

再審査報告書

平成 22 年 3 月 30 日  
医薬品医療機器総合機構

販売名	① オキシコンチン錠 5 mg ② オキシコンチン錠 10 mg ③ オキシコンチン錠 20 mg ④ オキシコンチン錠 40 mg
有効成分名	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
承認の 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
承認の 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。
承認年月日	平成 15 年 4 月 16 日
再審査期間	6 年

1. 製造販売後調査全般について

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）は、承認時における指導事項\*に基づき、6 ヶ月以上の長期使用時におけるオキシコンチン錠（以下「本剤」という。）の安全性及び有効性を検討することを目的に、調査予定症例数を 1,000 例（長期投与症例として 100 例）、調査期間を 3 年間（平成 16 年 1 月から平成 18 年 12 月）とし、中央登録方式にて実施され、国内 201 施設より 1,251 例（長期投与症例 195 例）が収集された。

製造販売後臨床試験は、承認時における指導事項\*\*に基づき、経口モルヒネ製剤による副作用と鎮痛効果のバランスが取れず継続服用が困難な患者を対象とし、経口オキシコドン製剤へ切り替えた場合の有効性及び安全性を評価することを目的に、多施設共同オープンラベル試験が実施された。試験は、患者の腎機能の状態により 2 試験に分けて実施された。また、これら 2 試験において疼痛コントロールを達成した患者が被験薬の継続投与を希望する場合には、継続投与試験へ移行可能とされた。以上の 3 試験は、平成 18 年 10 月に製造販売承認を取得した S-8116 散（販売名：オキノーム散 0.5%）の治験としての位置付けで平成 15 年 11 月から平成 18 年 3 月まで実施され、1. 癌疼痛患者における経口モルヒネ製剤投与継続困難例を対象とした本剤及び S-8116 散の用量調節試験については、目標症例数を 20 例とし、11 施設より 18 例が、2. 腎機能障害を合併した癌疼痛患者における経口モルヒネ製剤投与継続困難例を対象とした本剤及び S-8116 散の用量調節試験については、目標症例数を 20 例とし、9 施設より 9 例が、並びに 3. 癌疼痛患者における本剤及び S-8116 散の継続投与試験については、先行試験 1 から 14 例及び先行試験 2 から 8 例の計 22 例が収集された。

なお、使用成績調査は実施されていない。

<指導事項>

\*：本剤の高用量あるいは長期投与時の有効性及び安全性を検討するための市販後調査を速やかに実施すること。

\*\*：モルヒネの投与が無効な患者及び有害事象によりモルヒネの継続投与が不能な患者に対するオキシコドンの有効性及び安全性を検討するため、開発中の速放性製剤を用いた臨床試験を速やかに実施すること。

## 2. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）の概要

### 2-1 安全性

安全性については、収集された 1,251 例から登録違反症例 62 例、本剤の服用なし症例 1 例（除外理由 1 例重複）の 62 例を除いた 1,189 例が解析対象とされた。副作用発現症例率（以下「副作用発現率」という。）は 37.5 %（446/1,189 例、680 件）であり、承認時までの試験の副作用発現率 76.5 %（231/302 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。器官別大分類別における主な副作用の発現率は、胃腸障害 31.9 %（379 例）、神経系障害 7.1 %（84 例）等で、発現した主な副作用は、便秘 256 件、悪心 158 件、傾眠 71 件、嘔吐 63 件等で、オピオイド系鎮痛剤に一般的に認められる副作用であり、承認時までの試験と同様な傾向であった。なお、安全性解析対象除外症例中 22 例に 29 件の副作用が認められ、発現した主な副作用は、悪心 10 件、便秘 9 件等、安全性解析対象症例と同様に胃腸障害関連の副作用であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子について、患者背景因子として、性別、年齢、入院・外来、使用理由（癌疼痛、その他）、合併症の有無、既往歴の有無、アレルギー歴の有無及び先行強オピオイドの有無が、並びに治療因子として、初回 1 日投与量、最大 1 日投与量、総投与量、1 日投与回数、投与期間、併用薬の有無及び併用療法の有無が検討された。その結果、患者背景因子については、性別、入院・外来、合併症の有無及び既往歴の有無において副作用発現率に有意差が認められた。また、これらの 4 項目を説明変数とし、既往歴不明の症例を除いた 1,141 例を対象として副作用発現の有無を応答とする多変量ロジスティック解析が行われた結果、副作用発現のオッズ比について、入院・外来、合併症の有無及び既往歴の有無の影響が認められた。一方、治療因子については、最大 1 日投与量及び併用療法の有無において副作用発現率に有意差が認められた。これらについて申請者は以下のように説明した。

