその既往歴のある患者を慎重投与とし、連用により薬物依存が生じる可能性があり、減量・投与中止する場合は慎重に行う旨、及び重大な副作用として退薬症候を含む依存性のリスクがある旨を注意喚起することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

今般提出された臨床試験成績を踏まえると、がん性疼痛患者と比較して慢性疼痛患者において本剤の乱用及び依存性のリスクが高まるることは示唆されていないため、添付文書における乱用及び依存性リスクに関する注意喚起については、申請者が説明するように、がん性疼痛患者と同様として現時点では大きな問題はない。ただし、慢性疼痛患者ではがん性疼痛患者と比較して薬物の乱用及び依存性のリスクが高いとの報告があること、慢性疼痛患者ではがん性疼痛患者と比べて活動性が高く、長期的な使用が想定されることから、慢性疼痛患者ではがん性疼痛患者と比較して乱用及び依存性のリスクが高まる潜在的なリスクがある。加えて、オピオイド鎮痛薬は慢性疼痛に対する第一選択ではないこと等も踏まえると、本剤投与の適否を判断するにあたっては慢性疼痛患者における乱用及び依存性のリスクに十分留意する必要がある。また、不要な長期投与を避けるため、定期的に有効性及び安全性を確認し、投与継続の必要性を確認する必要がある。加えて、退薬症候を含めた依存性に関するリスクについては、製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。なお、慢性疼痛患者に対する本剤の適正使用推進のための方策については、「7.R.7.1 本剤の適正使用推進のための方策について」の項に記載する。

7.R.4.4 非オピオイド鎮痛薬等の併用が安全性に及ぼす影響について

機構は、非オピオイド鎮痛薬等の併用が本剤の安全性に影響を及ぼす可能性について説明するよう申請者に求めた。

32) MedDRA SMQ 「離脱」に該当する事象

33) 11 項目の身体所見について、項目毎に 3～5 段階で担当医師が評価した。また、11 項目の合計スコアにより、5 未満：症状なし、5～12：軽度、13～24：中等度、25～36：中等度～重度、36 超：重度と分類された (J Psychoactive Drugs 2003; 35: 253-9)。

34) 15 項目からなる退薬症候（離脱症状）に関する質問事項について、「0. 全くない」から「4. 極度」の 5 段階で被験者が評価した。また、15 項目の合計スコアにより、0～20：軽度、21～40：中等度、41～60：高度と分類された (Addict Behav. 2016; 6, 109-16)。

申請者は、国内臨床試験（V9431 試験、V9433 試験及び V9831 試験）における非オピオイド鎮痛薬及び鎮痛補助薬の併用有無別の有害事象の発現状況は表 29～表 31 のとおりであり、非オピオイド鎮痛薬等の併用の有無により本剤の安全性プロファイルに明らかな差異は認められていないと考える旨を説明した。

表 29 NSAIDs 又はアセトアミノフェンの併用有無別の有害事象の発現状況
(V9431 試験（全期間）、V9433 試験（全期間）及び V9831 試験（全期間）、安全性解析対象集団)

NSAIDs 又はアセトアミノフェンの有無	V9431 試験 ^{a)}		V9433 試験		V9831 試験	
	有	無	有	無	有	無
評価例数	42	20	68	62	17	64
すべての有害事象	39 (92.9)	17 (85.0)	65 (95.6)	57 (91.9)	14 (82.4)	51 (79.7)
重篤な有害事象	2 (4.8)	0	6 (8.8)	6 (9.7)	0	0
投与中止に至った有害事象	3 (7.1)	0	17 (25.0)	12 (19.4)	2 (11.8)	12 (18.8)
高度の有害事象	2 (4.8)	1 (5.0)	2 (2.9)	3 (4.8)	0	1 (1.6)
オピオイド関連事象 ^{b)}	33 (78.6)	13 (65.0)	58 (85.3)	43 (69.4)	12 (70.6)	43 (67.2)

発現例数（発現割合（%））

a) CR 錠群

b) MedDRA PT の悪心、嘔吐、便秘、傾眠及び浮動性めまい

表 30 抗うつ薬^{a)}の併用有無別の有害事象の発現状況
(V9431 試験（全期間）、V9433 試験（全期間）及び V9831 試験（全期間）、安全性解析対象集団)

抗うつ薬の有無	V9431 試験 ^{b)}		V9433 試験		V9831 試験	
	有	無	有	無	有	無
評価例数	4	58	32	98	1	80
すべての有害事象	3 (75.0)	53 (91.4)	29 (90.6)	93 (94.9)	1 (100)	64 (80.0)
重篤な有害事象	0	2 (3.4)	3 (9.4)	9 (9.2)	0	0
投与中止に至った有害事象	0	3 (5.2)	6 (18.8)	23 (23.5)	0	14 (17.5)
高度の有害事象	1 (25.0)	2 (3.4)	3 (9.4)	2 (2.0)	0	1 (1.3)
オピオイド関連事象 ^{c)}	2 (50.0)	44 (75.9)	20 (62.5)	81 (82.7)	1 (100)	54 (67.5)

発現例数（発現割合（%））

a) デュロキセチン塩酸塩を含む

b) CR 錠群

c) MedDRA PT の悪心、嘔吐、便秘、傾眠及び浮動性めまい

表 31 抗てんかん薬^{a)}の併用有無別の有害事象の発現状況
(V9431 試験（全期間）、V9433 試験（全期間）及び V9831 試験（全期間）、安全性解析対象集団)

抗てんかん薬の有無	V9431 試験 ^{b)}		V9433 試験		V9831 試験	
	有	無	有	無	有	無
評価例数	27 ^{d)}	35	64	66	1	80
すべての有害事象	27 (100)	29 (82.9)	59 (92.2)	63 (95.5)	1 (100)	64 (80.0)
重篤な有害事象	0	2 (5.7)	7 (10.9)	5 (7.6)	0	0
投与中止に至った有害事象	0	3 (8.6)	14 (21.9)	15 (22.7)	0	14 (17.5)
高度の有害事象	2 (7.4)	1 (2.9)	3 (4.7)	2 (3.0)	0	1 (1.3)
オピオイド関連事象 ^{e)}	21 (77.8)	25 (71.4)	47 (73.4)	54 (81.8)	1 (100)	54 (67.5)

