

使用の制限あり

2024年11月改訂（第11版）

日本標準商品分類番号

878119

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

<p>持続性疼痛治療剤</p> <p>オキシコドン塩酸塩水和物徐放錠</p> <p>オキシコンチン[®]TR錠5mg</p> <p>オキシコンチン[®]TR錠10mg</p> <p>オキシコンチン[®]TR錠20mg</p> <p>オキシコンチン[®]TR錠40mg</p> <p>OXYCONTIN[®] TR Tablets</p>
--

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、麻薬、処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	錠 5 mg : 1 錠中 オキシコドン塩酸塩水和物 5.77 mg (無水物として 5 mg に相当) 錠 10 mg : 1 錠中 オキシコドン塩酸塩水和物 11.54 mg (無水物として 10 mg に相当) 錠 20 mg : 1 錠中 オキシコドン塩酸塩水和物 23.07 mg (無水物として 20 mg に相当) 錠 40 mg : 1 錠中 オキシコドン塩酸塩水和物 46.14 mg (無水物として 40 mg に相当)
一般名	和名：オキシコドン塩酸塩水和物 (JAN) 洋名：Oxycodone Hydrochloride Hydrate (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2017年8月15日 薬価基準収載年月日：2017年12月8日 販売開始年月日：2017年12月8日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：シオノギファーマ株式会社 販売元：塩野義製薬株式会社 提携：ムンディファーマ B. V.
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	塩野義製薬株式会社 医薬情報センター TEL 0120-956-734 FAX 06-6202-1541 医療関係者向けホームページ https://med.shionogi.co.jp/

本 IF は 2024 年 11 月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	8. トランスポーターに関する情報	53
1. 開発の経緯	1	9. 透析等による除去率	53
2. 製品の治療学的特性	2	10. 特定の背景を有する患者	54
3. 製品の製剤学的特性	2	11. その他	56
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	57
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	4	1. 警告内容とその理由	57
6. RMP の概要	5	2. 禁忌内容とその理由	57
II. 名称に関する項目	6	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	59
1. 販売名	6	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	59
2. 一般名	6	5. 重要な基本的注意とその理由	60
3. 構造式又は示性式	6	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	63
4. 分子式及び分子量	6	7. 相互作用	70
5. 化学名（命名法）又は本質	6	8. 副作用	73
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	6	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	83
III. 有効成分に関する項目	7	10. 過量投与	83
1. 物理化学的性質	7	11. 適用上の注意	84
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7	12. その他の注意	84
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7	IX. 非臨床試験に関する項目	85
IV. 製剤に関する項目	9	1. 薬理試験	85
1. 剤形	9	2. 毒性試験	87
2. 製剤の組成	10	X. 管理的事項に関する項目	93
3. 添付溶解液の組成及び容量	10	1. 規制区分	93
4. 力価	10	2. 有効期間	93
5. 混入する可能性のある夾雑物	10	3. 包装状態での貯法	93
6. 製剤の各種条件下における安定性	11	4. 取扱い上の注意	93
7. 調製法及び溶解後の安定性	11	5. 患者向け資材	93
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	11	6. 同一成分・同効薬	94
9. 溶出性	11	7. 国際誕生年月日	94
10. 容器・包装	12	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	94
11. 別途提供される資材類	12	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	95
12. その他	12	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	95
V. 治療に関する項目	13	11. 再審査期間	95
1. 効能又は効果	13	12. 投薬期間制限に関する情報	95
2. 効能又は効果に関連する注意	13	13. 各種コード	95
3. 用法及び用量	13	14. 保険給付上の注意	95
4. 用法及び用量に関連する注意	18	XI. 文献	96
5. 臨床成績	23	1. 引用文献	96
VI. 薬効薬理に関する項目	44	2. その他の参考文献	99
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	44	XII. 参考資料	100
2. 薬理作用	44	1. 主な外国での発売状況	100
VII. 薬物動態に関する項目	45	2. 海外における臨床支援情報	103
1. 血中濃度の推移	45	XIII. 備考	106
2. 薬物速度論的パラメータ	49	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	106
3. 母集団（ポピュレーション）解析	50	2. その他の関連資料	107
4. 吸収	50		
5. 分布	50		
6. 代謝	52		
7. 排泄	53		

略語表

略語	略語内容
AUC	血中（血清中／血漿中）濃度-時間曲線下面積
BPI	簡易疼痛調査一覧
CAT	段階評価
C _{max}	最高血中（血清中／血漿中）濃度
COWS	医師による退薬症候評価
CYP	チトクローム P450
D-2-A	依存性評価（D-2-A）
D-2-B	依存性評価（D-2-B）
DNP	糖尿病性神経障害性疼痛
ED ₅₀	50%有効用量
FAS	最大の解析対象集団
GC/MS	ガスクロマトグラフ質量分析計
LC/MS/MS	液体クロマトグラフ質量分析計
OA	変形性関節症
PHN	帯状疱疹後神経痛
PPS	治験実施計画書の規定に適合した解析対象集団
QOL	生活の質
SF-36	QOL 包括的尺度
SOWS	患者による退薬症候評価
t _{1/2}	消失半減期
T _{max}	最高血漿中濃度到達時間
VAS	視覚的評価尺度

I. 概要に関する項目

[オキシコンチン錠：日本での販売終了]

1. 開発の経緯

オキシコドン塩酸塩はテバインを原料として 1916 年に合成され、その後欧米で広く使われてきた。日本では、1955 年（昭和 30 年）の第 2 改正国民医薬品集から収載され、原薬として「オキシコドン塩酸塩水和物」が、また、製剤として「複方オキシコドン注射液」等が、第十七改正日本薬局方（日局 17）に収載されている。

オキシコンチン錠（オキシコドン塩酸塩水和物徐放錠）は、Purdue/Mundipharma グループの Purdue Pharma 社（米国）が新規に開発した徐放化技術を用いて、塩野義製薬株式会社が日局 15「オキシコドン塩酸塩水和物」を有効成分として製剤化された経口徐放錠であり、「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・効果として製造承認申請を行い 2003 年（平成 15 年）4 月に承認された。また、2004 年 1 月から 1251 例の長期使用に関する特定使用成績調査を実施し、2009 年 7 月に再審査申請を行った結果、2010 年 6 月に薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまで（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果が得られた。

米国では、非がん性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬の使用が拡大した結果、誤用・乱用が増加し社会問題となった。OXYCONTIN 錠を製造販売している Purdue Pharma 社は、乱用防止機能を備えた新たな製剤を開発し、現在、米国では OXYCONTIN 錠は乱用防止機能を備えた製剤となっている。日本においては、塩野義製薬株式会社が乱用防止を目的としたオキシコドン塩酸塩水和物徐放錠「オキシコンチン TR 錠」を開発し、「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・効果として 2017 年 8 月に承認された。

一方、2009 年に厚生労働省が募集した「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の開発要望」に対し、日本緩和医療学会、日本緩和医療薬学会から非がん性疼痛を含む中等度から高度の疼痛、日本神経学会及び日本神経治療学会からは非がん性疼痛への適応拡大が要望され、2010 年 11 月開催の「第 6 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において、オキシコドン塩酸塩は「中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛」に対して医療上の必要性が高いと判断され、塩野義製薬株式会社に開発が要請された。

上述の非がん性疼痛に対する適応拡大の開発要請に従い、塩野義製薬株式会社は「中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛」の効能追加を目的とした開発を計画・実施した。

その後、2019 年 4 月に塩野義製薬株式会社からオキシコンチン TR 錠の製造販売承認を承継したシオノギファーマ株式会社が 2019 年 5 月に製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2020 年 10 月に「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」の効能・効果の承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 「中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛」及び「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」に使用できる。
(「V. 1. 効能又は効果」の項参照)
- (2) 重大な副作用：ショック、アナフィラキシー、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、肝機能障害があらわれることがある。
(「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)
- (3) 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。(「VIII. 1. 警告内容とその理由」、「I. 5. (1) 承認条件、(2) 流通・使用上の制限事項」及び「XIII. 2. その他の関連資料 (1)」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 1日2回経口投与の徐放製剤である。(「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」及び「VII.1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)
- (2) 本剤は、薬剤改変による乱用を防止することを目的に、錠剤の強度を高くすることで粉末まで砕くことが困難な硬い製剤に設計されている。(「IV. 12. その他」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I. 6. RMP の概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	有	医療従事者向け資料 ・オキシコンチン TR 錠の慢性疼痛に対する適正使用 ガイドブック (「XIII. 2. その他の関連資料 (2)」の項参照) 患者／保護者向け資料 ・オキシコンチン TR 錠で慢性疼痛の治療を受けられ る患者さまへ (「XIII. 2. その他の関連資料 (2)」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	オキシコドン塩酸塩水和物徐放製剤の使用に当たって の留意事項について(令和2年10月29日付け薬生総 発1029第1号・薬生薬審発1029第1号・薬生安発 1029第1号・薬生監麻発1029第1号厚生労働省医薬・ 生活衛生局総務課長・医薬品審査管理課長・医薬安全対 策課長・監視指導・麻薬対策課長通知) (「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照)

(2024年11月時点)

- 「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」

2009年に厚生労働省が募集した「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の開発要望」に対し、日本緩和医療学会、日本緩和医療薬学会から非がん性疼痛を含む中等度から高度の疼痛、日本神経学会及び日本神経治療学会からは非がん性疼痛への適応拡大が要望され、2010年11月開催の「第6回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において、オキシコドン塩酸塩は「中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛」に対して医療上の必要性が高いと判断され、塩野義製薬株式会社に開発が要請された。この非がん性疼痛に対する適応拡大の開発要請に従い、塩野義製薬株式会社は「中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛」の効能追加を目的とした開発を計画・実施した。

その後、2019年4月に塩野義製薬株式会社からオキシコンチン TR 錠の製造販売承認を承継したシオノギファーマ株式会社が2019年5月に製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2020年10月に「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」の効能・効果の承認を取得した。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。（「I.6.RMPの概要」の項参照）
- 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。

[設定理由]

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。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等の措置を講じる必要があることから設定された。

(2) 流通・使用上の制限事項

1) 薬局での取り扱い上の留意点について

慢性疼痛に対するオキシコンチン TR 錠の流通管理体制

- ① 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。
- ② 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。