入院・外来については、「入院」、「外来」及び「入院⇔外来」症例における副作用発現率は、それぞれ 32.3 %（149/461 例）、41.9 %（95/227 例）及び 40.3 %（202/501 例）であり、「外来」及び「入院⇔外来」症例で高かった。入院・外来の区分別に副作用の種類別発現率を比較したところ、便秘の発現率は、それぞれ 16.5 %（76 件/461 例）、23.3 %（53 件/227 例）及び 25.3 %（127 件/501 例）で、「入院」症例で低く、入院患者では便秘等の副作用に対する患者管理が行われており、このことが副作用発現率に影響を与えていると推察された。

合併症の有無については、合併症有無別の副作用発現率は、それぞれ 40.8 % (323/791 例) 及び 30.9 % (123/398 例) であり、合併症「有」症例で高かった。主な合併症の種類別（消化器疾患、精神・神経疾患、心臓・血管系疾患、肝胆道系疾患等）に多変量ロジスティック解析を行ったが、副作用発現に影響を与えると考えられる特定の合併症は見出されなかった。なお、合併症有無別に副作用の種類別発現率を検討したところ、合併症「有」症例では合併症「無」症例に比べて便秘の発現率が高く、主な合併症の種類別に便秘の発現率を確認した結果、便秘の発現については消化器疾患を有する患者の影響が考えられた。消化器疾患を有する患者の主な合併症は便秘であったことから、元々合併症に便秘を有している患者では、体質的な要因やオピオイドの薬理作用により便秘を発現しやすいものと考えられた。

既往歴の有無については、既往歴有無別の副作用発現率は、それぞれ 48.4 % (176/364 例) 及び 32.0 % (249/777 例) であり、既往歴「有」症例で高かった（不明 48 例除く）。既往歴の種類別（消化器疾患、悪性新生物、心臓・血管系疾患、感染症等）に多変量ロジスティック解析を行ったところ、副作用発現のオッズ比について、消化器疾患及び感染症の影響が認められた。消化器疾患の既往歴有無別で副作用の種類別発現率を比較したところ、食欲減退、浮動性めまい、傾眠、悪心、嘔吐及びそう痒症の発現率が既往歴「無」症例と比較して「有」症例で高く、また同様に、感染症については、便秘、麻痺性イレウス及び倦怠感の発現率が、既往歴「無」症例と比較して「有」症例で高かったが、これらの既往歴と副作用との間に検定結果を裏付ける明確な関連性は見出せなかった。

最大 1 日投与量については、最大 1 日投与量が多くなるに従って副作用発現率が高くなる傾向が認められた。本剤は疼痛強度に応じて段階的な漸増等の用量調節が行われる薬剤であるので、副作用発現時点の投与量区分別の副作用発現率を確認したところ、最も副作用発現率が高かったのは、承認用量内である「10 mg 超 20 mg 以下」の投与時であり、高投与量時に特に副作用発現率が高いということはない。

併用療法の有無については、併用療法有無別の副作用発現率は、それぞれ 45.5 % (151/332 例) 及び 34.5 % (295/856 例) であり、併用療法「有」症例で高かった（未記載 1 例除く）。放射線療法有無別で副作用の種類別発現率を比較したところ、腹部膨満及び便秘の発現率が、放射線療法「無」症例と比較して「有」症例で高かったが、放射線療法による消化器系の急性副作用としては下痢等が広く知られており、放射線療法と腹部膨満及び便秘との間に検定結果を裏付ける明確な関連性は見出せなかった。

医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

## 2-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から適応外使用症例 5 例（ヘルペス疼痛、化膿性脊椎炎、放射線治療による粘膜障害、肋骨骨折に伴う疼痛、脊椎くも膜嚢胞術後痛各 1

例)、有効性に関する臨床経過観察なし症例 146 例 (1 例除外理由重複) の計 150 例を除外した 1,039 例が解析対象とされた。

有効性評価については、本剤投与開始時及び投与開始から約 1 ヶ月毎に、問診により疼痛強度について 4 段階 (痛くない: なし、少し痛い: 軽度、痛い: 中等度、非常に痛い: 高度) で観察・評価され、疼痛強度が「なし」又は「軽度」であった症例が有効症例とされ、その症例割合が有効率とされた。また、疼痛強度「なし~高度」にそれぞれ「0~3」の評点を与えて、疼痛強度の平均値が算出された。本調査の最終観察・評価時点における有効率は 81.1 % (843/1,039 例) であり、疼痛強度の平均値は 0.8 であった。なお、疼痛強度の平均値は、投与開始後いずれの観察時点においても 1.0 未満であった。一方、承認時までの試験 (第Ⅲ相一般臨床試験、投与期間: 8 週間) における疼痛強度は、「痛まない、少し痛い、かなり痛い、非常に痛い」の 4 段階で評価され、「痛まない」又は「少し痛い」の症例割合を無痛率 (本調査における有効率と同義) として算出されている。承認時までの試験における本剤投与開始 4 週後の無痛率は 90.0 % (18/20 例) で、本調査における投与開始 1 ヶ月後の有効率 83.8 % (780/931 例) との間に有意差はなく、また同様に、承認時までの試験における本剤投与開始 8 週間後の無痛率は 71.4 % (5/7 例) で、本調査における投与開始 2 ヶ月後の有効率 85.8 % (495/577 例) との間に有意差はなかった。

