

再審査報告書

平成 30 年 11 月 5 日

販 売 名	オキファスト注 10 mg オキファスト注 50 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 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。
承 認 年 月 日	平成 24 年 1 月 18 日
再 審 査 期 間	6 年
承 認 条 件	なし
備 考	

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（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（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

オキファスト注 10mg 及び同注 50mg（以下、「本剤」）においては、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 及び表 2 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（オピオイド鎮痛薬非使用患者に対する調査）	
目的	オピオイド鎮痛薬を使用していない各種癌患者の鎮痛のために、本剤を使用した場合の安全性及び有効性について、使用実態下での検討を行う。
調査方法	中央登録方式
対象患者	オピオイド鎮痛薬を使用していない癌疼痛を有する患者を対象とする。なお、本剤の投与開始時に入院している患者を対象とするが、本剤の投与開始後の入院／外来の変更は問わない。
実施期間	平成 25 年 1 月～平成 27 年 3 月
目標症例数	50 例
観察期間	本剤の投与開始日から投与終了 2 週間までを観察期間とする。なお、本調査における観察期間の最長は 14 週間とする。
実施施設数	33 施設
収集症例数	67 例
安全性解析対象症例数	67 例
有効性解析対象症例数	64 例
備考	

表 2 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（オピオイド鎮痛薬からの切替え患者に対する調査）	
目的	各種癌患者の鎮痛のために、本剤以外のオピオイド鎮痛薬から本剤の投与に切り替えた場合の安全性及び有効性について、使用実態下での検討を行う。
調査方法	中央登録方式
対象患者	癌疼痛に対し、本剤以外のオピオイド鎮痛薬から本剤の投与に切り替えた患者を対象とする。なお、本剤の投与開始時に入院している患者を対象とするが、本剤の投与開始後の入院／外来の変更は問わない。
実施期間	平成 25 年 1 月～平成 27 年 3 月
目標症例数	100 例
観察期間	本剤の投与開始日から投与終了 2 週間までを観察期間とする。なお、本調査における観察期間の最長は 14 週間とする。
実施施設数	64 施設
収集症例数	151 例
安全性解析対象症例数	143 例
有効性解析対象症例数	138 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤においては、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 特定使用成績調査（オピオイド鎮痛薬非使用患者に対する調査）

本調査における副作用の発現状況を表 3 に示す。承認時の副作用発現割合の 69.3% (70/101 例) と比較して高くなく、副作用の種類も同様であった。重篤な副作用は食欲減退、呼吸抑制、麻痺性イレウス、悪心、嘔吐が各 1 件であったが、いずれも既知¹⁾ の事象であり、転帰は回復又は軽快であった。

表 3 オピオイド鎮痛薬非使用患者に対する調査における副作用発現状況

安全性解析対象症例数	67	
副作用発現症例数	18	
副作用発現件数	29	
副作用発現割合 (%)	26.9	
副作用の種類	重篤	非重篤
	発現症例数 (発現割合%)	発現症例数 (発現割合%)
代謝および栄養障害	1 (1.5)	1 (1.5)
低蛋白血症	0	1 (1.5)
食欲減退	1 (1.5)	0
精神障害	0	5 (7.5)
譫妄	0	4 (6.0)
幻覚	0	1 (1.5)
神経系障害	0	2 (3.0)
傾眠	0	2 (3.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.5)	0
呼吸抑制	1 (1.5)	0
胃腸障害	2 (3.0)	11 (16.4)
便秘	0	6 (9.0)
麻痺性イレウス	1 (1.5)	0
悪心	1 (1.5)	7 (10.4)
嘔吐	1 (1.5)	2 (3.0)
肝胆道系障害	0	1 (1.5)
肝機能障害	0	1 (1.5)

MedDRA/J version 19.1

4.2 特定使用成績調査（オピオイド鎮痛薬からの切替え患者に対する調査）

本調査における副作用の発現状況を表 4 に示す。承認時の副作用発現割合の 69.3% (70/101 例) と比較して高くなる傾向は認められず、副作用の種類も同様であった。重篤な副作用は、麻痺性イレウス（既知、転帰は未回復）の 1 件のみであった。