2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照

(8.1、8.2) 製剤特性上の服用の注意点への対応

(8.4) 自動車運転等危険を伴う機械の操作への対応

(8.7) 医療目的外使用防止への対応

「VIII. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照（アルコール）

「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照

6. RMP の概要

表 I-1 医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

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																
↓ 上記に基づく安全性監視のための活動		↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動														
<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="text-align: center;">医薬品安全性監視計画の概要</td> </tr> <tr> <td>通常の医薬品安全性監視活動</td> </tr> <tr> <td>副作用自発報告、文献・学会情報及び海外措置報告等の収集・確認・分析に基づく検討</td> </tr> <tr> <td>追加の医薬品安全性監視活動</td> </tr> <tr> <td>なし</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">有効性に関する調査・試験の計画の概要</td> </tr> <tr> <td>該当なし</td> </tr> </table>		医薬品安全性監視計画の概要	通常の医薬品安全性監視活動	副作用自発報告、文献・学会情報及び海外措置報告等の収集・確認・分析に基づく検討	追加の医薬品安全性監視活動	なし	有効性に関する調査・試験の計画の概要	該当なし	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="text-align: center;">リスク最小化計画の概要</td> </tr> <tr> <td>通常のリスク最小化活動</td> </tr> <tr> <td>電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供及び注意喚起</td> </tr> <tr> <td>追加のリスク最小化活動</td> </tr> <tr> <td>医療従事者向け資材（オキシコンチン TR 錠の慢性疼痛に対する適正使用ガイドブック）の作成と提供</td> </tr> <tr> <td>患者向け資材（オキシコンチン TR 錠で慢性疼痛の治療を受けられる患者さまへ）の作成と提供</td> </tr> <tr> <td>適正使用管理体制の構築（慢性疼痛）</td> </tr> </table>	リスク最小化計画の概要	通常のリスク最小化活動	電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供及び注意喚起	追加のリスク最小化活動	医療従事者向け資材（オキシコンチン TR 錠の慢性疼痛に対する適正使用ガイドブック）の作成と提供	患者向け資材（オキシコンチン TR 錠で慢性疼痛の治療を受けられる患者さまへ）の作成と提供	適正使用管理体制の構築（慢性疼痛）
医薬品安全性監視計画の概要																
通常の医薬品安全性監視活動																
副作用自発報告、文献・学会情報及び海外措置報告等の収集・確認・分析に基づく検討																
追加の医薬品安全性監視活動																
なし																
有効性に関する調査・試験の計画の概要																
該当なし																
リスク最小化計画の概要																
通常のリスク最小化活動																
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供及び注意喚起																
追加のリスク最小化活動																
医療従事者向け資材（オキシコンチン TR 錠の慢性疼痛に対する適正使用ガイドブック）の作成と提供																
患者向け資材（オキシコンチン TR 錠で慢性疼痛の治療を受けられる患者さまへ）の作成と提供																
適正使用管理体制の構築（慢性疼痛）																

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

オキシコンチン®TR錠5mg
オキシコンチン®TR錠10mg
オキシコンチン®TR錠20mg
オキシコンチン®TR錠40mg

(2) 洋名

OXYCONTIN® TR Tablets

(3) 名称の由来

Oxycodeone Hydrochloride Continuous Time Release Tablets

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

オキシコドン塩酸塩水和物（JAN） [日局]

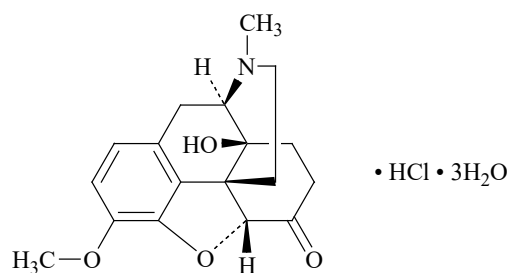
(2) 洋名（命名法）

Oxycodone Hydrochloride Hydrate（JAN）

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₈H₂₁NO₄ • HCl • 3H₂O

分子量：405.87

5. 化学名（命名法）又は本質

(5*R*)-4,5-Epoxy-14-hydroxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6-one monohydrochloride trihydrate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

一般名：オキシコドン塩酸塩水和物

治験成分記号：S-8117

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である [1]。
光によって変化する [1]。

(2) 溶解性

表Ⅲ-1 溶解性 [1]

(測定温度 20±5℃)

溶媒	溶質 1 g を溶かすに要する溶媒量*	日本薬局方による溶解性の用語
水	1 mL 以上 10 mL 未満	溶けやすい
メタノール	1 mL 以上 10 mL 未満	溶けやすい
酢酸 (100)	1 mL 以上 10 mL 未満	溶けやすい
エタノール (95)	30 mL 以上 100 mL 未満	やや溶けにくい
無水酢酸	100 mL 以上 1000 mL 未満	溶けにくい

*：日局 18 通則 30 による

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

1.44 [pH 7.4、1-オクタノール/緩衝液]

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：-140~-149°（脱水物に換算したもの 0.5 g、水、25 mL、100 mm） [1]
pH：本品 1.0 g を水 10 mL に溶かした液の pH は 3.8~5.8 である [1]。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

(1) 確認試験法

日局「オキシコドン塩酸塩水和物」の確認試験法 [1]

1) 紫外可視吸光度測定法

参照スペクトルと同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

参照スペクトルと同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

3) 塩化物による定性反応

塩化物の溶液に硝酸銀試液を加えるとき、白色の沈殿を生じる。沈殿を分取し、この一部に希硝酸を加えても溶けない。また、他の一部に過量のアンモニア試液を加えるとき、溶ける。

(2) 定量法

日局「オキシコドン塩酸塩水和物」の定量法^[1]

滴定終点検出法（電位差滴定法）

IV. 製剤に関する項目













1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

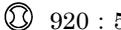
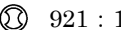
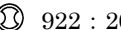
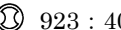
(2) 製剤の外観及び性状

表IV-1 製剤の外観及び性状

販売名	オキシコンチンTR錠 5mg	オキシコンチンTR錠 10mg	オキシコンチンTR錠 20mg	オキシコンチンTR錠 40mg	
性状・剤形	うすいだいだい色の円形のフィルムコーティング錠である。	白色の円形のフィルムコーティング錠である。	淡赤色の円形のフィルムコーティング錠である。	微黄白色～淡黄色の円形のフィルムコーティング錠である。	
外形	表面				
	裏面				
	側面				
大きさ	直径 約 7.1 mm 厚さ 約 4.8 mm	直径 約 7.1 mm 厚さ 約 4.7 mm	直径 約 7.1 mm 厚さ 約 4.5 mm	直径 約 7.1 mm 厚さ 約 4.3 mm	
質量	約 0.156 g	約 0.156 g	約 0.156 g	約 0.156 g	

(3) 識別コード

表IV-2 識別コード

販売名	オキシコンチンTR錠 5mg	オキシコンチンTR錠 10mg	オキシコンチンTR錠 20mg	オキシコンチンTR錠 40mg
識別コード				
記載場所	錠、PTPシート	錠、PTPシート	錠、PTPシート	錠、PTPシート

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

表IV-3 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	オキシコンチンTR錠 5mg	オキシコンチンTR錠 10mg	オキシコンチンTR錠 20mg	オキシコンチンTR錠 40mg
有効成分	1錠中 オキシコドン塩酸塩 水和物 5.77 mg (無水物として 5 mg に相当)	1錠中 オキシコドン塩酸塩 水和物 11.54 mg (無水物として 10 mg に相当)	1錠中 オキシコドン塩酸塩 水和物 23.07 mg (無水物として 20 mg に相当)	1錠中 オキシコドン塩酸塩 水和物 46.14 mg (無水物として 40 mg に相当)
添加剤	ポリエチレンオキシド 4000K、無水クエン酸、トコフェロール酢酸エステル、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、乳糖水和物、酸化チタン、マクロゴール 4000、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄	ポリエチレンオキシド 4000K、無水クエン酸、トコフェロール酢酸エステル、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、乳糖水和物、酸化チタン、マクロゴール 4000	ポリエチレンオキシド 4000K、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、乳糖水和物、酸化チタン、マクロゴール 4000、三二酸化鉄	ポリエチレンオキシド 4000K、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、乳糖水和物、酸化チタン、マクロゴール 4000、黄色三二酸化鉄

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

有効成分の分解生成物

6. 製剤の各種条件下における安定性

表IV-4 製剤の安定性

試験区分	保存条件			包装形態	製剤	保存期間	結果
	温度	湿度	光				
長期保存試験	25°C	60%RH	遮光	PTP+紙箱	5 mg錠	36 ヶ月	規格内
					10 mg錠		
					20 mg錠		
					40 mg錠		
加速試験	40°C	75%RH	遮光	PTP+紙箱	5 mg錠	6 ヶ月	規格内
					10 mg錠		
					20 mg錠		
					40 mg錠		
苛酷試験 (曝光)	25°C	60%RH	D65 ランプ	シャーレ +ポリ塩化ビニリ デンフィルム	5 mg錠	120 万 lux・hr*	規格内
					10 mg錠		
					20 mg錠		
					40 mg錠		

試験項目：性状、確認試験、類縁物質、製剤均一性、溶出性及び含量

*：総近紫外放射エネルギーとして、200 W・hr/m²以上

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

9. 溶出性

日局一般試験法「溶出試験法パドル法」により試験を行うとき、これに適合する。

試験液：水

回転数：50 rpm

分析法：液体クロマトグラフィー

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈オキシコンチン TR 錠 5mg〉

20 錠 [10 錠 (PTP) × 2]

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

〈オキシコンチン TR 錠 10mg〉

20 錠 [10 錠 (PTP) × 2]

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

〈オキシコンチン TR 錠 20mg〉

20 錠 [10 錠 (PTP) × 2]

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

〈オキシコンチン TR 錠 40mg〉

20 錠 [10 錠 (PTP) × 2]

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP シート 表面：ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン

裏面：アルミニウム

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

本剤は、薬剤改変による乱用を防止することを目的に、錠剤の強度を高くすることで粉末まで砕くことが困難な硬い製剤に設計されている。その破砕抵抗性は、乱用目的にハンマー等の鈍器で破砕を試みる衝撃以上を想定した圧力を錠剤に加えた際に、破砕が可能であるかどうかにより確認した。その結果、粉末又は砕きやすい塊を生じなかった。

また、添加物であるポリエチレンオキドは酸化エチレンの非イオン性ホモポリマーで、溶解するとゲル状になる特徴を有している。

V. 治療に関する項目

[オキシコンチン錠：日本での販売終了]

1. 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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能・効果に関連する注意

〈慢性疼痛〉

原因となる器質的病変、心理的・社会的要因、依存リスクを含めた包括的な診断を行い、学会のガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与の適否を慎重に判断すること。

(解説)

・慢性疼痛に用いる場合

慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬による治療の目的は、有害事象により患者の生活の質(QOL)の悪化を来すことなく痛みを緩和し、痛みのために低下していたQOLを改善することにある^[2]。慢性疼痛の患者では、器質的病変以外に心理的要因や社会的要因が疼痛に影響していることがあり、本剤を含むオピオイド鎮痛薬による疼痛治療を開始する際は、これらの要因についても確認し、痛みを増悪、遷延させる一因となっていないかどうか評価する必要がある。

また、アルコールやニコチンを含む物質使用障害の既往歴等から、オピオイド治療による依存リスクを評価するなど、包括的な診断を行った上で、本剤による治療開始の適否を判断すること。また、本剤を含むオピオイド鎮痛薬を慢性疼痛の治療に用いる場合は、最新のガイドラインを参照すること。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈癌性疼痛〉

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〉

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

1) 中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛

① 1日2回投与について

ア. 血漿中オキシコドン濃度：がん疼痛患者に対し、オキシコンチン錠 5mg 1錠を初回投与したときの最高血漿中濃度 (C_{max}) は、投与 12 時間後の平均血漿中濃度の 2 倍以内であり、変動は少なかった。更に、疼痛強度 (CAT^注) 評点の平均値は投与開始前と比較して投与開始 1 時間後に有意に低下し、疼痛強度 (CAT) 評点の平均値は投与 12 時間後においても、1 時間後と同じレベルを維持していた。このことよりオキシコンチン錠の鎮痛効果が 12 時間後まで持続することが示された [3]。

