

再審査報告書

平成 24 年 1 月 30 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① オキノーム散 2.5 mg [*] ② オキノーム散 5 mg [*] ③ オキノーム散 10 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 4 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 18 年 10 月 20 日
再 審 査 期 間	4 年
備 考	[*] 「オキノーム散 0.5 %」は、医療事故防止対策としての販売名変更に係る医薬品製造承認取得により、平成 22 年 5 月 17 日付で「オキノーム散 2.5 mg、同散 5 mg、同散 10 mg」に変更された。

調査の概要

1. 製造販売後調査全般について

特定使用成績調査として、オキノーム散 2.5 mg、同散 5 mg、同散 10 mg（以下「本剤」という。）について、「レスキュードーズに関する調査」及び「用量調節及び徐放性製剤への切り替えに関する調査」がそれぞれ実施された。

「レスキュードーズに関する調査」は、本剤と同一の有効成分を含有する徐放性製剤（オキシコンチン錠）の定時投与中に、本剤を臨時追加投与（レスキュードーズ）として使用する場合の安全性及び有効性を検討することを目的とし、登録症例数 300 例を目標に、平成 19 年 3 月から平成 21 年 5 月までの期間に中央登録方式にて実施され、全国 73 施設から 319 例が収集された。観察期間は本剤初回投与日から 4 週間とされた。

「用量調節及び徐放性製剤への切り替えに関する調査」は、本剤を用いてオキシコドン塩酸塩の初回至適投与量を決定した後、本剤と同一の有効成分を含有する徐放性製剤（オキシコンチン錠）へ切り替えた場合の安全性及び有効性を検討することを目的とし、登録症例数 50 例を目標に、平成 19 年 3 月から平成 21 年 8 月までの期間に中央登録方式にて実施され、全国 9 施設から 56 例が収集された。観察期間は最長 3 ヶ月とされ、オキシコンチン錠への切替え後 2 週間のフォローアップ期間が設けられた。

なお、使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない。

2. 特定使用成績調査について

2-1. レスキュードーズに関する調査の概要

2-1-1. 安全性

収集された 319 例から、登録違反 11 例を除外した 308 例が安全性解析対象とされた。なお、安全性解析対象除外症例 11 例に副作用は認められなかった。

副作用発現症例率（以下「副作用発現率」という。）は、18.8 %（58/308 例）であり、承認時までの試験（承認時添付資料 5.3.5-01: 0203V1231 試験、5.3.5-02: 0204V1232 試験、5.3.5-06: 0307V1233 試験、5.3.5-07: 0308V1234 試験、5.3.5-08 及び 5.3.5-09: 0309V1235 試験）における副作用発現率 80.9 %（76/94 例）を上回ることはなかった。発現した器官別大分類別の主な副作用発現率は、胃腸障害 15.3 %（47 例）、神経

系障害 2.9 % (9 例)、臨床検査 1.3 % (4 例)、精神障害 1.0 % (3 例) であり、主な副作用の発現件数は、便秘 28 件、悪心 22 件、嘔吐 9 件、傾眠 7 件であった。重篤な副作用は、血中カリウム増加 1 件（転帰は回復）のみであり、承認時までの試験と比較して副作用の種類に大きな違いは認められなかった。

安全性に影響を及ぼす要因として、患者背景に関する 8 項目（性別、年齢、年齢層、入院/外来、使用理由、合併症、既往歴、アレルギー歴）及び治療に関する 4 項目（最大 1 回投与量、投与日数、併用薬、併用療法）の計 12 項目について検討された。その結果、アレルギー歴の有無、投与日数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。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。

アレルギー歴の有無別では、「あり」の副作用発現率 46.7 % (7/15 例) は「なし」17.5 % (51/291 例) と比較して高値を示したが、認められた副作用は主に便秘、悪心及び傾眠であり、特徴的な副作用は認められず、いずれも非重篤であった。

投与日数別では、副作用発現率は「1 日以上 3 日未満」32.9 % (27/82 例)、「3 日以上 7 日未満」18.6 % (19/102 例)、「7 日以上 14 日未満」10.8 % (9/83 例)、「14 日以上 21 日未満」8.7 % (2/23 例)、「21 日以上」5.6 % (1/18 例) であり、投与日数が少ないほど副作用発現率が高値を示したが、オピオイド系鎮痛薬に一般的な副作用である便秘、悪心、嘔吐及び傾眠が全副作用の 74.2 % (66/89 件) を占め、これらが「3 日未満」に 43.9 % (29/66 件)、「7 日未満」に 75.8 % (50/66 件) と投与初期に多く発現したことが影響したと考える。