表 4 オピオイド鎮痛薬からの切替え患者に対する調査における副作用発現状況

安全性解析対象症例数	143
副作用発現症例数	24
副作用発現件数	30
副作用発現割合 (%)	16.8

¹⁾ 添付文書の記載から予測できる副作用

副作用の種類	重篤	非重篤
	発現症例数（発現割合%）	発現症例数（発現割合%）
代謝および栄養障害	0	1（0.7）
高カルシウム血症	0	1（0.7）
精神障害	0	6（4.2）
譫妄	0	5（3.5）
不眠症	0	1（0.7）
神経系障害	0	11（7.7）
意識変容状態	0	1（0.7）
浮動性めまい	0	1（0.7）
傾眠	0	9（6.3）
耳および迷路障害	0	1（0.7）
回転性めまい	0	1（0.7）
胃腸障害	1（0.7）	8（5.6）
便秘	0	4（2.8）
麻痺性イレウス	1（0.7）	0
悪心	0	5（3.5）
嘔吐	0	1（0.7）

MedDRA/J version 19.1

その他、前治療薬からの切替え時の安全性を検討するために、先行オピオイド鎮痛薬の種類別²⁾に副作用発現状況を確認したところ、先行オピオイド鎮痛薬の違いによる副作用の発現に偏りは認められなかった。

4.3 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用は、未知³⁾・重篤 3 例 3 件、既知⁴⁾・重篤 38 例 44 件、未知・非重篤 12 例 12 件であった。感染症報告はなかった。

再審査期間中に収集した未知の副作用は表 5 のとおりであった。結腸癌はオキシコドン塩酸塩水和物（剤形不明）の投与後に発現し、死亡した症例であるが、本剤の使用理由、投与状況や発現状況等の詳細が得られず評価不能であった。その他の事象については、本剤投与開始後いずれも件数が少なく、情報が不十分であり、本剤投与との因果関係も不明であることから、「使用上の注意」への追記は行わず、今度も同様の情報収集に努めることとした。

表 5 「使用上の注意」から予測できない副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	15	15	3	3	12	12
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	1	1	1	0	0
結腸癌	1	1	1	1	0	0
代謝および栄養障害	2	2	0	0	2	2
高カルシウム血症	1	1	0	0	1	1
低蛋白血症	1	1	0	0	1	1
精神障害	1	1	0	0	1	1
落ち着きのなさ	1	1	0	0	1	1
神経系障害	4	4	0	0	4	4
ジスキネジア	1	1	0	0	1	1

²⁾ 経口オキシコドン製剤、経口モルヒネ製剤、モルヒネ注射剤、フェンタニル貼付剤、その他のオピオイド鎮痛薬、複数のオピオイド鎮痛薬

³⁾ 添付文書の記載から予測できない副作用

⁴⁾ 添付文書の記載から予測できる副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
知覚過敏	2	2	0	0	2	2
鎮静	1	1	0	0	1	1
胃腸障害	1	1	1	1	0	0
食道破裂	1	1	1	1	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4	4	0	0	4	4
異常感	3	3	0	0	3	3
疼痛	1	1	0	0	1	1
臨床検査	2	2	1	1	1	1
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	1	1	1	0	0
白血球数増加	1	1	0	0	1	1

MedDRA/J version 20.1

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

有効性解析対象症例について、疼痛コントロール達成状況及び疼痛強度を評価項目とした。

「疼痛コントロール達成」は、本剤の投与開始後初めて疼痛コントロールを達成した評価時点までの24時間にわたり、設定した基準⁵⁾をすべて満たした場合と定義した。初回の疼痛コントロールを達成した後に疼痛コントロール状況が崩れても評価の変更は行わなかった。

疼痛強度は、調査担当医師が患者に痛みの程度⁶⁾を確認し、本剤投与開始時と、初回疼痛コントロール達成時あるいは本剤投与終了時を比較した。

5.1 特定使用成績調査（オピオイド鎮痛薬非使用患者に対する調査）

本調査における疼痛コントロール達成率を表6に、各観察時期の疼痛強度及び改善率を表7及び表8に示す。疼痛コントロール達成率は、承認時78.6%（11/14例）と比較して同程度であった。また各観察時期における疼痛強度の推移及び疼痛強度改善率を検討したところ、疼痛強度は、本剤投与開始時と比較して初回疼痛コントロール達成時と本剤投与終了時において改善がみられた。