注：CAT；段階評価

イ. オキシコンチン錠をがん疼痛患者に 1 日 2 回投与し、疼痛コントロールを達成した症例の定常状態において、投与 12 時間後においてもなお、31 例中 29 例 (93.5%) の疼痛強度は「少し痛い」か「痛くない」状態が維持されていたことから、定常状態においてオキシコンチン錠の鎮痛効果が 12 時間持続することが確認された [4]。

ウ. オキシコンチン錠の国内における臨床評価は、1 回 2 回 12 時間ごとの反復投与する方法によって行った。その結果、がん疼痛に対し、MS コンチン錠と同程度の改善効果が認められた [5] [6]。また、症例ごとに投与量を補正しつつ「疼痛コントロール達成」状況を検討する試験において、副作用対策を積極的に実施するよう義務付けた場合、90.0% (18 例/20 例) 又は 91.4% (32 例/35 例) と良好な「疼痛コントロール達成率」が得られた [3] [4]。

エ. MS コンチン錠を 1 日 3 回投与されていたがん疼痛患者に対し、MS コンチン錠 1 日投与量の 3 分の 2 量を 2 分割した量を目安として、オキシコンチン錠の初回量を設定し 1 日 2 回反復投与したとき、12 例中 11 例 (91.7%) において疼痛コントロールが達成された [4]。

以上のことから、オキシコンチン錠を 1 日 2 回投与とした。

② 1日投与量 10~80 mg について

オキシコドンはモルヒネ同様その薬効に天井効果のないことで知られており、投与量は患者個々に調整されるべき薬剤の一つである。したがって薬効からみた場合、投与量の上限はないとされている。

一方、国内において実施した臨床試験における投与量は、表 V-1 に示すように 13 例が 1 日 80 mg を超えていたのみであり、302 例中 289 例 (95.7%) が 10~80 mg/日となっていた。漸増法で実施された一般臨床試験においては初回投与量を 20 mg/日として投与を開始し、最大 8 週まで投与を継続した。この試験において、1 日投与量が 80 mg を超えた症例は 7 例であったが、これらの症例においても副作用の発現は投与開始第 1 週に集中しており、80 mg を超えて増量したことによる問題はなかった [7]。また、オキシコンチン錠 80 mg/日投与時の副作用発現率は、MS コンチン錠 120 mg/日投与時とほぼ同程度であった [5]。

なお、オピオイド系鎮痛剤非使用例を対象とした臨床試験における「疼痛コントロール達成例」18例中、1日量10mgで「疼痛コントロール達成」した症例は12例（66.7%）であり、1日10mg投与の有効性についても確認されている^[3]。

症例ごとの1日投与量は、表V-1に示すように1日80mg超の13例を除き10～80mg/日であった。また、最終投与量の分布は10mg以上80mg以下が大部分であった。

なお、初回「疼痛コントロール達成」時の平均1日用量は16.7～41.3mgであった（「表V-2 疼痛コントロール達成状況」参照）。

以上のことから、オキシコンチン錠の1日投与量を10～80mgとした。

表V-1 国内臨床試験における投与量

試験名	例数	投与方法	投与期間	投与量
第Ⅱ相非盲検試験 ^[5]	45	固定用量	7日	1日：40mg 28例、80mg 16例、60mg 1例
第Ⅲ相単盲検 交叉比較試験 ^[6]	77	固定用量	6日（第1期、 第2期各3日）	1日：40mg
第Ⅲ相剤形追加試験	31	固定用量	6日（第1期、 第2期各3日）	1日：40mg 17例、80mg 14例
第Ⅲ相非盲検 一般臨床試験 ^[7]	92	用量漸増	1～73日 (32日以上28例)	1日：20～80mg 85例 1日：80mg超7例
臨床薬理非盲検 5mg薬物動態(PK)及び 薬力学(PD)試験 ^[3]	22	用量漸増	7日	1日：10～40mg（中央値10mg）
臨床薬理非盲検 PK/PD試験 ^[4]	35	用量漸増	2～220日 (中央値23日)	1日：20～240mg（中央値40mg） 1日：80mg超6例

表V-2 疼痛コントロール達成状況

試験対象		初回1日 投与量 (mg)	「疼痛コントロ ール達成」率	達成までの日数 (日)	初回至適用量 (1日投与量 mg)
オピオイド系鎮痛剤 非使用例 ^[7]		20	69.1% (47例/68例)	平均：5.0 中央値：4 (3～16)	平均：25.1 中央値：20 (20～60)
オピオイド系鎮痛剤 非使用例 ^[3]		10	90.0% (18例/20例)	平均：4.2 中央値：3 (3～8)	平均：16.7 中央値：10 (10～40)
オピオイド系 鎮痛剤 ^[4]	使用例30例	モルヒネの2/3	90.0% (27例/30例)	平均：3.9 中央値：3 (3～10)	平均：41.3 中央値：20 (20～160) ^注
	非使用例5例	20	(5例/5例)		

注：80mg/日超は2例

- 2) 「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」の効能又は効果追加、用法及び用量追加の一部変更承認時

国内評価試験（V9431、V9432、V9433）の治験実施計画書で規定された用法・用量の概略を表V-3に示した。

表V-3 国内評価試験で規定された用法・用量の概略

試験番号	投与間隔	初回用量	最大投与量	用量調節期	二重盲検期／維持期	長期投与期
V9431	12時間ごとを目安に1日2回経口投与	非オピオイド鎮痛薬からの切替え ：10 mg/日	80 mg/日	用量調節	固定用量	—
V9433		オピオイド鎮痛薬からの切替え ：切替え表から算出した用量	上限なし		用量調節	
V9432		10 mg/日	上限なし	—	—	用量調節

—：投与期の設定なし

国内評価試験（V9431、V9432、V9433）では、すべての試験で初回投与量は10 mg/日以上とし、最大投与量は慢性腰痛症を対象とした優越性試験（V9431）のみ80 mg/日と設定し、その他の試験では設定しなかった。

オピオイド鎮痛薬の臨床使用においては標準投与量がなく^[8]、個々の患者の疼痛コントロールの状態や副作用の発現状況等に応じて治療用量を決定する。国内評価試験（V9431、V9432、V9433）においても、患者の状況に応じて治験責任（分担）医師が用量を調節した。

慢性腰痛症を対象とした優越性試験（V9431）では用量調節期終了時の1日投与量の中央値〔最小，最大〕は20 mg/日〔10，80〕、V9432試験の長期投与期の平均1日投与量の中央値〔最小，最大〕は19.78 mg/日〔8.9，76.0〕であり、慢性腰痛症を対象とした優越性試験（V9431）の患者が継続試験である慢性腰痛症を対象とした長期投与試験（V9432）に移行しているため、両試験の1日投与量に大きな違いは認められなかった。一方、慢性疼痛を対象としたオープンラベル試験（V9433）では、用量調節期終了時の1日投与量の中央値〔最小，最大〕は40 mg/日〔10，120〕、長期投与期の平均1日投与量の中央値〔最小，最大〕は32.41 mg/日〔1.7，140.0〕であり、個々の患者により治療用量が異なることが示唆された。（「表V-4 国内評価試験における1日投与量」参照）

表V-4 国内評価試験における1日投与量

試験番号	中央値〔最小値，最大値〕（mg/日）			
	投与開始時	用量調節期終了時	維持期 ^a	長期投与期 ^a
V9431	10〔10，40〕	20〔10，80〕	—	—
V9433	10〔10，60〕	40〔10，120〕	20.29〔9.8，123.4〕	32.41〔1.7，140〕
V9432	10 ^b	—	—	19.78〔8.9，76.0〕

a：期間内における平均1日投与量（総投与量/総投与日数）

b：初回用量を一律10 mg/日と規定していた。

慢性疼痛を対象とした切替え試験（V9831）では用量調節期終了時の1日投与量の中央値〔最小，最大〕は30 mg/日〔0，120〕であり、オキシコンチン錠を用いた臨床試験における1日投与量と大きな違いはなかった。また、用量調節期終了時の1日投与量にオキシコンチン錠を用いた国内評価試験（V9431、V9432、V9433、V9831）と慢性疼痛を対象とした切替え試験（V9831）との間で大きな違いがなかった。

上記、及び申請資料概要「1.8.1 効能・効果（案）及び設定根拠」の項を踏まえ、慢性疼痛に対するオキシコンチン錠及び本剤の有効性が認められ、それらは治療学的に同等であったと考える。

オキシコンチン錠を用いた国内評価試験（V9431、V9432、V9433）における因果関係を問わない有害事象の発現割合は、93.4%（297例/318例）であり、重篤な有害事象は7.5%に、投与中止に至った有害事象は21.7%に認められた。発現割合が10%以上の事象は、便秘（45.9%）、悪心（44.7%）、傾眠（35.2%）、鼻咽頭炎（26.4%）、嘔吐（17.6%）であり、鼻咽頭炎を除きこれらの事象は投与初期の発現割合が高かった。発現した事象の多くが軽度又は中等度であった。有害事象の発現割合は、性別、年齢、平均1日投与量、疾患による明らかな差は認められなかった。長期投与で発現割合の高かった有害事象は、短期投与で発現した有害事象と類似しており、短期投与と比較して長期投与で発現割合が増加した有害事象は鼻咽頭炎であった。また、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象で、長期投与により特定の有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。

慢性疼痛を対象とした切替え試験（V9831）における因果関係を問わない有害事象の発現割合は、80.2%（65例/81例）であり、重篤な有害事象は0%、治験薬投与中止に至った有害事象は17.3%に認められた。発現割合が10%以上の事象は、便秘（43.2%）、悪心（35.8%）、傾眠（25.9%）、嘔吐（14.8%）であり、発現の傾向はオキシコンチン錠を用いた国内評価試験（V9431、V9432、V9433）でみられた傾向と同様であった。

以上のとおり、臨床試験で設定された用法・用量の範囲では、慢性疼痛に対する有効性が認められ、安全性に大きな問題は認められなかった。

しかし、国内外のガイドライン^{[9][10]}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から、慢性疼痛に対する用量の上限を60 mg/日と設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法・用量に関連する注意

7.1 初回投与

<効能共通>

本剤の投与開始前のオピオイド鎮痛薬による治療の有無を考慮して、1日投与量を決め、2分割して12時間ごとに投与すること。

<癌性疼痛>

7.1.1 オピオイド鎮痛薬を使用していない患者には、疼痛の程度に応じてオキシコドン塩酸塩として10～20 mgを1日投与量とすることが望ましい。

7.1.2 モルヒネ製剤の経口投与を本剤に変更する場合には、モルヒネ製剤1日投与量の2/3量を1日投与量の目安とすることが望ましい。

<慢性疼痛>

7.1.3 オピオイド鎮痛薬を使用していない患者には、オキシコドン塩酸塩として10 mgを初回1日投与量とすることが望ましい。

7.1.4 オピオイド鎮痛薬を使用している患者には、下記換算表を目安に適切な初回1日投与量を設定すること。なお、初回1日投与量として60 mgを超える使用経験はない。

換算表 [慢性疼痛における切替え]

本剤 1日投与量	10 mg	20 mg	40 mg	60 mg
	↑	↑	↑	↑
経口モルヒネ製剤 (mg/日)	<30	30～59	60～89	≥90
経口コデイン製剤 (mg/日)	<200	200～399	400～599	≥600
フェンタニル貼付剤 (定常状態における推定平均吸収速度: μg/hr) [定常状態における推定平均吸収量: mg/日]	12.5 [0.3]	25, 37.5 [0.6]	50, 62.5 [1.2]	≥75 [≥1.8]
ブプレノルフィン貼付剤 [7日貼付用量 (mg)]	5	10, 20	—	—
経口トラマドール製剤 (mg/日)	<150	≥150	—	—
トラマドール/アセトアミノフェン配合錠* (錠/日)	<4	≥4	—	—