併用療法の有無別では、「あり」の副作用発現率 31.2 % (29/93 例) は「なし」13.5 % (29/215 例) と比較して高値を示した。併用療法として「放射線療法」及び「その他の療法」の有無別で検討した結果、放射線療法「あり」の副作用発現率 38.2 % (21/55 例) は「なし」14.6 % (37/253 例) と比較して高く、特に便秘及び悪心の副作用発現率が放射線療法「あり」でそれぞれ 20.0 % (11/55 例) 及び 16.4 % (9/55 例)、「なし」でそれぞれ 6.7 % (17/253 例) 及び 5.1 % (13/253 例) と放射線療法「あり」で高値を示し、悪心は放射線療法による放射線宿酔（日本臨床腫瘍学会編，臨床腫瘍学，155-162，2003、河守次郎ほか，看護技術，54: 230-239 2008）の影響も考えられたが、便秘について明確な要因は特定されなかった。

承認時に更に検討が必要とされた高用量投与時の安全性について、1 日投与量別の副作用発現率において用量依存的な傾向は認められなかった。また、本剤及びオキシコンチン錠の総 1 日投与量がオキシコドン塩酸塩として 80 mg を超える 36 例において、高用量投与時に発現した副作用は悪心 1 件（既知、非重篤）のみであり、特段の問題は認められなかった。

以上より申請者は、レスキュードーズにおける本剤の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考えることを説明した。

2-1-2. 有効性

安全性解析対象 308 例から適応外使用（嚥下時咽頭部痛における鎮痛）1 例及びレスキュードーズ後の有効性データなし 1 例の計 2 例を除外した 306 例が有効性解析対象とされた。有効性の評価は、レスキュードーズ 1 時間後の鎮痛効果について、患者により「よく効いた、効いた、少し効いた、効かなかった」の 4 段階で評価され、「よく効いた」及び「効いた」と判定された症例の割合が有効率とされた。最終レスキュードーズ後の有効率は 76.5 % (231/302 例、判定不明 4 例を除く) であった。なお、初回レスキュードーズの有効率は 71.4 % (217/304 例、判定不明 2 例を除く) であり、承認時までの試験（承認時添付資料 5.3.5-02: 0204V1232 試験）における初回レスキュードーズの有効率 80.0 % (16/20 例) と比較して大きな違いは認められなかった。

有効性に影響を及ぼす要因として、患者背景に関する 8 項目（性別、年齢、年齢層、入院/外来、合併症、既往歴、アレルギー歴、初回レスキュードーズ直前の疼痛強度）及び治療に関する 5 項目（投与日数、併用薬、併用療法、1 回投与量、1 日投与量）の計 13 項目について検討された結果、いずれの項目においても有意差は認められなかった。

承認時に更に検討が必要とされた高用量投与時の有効性について、最終レスキュードーズ評価時に本剤及びオキシコンチン錠の総 1 日投与量がオキシコドン塩酸塩として 80 mg を超える 28 例における有効率は 66.7 %（18/27 例、判定不明 1 例を除く）であり、80 mg 未満の有効率 77.5 %（213/275 例、判定不明 3 例を除く）と比較して大きな違いは認められなかった。

以上より申請者は、レスキュードーズにおける本剤の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考えることを説明した。

2-1-3. 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）について、特定使用成績調査として収集された症例より抽出され、安全性及び有効性の検討が行われた。なお、小児（15 歳未満）及び妊産婦は収集されなかった。

高齢者（65 歳以上）について、安全性解析対象として 174 例、有効性解析対象として 172 例が収集された。副作用発現率は、高齢者 20.7 %（36/174 例）、非高齢者（15 歳以上 65 歳未満）16.4 %（22/134 例）であり有意差は認められなかった。高齢者に認められた主な副作用は、便秘 16 件、悪心 13 件、嘔吐 4 件、傾眠 4 件であり、高齢者に特有の副作用は認められなかった。有効率は、高齢者 77.6 %（132/170 例、判定不明 2 例を除く）、非高齢者 75.0 %（99/132 例、判定不明 2 例を除く）であり有意差は認められなかった。

腎機能障害を有する患者について、安全性解析対象として 42 例、有効性解析対象として 41 例が収集された。副作用発現率は、腎機能障害「あり」23.8 %（10/42 例）、「なし」18.0 %（48/266 例）であり有意差は認められなかった。腎機能障害「あり」で認められた主な副作用は、便秘 4 件、悪心 4 件、嘔吐 3 件であり、腎機能障害を有する患者に特有の副作用は認められなかった。有効率は、腎機能障害「あり」80.5 %（33/41 例）、「なし」75.9 %（198/261 例）であり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、安全性解析対象として 103 例、有効性解析対象として 101 例が収集された。副作用発現率は、肝機能障害「あり」16.5 %（17/103 例）、「なし」20.0 %（41/205 例）であり有意差は認められなかった。肝機能障害「あり」で認められた主な副作用は、便秘 7 件、悪心 7 件、嘔吐 5 件、傾眠 3 件であり、肝機能障害を有する患者に特有の副作用は認められなかった。有効率は、肝機能障害「あり」80.2 %（81/101 例）、「なし」74.6 %（150/201 例）であり有意差は認められなかった。