有効性に影響を及ぼす背景因子について、患者背景因子として、性別、年齢、入院・外来、疼痛の原因 (骨転移、神経圧迫、軟部組織への浸潤、内臓転移、頭蓋内圧上昇、筋攣縮、その他)、開始時疼痛強度、合併症の有無、既往歴の有無、アレルギー歴の有無及び先行強オピオイドの有無が、並びに治療因子として、最大 1 日投与量、総投与量、1 日投与回数、投与期間、併用薬の有無、併用療法の有無が検討された。その結果、患者背景因子については、年齢、入院・外来及び開始時疼痛強度において有効率に有意差が認められ、多変量ロジスティック解析が行われた結果、年齢及び開始時疼痛強度の回帰係数に有意性が認められた。一方、治療要因については、最大 1 日投与量及び総投与量において有効率に有意差が認められた。これらについて申請者は以下のように説明した。

年齢については、成人 (15 歳以上 65 歳未満) 及び高齢者 (65 歳以上) の有効率は、それぞれ 76.2 % (352/462 例) 及び 85.1 % (491/577 例) であり、高齢者の有効率が高かった (小児症例なし)。高齢者において有効率が高かった一因として、加齢に伴うオピオイド感受性の亢進等の可能性が考えられた。

開始時疼痛強度については、開始時疼痛強度が「なし」、「軽度」、「中等度」及び「高度」における有効率は、それぞれ 90.9 % (10/11 例)、88.5 % (69/78 例)、83.2 % (491/590 例) 及び 75.8 % (273/360 例) であり、開始時疼痛強度が強い症例ほど有効率が低くなる傾向が認められた。本調査では、開始時疼痛強度の強さに関わらず、最終観察・評価時点における疼痛強度が「なし」又は「軽度」であった症例を有効例として有効率を算出していることから、この評価方法が影響したものと考えられる。なお、開始時疼痛強度が「高度」であった 360 例の最終観察・評価時点の疼痛強度は、「なし」: 150 例、「軽度」: 123 例、「中

等度」：64 例及び「高度」：23 例であり、疼痛強度の改善効果が認められている。

最大 1 日投与量については、各投与量区分間で有意差が認められたが、一定の傾向はなく、その要因は不明であった。

総投与量については、総投与量が多くなるに従って有効率が低くなる傾向が認められた。癌の進行に伴う疼痛増強に対して段階的に増量されていった症例が、他のオピオイド系鎮痛剤に変更されたり、最終的には癌病態の悪化による服薬困難等の理由により本剤投与が中止されたりすることから、最終観察・評価時点の疼痛強度に基づく有効率については、総投与量が多い区分で評価が低いという結果に繋がったと考えられた。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

### 2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、長期使用患者、高用量投与患者）については、特定使用成績調査として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。なお、小児及び妊産婦に本剤が投与された症例は収集されなかった。

高齢者（65 歳以上）については、安全性解析対象症例として 672 例が収集された。高齢者における副作用発現率は 36.3 % (244/672 例) であり、成人（15 歳以上 65 歳未満）の 39.1 % (202/517 例) との間に有意差はなかった。高齢者において発現した主な副作用は、便秘 135 件、傾眠 36 件であり、成人と同様であったが、高齢者においては譫妄の発現率 1.3 % (9 件/672 例) が成人の 0.2 % (1 件/517 例) に比べて高かった。申請者は、高齢は譫妄の疾病素因として一般的に知られており (Lipowski,Z.J. : Delirium : Acute Confusional States, Oxford University Press, New York, 1990)、身体・中枢神経系の予備能力が低下している高齢者では、身体侵襲・薬剤によって成人と比較して容易に譫妄を来す (田ヶ谷浩邦ら : 臨床精神薬理、5、1581、2002) ことが考えられる旨を説明した。また、高齢者における有効率は 85.1 % (491/577 例) であり、成人の 76.2 % (352/462 例) と比較して高かった。高齢者において有効率が高かった一因として、加齢に伴うオピオイド感受性の亢進等の可能性が考えられると申請者は説明した。機構は、以上の申請者の説明を了承した。