※: 1錠中トラマドール塩酸塩 37.5 mg 及びアセトアミノフェン 325 mg を含有

<効能共通>

7.1.5 経皮フェンタニル貼付剤から本剤へ変更する場合には、経皮フェンタニル貼付剤剥離後にフェンタニルの血中濃度が50%に減少するまで17時間以上かかることから、剥離直後の本剤の使用は避け、本剤の使用を開始するまでに、フェンタニルの血中濃度が適切な濃度に低下するまでの時間をあけるとともに、本剤の低用量から投与することを考慮すること。

(解説)

本剤を含むオピオイド鎮痛薬の至適用量は、患者ごとに異なるとされており、個々の患者の疼痛コントロールの状態や副作用の発現状況等に応じて治療用量を決定すること。

7.1 初回投与

〈効能共通〉

本剤の投与開始にあたっては、開始前の鎮痛薬の種類、投与経路、1日投与量、製剤の種類、鎮痛効果と有害事象間のバランス等を考慮して、患者ごとに算出した本剤1日投与量を2分割して1日2回、12時間ごとに投与すること。

オピオイドスイッチング等により、他のオピオイド鎮痛薬から本剤に切り替える場合では、先行薬剤と本剤との投与間隔及び投与量によっては、鎮痛効果が減少したり、副作用の程度が増強する可能性がある。そのために、本剤の初回投与量及び切り替えの時期については、先行する薬剤との用量換算及び投与時期に関する情報を参考に本剤の投与を開始し、投与開始直後は患者の状態をよく観察し、必要に応じて投与量を調節する必要がある。

〈癌性疼痛〉

7.1.1 オピオイド鎮痛薬を使用していない患者に本剤の投与を開始する場合

がん性疼痛の患者を対象とした国内臨床試験（オキシコンチン錠で実施）の結果を踏まえ、安全性に配慮して初回1日投与量は10 mg～20 mgとし、2分割した5 mg～10 mgを1回投与量とすることが望ましい。

7.1.2 モルヒネ製剤から本剤に切り替える場合

がん性疼痛の患者を対象とした国内臨床試験（オキシコンチン錠で実施）の結果^[6]及び海外文献情報を踏まえ、投与されていた経口モルヒネ製剤の1日投与量を換算比率3:2で本剤の1日投与量に換算し、これを2分割した量を本剤の初回1回投与量の目安としている。

〈慢性疼痛〉

7.1.3 オピオイド鎮痛薬を使用していない患者に本剤の投与を開始する場合

慢性疼痛にオピオイド鎮痛薬を用いる場合は、少量から開始すること^[11]。本剤においては、安全性に配慮して初回1日投与量は10 mg/日とすることが望ましい。慢性疼痛の患者を対象とした国内臨床試験（オキシコンチン錠で実施）においても、初回1日投与量は10 mg/日で実施した^{[12][13]}。

7.1.4 他のオピオイド製剤から本剤に切り替える場合

「換算表〔慢性疼痛における切替え〕」を目安に本剤の1日投与量を設定することが望ましい。慢性疼痛の患者を対象とした国内臨床試験（オキシコンチン錠で実施）においても、「換算表」を目安として実施した。

なお、慢性疼痛の患者を対象とした国内臨床試験において、60 mg/日を超える用量で切り替えた症例はない^{[12][13]}。

〈効能共通〉

7.1.5 経皮フェンタニル貼付剤からの切替えの場合

国内における経皮フェンタニル貼付剤の電子添文には、経皮フェンタニル貼付剤から他のオピオイド鎮痛薬へ切り替える場合には、経皮フェンタニル貼付剤剥離後の血中フェンタニル濃度が50%に減少するのに17時間以上かかることを考慮して、他のオピオイド鎮痛薬の投与は低用量から開始し、患者の状態を観察しながら適切な鎮痛効果が得られるまで漸増するよう記載されている。

[参 考]

フェンタニル貼付剤から本剤への切替えでは、本剤を低用量から開始するが、切替え後の開始量の目安として表V-5の換算例が紹介されている [14]。

表V-5 フェンタニル貼付剤からの換算の例 [14]

フェンタニル貼付剤				オキシコドン製剤
デュロテップ MT パッチ	フェンタニル 3 日用テープ	フェントス テープ	ワンデュロ パッチ	経口
4.2 mg (0.6 mg/日)	4.2 mg (0.6 mg/日)	2 mg	1.7 mg	40 mg/日

7. 用法・用量に関連する注意

7.2 疼痛増強時

〈癌性疼痛〉

7.2.1 本剤服用中に疼痛が増強した場合や鎮痛効果が得られている患者で突発性の疼痛が発現した場合は、直ちにオキシコドン塩酸塩等の即放性製剤の追加投与（レスキュー薬の投与）を行い鎮痛を図ること。

〈慢性疼痛〉

7.2.2 突発性の疼痛に対してオピオイド鎮痛薬の追加投与（レスキュー薬の投与）は行わないこと。

(解 説)

7.2 疼痛増強時

〈癌性疼痛〉

突発性の疼痛が発現した場合には、オピオイド鎮痛薬の即放性製剤の追加投与（以下、「レスキュー薬の投与」）を行う。なお、血漿中のオピオイド鎮痛薬の薬物濃度を急激に上昇させた場合、呼吸抑制等の副作用が発現する可能性があることから、レスキュー薬の投与を行う場合には、1時間ごとに効果を確認しながら投与すること [15]。

〈慢性疼痛〉

慢性疼痛では、突発性の疼痛に対するオピオイド鎮痛薬の即放性製剤のレスキュー薬の投与は推奨されておらず、オピオイド鎮痛薬の徐放性製剤の使用も適切ではないとされている。突発性の疼痛に対しては、オピオイド鎮痛薬以外の薬剤のほか、非薬物療法などの併用を考慮すること [16]。

7. 用法・用量に関連する注意

7.3 増量

〈効能共通〉

7.3.1 本剤投与開始後は患者の状態を観察し、適切な鎮痛効果が得られ副作用が最小となるよう用量調整を行うこと。5 mg から 10 mg への増量の場合を除き増量の目安は、使用量の 25～50%増とする。〔8.6 参照〕

〈慢性疼痛〉

7.3.2 本剤の 1 日投与量として 60 mg 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こと。〔8.6 参照〕

7.4 減量

〈効能共通〉

連用中における急激な減量は、退薬症候があらわれることがあるので行わないこと。副作用等により減量する場合は、患者の状態を観察しながら慎重に行うこと。〔7.6、11.1.2 参照〕

(解説)

7.3、7.4 増量及び減量

がん性疼痛、慢性疼痛に用いる場合ともに、本剤の増量や減量が必要となったときには、急激な投与量変更は行わないよう注意すること。また、慢性疼痛では速やかに痛みを消失させるのではなく、Activities of Daily Living (ADL^注)、QOL の改善のために増量が必要となったときに、副作用の発現に注意しながら時間をかけて漸増すること。その際、投与量は可能な限り最少量に止めるとともに、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で 90 mg/日 (本剤では 60 mg/日に相当) が推奨されていることを踏まえ^[11]、本剤の通常用量の上限の 60 mg/日を超えて増量する場合には、その必要性について特に慎重に検討した上で、投与の可否を判断する必要がある。

本剤を減量する際は、退薬症候があらわれることがあるため時間をかけて減量し (1 週間で投与量の 20～50%の減量を目安とする^[11])、急激な減量を行わないよう注意すること。また、患者の状態を観察しながら慎重に行う必要がある。

注：ADL；日常生活動作

7. 用法・用量に関連する注意

7.5 投与の継続

〈慢性疼痛〉

本剤投与開始後 4 週間を経過してもなお期待する効果が得られない場合は、他の適切な治療への変更を検討すること。また、定期的に症状及び効果を確認した上で、投与の継続の必要性について検討し、漫然と投与を継続しないこと。

(解説)

7.5 投与の継続

慢性疼痛に用いる場合は、個々の患者におけるオピオイド治療の必要性、効果と副作用の判定を定期的に行う必要がある^[17]。本剤の投与期間中は絶えず投与継続の必要性について検

討し、漫然と継続しないことが重要である。

7. 用法・用量に関連する注意

7.6 投与の中止

〈効能共通〉

本剤の投与を必要としなくなった場合には、退薬症候の発現を防ぐために徐々に減量すること。 [7.4、11.1.2 参照]

(解 説)

7.6 投与の中止

〈効能共通〉

長期間にわたり本剤を含むオピオイド鎮痛薬に曝露されることにより、身体依存性が形成される可能性がある。身体依存性は身体の薬物に対する生理的な適応状態であるといわれており、本剤連用中に急激に減量したり、本剤の使用を突然に中止した場合に、退薬症候として発現するおそれがあることから、徐々に減量する必要がある [18] [19]。

7. 用法・用量に関連する注意

7.7 食事の影響

〈効能共通〉

食事の影響により本剤の C_{max} 及び AUC が上昇することから、食後に投与する場合には、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。また、食後又は空腹時のいずれか一定の条件下で投与すること。 [16.2.2 参照]

(解 説)

7.7 食事の影響について

〈効能共通〉

本剤を食後に投与した場合、空腹時に投与した場合よりも血中濃度が高くなるため、本剤を食後に投与する際は、副作用の発現に注意すること。また、食事の影響による副作用の発現を防ぐために、本剤の投与と食事のタイミング（食後投与、空腹時投与）は一定になるようにすること。（「VII. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照）

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

- 1) 中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛
該当資料なし
- 2) 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

表V-6 臨床データパッケージ

試験名 (試験番号)		対象	実施国	有効性	安全性	薬物動態	試験デザイン
第Ⅲ相試験	国内第Ⅲ相非がん性慢性疼痛患者対象オキシコドン塩酸塩併用オープンラベル試験 (V9239)	日本人 慢性疼痛患者 12 例	日本	○	○	—	非盲検、非対照
	慢性腰痛症を対象とした優越性試験 (V9431)	日本人 慢性腰痛症患者 189 例	日本	◎	◎	—	プラセボ対照、二重盲検、ランダム化治療中止、並行群間
	慢性腰痛症を対象とした長期投与試験 (V9432)	日本人 慢性腰痛症患者 75 例	日本	◎	◎	—	非盲検、非対照、V9431 試験からの継続
	慢性疼痛を対象としたオープンラベル試験 (V9433)	日本人 慢性疼痛患者 130 例	日本	◎	◎	—	非盲検、非対照
	慢性疼痛を対象とした切替え試験 (V9831)	日本人 慢性疼痛患者 81 例	日本	◎	◎	◎	非盲検、非対照
	慢性腰痛症を対象とした優越性試験 (OXCO.CLIN0005)	外国人 慢性腰痛症患者 267 例	英国	○	○	—	プラセボ対照、二重盲検、並行群間
第Ⅳ相試験	慢性腰痛症を対象とした優越性試験 (OC96-1002)	外国人 慢性腰痛症患者 110 例	米国	○	○	—	プラセボ対照、二重盲検、並行群間
	変形性関節症を対象とした優越性試験 (OC95-0103)	外国人 変形性関節症患者 167 例	米国	○	○	—	アセトアミノフェン配合オキシコドン速放錠及びプラセボ対照、二重盲検、並行群間
	変形性関節症を対象とした優越性試験 (OC96-1003)	外国人 変形性関節症患者 109 例	米国	○	○	—	プラセボ対照、二重盲検、並行群間
	糖尿病性神経障害性疼痛を対象とした優越性試験 (OC97-0702)	外国人 糖尿病性神経障害性疼痛患者 160 例	米国	○	○	—	プラセボ対照、二重盲検、並行群間
	帯状疱疹後神経痛を対象としたクロスオーバー優越性試験 (014-001)	外国人 帯状疱疹後神経痛患者 50 例	カナダ	○	○	○	プラセボ対照、二重盲検、2期クロスオーバー