以上より申請者は、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）におけるレスキュードーズ時の本剤の安全性及び有効性について、現時点で新たな対応が必要となるような問題はないと考えることを説明した。

2-2 用量調節及び徐放性製剤への切替えに関する調査

2-2-1. 安全性

収集された 56 例全例が安全性解析対象とされた。

副作用発現率は、21.4 %（12/56 例）であり、承認時までの試験（承認時添付資料 5.3.5-01: 0203V1231 試験、5.3.5-02: 0204V1232 試験、5.3.5-06: 0307V1233 試験、5.3.5-07: 0308V1234 試験、5.3.5-08 及び 5.3.5-09:

0309V1235 試験)における副作用発現率 80.9 % (76/94 例)を上回ることにはなかった。器官別大分類別の主な副作用発現率は、胃腸障害 21.4 % (12 例)、神経系障害 1.8 % (1 例)であり、主な副作用の発現件数は、便秘 9 件、悪心 5 件、嘔吐 3 件、このうち重篤な副作用は、便秘 1 件、悪心 1 件のみであり、承認時までの試験と比較して副作用の種類に大きな違いは認められなかった。

本剤からオキシコンチン錠への切り替えが行われた 49 例において、本剤定時投与期の副作用発現率 22.4 % (11/49 例)とオキシコンチン錠定時投与期 14.3 % (7/49 例)に有意差は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす要因として、患者背景に関する 8 項目(レスキュードーズに関する調査と同様)及び治療に関する 6 項目(最大 1 日投与量、総投与量、1 日投与回数、投与期間、併用薬、併用療法)の計 14 項目について検討された結果、いずれの項目においても有意差は認められなかった。

以上より申請者は、本剤を用いた用量調節時及び本剤から徐放性製剤への切り替え時の安全性について、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと考えることを説明した。

2-2-2. 有効性

収集された 56 例全例が有効性解析対象とされた。有効性の評価は、本剤定時投与期間中 48 時間以上にわたり、①本剤定時投与量が一定で、かつレスキュードーズが 24 時間に 2 回以下、②疼痛強度が 4 段階評価(痛くない、少し痛い、痛い、非常に痛い)の「痛くない」又は「少し痛い」、③有害事象が患者にとって忍容できる、の 3 条件をすべて満たした場合に疼痛コントロール達成と判定され、疼痛コントロール達成症例の割合が疼痛コントロール達成率とされた。疼痛コントロール達成率は 83.9 % (47/56 例)であり、承認時までの試験(承認時添付資料 5.3.5-01: 0203V1231 試験)における疼痛コントロール達成率¹⁾ 92.4 % (61/66 例)と比較して大きな違いは認められなかった。

疼痛コントロール達成後に本剤からオキシコンチン錠へ切り替えた 41 例において、切り替え後 48 時間以上、疼痛コントロール達成が維持された症例の割合は 95.1 % (39/41 例)であり、承認時までの試験(承認時添付資料 5.3.5-01: 0203V1231 試験)における 78.9 % (45/57 例)¹⁾を下回ることにはなかった。

有効性に影響を及ぼす要因として、患者背景に関する 8 項目(性別、年齢、年齢層、入院/外来、合併症、既往歴、アレルギー歴、本剤定時投与開始直前の疼痛強度)及び治療に関する 6 項目(最大 1 日投与量、総投与量、1 日投与回数、投与期間、併用薬、併用療法)の計 14 項目について検討された結果、いずれの項目においても有意差は認められなかった。

以上より申請者は、本剤を用いた用量調節時及び本剤から徐放性製剤への切り替え時の有効性について、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと考えることを説明した。

2-2-3. 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、長期投与症例)について、特定使用成績調査として収集された症例より抽出され、安全性及び有効性の検討が行われた。なお、小児(15 歳未満)及び妊産婦は収集されなかった。

高齢者(65 歳以上)について、安全性及び有効性解析対象として 26 例が収集された。副作用発現率は、高齢者 19.2 % (5/26 例)、非高齢者(15 歳以上 65 歳未満) 23.3 % (7/30 例)であり有意差は認められなかった。高齢者に認められた主な副作用は、便秘 3 件、悪心 2 件、嘔吐 2 件であり、高齢者に特有

¹⁾ 承認時までの試験(承認時添付資料 5.3.5-01: 0203V1231 試験)における疼痛コントロール達成率は、製造販売後調査における①～③の条件に加えて、「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からの用法の変更及び増量がないこと」の条件をすべて満たす場合に「疼痛コントロール達成」と判定された。