腎機能障害を有する患者については、安全性解析対象症例として 144 例が収集された。腎機能障害を有する患者における副作用発現率は 42.4 % (61/144 例) であり、腎機能障害を有しない患者の 36.8 % (385/1,045 例) との間に有意差は認められなかった。腎機能障害を有する患者における主な副作用は、便秘 31 件、悪心 18 件、傾眠 13 件等であり、腎機能障害を有しない患者と同様であった。また、腎機能障害を有する患者における有効率は 82.6 % (95/115 例) であり、腎機能障害を有しない患者の 81.0 % (748/924 例) との間に有意差は認められなかった。

肝機能障害を有する患者については、安全性解析対象症例として 204 例が収集された。

肝機能障害を有する患者における副作用発現率は 39.7 % (81/204 例) であり、肝機能障害を有しない患者の 37.1 % (365/985 例) との間に有意差は認められなかった。肝機能障害を有する患者における主な副作用は、便秘 49 件、悪心 25 件、傾眠 14 件等であり、肝機能障害を有しない患者と同様であった。また、肝機能障害を有する患者における有効率は 82.5 % (141/171 例) であり、肝機能障害を有しない患者の 80.9 % (702/868 例) との間に有意差は認められなかった。

長期使用患者 (6 ヶ月以上) については、安全性解析対象症例として 195 例が収集された。長期使用患者における副作用発現率は 43.6 % (85/195 例) であり、短期使用患者 (6 ヶ月未満) の 36.3 % (361/994 例) との間に有意差は認められず、長期使用患者において発現した 137 件の副作用のうち、104 件 (75.9 %) は 6 ヶ月未満に発現していた。また、本剤投与開始 6 ヶ月以降に発現した 33 件の副作用は、便秘及び悪心各 7 件、傾眠 5 件、嘔吐 4 件で、他は 2 件以下であり、長期使用に特有な副作用の発現傾向は認められなかった。重篤な副作用は、本剤休薬中に発現した呼吸困難の 1 件のみであった (転帰：未回復)。これら 33 件の副作用の転帰は、21 件 (63.6 %) が回復又は軽快で、他の 12 件 (36.4 %) は未回復であり、回復したが後遺症あり又は死亡はなかった。なお、転帰未回復の理由は、患者の腫瘍死や転院等によるものであった。また、長期使用患者における有効率は 78.4 % (152/194 例) であり、短期使用患者の 81.8 % (691/845 例) との間に有意差は認められなかった。

高用量投与患者については、承認された通常量上限の 80 mg/日以下を「承認用量投与時」、80 mg/日超を「高用量投与時」と区分し検討された。高用量投与患者は、安全性解析対象症例として 181 例が収集されたが、これら 181 例中 171 例は高用量と承認用量の両方を投与されていたため、発現した各副作用は発現時の投与量に応じた区分で集計された。高用量投与時及び承認用量投与時における副作用発現率は、それぞれ 21.5 % (39/181 例) 及び 35.8 % (422/1,179 例) であり、高用量投与時に副作用発現率が高くなる傾向は認められなかった。高用量投与時に認められた 56 件の副作用は、便秘 17 件、悪心 11 件、傾眠 8 件、嘔吐 6 件で、他は 3 件以下であり、いずれも使用上の注意から予測できる副作用であった。これらの 56 件の副作用の転帰は、45 件 (80.4 %) が回復又は軽快、10 件 (17.9 %) が未回復、1 件 (1.8 %) が不明であり、回復したが後遺症あり又は死亡はなかった。重篤な副作用は、譫妄、呼吸抑制及び嘔吐各 1 件であり、転帰は呼吸抑制及び嘔吐は回復又は軽快で、譫妄については、副作用発現後も本剤投与は継続され、副作用発現の約 2 ヶ月後に腫瘍死し、転帰は未回復であった。また、高用量投与患者における有効率は 68.8 % (117/170 例) であり、承認用量投与患者の 83.5 % (726/869 例) に比べて低かった。これについて申請者は、癌の進行に伴う疼痛増強に対して段階的に増量されていった症例が、他のオピオイド系鎮痛剤に変更されたり、最終的には癌病態の悪化による服薬困難等の理由により本剤投与が中止されたりすることから、各症例の最終観察・評価時点の疼痛強度を考慮した有効率については、承認用量区分に比べて高用量区分で評価が低いという結果に繋がったと考えられ、また、成人と比較して高齢者において有効率が高いことが認められており、高用量投

与患者及び承認用量投与患者における高齢者の割合は、それぞれ 38.8 % (66/170 例) 及び 58.8 % (511/869 例) と、承認用量投与患者で高齢者の割合が高かったことも影響している可能性が考えられると説明した。機構は、以上の申請者の説明を了承した。

以上より、機構は、特別な背景を有する患者（高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、長期使用患者、高用量投与患者）について、現時点で安全性及び有効性において特段の問題はないと判断した。