◎：評価資料、○：参考資料、—：非検討若しくは評価の対象とせず

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛

本成績はオキシコンチン錠によって実施されたものである。

ア. MS コンチン錠とオキシコンチン錠との単盲検交叉比較試験 [6]

目的	オキシコンチン錠 20mg の癌疼痛に対する有効性、安全性及び有用性について、MS コンチン錠 30mg を対照薬として、単盲検交叉比較試験法により比較検討する。
試験デザイン	多施設共同、単盲検交叉比較試験（対照薬：MS コンチン錠）
対象	疼痛を伴う各種癌患者 77 例
主な選択基準	1) 20 歳以上の患者 2) 疼痛強度：MS コンチン錠の 1 日 60 mg（分 2）で 2 日間以上痛みがコントロール（原則として「痛まない」か「少し痛い」）されている患者。
主な除外基準	1) 重篤な呼吸抑制のある患者、重篤な気管支喘息の患者、重篤な肝障害のある患者、慢性肺疾患に続発する心不全の患者、痙攣状態（てんかん重積症、破傷風、ストリキニーネ中毒）にある患者。 2) MS コンチン錠以外のオピオイド鎮痛剤使用中の患者。
試験方法	患者をオキシコンチン錠と MS コンチン錠の投与順序が異なる A 群又は B 群の 2 群に割り付け、ダブルダミー法によって A 群には最初の 3 日間はオキシコンチン錠 20mg を 1 日 2 回投与し、続く 3 日間は MS コンチン錠 30mg を 1 日 2 回投与した。B 群ではオキシコンチン錠と MS コンチン錠の投与順序を A 群と逆にした。
評価項目	有効性 主要評価項目：疼痛強度（CAT） 副次評価項目：1 日の有痛時間の合計、1 日の睡眠時間の合計、疼痛強度（VAS ^注 ） 安全性 副作用 等 注：VAS；視覚的評価尺度 疼痛レベルを「なし（0 cm）」から「想像しうる最大痛（10 cm）」までの 10 cm VAS で評価した。

結果

<有効性>

主要評価項目

疼痛強度 (CAT)

有効性評価対象例 (PPS^注) におけるオキシコンチン錠投与並びに MS コンチン錠投与後の疼痛強度 (CAT) 評点の平均と標準偏差を**表V-7**に示す。両薬剤の平均値の差について95%信頼区間法 (非劣性マージン0.5) にて検討したところ、オキシコンチン錠による鎮痛効果は MS コンチン錠に劣らないことが検証された (クロスオーバー分散分析)。

表V-7 治療開始時、各薬剤投与後における疼痛強度 (CAT) 評点の平均と標準偏差

	試験開始時	オキシコンチン錠投与後	MS コンチン錠投与後
平均	0.714	0.952	0.833
標準偏差	0.457	0.582	0.581
症例数	42	42	42

疼痛強度 (CAT) 評点：0=痛まない、1=少し痛い、2=かなり痛い、3=非常に痛い

注：PPS；治験実施計画書の規定に適合した解析対象集団 (Per Protocol Set)

副次評価項目

1日の有痛時間、1日の睡眠時間及び疼痛強度 (VAS)

有効性評価対象例 (PPS) におけるオキシコンチン錠投与並びに MS コンチン錠投与後の1日の有痛時間、1日の睡眠時間、疼痛強度 (VAS) は、試験開始時と類似していた。

表V-8 1日の有痛時間、1日の睡眠時間及び疼痛強度 (VAS)

評価項目	評価時期	症例数 ^注	平均	標準誤差	最小値	中央値	最大値
1日の有痛時間 (hr)	試験開始時	41	4.1	1.1	0	1.5	24
	オキシコンチン錠投与後	42	5.0	1.1	0	2.5	24
	MS コンチン錠投与後	41	4.2	1.1	0	2	24
1日の睡眠時間 (hr)	試験開始時	42	8.0	0.3	5	8	12
	オキシコンチン錠投与後	42	8.1	0.4	4	8	16
	MS コンチン錠投与後	40	8.1	0.4	3	8	14
疼痛強度 (VAS) (cm)	試験開始時	42	2.2	0.4	0	2	8.3
	オキシコンチン錠投与後	42	2.7	0.4	0	2	9
	MS コンチン錠投与後	42	2.6	0.4	0	2	9.8

注：判定不能例を欠損例として除いて算出

<安全性>

副作用は、オキシコンチン錠群では、77例中59例 (77%) に108件認められ、主な副作用は、眠気48例 (62%)、便秘32例 (42%)、嘔気18例 (23%)、嘔吐7例 (9%) 等であった。MS コンチン錠群では、77例中56例 (73%) に105件認められ、主な副作用は、眠気49例 (64%)、便秘31例 (40%)、嘔気18例 (23%)、嘔吐5例 (7%) 等であった。

また、死亡・重篤な副作用は認められなかった。

イ. オピオイド鎮痛剤非使用患者に対する非盲検非対照試験（一般臨床試験） [7]

目的	癌疼痛に対するオキシコンチン錠 10mg、20mg 及び 40mg の有効性及び安全性を確認する。																																																																				
試験デザイン	多施設共同、非盲検非対照試験																																																																				
対象	疼痛を伴う各種癌患者 92 例																																																																				
主な選択基準	1) 20 歳以上の患者 2) 試験開始前 2 週間以内に WHO 方式がん疼痛治療法の第 2 段階以上の鎮痛薬を使用していない患者																																																																				
主な除外基準	重篤な呼吸抑制のある患者、重篤な気管支喘息の患者、重篤な肝障害のある患者、慢性肺疾患に続発する心不全の患者、痙攣状態にある患者																																																																				
試験方法	オキシコンチン錠の初回投与量は 1 回 10 mg、1 日 2 回を基準とし、24 時間ごとに漸増して、疼痛コントロールを 8 週間行った。																																																																				
評価項目	有効性 主要評価項目：全般改善度 副次評価項目：1 日の有痛時間、1 日の睡眠時間、疼痛強度 (CAT) 評点、疼痛強度 (VAS) 安全性 副作用 等																																																																				
結果	<p><有効性> 主要評価項目 全般改善度 有効性評価対象例 (PPS) におけるオキシコンチン錠投与 1 週間後の全般改善度の改善率は、90.2% (37 例/41 例) であった。</p> <p>表 V-9 全般改善度 (投与 1 週間後)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="7">カテゴリー別症例数 (%)</th> </tr> <tr> <th>症例数</th> <th>著明改善</th> <th>改善</th> <th>軽度改善</th> <th>不変</th> <th>悪化</th> <th>改善率%^注</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>41</td> <td>16 (39.0)</td> <td>21 (51.2)</td> <td>3 (7.3)</td> <td>1 (2.4)</td> <td>0 (0.0)</td> <td>90.2%</td> </tr> </tbody> </table> <p>注：改善率；「著明改善」と「改善」の合計症例数の解析対象集団に占める割合（「判定不能」例を除く）</p> <p>副次評価項目 1 日の有痛時間、1 日の睡眠時間、疼痛強度 (CAT) 評点、疼痛強度 (VAS) 有効性評価対象例 (FAS[*]) の疼痛コントロール達成時には、投与開始時に比較して、1 日の有痛時間、1 日の睡眠時間、疼痛強度 (CAT) 評点、疼痛強度 (VAS) の評価項目において有意な疼痛改善効果を示した。 ※：FAS；最大の解析対象集団 (Full Analysis Set)</p> <p>表 V-10 投与終了時の 1 日の有痛時間、1 日の睡眠時間、疼痛強 (CAT) 評点、疼痛強度 (VAS) の比較</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>評価項目</th> <th>時期</th> <th>n^{注1}</th> <th>平均</th> <th>標準誤差</th> <th>p 値*</th> <th>差の平均 [95%信頼区間]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">1 日の有痛時間：時間</td> <td>開始時</td> <td rowspan="2">36</td> <td>10.0</td> <td>1.3</td> <td rowspan="2">0.0001</td> <td rowspan="2">-6.9 [-9.2, -4.6]</td> </tr> <tr> <td>到達時</td> <td>3.2</td> <td>0.6</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">1 日の睡眠時間：時間</td> <td>開始時</td> <td rowspan="2">36</td> <td>6.1</td> <td>0.3</td> <td rowspan="2">0.0003</td> <td rowspan="2">1.1 [0.5, 1.7]</td> </tr> <tr> <td>到達時</td> <td>7.2</td> <td>0.3</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">疼痛強度 (CAT) 評点^{注2}</td> <td>開始時</td> <td rowspan="2">47</td> <td>2.0</td> <td>0.1</td> <td rowspan="2">0.0001</td> <td rowspan="2">-1.3 [-1.5, -1.1]</td> </tr> <tr> <td>到達時</td> <td>0.7</td> <td>0.1</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">疼痛強度 (VAS) : cm</td> <td>開始時</td> <td rowspan="2">36</td> <td>6.43</td> <td>0.4</td> <td rowspan="2">0.0001</td> <td rowspan="2">-3.67 [-4.41, -2.93]</td> </tr> <tr> <td>到達時</td> <td>2.76</td> <td>0.3</td> </tr> </tbody> </table> <p>注 1：判定不能例を欠損例として除いて算出 注 2：疼痛強度 (CAT) 評点：0=痛まない、1=少し痛い、2=かなり痛い、3=非常に痛い *：paired-t 検定</p>	カテゴリー別症例数 (%)							症例数	著明改善	改善	軽度改善	不変	悪化	改善率% ^注	41	16 (39.0)	21 (51.2)	3 (7.3)	1 (2.4)	0 (0.0)	90.2%	評価項目	時期	n ^{注1}	平均	標準誤差	p 値*	差の平均 [95%信頼区間]	1 日の有痛時間：時間	開始時	36	10.0	1.3	0.0001	-6.9 [-9.2, -4.6]	到達時	3.2	0.6	1 日の睡眠時間：時間	開始時	36	6.1	0.3	0.0003	1.1 [0.5, 1.7]	到達時	7.2	0.3	疼痛強度 (CAT) 評点 ^{注2}	開始時	47	2.0	0.1	0.0001	-1.3 [-1.5, -1.1]	到達時	0.7	0.1	疼痛強度 (VAS) : cm	開始時	36	6.43	0.4	0.0001	-3.67 [-4.41, -2.93]	到達時	2.76	0.3
カテゴリー別症例数 (%)																																																																					
症例数	著明改善	改善	軽度改善	不変	悪化	改善率% ^注																																																															
41	16 (39.0)	21 (51.2)	3 (7.3)	1 (2.4)	0 (0.0)	90.2%																																																															
評価項目	時期	n ^{注1}	平均	標準誤差	p 値*	差の平均 [95%信頼区間]																																																															
1 日の有痛時間：時間	開始時	36	10.0	1.3	0.0001	-6.9 [-9.2, -4.6]																																																															
	到達時		3.2	0.6																																																																	
1 日の睡眠時間：時間	開始時	36	6.1	0.3	0.0003	1.1 [0.5, 1.7]																																																															
	到達時		7.2	0.3																																																																	
疼痛強度 (CAT) 評点 ^{注2}	開始時	47	2.0	0.1	0.0001	-1.3 [-1.5, -1.1]																																																															
	到達時		0.7	0.1																																																																	
疼痛強度 (VAS) : cm	開始時	36	6.43	0.4	0.0001	-3.67 [-4.41, -2.93]																																																															
	到達時		2.76	0.3																																																																	