表6 疼痛コントロール達成率

有効性解析対象症例数	疼痛コントロール達成症例数	疼痛コントロール達成率※
64	54	84.4%

※：疼痛コントロール達成率（%）＝疼痛コントロール達成症例数／有効性解析対象症例数×100

表7 各観察時期における疼痛強度

観察時期	有効性解析対象症例数※	疼痛強度（症例数）			
		なし	軽度	中等度	高度
本剤投与開始時	64	1	6	32	25
初回疼痛コントロール達成時	54	36	18	0	0
本剤投与終了時	64	41	22	1	0

※各観察時期に疼痛強度が欠測であった症例を除く。

⁵⁾ 疼痛コントロール達成基準：(1) 本剤の投与量が一定であること。(2) レスキュー薬の投与が2回以下であること。(3) 疼痛強度が4段階評価の「なし」又は「軽度」のいずれかであること（レスキュードーズ時の痛みを除く）。(4) 鎮痛目的で使用する薬剤の新規追加、既に鎮痛目的で使用する薬剤の変更又は増量がないこと。(5) 有害事象が患者にとって忍容できること。

⁶⁾ 疼痛強度の痛みの程度：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段階で評価した。

表 8 各観察時期における疼痛強度改善率

観察時期	有効性解析対象症例数※	改善率 (%)
本剤投与開始時	64	10.9
初回疼痛コントロール達成時	54	100.0
本剤投与終了時	64	98.4

※各観察時期に疼痛強度が欠測であった症例を除く。

疼痛強度改善率 (%) = 疼痛強度が「なし」又は「軽度」の症例数 / 有効性解析対象症例数 × 100

5.2 特定使用成績調査（オピオイド鎮痛薬からの切替え患者に対する調査）

本調査における疼痛コントロール達成率を表 9 に、各観察時期の疼痛強度及び改善率を表 10 及び表 11 に示す。疼痛コントロール達成率は、承認時 80.0% (60/75 例) と比較して同程度であった。また、各観察時期における疼痛強度の推移及び疼痛強度改善率を検討したところ、疼痛強度は、本剤投与開始時と比較して初回疼痛コントロール達成時と本剤投与終了時において改善がみられた。

表 9 疼痛コントロール達成率

有効性解析対象症例数	疼痛コントロール達成症例数	疼痛コントロール達成率※
138	94	68.1%

※：疼痛コントロール達成率 (%) = 疼痛コントロール達成症例数 / 有効性解析対象症例数 × 100

表 10 各観察時期における疼痛強度

観察時期	有効性解析対象症例数※	疼痛強度 (症例数)			
		なし	軽度	中等度	高度
本剤投与開始時	138	8	34	43	53
初回疼痛コントロール達成時	94	46	48	0	0
本剤投与終了時	138	71	49	12	6

※各観察時期に疼痛強度が欠測であった症例を除く。

表 11 各観察時期における疼痛強度改善率

観察時期	有効性解析対象症例数※	改善率 (%)
本剤投与開始時	138	30.4
初回疼痛コントロール達成時	94	100.0
本剤投与終了時	138	87.0

※各観察時期に疼痛強度が欠測であった症例を除く。

疼痛強度改善率 (%) = 疼痛強度が「なし」又は「軽度」の症例数 / 有効性解析対象症例数 × 100

その他、前治療薬からの切替え時の有効性を検討するために、先行オピオイド鎮痛薬の種類別に疼痛コントロール達成率を確認したところ、疼痛コントロール達成率に先行オピオイド鎮痛薬の種類による偏りは認められなかった。

6. 措置報告及び研究報告

本剤の措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

再審査期間中に、国内において緊急安全性情報の配布や製品回収はなかった。外国の措置報告は 2 件あり、研究報告はなかった (表 12)。情報入手時点で添付文書改訂等に係る検討を行い、再

審査申請時点で対応中の事案はなく、また、新たに措置を講ずる情報もないことから、現時点で更なる安全確保措置の必要はないと考える。

表 12 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① 添付文書改訂に関する措置報告（2 件） オピオイド鎮痛薬の米国添付文書改訂について、米国食品医薬品局が「セロトニン症候群」や「副腎機能不全」の追記要請の他、オピオイド鎮痛薬とベンゾジアゼピン系薬剤との併用による重篤リスクを追記要請した措置報告（平成 28 年 4 月）。
研究報告	なし
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上