### 3. 製造販売後臨床試験の概要

#### 3-1 癌疼痛患者における経口モルヒネ製剤投与継続困難例を対象とした本剤及び S-8116 散の用量調節試験

収集された 18 例から、被験薬の服用なし症例 1 例を除いた 17 例が安全性解析対象症例とされ、このうち、選択基準違反による不適格症例 1 例を除いた 16 例が有効性解析対象症例とされた。本試験では、本剤投与開始直近の服薬日に服薬していた経口モルヒネ製剤の 1 日投与量の 2/3 量を本剤の 1 日投与量の目安とし、本剤を 1 日 2 回、 $12 \pm 2$  時間ごとに投与し、定時投与の間に痛みが増強した場合、S-8116 散をレスキューとして本剤 1 日投与量の 1/8~1/4 量を目安として投与された。また、患者の疼痛強度及び忍容しがたい有害事象により投与量の増減が行われ、本試験の主要評価項目は疼痛コントロール達成率と設定された。なお、被験者の主な選択基準は下表のとおりである。

表 主な選択基準

- |   |
|---|
| 1)癌疼痛に対し、経口モルヒネ製剤を服薬中である患者  |
| 2)経口モルヒネ製剤使用時の疼痛強度及び副作用が下記①、②のいずれかであるため、経口モルヒネ製剤の継続使用が困難な患者       |
| ①登録時の疼痛強度が「痛い（中等度）」以上で、a 又は b の条件を満たす患者                           |
| a 登録時の副作用が忍容できないため増量できない  |
| b 登録時の副作用は忍容できるが、過去に増量を試みた際に忍容できない副作用の発現が確認されている                  |
| ②登録時の疼痛強度が「少し痛い（軽度）」以下で、忍容できない副作用が存在する患者                          |
| 3)少なくとも登録前 1 週間は癌の病態が安定しており、オキシコドン塩酸塩徐放錠の投与開始後 2 週間は病態の安定を期待できる患者 |
| 4)少なくとも登録前 1 週間は合併症の病態が安定している患者 等                                 |

本剤による有害事象発現率は 100 % (17/17 例、80 件) であり、主な有害事象は、便秘 16 件、嘔気 12 件、眠気 10 件、嘔吐 6 件等であった。本試験期間中に死亡例はなく、重篤な有害事象として血小板減少（症）が 1 例に認められたが、原疾患の増悪によるものとして被験薬との関連性は否定された。なお、本試験を含む 3 つの製造販売後臨床試験において

は、癌の増悪、疼痛の増強は有害事象としてみなさないこととされている。また、副作用発現率は 100 % (17/17 例、41 件) であり、主な副作用は、便秘 15 件、眠気 9 件、嘔気 7 件、嘔吐 4 件等であり、オピオイド系鎮痛剤に一般的に認められる副作用であった。これら副作用の転帰は、消失 16 件、不変 1 件 (便秘) 及び未判定 24 件であった。未判定の症例はいずれも継続投与試験移行例であり、移行時に消失していなかった事象は、継続投与試験において有害事象として取り上げ、その推移が観察されている (「3-3 癌疼痛患者における本剤及び S-8116 散の継続投与試験」の項参照)。なお、S-8116 散による有害事象は 8 例に 19 件発現し、副作用は 7 例に 12 件発現した。主な副作用は、便秘 5 件、眠気 3 件、嘔気 2 件であった。

主要評価項目である、疼痛コントロール達成率の判定は下表のように行われた。その結果、疼痛コントロール達成率は 81.3 % (13/16 例) であった。なお、疼痛コントロール未達成の 3 例の理由は、効果不十分、忍容できない有害事象発現 (眠気) 及び患者申し出による中止各 1 例であった。また、疼痛コントロール達成例 13 例における、疼痛コントロール達成までの日数 (平均値 ± 標準偏差、以下同様) は  $5.2 \pm 1.3$  日であった。

表 疼痛コントロール達成の判定基準

毎朝の投与前に前々日の朝から投与前までの 48 時間について、以下の条件をすべて満たす場合を「疼痛コントロール達成」と定義。

- A) 定時投与の本剤の投与量が一定であること。
- B) 24 時間ごとの疼痛強度が 4 段階評価の「なし (痛くない)」又は「軽度 (少し痛い)」のいずれかであること。
- C) レスキューの投与が 24 時間で 2 回以下であること。
- D) 非オピオイド系鎮痛剤、鎮痛補助剤等の鎮痛作用を有する薬剤、鎮痛目的で処方される薬剤の新規追加、あるいは投与開始前日からの用法の変更及び増量がないこと。
- E) 有害事象が被験者にとって忍容できること。