結果	<p><安全性></p> <p>副作用は、92 例中 74 例 (80%) に 225 件認められ、主な副作用は、嘔気 52 例 (57%)、便秘 38 例 (41%)、眠気 38 例 (41%)、嘔吐 30 例 (33%) 等であった。</p> <p>死亡は 13 例に認められたが、いずれも治験薬との関連性は否定された。重篤な副作用は 1 例 (イレウス) 認められた。</p>
----	---

② 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

ア. 慢性疼痛を対象とした切替え試験 (V9831) [20]

目的	疼痛コントロールの維持率（鎮痛効果不十分と判定されなかった被験者の割合）を指標として、オキシコンチン錠からオキシコンチン TR 錠に切り替えた慢性疼痛患者における鎮痛効果を評価する。
試験デザイン	多施設共同、非ランダム化オープンラベル試験
対象	中等度から高度の慢性疼痛患者 81 例（登録例数）
主な選択基準	<p>1) 同意取得時に満 20 歳以上 80 歳未満の患者</p> <p>2) 12 週間以上痛みが継続し、各種慢性疼痛（器質的要因を含む慢性腰痛、変形性関節症、糖尿病性神経障害性疼痛、帯状疱疹後神経痛等）と診断された以下のいずれかに該当する患者</p> <ul style="list-style-type: none"> 登録から遡って 14 日以上前から、経口、貼付若しくは坐剤の非オピオイド鎮痛薬（鎮痛目的で使用している鎮痛補助薬を含む）、又は単剤の弱オピオイド鎮痛薬（経口トラマドール製剤、経口コデイン製剤、ブプレノルフィン貼付剤）の定時投与にて治療中にも関わらず、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。ただし、経口コデイン製剤にて治療中の患者は投与量が 800 mg/日以下の患者 登録から遡って 14 日以上前から、単剤の強オピオイド鎮痛薬（経口モルヒネ製剤、又はフェンタニル貼付剤）の定時投与にて治療中の患者（BPI 疼痛重症度は問わない）。ただし、経口モルヒネ製剤にて治療中の患者は投与量が 120 mg/日以下、フェンタニル貼付剤にて治療中の患者は投与量が 1 時間あたりの放出量 100 µg^注以下の患者 <p>注：フェンタニルパッチ剤（3 日用）16.8 mg、フェンタニルパッチ剤（1 日用）6.7 mg、フェンタニルクエン酸塩テープ剤 8 mg に相当する。</p>
主な除外基準	<p>1) 悪性腫瘍の既往又は合併のある患者</p> <p>2) 疼痛を伴う合併症（骨折等の外傷、関節リウマチを除く膠原病、痛風、偽痛風等）を有する患者</p>
試験方法	<p>用量調節期 14～29 日間、切替え治療期 14 日間、漸減期 7 日間、後観察期 7 日間の 4 期（計最大約 8 週間）で構成した。</p> <p>用量調節期では先行鎮痛薬の投与量から算出された初回投与量でオキシコンチン錠の投与を開始し、移行基準を満たすまで、用量調節を行いながら、1 日 2 回 12 時間ごとに経口投与を開始した。移行基準を満たした患者は切替え治療期に移行し、用量調節期終了時と同一用量のオキシコンチン TR 錠に切り替え、1 日 2 回 12 時間ごとに 14 日間投与した。</p> <p>切替え治療期終了後又は中止後、必要に応じてオキシコンチン TR 錠の漸減投与を 7 日間行った。切替え治療期に移行しない患者については、必要に応じてオキシコンチン錠の漸減投与を 7 日間行った。</p> <p>オキシコンチン TR 錠又はオキシコンチン錠の投与終了後あるいは中止後、7 日間の後観察期を設けた。</p> <p>なお、悪心・嘔吐、便秘を防止するために、治験薬投与開始前から制吐剤及び便秘薬の使用を推奨した。</p> <p>＊：オキシコンチン錠又はオキシコンチン TR 錠の投与終了後あるいは中止後に他のオピオイド鎮痛薬にて治療を行わない場合に実施した。</p>

BPI：簡易疼痛調査一覧

評価項目	<p>有効性：主要評価項目；切替え治療期における疼痛コントロールの維持率（鎮痛効果不十分と判定されなかった被験者の割合） 副次評価項目；BPI 疼痛重症度、BPI 機能障害の程度、SF-36 等</p> <p>安全性：副作用、退薬症候評価（SOWS、COWS）、依存性評価（D-2-A、D-2-B）等</p>																																																																																				
結果	<p>有効性</p> <p><主要評価項目></p> <p>切替え治療期における疼痛コントロールの維持率 登録例 81 例のうち用量調節期中止例 20 例を除く 61 例を有効性評価対象例とし、有効性評価対象例における切替え治療期の疼痛コントロール維持率 [95%信頼区間] は 80.3% [68.2, 89.4] (49 例/61 例) であった。 (95%信頼区間は Clopper-Pearson 法により算出)</p> <p><副次評価項目></p> <p>(1) BPI 疼痛重症度</p> <p>有効性評価対象例 61 例における BPI 疼痛重症度の切替え治療期の最終評価時点の変化量を表 V-11 に示した。</p> <p>BPI 疼痛重症度（4 項目）の投与開始前からの変化量（平均値）は、用量調節期終了時で 0 を下回っており、用量調節期終了時の BPI 疼痛重症度（4 項目）は投与開始前と比較して改善した。また、切替え治療期を通して BPI 疼痛重症度（4 項目）の用量調節期終了時からの変化量（平均値）は小さかった。</p> <p>表 V-11 BPI 疼痛重症度の切替え治療期の最終評価時点の変化量</p> <table border="1" data-bbox="379 896 1430 1122"> <thead> <tr> <th>BPI 疼痛重症度</th> <th>投与開始前 (Visit 1) (61 例)</th> <th>用量調節期終了時 (Visit 5) (61 例)</th> <th>切替え治療期の最終評価時 (61 例)</th> <th>投与開始前からの変化量</th> <th>用量調節期終了時からの変化量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>平均の痛み</td> <td>5.2 (1.4)</td> <td>2.7 (1.0)</td> <td>3.0 (1.2)</td> <td>-2.3 (1.5)</td> <td>0.3 (0.8)</td> </tr> <tr> <td>最大の痛み</td> <td>6.8 (1.3)</td> <td>4.4 (1.7)</td> <td>4.8 (2.1)</td> <td>-2.0 (2.2)</td> <td>0.4 (1.1)</td> </tr> <tr> <td>最小の痛み</td> <td>3.2 (1.8)</td> <td>1.7 (1.2)</td> <td>1.7 (1.2)</td> <td>-1.4 (1.7)</td> <td>0.0 (0.6)</td> </tr> <tr> <td>現在の痛み</td> <td>4.9 (1.8)</td> <td>2.8 (1.5)</td> <td>2.8 (1.5)</td> <td>-2.1 (2.2)</td> <td>0.0 (0.9)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">平均値（標準偏差）</p> <p>(2) BPI 機能障害の程度</p> <p>有効性評価対象例 61 例における BPI 機能障害の程度の切替え治療期の最終評価時点の変化量を表 V-12 に示した。</p> <p>BPI 機能障害の程度（7 項目及び 7 項目の平均）の投与開始前からの変化量（平均値）は、用量調節期終了時で 0 を下回っており、BPI 機能障害の程度（7 項目及び 7 項目の平均）は、投与開始前と比較して改善した。また、切替え治療期を通して BPI 機能障害の程度（7 項目及び 7 項目の平均）の用量調節期終了時からの変化量（平均値）は小さかった。</p> <p>表 V-12 BPI 機能障害の程度の切替え治療期の最終評価時点の変化量</p> <table border="1" data-bbox="379 1494 1430 1883"> <thead> <tr> <th>BPI 機能障害の程度</th> <th>投与開始前 (Visit 1) (61 例)</th> <th>用量調節期終了時 (Visit 5) (61 例)</th> <th>切替え治療期の最終評価時 (60 例)</th> <th>投与開始前からの変化量</th> <th>用量調節期終了時からの変化量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>日常生活の全般的改善度</td> <td>5.2 (2.4)</td> <td>2.9 (2.2)</td> <td>3.1 (2.3)</td> <td>-2.2 (2.8)</td> <td>0.2 (1.7)</td> </tr> <tr> <td>気分・情緒</td> <td>4.4 (2.4)</td> <td>2.4 (2.1)</td> <td>2.6 (2.2)</td> <td>-1.8 (2.5)</td> <td>0.1 (2.1)</td> </tr> <tr> <td>歩行能力</td> <td>4.4 (3.3)</td> <td>2.3 (2.2)</td> <td>2.6 (2.3)</td> <td>-1.8 (2.7)</td> <td>0.2 (1.6)</td> </tr> <tr> <td>通常の仕事</td> <td>5.0 (2.8)</td> <td>2.7 (2.3)</td> <td>2.7 (2.2)</td> <td>-2.3 (2.6)</td> <td>0.0 (1.6)</td> </tr> <tr> <td>対人関係</td> <td>2.9 (2.9)</td> <td>1.7 (1.8)</td> <td>2.0 (2.2)</td> <td>-0.9 (2.5)</td> <td>0.3 (1.8)</td> </tr> <tr> <td>睡眠</td> <td>4.0 (2.7)</td> <td>1.9 (2.1)</td> <td>2.0 (2.2)</td> <td>-2.1 (3.1)</td> <td>0.1 (1.8)</td> </tr> <tr> <td>生活を楽しむこと</td> <td>3.9 (2.7)</td> <td>2.2 (2.0)</td> <td>2.3 (2.4)</td> <td>-1.7 (2.5)</td> <td>0.1 (2.1)</td> </tr> <tr> <td>7 項目の平均</td> <td>4.26 (2.22)</td> <td>2.32 (1.86)</td> <td>2.48 (1.97)</td> <td>-1.82 (2.10)</td> <td>0.14 (1.44)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">平均値（標準偏差）</p>	BPI 疼痛重症度	投与開始前 (Visit 1) (61 例)	用量調節期終了時 (Visit 5) (61 例)	切替え治療期の最終評価時 (61 例)	投与開始前からの変化量	用量調節期終了時からの変化量	平均の痛み	5.2 (1.4)	2.7 (1.0)	3.0 (1.2)	-2.3 (1.5)	0.3 (0.8)	最大の痛み	6.8 (1.3)	4.4 (1.7)	4.8 (2.1)	-2.0 (2.2)	0.4 (1.1)	最小の痛み	3.2 (1.8)	1.7 (1.2)	1.7 (1.2)	-1.4 (1.7)	0.0 (0.6)	現在の痛み	4.9 (1.8)	2.8 (1.5)	2.8 (1.5)	-2.1 (2.2)	0.0 (0.9)	BPI 機能障害の程度	投与開始前 (Visit 1) (61 例)	用量調節期終了時 (Visit 5) (61 例)	切替え治療期の最終評価時 (60 例)	投与開始前からの変化量	用量調節期終了時からの変化量	日常生活の全般的改善度	5.2 (2.4)	2.9 (2.2)	3.1 (2.3)	-2.2 (2.8)	0.2 (1.7)	気分・情緒	4.4 (2.4)	2.4 (2.1)	2.6 (2.2)	-1.8 (2.5)	0.1 (2.1)	歩行能力	4.4 (3.3)	2.3 (2.2)	2.6 (2.3)	-1.8 (2.7)	0.2 (1.6)	通常の仕事	5.0 (2.8)	2.7 (2.3)	2.7 (2.2)	-2.3 (2.6)	0.0 (1.6)	対人関係	2.9 (2.9)	1.7 (1.8)	2.0 (2.2)	-0.9 (2.5)	0.3 (1.8)	睡眠	4.0 (2.7)	1.9 (2.1)	2.0 (2.2)	-2.1 (3.1)	0.1 (1.8)	生活を楽しむこと	3.9 (2.7)	2.2 (2.0)	2.3 (2.4)	-1.7 (2.5)	0.1 (2.1)	7 項目の平均	4.26 (2.22)	2.32 (1.86)	2.48 (1.97)	-1.82 (2.10)	0.14 (1.44)
BPI 疼痛重症度	投与開始前 (Visit 1) (61 例)	用量調節期終了時 (Visit 5) (61 例)	切替え治療期の最終評価時 (61 例)	投与開始前からの変化量	用量調節期終了時からの変化量																																																																																
平均の痛み	5.2 (1.4)	2.7 (1.0)	3.0 (1.2)	-2.3 (1.5)	0.3 (0.8)																																																																																
最大の痛み	6.8 (1.3)	4.4 (1.7)	4.8 (2.1)	-2.0 (2.2)	0.4 (1.1)																																																																																
最小の痛み	3.2 (1.8)	1.7 (1.2)	1.7 (1.2)	-1.4 (1.7)	0.0 (0.6)																																																																																
現在の痛み	4.9 (1.8)	2.8 (1.5)	2.8 (1.5)	-2.1 (2.2)	0.0 (0.9)																																																																																
BPI 機能障害の程度	投与開始前 (Visit 1) (61 例)	用量調節期終了時 (Visit 5) (61 例)	切替え治療期の最終評価時 (60 例)	投与開始前からの変化量	用量調節期終了時からの変化量																																																																																
日常生活の全般的改善度	5.2 (2.4)	2.9 (2.2)	3.1 (2.3)	-2.2 (2.8)	0.2 (1.7)																																																																																
気分・情緒	4.4 (2.4)	2.4 (2.1)	2.6 (2.2)	-1.8 (2.5)	0.1 (2.1)																																																																																
歩行能力	4.4 (3.3)	2.3 (2.2)	2.6 (2.3)	-1.8 (2.7)	0.2 (1.6)																																																																																
通常の仕事	5.0 (2.8)	2.7 (2.3)	2.7 (2.2)	-2.3 (2.6)	0.0 (1.6)																																																																																
対人関係	2.9 (2.9)	1.7 (1.8)	2.0 (2.2)	-0.9 (2.5)	0.3 (1.8)																																																																																
睡眠	4.0 (2.7)	1.9 (2.1)	2.0 (2.2)	-2.1 (3.1)	0.1 (1.8)																																																																																
生活を楽しむこと	3.9 (2.7)	2.2 (2.0)	2.3 (2.4)	-1.7 (2.5)	0.1 (2.1)																																																																																
7 項目の平均	4.26 (2.22)	2.32 (1.86)	2.48 (1.97)	-1.82 (2.10)	0.14 (1.44)																																																																																