発現例数（発現割合（%））

a) プレガバリンを含む

b) CR 錠群

c) MedDRA PT の悪心、嘔吐、便秘、傾眠及び浮動性めまい

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

7.R.4.5 オピオイド鎮痛薬による前治療の有無別の安全性について

機構は、オピオイド鎮痛薬による前治療の有無別の本剤の安全性プロファイルについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内臨床試験（V9431 試験及び V9433 試験）におけるオピオイド鎮痛薬による前治療の有無別の有害事象の発現状況は表 32 のとおりであり、V9431 試験におけるオピオイド関連事象及び V9433 試験における投与中止に至った有害事象について、オピオイド鎮痛薬による前治療がない集団で発現割合がやや高い傾向が認められたが、試験間で一貫した傾向が認められなかつたことから、オピオイド鎮痛薬による前治療の有無が本剤の安全性に影響を与えるとは結論できないと考える。

表 32 オピオイド鎮痛薬による前治療の有無別の有害事象の発現状況
(V9431 試験 (用量調節期) 及び V9433 試験 (用量調節期) 、安全性解析対象集団)

	V9431 試験		V9433 試験	
オピオイド鎮痛薬による前治療の有無別	有	無	有	無
評価例数	155	33	101	29
すべての有害事象	122 (78.7)	30 (90.9)	77 (76.2)	24 (82.8)
重篤な有害事象	1 (0.6)	1 (3.0)	2 (2.0)	1 (3.4)
投与中止に至った有害事象	21 (13.5)	5 (15.2)	9 (8.9)	6 (20.7)
高度の有害事象	5 (3.2)	0	1 (1.0)	1 (3.4)
オピオイド関連事象 ^{a)}	108 (69.7)	28 (84.8)	67 (66.3)	17 (58.6)
いずれかの集団で 5%以上に認められた有害事象				
悪心	59 (38.1)	17 (51.5)	36 (35.6)	9 (31.0)
便秘	56 (36.1)	14 (42.4)	35 (34.7)	9 (31.0)
傾眠	41 (26.5)	12 (36.4)	23 (22.8)	8 (27.6)
嘔吐	21 (13.5)	6 (18.2)	12 (11.9)	4 (13.8)
浮動性めまい	8 (5.2)	4 (12.1)	4 (4.0)	2 (6.9)
上咽頭炎	8 (5.2)	2 (6.1)	6 (5.9)	1 (3.4)
そう痒症	7 (4.5)	2 (6.1)	8 (7.9)	0
倦怠感	6 (3.9)	2 (6.1)	4 (4.0)	0
食欲減退	6 (3.9)	2 (6.1)	1 (1.0)	0
膀胱炎	1 (0.6)	2 (6.1)	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

a) MedDRA PT の悪心、嘔吐、便秘、傾眠及び浮動性めまい

機構は、以上の申請者の説明を了承するが、オピオイド鎮痛薬に対する忍容性が確認されていない患者に対しては慎重に投与する必要があると考える（7.R.6 参照）。

以上の 7.R.4 項における機構の判断の適切性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、本邦において想定している本剤の臨床的位置付けも踏まえ、申請効能・効果の妥当性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

非がん性の慢性疼痛治療において、オピオイド鎮痛薬は第一選択ではなく、非オピオイド鎮痛薬や他の疼痛緩和治療で効果不十分な場合にのみ、その使用を検討するとされている（非がん性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン改訂第 2 版 真興交易株式会社医書出版部; 2017: p32 等）。本邦で慢性疼痛に対して承認されているオピオイド鎮痛薬の治療選択肢は欧米と比較すると少なく、特に World Health Organization (WHO) 方式がん疼痛治療法の 3 段階除痛ラダーにおける第 3 段階に位置付けられ、かつ中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛に対して承認

されている強オピオイド鎮痛薬は、モルヒネの即放性製剤並びにフェンタニル及びフェンタニルクエン酸塩の徐放性貼付剤のみである。非がん性の慢性疼痛治療においては、吸収が速やかで、血中濃度が上昇しやすい即放性製剤は乱用のリスクを高めるため、徐放性製剤が適しているとされているが（非がん性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン改訂第2版 真興交易株式会社医書出版部; 2017: p30 等）、徐放性製剤として使用可能な製剤はフェンタニル及びフェンタニルクエン酸塩の貼付剤のみであり、治療選択肢が限られている現状である。

本薬は3段階徐痛ラダーにおいて中等度から高度の痛みに用いられる第3段階の鎮痛薬に分類され、国内外の臨床試験において、侵害受容性疼痛に分類される慢性腰痛症及びOA並びに神経障害性疼痛に分類されるDNP及びPHNの中等度から高度の疼痛に対する本剤の鎮痛効果が認められた（7.R.3.1及び7.R.3.2参照）。また、本剤は中等度から高度の慢性疼痛に使用される薬剤として、本邦で初めての経口投与が可能な徐放性製剤であり、中等度から高度の慢性疼痛に対する治療選択肢の一つになると考えることから、申請効能・効果を「中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛」と設定した。

また、低用量の本薬は、3段階除痛ラダーにおける第2段階の鎮痛薬に分類される場合もあること（Lancet Oncol 2012; 13: e58-68、Ann Oncol 2018; 29: iv166-191等）、国内臨床試験においてオピオイド鎮痛薬による前治療の有無別の本剤の有効性に大きな差異はなく（7.R.3.4参照）、安全性についてもオピオイド鎮痛薬未使用患者で有害事象の発現割合等が高くなる一貫した傾向は認められなかつたこと（7.R.4.5参照）から、本剤はオピオイド鎮痛薬未使用患者に対しても投与可能な薬剤であると考える。なお、上記のとおり慢性疼痛に対しては、本剤を含めたオピオイド鎮痛薬は第一選択ではないため、非オピオイド鎮痛薬未使用患者に本剤を投与することは適切ではなく、非オピオイド鎮痛薬又は他のオピオイド鎮痛薬により疼痛コントロールが達成できなかつた患者に対してのみ投与されるべきと考えられることから、効能・効果に関連する使用上の注意において、非オピオイド鎮痛薬又は他のオピオイド鎮痛薬では十分な鎮痛効果が得られない患者に投与する旨を注意喚起することとした。