### 3-2 腎機能障害を合併した癌疼痛患者における経口モルヒネ製剤投与継続困難例を対象とした本剤及び S-8116 散の用量調節試験

収集された 9 例全例が安全性及び有効性解析対象症例とされた。試験方法は、3-1 と同様である。なお、本試験における腎機能障害者は、本剤投与開始前 14 日以内の臨床検査値により、血清クレアチニン値に基づいて Cockcroft の式を用いて計算された推定クレアチニンクリアランス値が、60 mL/min 未満である者と定義された。

本剤による有害事象発現率は 100 % (9/9 例、59 件) で、主な有害事象は、便秘及び眠気各 9 件、嘔気 8 件、嘔吐 6 件等であり、死亡あるいは重篤な事象は認められなかった。また、副作用発現率は 100 % (9/9 例、35 件) であり、主な副作用は便秘 9 件、眠気 8 件、嘔気 6 件、嘔吐 4 件等であった。これらの副作用の転帰は、消失 16 件、改善 1 件及び未判定

18 件であった（未判定の症例は、前述と同様、継続投与試験移行例である。）。なお、S-8116 散による有害事象は 7 例に 22 件発現し、副作用は 5 例に 8 件発現した。主な副作用は、便秘 3 件、眠気 2 件であった。

疼痛コントロール達成率は 88.9 % (8/9 例) であり、疼痛コントロール未達成の 1 例は、効果不十分による投与中止例であった。また、疼痛コントロール達成までの日数は  $5.6 \pm 2.3$  日であった。

### 3-3 癌疼痛患者における本剤及び S-8116 散の継続投与試験

収集された 22 例全例が安全性解析対象症例とされ、このうち、服用後の観測値なし症例 1 例を除いた 21 例が有効性解析対象症例とされた。本試験では、本剤の投与量は先行する 2 試験(3-1 及び 3-2)の 1 回投与量を基本とし、その他は先行する 2 試験と同様に行われた。なお、本試験の主要目的は、経口オキシコドン製剤による疼痛治療法の安全性を検討することとされた。

本試験に登録された 22 例のうち、平成 18 年 2 月の投与終了まで被験薬を投与していた症例（完了例）は 4 例で、平成 18 年 1 月以前に投与中止した未完了例は 18 例であった。投与中止の理由は、原疾患の悪化 9 例、有害事象 4 例、転院等によるフォローアップ不能 3 例及びその他 2 例であった。

本剤による有害事象発現率は 100 % (22/22 例、306 件) であり、主な有害事象は、便秘及び嘔気各 23 件、眠気 18 件、嘔吐 15 件、ヘモグロビン減少 14 件、ALT (GPT) 上昇及び赤血球減少各 13 件、アルカリホスファターゼ上昇及び白血球減少(症)各 12 件、AST (GOT) 上昇及び BUN 上昇各 10 件等であった。このうち、試験終了後の観察期間（少なくとも 4 週間）に発現した有害事象は 3 例 4 件（嘔気 2 件、食欲不振及び呼吸障害各 1 件）であったが、いずれも被験薬との因果関係は否定された。また、試験期間中に死亡症例はなく、試験終了後の観察期間に死亡症例が 11 例報告された。本剤との因果関係が否定されなかった死亡症例は肝不全の 1 例で、その他の死亡症例は原疾患の悪化による腫瘍死であり、因果関係は否定された（肝不全の死亡症例の詳細は、「4. 副作用及び感染症について」の項参照）。試験期間中に重篤な有害事象が 7 例に 16 件（食欲不振 2 件以外はいずれも 1 件）発現した。試験期間中に発現した 302 件の有害事象の転帰は、消失 147 件、改善 11 件、不変 78 件、悪化 11 件及び不明 55 件であった。なお、転帰不明の有害事象が 55 件と多かったことについて申請者は、その主な理由は末期の癌患者に対する採血が困難なことから臨床検査値異常変動の転帰が確認できない症例が多かったこと、並びに死亡（腫瘍死）のため転帰が確認できなかったことであると説明し、機構はこれを了承した。

本剤の副作用発現率は 100 % (22/22 例、98 件) であり、主な副作用は、便秘 23 件、眠気 17 件、嘔気 15 件、嘔吐 12 件等であった。重篤な副作用は 3 例に 6 件（感情不安定、食欲不振、肝不全、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇及びアルカリホスファターゼ上昇各 1 件）発現した。これら重篤な副作用症例の転帰は、2 例（感情不安定、食欲不振）は消失、

他の1例（肝不全、AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇及びアルカリホスファターゼ上昇）は死亡であった（死亡症例の詳細は、「4. 副作用及び感染症について」の項参照）。なお、S-8116 散による有害事象は18例に70件発現し、副作用は9例に21件発現した。主な副作用は、嘔気5件、眠気、嘔吐及び便秘各4件等であった。