SF-36：QOL 包括的尺度

SOWS：患者による退薬症候評価

COWS：医師による退薬症候評価

D-2-A：依存性評価（D-2-A）、D-2-B：依存性評価（D-2-B）

(3) SF-36

有効性評価対象例を対象とした SF-36 の切替え治療期の最終評価時点の変化量を表 V-13 に示した。

SF-36 (8 項目) の投与開始前からの変化量 (平均値) は、用量調節期終了時に 0 を上回っており、SF-36 (8 項目) は投与開始前と比較して改善した。

また、用量調節期終了時からの変化量 (平均値) は、切替え治療期終了時に身体機能 -0.17 と社会生活機能 -0.21 であり、0 を下回ったが、その他の項目は 0 を上回っており、用量調節期終了時と比較して改善した。

表 V-13 SF-36 の切替え治療期の最終評価時点の変化量

SF-36	投与開始前 (Visit 1) (61 例)	用量調節期 終了時 (Visit 5) (61 例)	切替え治療期 の最終評価時 (59 例)	投与開始前 からの変化量	用量調節期 終了時から の変化量
身体機能	55.82 (25.51)	63.20 (26.01)	62.46 (25.50)	7.37 (15.46)	-0.17 (11.02)
日常役割機能 (身体)	55.64 (29.53)	62.60 (28.36)	66.95 (28.74)	11.44 (24.51)	3.92 (18.38)
体の痛み	33.92 (14.01)	45.39 (17.33)	48.29 (14.80)	14.61 (15.84)	3.10 (18.79)
全体的健康感	47.38 (20.18)	52.54 (17.35)	53.44 (19.96)	6.10 (13.92)	0.93 (10.44)
活力	47.85 (22.73)	50.51 (19.61)	55.83 (22.74)	7.94 (17.52)	5.72 (15.54)
社会生活機能	64.14 (28.00)	72.95 (24.81)	72.46 (26.44)	8.47 (20.95)	-0.21 (18.93)
日常役割機能 (精神)	62.57 (28.93)	70.49 (28.36)	72.60 (28.95)	10.03 (26.84)	1.13 (21.47)
心の健康	62.95 (18.76)	64.26 (17.32)	68.98 (17.81)	6.53 (14.75)	4.92 (14.25)

平均値 (標準偏差)

結果

安全性

(1) 副作用

副作用は、安全性評価対象例数 81 例中 61 例 (75%) に 141 件認められ、主な副作用は、便秘 35 例 (43%)、悪心 29 例 (36%)、傾眠 20 例 (25%)、嘔吐 12 例 (15%) であった。

また、死亡・重篤な副作用は認められなかった。

(2) 退薬症候評価 (COWS、SOWS)

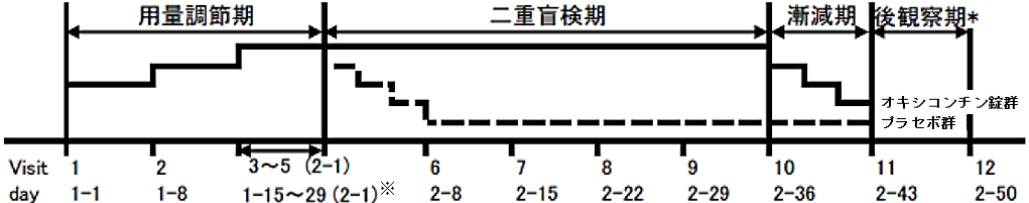
いずれの時点でも COWS 合計スコアのベースライン (Visit 7) からの変化量は小さかった。また、COWS 合計スコアを 5 つのカテゴリー [5 未満 5-12 (mild)、13-24 (moderate)、25-36 (moderately severe)、36 超 (severe withdrawal)] に分類し、被験者ごとにベースラインと各評価時点のカテゴリーの変化を評価した。その結果、いずれの時点でもベースラインから 2 段階以上カテゴリーが悪化した被験者はいなかった。いずれの時点でも SOWS 合計スコアのベースライン (Visit 7) からの変化量は小さかった。離脱症候群が 1 例に発現し、副作用と判定された。当該事象は切替え治療期終了後に移行した漸減期に発現し、転帰は回復であった。

(3) 依存性評価

D-2-A 及び D-2-B により薬物依存が疑われる被験者について、安全性評価委員会による依存性評価を実施したが、すべての被験者で薬物依存はないと判断された。

イ. 慢性腰痛症を対象とした優越性試験 (V9431) [12][21]

(本成績はオキシコンチン錠によって実施されたものである。)

目的	慢性腰痛症に対するオキシコンチン錠群のプラセボ群に対する優越性を検証し、鎮痛効果を評価する。
試験デザイン	多施設共同、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検群間比較試験 (治療中止デザイン)
対象	中等度から高度の疼痛を有する慢性腰痛症患者 189 例 (登録例数)
主な選択基準	<p>1) 同意取得時に満 20 歳以上 80 歳未満の患者</p> <p>2) 12 週間以上腰部の痛みが継続し、その痛みの要因が非悪性疼痛病因であると診断された以下に該当する慢性腰痛症患者 (下肢痛の有無は問わない)</p> <ul style="list-style-type: none"> 登録から遡って 14 日以上前から、経口、貼付又は坐剤の非オピオイド鎮痛薬 (鎮痛目的で使用している鎮痛補助薬を含む)、経口トラマドール製剤、経口コデイン製剤、ブプレノルフィン貼付剤、経口モルヒネ製剤又はフェンタニル貼付剤にて治療中にも関わらず、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。ただし、経口コデイン製剤で治療中の患者は投与量が 800 mg/日以下、経口モルヒネ製剤では投与量が 120 mg/日以下、フェンタニル貼付剤では 1 時間あたりの放出量 100 µg/hr^注以下の患者 <p>注: フェンタニルパッチ剤 (3 日用) 16.8 mg、フェンタニルパッチ剤 (1 日用) 6.7 mg に相当する。</p>
主な除外基準	<p>1) 悪性腫瘍の既往又は合併のある患者</p> <p>2) 疼痛を伴う合併症 (骨折等の外傷、膠原病、痛風、偽痛風等) を有する患者</p>
試験方法	<p>用量調節期 14~28 日間 (許容幅を考慮し 32 日間まで延長可)、二重盲検期 35 日間、漸減期 7 日間、後観察期 7 日間の 4 期 (計 9~11 週間) で実施した。</p> <p>用量調節期では先行鎮痛薬の投与量から算出されたオキシコンチン錠初回投与量で投与を開始し、二重盲検期移行基準を満たすまで、用量調節を行いながらオキシコンチン錠を 1 日 2 回 12 時間ごとに経口投与した。二重盲検期移行基準を満たした後、二重盲検期に移行し、オキシコンチン錠群又はプラセボ群 (割付比 1:1) に割り付け、二重盲検下、用量調節期終了時の用量で 35 日間投与した。二重盲検期終了後又は中止後は、7 日間漸減投与を行った。漸減期終了後 7 日間は後観察期とし、退薬症候や有害事象等を調査した。</p> <p>なお、悪心・嘔吐、便秘を防止するために、治験薬投与開始前から制吐剤及び便秘薬の使用を推奨した。</p>  <p>*: 継続投与試験 (V9432) に移行する患者以外が実施 **: 二重盲検期は朝から開始</p>
評価項目	<p>有効性: 主要評価項目; 二重盲検期に鎮痛効果不十分と判定^注されるまでの期間 副次評価項目; 二重盲検期の鎮痛効果不十分率 等</p> <p>注: 鎮痛効果不十分判定基準 二重盲検中に以下のいずれかの基準に該当した場合は、鎮痛効果不十分と判定した。</p> <ul style="list-style-type: none"> 原疾患による疼痛増悪のため、治験薬の増量、又は鎮痛療法の変更 (ただし、減量又は中止は可)、追加 (レスキュー投与を含む。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。 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% 以上改善しない日が 3 日間継続した。 <p>安全性: 副作用、退薬症候評価 (SOWS、COWS)、依存性調査 (D-2-A、D-2-B) 等</p>