機構は、以下のように考える。

国内臨床試験成績等から、原疾患によらず慢性疼痛に対する本剤の有効性は期待でき（7.R.3.1及び7.R.3.2参照）、適正使用されることを前提とすれば、慢性疼痛患者における本剤の安全性は許容可能と考えること（7.R.4参照）、本剤は3段階除痛ラダーにおいて第3段階の鎮痛薬として位置付けられる経口投与可能な徐放性製剤であり、本邦で慢性疼痛に使用可能な他のオピオイド鎮痛薬と異なる特徴を有していることを踏まえると、本剤を中等度から高度の慢性疼痛の治療選択肢の一つに位置付けることは可能である。また、3段階除痛ラダーにおいて低用量の本薬が第2段階に位置付けられる場合もあること、国内臨床試験の結果、オピオイド鎮痛薬による前治療の有無別の本薬の有効性及び安全性に明らかな差異は認められなかつたことを踏まえると（7.R.3.4及び7.R.4.5参照）、非オピオイド鎮痛薬では十分な鎮痛効果が得られないオピオイド鎮痛薬未使用患者を本剤の投与対象に含めることは許容可能である。なお、オピオイド鎮痛薬は慢性疼痛に対する第一選択ではないことから、本剤の臨床的位置付けをより明確にするために、効能・効果

において非オピオイド鎮痛薬又は他のオピオイド鎮痛薬で治療困難な場合に使用する旨を記載することが適切である。

以上の機構の判断の適切については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6 用法・用量について

7.R.6.1 初回用量について

① オピオイド鎮痛薬未使用の患者について

機構は、オピオイド鎮痛薬未使用の患者における本剤の初回用量について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

V9431 試験及び V9433 試験では、CR 錠においてオピオイド鎮痛薬未使用のがん性疼痛患者に対する初回用量は 10～20 mg/日が望ましいとされていること、及び本邦でオピオイド鎮痛薬未使用の患者に対して使用される弱オピオイドの最低用量を本薬に換算するとトラマドール 100 mg³⁵⁾は本薬 13.3 mg、コデイン 60 mg³⁵⁾は本薬 6 mg、ブプレノルフィン 5 mg³⁵⁾は本薬 10 mg に相当することを踏まえ、非オピオイド鎮痛薬からの切替え例に対する CR 錠の開始用量を 10 mg/日と設定した。

V9431 試験及び V9433 試験の用量調節期におけるオピオイド鎮痛薬未使用患者の来院時点ごとの用量分布は表 33 のとおりであり、投与開始 1 週においても 3～4 割の患者で初回用量 10 mg/日が維持された後、段階的に增量され、およそ 40 mg/日で用量調節を達成した。用量調節を達成するまでの期間（中央値 [95%CI]）は V9431 試験で 22.0 [21.0, 29.0] 日目、V9433 試験で 21.0 [14.0, -] 日目であり、用量調節期最大 29 日目での用量調節達成割合は V9431 試験で 71.9%、V9433 試験で 69.4% であることから、初回投与から 2～4 週間で 7 割程度の患者が用量調節を完了したと考えられる。

表 33 用量調節期におけるオピオイド鎮痛薬未使用患者の CR 錠の用量分布（V9431 試験及び V9433 試験、安全性解析対象集団）

来院時点	CR 錠 1 日用量 (mg/日)									
	V9431 試験					V9433 試験				
	10 以下	10 超 20 以下	20 超 40 以下	40 超	合計	10 以下	10 超 20 以下	20 超 40 以下	40 超	合計
投与開始日	33 (100.0)	0	0	0	33	29 (100.0)	0	0	0	29
投与 1 週目	11 (33.3)	21 (63.6)	1 (3.0)	0	33	12 (44.4)	15 (55.6)	0	0	27
投与 2 週目	3 (11.5)	11 (42.3)	12 (46.2)	0	26	1 (5.6)	6 (33.3)	11 (61.1)	0	18
投与 3 週目	0	5 (35.7)	5 (35.7)	4 (28.6)	14	0	1 (14.3)	3 (42.9)	3 (42.9)	7
投与 4 週目	0	5 (83.3)	0	1 (16.7)	6	0	1 (50.0)	1 (50.0)	0	2
用量調節期 終了時点 ^{a)}	5 (15.2)	20 (60.6)	5 (15.2)	3 (9.1)	33	9 (31.0)	6 (20.7)	11 (37.9)	3 (10.3)	29

例数（割合 (%)）

a) 二重盲検期又は維持期に移行しなかった被験者における用量調節期中止時の最終 1 日用量を含む

オピオイド鎮痛薬未使用患者における用量調節期に中止した割合は、V9431 試験及び V9433 試験でそれぞれ 27.3% (9/33 例) 及び 41.4% (12/29 例) であり、両試験ともに 1 日用量 20 mg 超 40 mg 以下の場合に最も多く、主な中止理由は有害事象の発現であったが、初回用量の 10 mg/日以下で中止した被験者は V9433 試験の 2 例のみであった。

35) 「トラマールカプセル 25 mg 他」添付文書、「コデインリン酸塩錠 20mg 他」添付文書、「ノルスパンテープ 5mg 他」添付文書

また、V9431 試験及び V9433 試験の用量調節期におけるオピオイド鎮痛薬未使用の患者の有害事象の発現状況は表 34 のとおりであり、両試験ともに発現割合が 20%以上であった恶心、便秘及び傾眠は投与開始 2 週までに発現し、投与を継続することで発現割合は低くなる傾向が認められた。

表 34 用量調節期におけるオピオイド鎮痛薬未使用患者の有害事象の発現状況
(V9431 試験及び V9433 試験、安全性解析対象集団)