有効性については、疼痛強度について特定使用成績調査と同様に評価された。その結果、本試験開始時の改善率（有効率と同義）は100%（21/21例）で、2週、4週、8週、12週、16週、20週及び24週後の改善率は、それぞれ100%（21/21例）、77.8%（14/18例）、88.9%（8/9例）、85.7%（6/7例）、60.0%（3/5例）、100%（2/2例）及び50.0%（1/2例）であり、本試験中24週まで50.0~100%の改善率であった（各観察時期において、疼痛強度評価のない場合は「不明」として扱われ、解析対象から除外されている。）。

#### 4. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集された重篤な副作用は64例84件（特定使用成績調査：23例26件、製造販売後臨床試験：3例6件、副作用・感染症報告：38例52件）であった。そのうち、既知・重篤な副作用は61件であり、主な副作用は、呼吸抑制9件、譫妄6件、意識変容状態、便秘、嘔吐及び肝機能異常各5件、麻痺性イレウス及び悪心各4件等であった。また、未知・重篤な副作用は23件であり、大腸穿孔2件以外はいずれも1件ずつの発現であった。これらの副作用発現症例のうち、転帰死亡例は6例（①イレウス、②瞳孔反射障害・瞳孔不同、③心不全、④嚥下性肺炎、⑤肝不全及び⑥劇症肝炎）であった。これらの死亡症例について申請者は以下のように説明した。

①イレウスの症例は、本剤投与開始前に直腸癌によるイレウスに対して金属ステント留置が行われており、本剤投与開始9日目に糞便イレウスが発現し、その翌日に直腸穿孔性腹膜炎及び敗血症性ショックにより死亡した。本剤がイレウス発現の一因となった可能性は否定できないが、主因は直腸癌やその手術等の影響であると考えられる。なお、消化管リスクのある患者については、現行添付文書の禁忌、使用上の注意の「慎重投与」、並びに「重大な副作用」の項等に記載し注意喚起している。②瞳孔反射障害、瞳孔不同の症例は腭頭部癌の末期患者であり、本剤を1日投与した翌日に、瞳孔反射障害、瞳孔不同、意識変容状態、呼吸抑制及び血圧低下が発現し死亡した。本剤投与後の発現であり、本剤との因果関係は否定できないが、原疾患による容態の急変に伴う経過である可能性が考えられる。③心不全の症例は、陰茎癌、リンパ節転移の患者であり、合併症として腎機能低下、陳旧性心筋梗塞を有していた。本剤投与6日後、8日間休薬し、投与再開17日目に重篤な嘔吐及び心不全が発現、本剤投与は継続され、制吐剤追加投与により嘔吐は軽快したが、心不全に対しては薬物療法が実施されたが改善せず、発現10日後に死亡した。時間的關係から本剤との因果関係は否定できないが、原疾患の進行による可能性が考えられる。④嚥下性肺炎の症例は、耳下腺癌、肺・皮膚転移の患者であり、本剤投与開始3日目に経口摂取困難となり、嚥下性肺炎が疑われ本剤から塩酸モルヒネ坐剤に変更された。本剤投与中

止 3 日後に呼吸不全により死亡した。本剤及び併用されていたペンタゾシン注射液の影響も否定はできないが、耳下腺癌の肺転移による嚥下障害の可能性が考えられる。⑤肝不全の症例は、悪性黒色腫の患者であり、本剤投与 136 日目に重篤な肝不全が発現し、投与 146 日目に入院となり本剤の投与は中止されたが、その 2 日後に死亡した。発現時期等から薬剤性である可能性は低いと考えられるが、他の要因が特定できないため、多種類の併用被疑薬とともに本剤との関連性は否定できない。⑥劇症肝炎の症例は、喉頭癌の患者で本剤が 42 日間投与されたが、夜間譫妄のため本剤の投与が中止となり、その 2 日後に肝機能検査値異常が認められ、CT 及び腹部エコーにて劇症肝炎と診断され、発現 10 日後に死亡した。時間的關係から本剤との関連性は否定できないが、喉頭癌の末期であり、発現時の臨床検査値 (AST (GOT) の上昇が高度であり ALT (GPT) との差が大きいこと、CK (CPK) の高度上昇、LDH の高度上昇等) から、劇症肝炎ではなく、全身状態の悪化による循環不全の結果、多臓器不全に至ったものと考えられる。以上、いずれの症例も原疾患の影響等本剤以外の可能性が考えられること、報告数も少ないこと等から、現時点では新たな対応は行わず、今後も同種情報の収集に努め、必要に応じて対応を検討する。

また、再審査期間中に集積された未知の副作用は 72 件であった。発現した副作用は、胃炎 4 件、失見当識、しゃっくり各 3 件、他は 2 件以下であった。これらについて申請者は、原疾患の影響や併用薬の影響等、本剤以外の可能性が考えられ、本剤との因果関係が明確でないこと、集積件数が少ないことから、現時点で直ちに使用上の注意の改訂等の安全確保措置は講じず、今後も同種副作用の情報収集に努め、必要に応じて対応を検討すると説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