の副作用は認められなかった。疼痛コントロール達成率は、高齢者 84.6 % (22/26 例)、非高齢者 83.3 % (25/30 例) であり有意差は認められなかった。

腎機能障害を有する患者について、安全性及び有効性解析対象として 14 例が収集された。副作用発現率は、腎機能障害「あり」28.6 % (4/14 例)、「なし」19.0 % (8/42 例) であり有意差は認められなかった。腎機能障害「あり」で認められた主な副作用は、悪心 3 件、便秘 2 件であり、腎機能障害を有する患者に特有の副作用は認められなかった。疼痛コントロール達成率は、腎機能障害「あり」78.6 % (11/14 例)、「なし」85.7 % (36/42 例) であり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、安全性及び有効性解析対象として 21 例が収集された。副作用発現率は、肝機能障害「あり」23.8 % (5/21 例)、「なし」20.0 % (7/35 例) であり有意差は認められなかった。肝機能障害「あり」で認められた主な副作用は、悪心 3 件、便秘 2 件、嘔吐 2 件であり、肝機能障害を有する患者に特有の副作用は認められなかった。疼痛コントロール達成率は、肝機能障害「あり」76.2 % (16/21 例)、「なし」88.6 % (31/35 例) であり有意差は認められなかった。

長期投与症例（本剤定時投与を 3 ヶ月以上継続した症例）について、安全性及び有効性解析対象として 1 例が収集された。副作用は認められず、観察期間終了時（本剤投与開始 3 ヶ月後）の疼痛強度は「痛くない」であった。

以上より申請者は、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、長期投与症例）における本剤を用いた用量調節時及び本剤から徐放性製剤への切り替え時の安全性及び有効性について、現時点で新たな対応が必要となるような問題点はないと考えることを説明した。

3. 副作用及び感染症

再審査期間中に厚生労働省又は医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）へ報告が行われた副作用は、10 例 12 件²⁾（自発報告 8 例 9 件、特定調査 2 例 3 件）であり、いずれも重篤な副作用であった。重篤な副作用は、肝機能異常 2 件、呼吸抑制、便秘、麻痺性イレウス、悪心、過量投与、傾眠、肝障害、血中カリウム増加、大腸穿孔、肺臓炎 各 1 件であり、転帰は、便秘及び肝機能異常 各 1 例が原疾患による死亡のため未回復であったが、これら以外はいずれも回復又は軽快であった。

再審査期間中に入手した未知の副作用は 5 例 5 件であり、傾眠、肝障害、血中カリウム増加、大腸穿孔、肺臓炎 各 1 例 1 件であった。申請者は、「麻痺性イレウス、中毒性巨大結腸」及び「肝機能障害」は「重大な副作用」、「傾眠」は「その他の副作用」として既に注意喚起されていること、血中カリウム増加及び肺臓炎は集積件数が少なく、本剤との因果関係が明確ではないことから、現時点では「使用上の注意」の改訂等の対応を行う必要はないと考えることを説明した。

なお、再審査期間中に感染症の報告はなかった。

4. 相互作用

再審査期間中に本剤との相互作用に関連する副作用は収集されていないが、本剤と同一の有効成分を含有する徐放性製剤（オキシコンチン錠）とホスフルコナゾールとの相互作用に関連する副作用 1 例（ホスフルコナゾール 800 mg/日の静脈内投与によるオキシコドンの血中濃度上昇、異常な眠気及び悪夢の発現）が報告されたことから、申請者は、平成 22 年 7 月に添付文書の自主改訂を行い、本剤が薬物代

²⁾ これらのほか、剤形不明のため「オキシコンチン錠」として 2 例 2 件（便秘 1 件、オッディ括約筋機能不全 1 件、いずれも重篤）が機構へ報告された。

謝酵素 CYP2D6 及び CYP3A4 で代謝される旨を「相互作用」の項に追記するとともに、「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）」を「併用注意」として注意喚起を行った。

5. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、平成 22 年 10 月現在、米国、フランス、イギリス及びドイツを含む 29 ヶ国で承認されている。再審査期間中に、本邦をはじめ緊急安全性情報の配布、回収等の重大な措置がとられた国はなかった。

6. 研究報告

再審査期間中に、本剤の安全性に関する報告 2 報が厚生労働省又は機構に報告され、いずれも相互作用（ポリコナゾール及びセント・ジョーンズ・ワート 各 1 件）に関する報告であった。申請者は、ポリコナゾールについては、平成 22 年 7 月に「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）」を「併用注意」として注意喚起を行っていること、セント・ジョーンズ・ワートについては、CYP3A を介した *N*-脱メチル化を誘導し、オキシコドンの血中濃度を低下させる可能性があるが、その他に同様の報告はないことから、現時点では「使用上の注意」の改訂等の対応は行わず、今後も情報の収集に努め、必要に応じて対応を検討することを説明した。

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