投与開始後日数	1 日目	2 日目	3~4 日目	5~7 日目	2 週目	3 週目	4 週目以降
V9431 試験	評価例数	33	33	33	33	27	14
	すべての有害事象	3 (9.1)	8 (24.2)	6 (18.2)	4 (12.1)	17 (51.5)	7 (25.9)
	重篤な有害事象	0	0	0	0	1 (3.0)	0
	投与中止に至った 有害事象	0	0	1 (3.0)	0	2 (6.1)	1 (3.7)
V9433 試験	評価例数	29	29	29	29	28	18
	すべての有害事象	4 (13.8)	6 (20.7)	3 (10.3)	1 (3.4)	11 (39.3)	7 (38.9)
	重篤な有害事象	0	0	0	0	1 (3.6)	0
	投与中止に至った 有害事象	0	1 (3.4)	0	0	1 (3.6)	3 (16.7)

発現例数 (発現割合 (%))

以上より、V9431 試験及び V9433 試験において初回用量 10 mg/日を設定することで、初回用量における中止は少なく、約 7 割の患者で用量調節が完了し、安全性に特段の懸念は認められなかったことから、オピオイド鎮痛薬未使用の患者に対する本剤の初回用量を 10 mg/日と設定することは適切と考える。

② 他のオピオイド鎮痛薬からの切替え患者について

機構は、他のオピオイド鎮痛薬から本剤に切り替える患者における本剤の初回用量について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内臨床試験における、他のオピオイド鎮痛薬から CR 錠に切り替える際の本剤の開始用量(表 4 参照)は、モルヒネ経口剤及びコデイン経口剤からの切替えについては CR 錠の添付文書に基づき、CR 錠のモルヒネ経口剤及びコデイン経口剤に対する効力比をそれぞれ 2:3 及び 1:10 として、その他のオピオイド鎮痛薬からの切替えについては CR 錠のモルヒネ経口剤に対する効力比を 2:3 とした上で各薬剤の添付文書³⁶⁾に記載されている情報を参考に設定した。

他のオピオイド鎮痛薬から CR 錠に切り替えられた患者における前治療オピオイド鎮痛薬の種類別の用量調節期終了時の BPI 疼痛重症度(平均の痛み)及び有害事象の発現状況は、それぞれ表 35 及び表 36 のとおりであった。モルヒネ、コデイン及びブレノルフィンが前治療薬である場合は例数が少なく評価困難であったものの、前治療オピオイド鎮痛薬によって有効性に明らかな差異は認められなかった。安全性については、前治療薬に弱オピオイドが使用されていた患者において投与中止に至った有害事象及び中等度の有害事象の発現割合が高い傾向が認められた。

36) 「フェントステープ 1 mg 他」添付文書、「トラマールカプセル 25 mg 他」添付文書、米国「Butrans」添付文書

表35 他のオピオイド鎮痛薬からの切替え患者における前治療薬の種類別の用量調節終了時のBPI疼痛重症度（平均の痛み）
(V9431 試験及び V9433 試験、FAS)

		強オピオイド鎮痛薬		弱オピオイド鎮痛薬			
		モルヒネ	フェンタニル	トラマドール	トラマドール配合剤	コデイン	ブルノルフィン
V9431 試験	評価例数	3	16	20	111	2	3
	BPI疼痛重症度の変化量 ^{a)}	-3.3 ± 2.9	-1.8 ± 1.5	-2.3 ± 1.2	-2.0 ± 1.6	-3.0 ± 0.0	-3.7 ± 1.2
	二重盲検期への移行例数 (割合 (%))	1 (33.3)	10 (62.5)	16 (80.0)	73 (65.8)	2 (100.0)	3 (100.0)
	用量調節期 における 用量変更	減量	0	1 (6.3)	0	0	0
	変更なし	2 (66.7)	12 (75.0)	17 (85.0)	99 (89.2)	1 (50.0)	3 (100.0)
	增量	1 (33.3)	3 (18.8)	3 (15.0)	12 (10.8)	1 (50.0)	0
	評価例数	5	23	12	55	4	2
V9433 試験	BPI疼痛重症度の変化量 ^{a)}	-1.8 ± 1.1	-1.5 ± 1.3	-2.8 ± 1.7	-2.1 ± 1.4	-1.3 ± 1.5	-3.5 ± 0.7
	維持期への移行例数 (割合 (%))	3 (60.0)	19 (82.6)	9 (75.0)	43 (78.2)	2 (50.0)	2 (100.0)
	用量調節期 における 用量変更	減量	0	0	1 (8.3)	0	0
	変更なし	3 (60.0)	14 (60.9)	9 (75.0)	47 (85.5)	4 (100.0)	1 (50.0)
	增量	2 (40.0)	9 (39.1)	2 (16.7)	8 (14.5)	0	1 (50.0)
	該当例数 (発現割合 (%))						

a) 平均の痛みにおけるベースラインから用量調節期終了（中止）時までの変化量、平均値±標準偏差

表36 他のオピオイド鎮痛薬からの切替え患者における前治療薬の種類別の有害事象の発現状況
(V9431 試験 (用量調節期) 及び V9433 試験 (用量調節期) 、安全性解析対象集団)

		強オピオイド鎮痛薬		弱オピオイド鎮痛薬			
		モルヒネ	フェンタニル	トラマドール	トラマドール配合剤	コデイン	ブルノルフィン
V9431 試験	評価例数	3	16	20	111	2	3
	すべての有害事象	2 (66.7)	12 (75.0)	14 (70.0)	89 (80.2)	2 (100.0)	3 (100.0)
	重篤な有害事象	0	0	1 (5.0)	0	0	0
	投与中止に至った有害事象	0	1 (6.3)	4 (20.0)	16 (14.4)	0	0
	中等度の有害事象	1 (33.3)	2 (12.5)	3 (15.0)	26 (23.4)	0	0
	高度の有害事象	0	0	2 (10.0)	3 (2.7)	0	0
	オピオイド関連事象 ^{a)}	2 (66.7)	10 (62.5)	13 (65.0)	79 (71.2)	2 (100.0)	1 (33.3)
V9433 試験	評価例数	5	23	12	55	4	2
	すべての有害事象	2 (40.0)	14 (60.9)	10 (83.3)	44 (80.0)	4 (100.0)	2 (100.0)
	重篤な有害事象	0	1 (4.3)	1 (8.3)	0	0	0
	投与中止に至った有害事象	0	1 (4.3)	2 (16.7)	5 (9.1)	1 (25.0)	0
	中等度の有害事象	1 (20.0)	2 (8.7)	5 (41.7)	12 (21.8)	3 (75.0)	0
	高度の有害事象	0	1 (4.3)	0	0	0	0
	オピオイド関連事象 ^{a)}	2 (40.0)	11 (47.8)	9 (75.0)	39 (70.9)	3 (75.0)	2 (100.0)