なお、再審査期間中に感染症症例の報告はなかった。

## 5. 相互作用

再審査期間中に得られた情報のうち、相互作用によるとされた副作用発現例は 2 例 (「塩酸パロキセチン水和物併用による意識変容状態、薬物相互作用」、「ホスフルコナゾール併用による薬物濃度増加、傾眠、悪夢、薬物相互作用」) であった。これらについて申請者は以下のように説明した。

症例 1 は乳癌患者であり、本剤投与開始 13 日目にうつ症状のため、塩酸パロキセチン水和物等の抗うつ薬の投与が開始され、その 9 日後に塩酸パロキセチン水和物が増量された後、意識変容状態が出現し、本剤を塩酸モルヒネ徐放性製剤に変更及び塩酸パロキセチン水和物の投与を中止したところ、精神症状が消失。その後、疼痛増強のため本剤投与が再開されたが精神症状は出現しなかった症例である。使用上の注意の「その他の副作用」の項に、意識障害を記載し注意喚起していること、時間的關係から塩酸パロキセチン水和物による副作用の可能性が高いと考えられることから、現時点において特段の対応は講じず、

今後も情報収集に努め、必要に応じて対応を検討する。症例 2 は、胃癌の患者であり、癌疼痛に対する本剤投与中に、癌性腹膜炎に対してホスフルコナゾールの静脈内投与が行われたところ、オキシコドンの血中濃度上昇、異常な眠気、悪夢が出現。副作用に対する処置は行われず、ホスフルコナゾールは計 6 日間投与され（その後、フルコナゾール経口剤に変更）、本剤投与は継続されたところ、副作用発現 16 日目に回復が認められた症例である。本剤及びホスフルコナゾールの代謝はともに CYP3A4 が関与することから、相互作用による副作用の可能性は否定できないが、報告されている副作用は非重篤な本症例 1 例のみであることから、今後も情報の収集に努め、必要に応じて対応を検討する。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

## 6. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、平成 21 年 4 月 12 日時点において、世界 59 ヶ国で承認、52 ヶ国で販売されている。再審査期間中に、本剤は本邦を含め、緊急安全性情報、回収、出荷停止等の安全性確保措置がとられた国はなかったが、海外における措置報告が 1 件なされた。本件は、Health Canada が徐放性オピオイド鎮痛剤とアルコール摂取による致死的相互作用の可能性について国民に対して通知したとの内容である。

申請者は、本通知の基となったのは、類薬の Hydromorphone Hydrochloride が、アルコール同時摂取によりその徐放機構が崩壊し、血中濃度が大幅に増大するとの理由で、FDA 及び販売会社の Purdue Pharma 社により一時販売停止の安全性措置が発表されたことであるが、Purdue Pharma 社で実施された溶出試験において、本剤はアルコール存在下で薬剤の溶出上昇は認められていないこと、アルコール同時摂取による溶出上昇に関する記載は CCDS 等にもないこと、さらに本邦において本剤とアルコールとの相互作用に関する情報は入手していないこと、以上より、現時点において使用上の注意の改訂等の安全性確保措置の必要はないと考えると説明した。機構はこれを了承した。

なお、本剤の使用上の注意の「相互作用」の項において、アルコールは中枢抑制作用の観点から併用注意とされている。

## 7. 研究報告

再審査期間中に、機構に報告された研究報告は、安全性に関する 3 件であった。これら 3 件の報告は、①キニジンがオキシコドンの代謝酵素である CYP2D6 を抑制し、オキシコドン及びノルオキシコドンの血中濃度が上昇し、副作用が発現する恐れがあることを示唆した研究報告、②持続性オピオイドが性ホルモンを低下させ、勃起不全やリビドー減退の発生率を上昇させる恐れがあることを示唆した研究報告及び③オキシコドンとガチフロキサシンの同時経口投与により、ガチフロキサシンの  $T_{max}$  を遅延させたとする研究報告である。

これらの研究報告について申請者は、①について、キニジン処置群と未処置群において、オキシコドンの血中濃度に有意差はなく、またキニジン処置群において増加が認められた

ノルオキシコドンは薬理活性が低く、本剤の薬理作用への影響はほとんどないものと考えられること、②については、性ホルモン低下によると考えられる国内副作用症例の報告は入手していないが、使用上の注意の「その他の副作用」の項に性欲減退、勃起障害を記載し、注意喚起していること、さらに③については、両薬剤の相互作用による国内副作用症例の報告は入手されていないことから、現時点において直ちに使用上の注意の改訂等の安全性確保措置は講じず、今後も同様の情報の収集に努め、必要に応じて対応を検討すると説明した。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上