発現例数 (発現割合 (%))

a) MedDRA PT の悪心、嘔吐、便秘、傾眠及び浮動性めまい

他のオピオイド鎮痛薬から CR 錠に切り替えられた患者における CR 錠の初回用量別の BPI 疼痛重症度（平均の痛み）及び有害事象の発現状況は、それぞれ表37 及び表38 のとおりであり、V9431 試験の 40 mg/日、V9433 試験の 40 mg/日及び 60 mg/日は例数が少なく評価困難であるが、初回用量別で有効性及び安全性に大きな差異は認められなかった。

表37 他のオピオイド鎮痛薬からの切替え患者における初回用量別のBPI疼痛重症度（平均の痛み）
(V9431 試験及び V9433 試験、FAS)

	V9431 試験			V9433 試験			
	10 mg/日	20 mg/日	40 mg/日	10 mg/日	20 mg/日	40 mg/日	60 mg/日
評価例数	99	53	3	62	35	3	1
BPI疼痛重症度の変化量 ^{a)}	-1.9 ± 1.5	-2.3 ± 1.6	-1.7 ± 2.5	-2.0 ± 1.5	-2.1 ± 1.5	-2.3 ± 0.6	-3.0
移行例数 ^{b)} (割合 (%))	69 (69.7)	34 (64.2)	2 (66.7)	48 (77.4)	26 (74.3)	3 (100.0)	1 (100.0)

a)平均の痛みにおけるベースラインから用量調節期終了（中止）時までの変化量、平均値±標準偏差

b) V9431 試験では二重盲検期、V9433 試験では維持期への移行例数

表38 他のオピオイド鎮痛薬からの切替え患者における初回用量別の有害事象の発現状況
(V9431 試験 (用量調節期) 及び V9433 試験 (用量調節期)、安全性解析対象集団)

	V9431 試験			V9433 試験			
	10 mg/日	20 mg/日	40 mg/日	10 mg/日	20 mg/日	40 mg/日	60 mg/日
評価例数	99	53	3	62	35	3	1
すべての有害事象	75 (75.8)	46 (86.8)	1 (33.3)	48 (77.4)	26 (74.3)	1 (33.3)	1 (100.0)
重篤な有害事象	1 (1.0)	0	0	2 (3.2)	0	0	0
投与中止に至った有害事象	16 (16.2)	5 (9.4)	0	5 (8.1)	4 (11.4)	0	0
中等度の有害事象	21 (21.2)	11 (20.8)	0	14 (22.6)	8 (22.9)	1 (33.3)	0
高度の有害事象	4 (4.0)	1 (1.9)	0	1 (1.6)	0	0	0
オピオイド関連事象 ^{a)}	67 (67.7)	39 (73.6)	1 (33.3)	42 (67.7)	22 (62.9)	1 (33.3)	1 (100.0)

発現例数 (発現割合 (%))

a) MedDRA PT 悪心、嘔吐、便秘、傾眠及び浮動性めまい

以上より、国内臨床試験成績に基づき、他のオピオイド鎮痛薬から切り替えられた患者における本剤の初回用量を、前治療オピオイド鎮痛薬の用量に基づき換算した用量（表4）を目安に設定することは妥当であると考える。なお、V9431 試験及び V9433 試験において、初回用量として 80 mg/日は投与されず、その安全性が評価できなかったため、初回用量としては 60 mg/日までを設定することとする。

7.R.6.2 最大用量を含めた用量調節について

機構は、本剤の最大用量を含めた用量調節について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内臨床試験における最大用量は、V9431 試験の計画当時から、国内外のガイドラインにおいて慢性疼痛の原疾患ごとのオピオイド鎮痛薬の推奨用量は示されていないため、CR 錠のがん性疼痛に対する通常用量が 10～80 mg/日であることを踏まえ、V9431 試験の 1 日用量の上限を 80 mg/日と設定した。一方で、強オピオイド鎮痛薬の用量は個々の患者の症状によって調節されることを踏まえ、80 mg/日を超える用量での有効性及び安全性についても評価が必要と考え、V9432 試験及び V9433 試験では 1 日用量の上限は設定しないこととした。また、初回用量にて投与開始後、患者の症状に応じた用量調節における增量幅については、V9431 試験の用量調節期では、CR 錠のがん性疼痛における使用方法（1 回用量として 5 mg/回から 10 mg/回への增量を除き、使用量の 25～50% 増を目安）を参考に、1 回用量として 5、10、20、30、40 mg/回の順で增量し、V9432 試験の長期投与期では、臨床現場における多様な增量幅について検討するために 1 回用量として 5 mg/回ずつの增量を可能とし、1 回用量が 20 mg/回以上の場合は增量幅として 20 mg/回を上限とした增量も可能と設定した。V9433 試験では、用量調節期及び維持期は V9431 試験に、長期投与期は V9432 試験に合わせてそれぞれ設定した。

国内臨床試験の結果、V9431 試験では、多くの症例で 1 日用量として 10、20、40、60、80 mg/日の順で增量され、V9432 試験では 1 日用量 10 mg/日から 20 mg/日、20 mg/日から 30 又は 40 mg/日、30 mg/日から 40 mg/日、V9433 試験では 10 mg/日から 20 mg/日、20 mg/日から 40 mg/日、40 mg/日から 60 mg/日への增量が多い傾向にあり、このうち 1 日用量として 10 mg/日から 20 mg/日、20 mg/日から 40 mg/日への增量の場合を除き、增量幅は增量前用量の 25～50% の範囲に含まれていた。また、V9432 試験及び V9433 試験では、60 mg/日超 80 mg/日以下の用量を投与された患者は 14 例（70 mg/日：2 例、80 mg/日：12 例）、80 mg/日を超えた患者が 5 例（90 mg/日：1 例、

100 mg/日：3例、140 mg/日：1例）であった。有害事象は、60 mg/日超 80 mg/日以下の用量を投与された14例中14例、80 mg/日を超えた5例中3例に認められた。ほとんどの有害事象が軽度で回復し、重篤な有害事象として胆石症（1例）（V9433 試験、最大用量 140 mg/日）、投与中止に至った有害事象として胆石症（V9433 試験、最大用量 140 mg/日）及び白内障（V9432 試験、最大用量 90 mg/日）（各1例）が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

以上より、国内臨床試験において 80 mg/日を超える用量を投与された患者において、特に安全性上の問題は生じなかつたことから、慢性疼痛においても通常用量の上限は 80 mg/日とした上で、患者の症状に応じて適宜增量できる用法・用量とすることは適切と考える。ただし、国内外のガイドラインにおいて、慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬の推奨用量の上限については、モルヒネ塩酸塩換算量として 90 mg/日（本薬 60 mg/日に相当）とすべきであることや同 90 mg/日以上への增量は避けるか慎重に判断すること等の記載があること（非がん性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン第2版. 真興交易株式会社医学出版部; 2017. p43, JAMA 2016; 315: 1624-45 等）を踏まえ、添付文書及び医療従事者向け資材において、国内外のガイドラインで本剤の慢性疼痛に対する1日用量は 60 mg を超えないことが推奨されていることを考慮し、1日用量を決定する旨を注意喚起することとした。なお、增量幅の目安については、がん性疼痛に対する使用時と同様に、5 mg から 10 mg への增量の場合を除き、使用量の 25~50% 増とする旨を注意喚起することで問題ないと考える。

機構は、用法・用量について以下のように考える。

提出された臨床試験成績及び申請者の説明を踏まえると、オピオイド鎮痛薬未使用の患者に対する本剤の初回用量を 10 mg/日とすること、他のオピオイド鎮痛薬から切り替える際には、前治療オピオイド鎮痛薬の用量に基づき換算した用量（表4）を本剤の初回用量の目安とすること、用量調節における增量幅の目安をがん性疼痛と同様とすることは可能と判断した。また、限られた症例数ではあるものの、80 mg/日を超える用量が投与された患者において特段の安全性上の懸念が認められなかつたこと、強オピオイド鎮痛薬は患者の症状に応じて用量が決定され、慢性疼痛においても 80 mg/日を超える用量が必要となる場合も想定されることから、がん性疼痛と同様に、患者の症状に応じて 80 mg/日を超えて增量することは許容可能である。

以上より、慢性疼痛に対する用法・用量をがん性疼痛と同様とし、切替え時の換算表や增量幅の目安を用法・用量に関連する使用上の注意にて記載することが適切と判断するが、申請者も説明しているように、国内外のガイドラインにおいて、慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬の推奨用量の上限として、モルヒネ塩酸塩換算量として 90 mg/日（本薬 60 mg/日に相当）が推奨されていることも踏まえると、本剤 60 mg/日を超える用量の必要性については患者ごとに慎重に判断すべきであることを添付文書及び情報提供資材等を用いて適切に注意喚起する必要がある。また、国内臨床試験において、他のオピオイド鎮痛薬から切り替える際の初回用量として 60 mg/日を超える用量の投与経験がないことについてもあわせて注意喚起する必要がある。

以上の機構の判断の適切性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.7 適正使用推進のための方策及び製造販売後の検討事項について

7.R.7.1 適正使用推進のための方策について

機構は、本剤の慢性疼痛に対する効能を追加するにあたり、本剤の適正使用推進のための方策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。

本剤の適切な使用方法（医療用麻薬としての留意点を含む）、副作用等を記載した医療従事者向け及び患者向け資材を作成し、配布する。また、本剤の慢性疼痛患者への使用にあたっては、オピオイド鎮痛薬による治療対象である患者を適切に判断でき、本剤のリスク等について適切に管理及び説明できる医師によってのみ本剤が処方可能となるよう、以下の適正使用推進のための方策を実施する。

- 本剤の処方を希望する医師は e-learning（慢性疼痛の病態及び診断と治療、本剤を用いた慢性疼痛治療、本剤の適正使用、慢性疼痛に対する本剤の流通管理体制に関する講習）を受講し、内容を習熟した医師のみが慢性疼痛に対して本剤の処方が可能となるよう、e-learning の確認テストに合格した医師のみに確認書を発行する。その上で、薬剤師は当該確認書を確認できた場合にのみ本剤を調剤する流通管理体制を構築する。
- 本剤の製造販売後においては、有害事象の発現状況、医師の e-learning 受講状況等を確認し、その結果、リスク最小化計画の更なる強化が必要と判断された場合や、新たな安全性検討事項が認められた場合には、e-learning 資材の見直し、新たな資材作成と提供等について検討する。
- 関連学会等の専門家とも適切に連携した上で、主に e-learning を受講した医師を対象に、がん性疼痛と慢性疼痛におけるオピオイド鎮痛薬の使用方法や治療目標の違い等を啓発するための継続的な医学教育プログラムを実施する。

機構は、以下のように考える。

本剤の臨床的位置付け（7.R.5 参照）及び慢性疼痛患者ではがん性疼痛患者と比較して乱用及び依存性のリスクが高まる潜在的なリスクがあること（7.R.4.3 参照）を踏まえると、慢性疼痛治療におけるオピオイド鎮痛薬は他の治療法により十分な効果が得られない場合に慎重に検討されるべきであり、安易な使用及び漫然とした投与、並びに不適正使用がなされないよう、医療従事者及び患者に対して十分な教育又は指導が必要である。また、不適正使用事例等について継続的に情報収集し、不適正使用が認められた場合は、情報提供資材等を適宜改善することも含め、必要な対策を速やかに講じる必要がある。

7.R.7.2 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査として、使用実態下における本剤の安全性を検討することを目的に、本剤を使用する慢性疼痛患者を対象に、観察期間を投与期間及び投与終了後 2 週間の最大 30 週間、目標症例数を 380 例とする使用成績調査を計画している。

機構は、提出された臨床試験成績及び「7.R.4 安全性について」の項における検討を踏まると、使用実態下において本剤を慢性疼痛患者に投与したときの退薬症候を含めた依存性に関連す

る有害事象等の発現状況を検討するとともに、患者背景（本剤の用量、投与期間、投与中止に伴う漸減方法等）との関連性についても検討できるよう、製造販売後調査を適切に計画する必要があると判断した。

以上の 7.R.7 項における機構の判断の適切性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛に関する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、中等度から高度の慢性疼痛の治療における新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考える。また機構は、慢性疼痛に対する臨床データパッケージ、有効性、安全性、効能・効果、用法・用量、適正使用推進のための方策、製造販売後の検討事項の適切性等については、専門協議においてさらに検討する必要があると考える。

専門協議での議論を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告（2）

令和2年2月12日

申請品目

[販売名] オキシコンチンTR錠5mg、同TR錠10mg、同TR錠20mg、同TR錠40mg
[一般名] オキシコドン塩酸塩水和物
[申請者] シオノギファーマ株式会社
[申請年月日] 令和元年5月16日

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 審査内容

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

専門協議では、審査報告（1）に記載した「7.R.1 慢性疼痛に対する臨床データパッケージについて」、「7.R.2 CR錠と本剤の有効性及び安全性の差異について」、「7.R.3 有効性について」、「7.R.4 安全性について」及び「7.R.7.2 製造販売後の検討事項について」に関する機構の判断は専門委員に支持された。

機構は、以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 臨床的位置付け及び効能・効果について

専門協議では、審査報告（1）に記載した「7.R.5 臨床的位置付け及び効能・効果について」に関する機構の判断は専門委員に支持されたことを踏まえ、機構は、本剤の慢性疼痛に係る効能・効果を以下のように整備するよう申請者に求めたところ、申請者はこれに従う旨を回答した。

〔効能・効果〕

非オピオイド鎮痛薬又は他のオピオイド鎮痛薬で治療困難な中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛

1.2 用法・用量について

専門協議では、専門委員から、審査報告（1）に記載した「7.R.6 用法・用量について」に関する機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が示された。

- 臨床試験で本剤80mg/日を超える用量が投与された患者において特段の安全性上の懸念が認められなかったとしても、オピオイド鎮痛薬による治療目的はがん性疼痛と慢性疼痛で大き

く異なること、慢性疼痛患者ではがん性疼痛患者と比較して乱用及び依存性のリスクが高い可能性があること、国内外のガイドラインにおいて、慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬の推奨用量の上限についてはモルヒネ塩酸塩換算量として 90 mg/日（本薬 60 mg/日に相当）とすべきとされていること等を考慮すると、慢性疼痛における本剤の最大用量は 60 mg/日と考えるべきである。

以上を踏まえ機構は、慢性疼痛における本剤の最大用量について以下のように判断した。

今般提出された臨床試験では、本剤 80 mg/日を超える用量が投与された患者において特段の安全性上の懸念は認められなかったものの、専門委員からの意見を踏まえ、国内外のガイドラインにおいて、慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬の推奨用量の上限として、モルヒネ塩酸塩換算量として 90 mg/日（本剤 60 mg/日に相当）が推奨されていることを重視し、本剤の通常用量の上限は 60 mg/日とすることが適切である。ただし、国内外のガイドラインにおいては、特に慎重な検討を行うことを条件に、モルヒネ塩酸塩換算量として 90 mg/日（本剤 60 mg/日に相当）を超える用量の使用も否定されてはいないこと、本剤を含む強オピオイド鎮痛薬は標準的な用量がなく、患者の症状に応じて用量が決定されるため、慢性疼痛において本剤 60 mg/日を超える用量が必要となる場合も想定されること等を踏まえると、本剤 60 mg/日を超える用量での使用を一律に制限することは望ましくない。以上より、本剤の慢性疼痛に係る用法・用量において、通常用量の上限は 60 mg/日と設定するが、患者によっては 60 mg/日を超える用量を選択できるよう、患者の症状に応じて適宜增量する旨を規定するとともに、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意において、60 mg/日を超える用量への増量を行う場合には、その必要性について特に慎重に検討する旨を注意喚起することが適切である。

以上を踏まえ機構は、本剤の慢性疼痛に係る用法・用量を以下のように整備すること、及び添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意において上記の注意喚起を行うことを申請者に求めたところ、申請者はこれらに従う旨を回答した。

[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 10～60 mg 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。

1.3 適正使用推進のための方策について

専門協議において、機構は、米国において本薬を含めたオピオイド鎮痛薬の不適正使用が社会的問題になっているものの、以下の点等を考慮すると、本邦において本剤を慢性疼痛に対し適応拡大するにあたって、フェンタニル貼付剤と同様に厳格な流通管理を実施するとともに、適切な注意喚起及び情報提供を行えば、米国のような状況に陥る可能性は低いと考える旨が申請者から説明されていることを専門委員に説明した。

- 本邦と米国では薬物依存の対象となる薬剤の傾向や社会的背景（医療政策、医療保険制度等）に違いがあること（ペインクリニック 2018; 39: 1557-62 等）。

- ・ 本邦では慢性疼痛に対するフェンタニル貼付剤の使用において実施されている流通管理が当該薬剤の不適正使用に対して一定の抑止力を示していると考えられること。
その上で、機構は、本剤の慢性疼痛の適応に係る適正使用推進の方策について以下のように考えたことを説明し、専門委員に意見を求めた。
- ・ 審査報告（1）に記載したように、慢性疼痛患者ではがん性疼痛患者と比較して乱用及び依存性のリスクが高まる潜在的なリスクがあるため、本剤の適応拡大にあたっては乱用及び依存性のリスクに十分注意する必要があるものの、現時点の情報に基づくと、本剤の乱用及び依存性リスク並びにそれに伴う不適正使用リスクを管理するための方策としては、フェンタニル貼付剤と同様に厳格な流通管理を実施した上で、安易な使用及び漫然とした投与、並びに不適正使用がなされないよう医療従事者及び患者に対して十分な教育又は指導を行うことが適切である。

その結果、専門委員から、機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が示された。

- ・ 慢性疼痛患者ではがん性疼痛患者と比較して乱用及び依存性のリスクが高い可能性があることから、本邦のガイドラインに基づき、本剤による治療期間を基本的には3カ月、最長でも6カ月とすることを考慮した上で、漫然とした処方がなされないようにすべきである。また、患者への指導も重要であり、慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬による治療目的の説明を含む、患者のコンプライアンス向上に資する情報提供資材を作成・配布すべきである。
- ・ 亂用及び依存性のリスクのある医薬品については第三者への流通を防止することも重要であることから、本剤の適正使用推進にあたっては、第三者への流通を防止するための方策を検討する必要がある。

以上を踏まえ機構は、専門委員からの指摘について、当該内容を医療従事者向け及び患者向け資料等に適切に反映させるとともに、第三者への流通を防止するために医師から患者への本剤の適切な使用方法等に関する指導を徹底するよう申請者に求めたところ、申請者はいずれにも適切に対応する旨を回答した。また、医療現場における不適正使用事例等について継続的かつ積極的に情報収集し、不適正使用が認められた場合は、流通管理体制、情報提供資料等を適宜改善することも含め、必要な対策を速やかに講じるよう申請者に求めたところ、申請者はこれに従う旨を回答した。

機構は、以上について了承するが、本剤の流通管理が適切に実施されるよう、以下の事項を承認条件として付すことが適切と判断した。

[承認条件]

慢性疼痛の診断、治療に精通した医師によってのみ処方・使用されるとともに、本剤のリスク等についても十分に管理・説明できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ用いられ、それら薬局においては調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）に記載した「7.R.7.2 製造販売後の検討事項について」に関する検討及び専門協議での議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表39に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表40に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表39 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・ショック、アナフィラキシー ・依存性 ・呼吸抑制 ・錯乱、譫妄 ・麻痺性イレウス、中毒性巨大結腸 ・肝機能障害 ・傾眠、眩暈 ・中枢神経抑制剤、アルコールとの併用による中枢神経抑制作用の増強 	<ul style="list-style-type: none"> ・無気肺、気管支痙攣、喉頭浮腫 ・QTc 延長 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表40 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要^{a)}

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・特定使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材の作成及び提供 ・患者向け資材の作成及び提供 ・適正使用管理体制の構築

a) 慢性疼痛の効能・効果に係る追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、慢性疼痛患者を対象として、表41に示す特定使用成績調査を実施することを説明した。

表41 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	慢性疼痛患者を対象として、使用実態下における本剤の減量及び投与終了（中止）時の安全性等に関する情報を収集し、身体依存の発現及び投与期間が長期化することによる依存性リスクの増加について検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	慢性疼痛患者
観察期間	本剤の投与期間及び後観察期間（投与終了（中止）後2週間）とし、最大54週間
目標症例数	350例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・患者背景（原疾患、合併症、薬物依存の有無等） ・本剤の投与状況（1日用量として60mgを超える場合の理由を含む）、投与期間（投与期間が一定期間（12週間、28週間等）を超える場合の理由を含む）、投与終了又は中止に伴う漸減方法等） ・前治療薬剤、併用薬剤 ・有害事象の発現状況（退薬症候を含めた依存性に関する有害事象の発現状況を含む） ・患者による不適正使用（処方目的以外の疼痛への使用、他人への譲渡等）の疑いの有無 ・BPI疼痛重症度等

機構は、以上について了承するが、本調査により得られた結果について、速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断³⁷⁾

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD5.3.5.2-04）に対してGCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験がGCPに従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者において以下の事項が認められたため、治験依頼者に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

治験依頼者

- ・治験薬の被包（内袋を含む）への記載事項の不備

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・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。なお、本申請は新効能・新用量医薬品としての申請³⁸⁾であることから、本申請に係る効能・効果及び用法・用量の再審査期間は4年間と設定することが適切と判断する。

[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

非オピオイド鎮痛薬又は他のオピオイド鎮痛薬で治療困難な中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛

(下線部追加)

[用法・用量]

〈癌性疼痛に用いる場合〉

通常、成人にはオキシコドン塩酸塩（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。

〈慢性疼痛に用いる場合〉

37) 本申請に添付された資料のうち、CTD5.3.5.1-01、CTD5.3.5.2-01 及び CTD5.3.5.2-02 は、本品目に係る先の申請（平成28年11月30日申請）における添付資料と同一であり、当該申請時に実施された調査の結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断されている。

38) 承認申請時の申請区分は医療用医薬品（4）新効能医薬品のみであったが、承認審査の過程で医療用医薬品（6）新用量医薬品にも該当すると判断された。

通常、成人にはオキシコドン塩酸塩(無水物)として1日10~60mg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。

(下線部追加)

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 慢性疼痛の診断、治療に精通した医師によってのみ処方・使用されるとともに、本剤のリスク等についても十分に管理・説明できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ用いられ、それら薬局においては調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ANCOVA	Analysis of Covariance	共分散分析
BPI	Brief Pain Inventory	簡易疼痛調査一覧
CI	Confidence Interval	信頼区間
COWS	Clinical Opioid Withdrawal Scale	医師による退薬症候評価スケール
CR錠		2003年4月に承認された本薬徐放錠（オキシコンチン錠5mg、同錠10mg、同錠20mg、同錠40mg）
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
D-2-A	Dependency-2-A	
D-2-B	Dependency-2-B	
DNP	Diabetic Neuropathic Pain	糖尿病性神経障害性疼痛
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ITT	Intention-to-treat	
IR	Immediate-release	即放
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH国際医薬用語集日本語版
NSAIDs	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs	非ステロイド抗炎症薬
OA	Osteoarthritis	変形性関節症
PIIN	Postherpetic Neuralgia	帶状疱疹後神経痛
PT	Preferred Term	基本語
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA標準検索式
SOWS	Subjective Opioid Withdrawal Scale	患者による退薬症候評価スケール
V0532試験		9621V0532試験
V9431試験		1211V9431試験
V9432試験		1212V9432試験
V9433試験		1220V9433試験
V9812試験		1624V9812試験
V9831試験		1720V9831試験
VAS	Visual Analogue Scale	視覚的アナログ尺度
海外OXC錠		海外オキシコドン塩酸塩徐放錠
機構		独立行政法人医薬品医療機器総合機構
コデイン		コデインリン酸塩水和物
トラマドール		トラマドール塩酸塩
モルヒネ		モルヒネ塩酸塩水和物

本剤		オキシコンチン TR錠 5mg、同 TR錠 10mg、同TR錠 20mg、同 TR錠 40mg
本葉		オキシコドン塩酸塩水和物