有効性

<主要評価項目>

二重盲検期に鎮痛効果不十分と判定されるまでの期間

登録例 189 例のうち、未投与例（治験薬を服用せず）1 例を除く 188 例から、用量調節期中止例 58 例を除いた 130 例を二重盲検期有効性評価対象例とした。

二重盲検期の有効性評価対象例における鎮痛効果不十分と判定されるまでの期間について、主要解析である層別 Log-rank 検定結果を表 V-14 に、その Kaplan-Meier 曲線を図 V-1 に示す。

オキシコンチン錠群はプラセボ群と比較して、二重盲検期終了時（Visit 10）までに鎮痛効果不十分と判定されるイベント発生までの期間は有意に長かった。

イベントが発生しなかった患者の割合は、オキシコンチン錠群で 78.3%、プラセボ群で 58.2%であった。また、イベントが発生しなかった患者の累積割合は、二重盲検期開始から 2 週間後では、オキシコンチン錠群では 80%以上であったがプラセボ群では 60%程度であり、この割合は二重盲検期終了まで大きく減少しなかった。

表 V-14 二重盲検期の鎮痛効果不十分率

投与群	例数	層別 Log-rank 検定 (対プラセボ) 注1			残存割合 (%) 注2 [95%信頼区間注3]
		カイ二乗値	自由度	p 値	
オキシコンチン錠	62	6.7336	1	0.0095	78.3 [65.5, 86.8]
プラセボ	68	—	—	—	58.2 [45.4, 68.9]

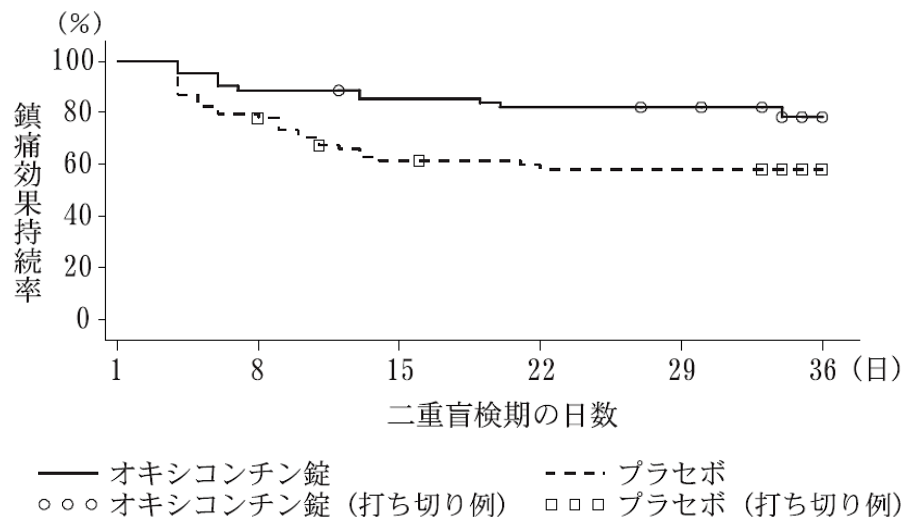
注 1：層別因子を用量調節期終了時の 1 日投与量（5 カテゴリ：10 mg、20 mg、40 mg、60 mg、80 mg）、及び BPI 疼痛重症度（平均の痛み）の用量調節期開始時（Visit 1）から用量調節期終了時（Visit 5）までの変化率（2 カテゴリ：50%未満、50%以上）とした層別 Log-rank 検定

注 2：Kaplan-Meier 法により推定

注 3：残存割合の二重対数変換値に基づく

結果

図 V-1 Kaplan-Meier 法による鎮痛効果不十分と判定されるまでの期間



結果	<p><副次評価項目></p> <p>二重盲検期の鎮痛効果不十分率</p> <p>二重盲検期の有効性評価対象例における鎮痛効果不十分率は、オキシコンチン錠群 21.0%、プラセボ群 41.2%であり、オキシコンチン錠群はプラセボ群と比較して、鎮痛効果不十分率は有意に低かった。</p> <p>表 V-15 二重盲検期の鎮痛効果不十分率</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th rowspan="2">例数</th> <th rowspan="2">鎮痛効果不十分例</th> <th rowspan="2">鎮痛効果不十分率 (%) [95%信頼区間^{注1}]</th> <th colspan="2">プラセボとの比較</th> </tr> <tr> <th>差 (標準誤差) (%) ^{注2} [95%信頼区間]</th> <th>p値^{注3}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>オキシコンチン錠</td> <td>62</td> <td>13</td> <td>21.0 [11.7, 33.2]</td> <td>-19.8 (7.8) [-35.1, -4.4]</td> <td>0.0136</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>68</td> <td>28</td> <td>41.2 [29.4, 53.8]</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> <p>注 1 : Clopper-Pearson 法 注 2 : Koch らによる推定法により算出 注 3 : 層別因子を用量調節期終了時の 1 日投与量 (5 カテゴリ : 10 mg、20 mg、40 mg、60 mg、80 mg)、及び BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の用量調節期開始時 (Visit 1) から用量調節期終了時 (Visit 5) までの変化率 (2 カテゴリ : 50%未満、50%以上) とした Mantel-Haenszel 法</p>	投与群	例数	鎮痛効果不十分例	鎮痛効果不十分率 (%) [95%信頼区間 ^{注1}]	プラセボとの比較		差 (標準誤差) (%) ^{注2} [95%信頼区間]	p値 ^{注3}	オキシコンチン錠	62	13	21.0 [11.7, 33.2]	-19.8 (7.8) [-35.1, -4.4]	0.0136	プラセボ	68	28	41.2 [29.4, 53.8]	—	—
	投与群					例数	鎮痛効果不十分例	鎮痛効果不十分率 (%) [95%信頼区間 ^{注1}]	プラセボとの比較												
差 (標準誤差) (%) ^{注2} [95%信頼区間]		p値 ^{注3}																			
オキシコンチン錠	62	13	21.0 [11.7, 33.2]	-19.8 (7.8) [-35.1, -4.4]	0.0136																
プラセボ	68	28	41.2 [29.4, 53.8]	—	—																
安全性	<p>(1) 副作用</p> <p>二重盲検期に発現した副作用は、オキシコンチン錠群で 62 例中 31 例 (50%) に 50 件、プラセボ群で 68 例中 21 例 (31%) に 38 件認められた。主な副作用は、オキシコンチン錠群では 62 例中に傾眠 8 例 (13%)、倦怠感 4 例 (6%)、便秘、嘔吐、食欲減退各 3 例 (5%) であった。プラセボ群では 68 例中に悪心 3 例 (4%) であった。</p> <p>死亡例は認められなかった。重篤な副作用は用量調節期に白内障が 1 例認められた。</p> <p>(2) 退薬症候評価 (COWS、SOWS)</p> <p>COWS 合計スコアのベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、漸減期終了時ではオキシコンチン錠群で 0.1±1.4、プラセボ群で 0.0±1.2、二重盲検非移行例で 0.1±1.2、後観察期終了時ではオキシコンチン錠群で -0.1±1.3、プラセボ群で -0.8±1.4、二重盲検期非移行例で -0.2±1.6 であり、いずれの時点でも群間で大きな差は認められなかった。また、COWS 合計スコアを 5 つのカテゴリー [5 未満、5-12 (mild)、13-24 (moderate)、25-36 (moderately severe)、36 以上 (severe withdrawal)] に分類し、ベースラインからのカテゴリーの変化を評価した結果、ベースラインから漸減期終了時又は後観察期終了時に 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。</p> <p>SOWS 合計スコアのベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、漸減期終了時ではオキシコンチン錠群で -0.2±3.4、プラセボ群で -0.8±3.8、二重盲検非移行例で -0.5±3.7、後観察期終了時ではオキシコンチン錠群で -2.1±3.6、プラセボ群で -1.6±4.0、二重盲検非移行例で -0.2±7.0 であり、いずれの時点でも変化量は小さく、群間で大きな差は認められなかった。</p> <p>なお、二重盲検期 (漸減期及び後観察期も含む) では、薬剤離脱症候群がオキシコンチン錠群で 2 例 (3%)、プラセボ群で 2 例 (3%) に発現し、これらすべてが副作用と判定された。用量調節期 (漸減期及び後観察期も含む) では、薬剤離脱症候群が 1 例 (0.5%) に発現し、副作用と判定された。</p> <p>(3) 依存性評価 (D-2-A、D-2-B)</p> <p>D-2-A 及び D-2-B により薬物依存が疑われた患者について、効果安全性評価委員会による依存性評価を実施したが、すべての被験者でオキシコンチン錠による薬物依存はないと判断された。</p> <p>なお、D-2-A 及び D-2-B により薬物依存が疑われた被験者以外で、治験責任医師により薬物依存が認められた (疑われた) 被験者はいなかった。</p>																				

ウ. 慢性疼痛を対象としたオープンラベル試験 (V9433) [13] [22]

(本成績はオキシコンチン錠によって実施されたものである。)

目的	<p>[第1期] 維持期における疼痛コントロールの維持率(鎮痛効果不十分と判定されなかった被験者の割合)を指標として、オキシコンチン錠の慢性疼痛に対する鎮痛効果を評価する。</p> <p>[第2期] 慢性疼痛患者におけるオキシコンチン錠長期投与時の安全性を評価する。</p>
試験デザイン	多施設共同、非ランダム化、オープンラベル試験
対象	中等度から高度の慢性疼痛患者 130 例 (登録例数)
主な選択基準	<p>1) 同意取得時に満 20 歳以上 80 歳未満の患者</p> <p>2) 12 週間以上痛みが継続し、各種慢性疼痛 (変形性関節症、糖尿病性神経障害性疼痛、帯状疱疹後神経痛等) と診断された以下のいずれかに該当する患者</p> <ul style="list-style-type: none"> 登録から遡って 14 日以上前から、経口、貼付若しくは坐剤の非オピオイド鎮痛薬 (鎮痛目的で使用している鎮痛補助薬を含む)、経口トラマドール製剤、経口コデイン製剤又はブプレノルフィン貼付剤にて治療中にも関わらず、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。ただし、経口コデイン製剤で治療中の患者は投与量が 800 mg/日以下の患者 登録から遡って 14 日以上前から、経口モルヒネ製剤、又はフェンタニル貼付剤にて治療中の患者 (BPI 疼痛重症度は問わない)。ただし、経口モルヒネ製剤にて治療中の患者は投与量が 120 mg/日以下、フェンタニル貼付剤にて治療中の患者は投与量が 1 時間あたりの放出量 100 µg^註以下の患者 <p>注: フェンタニルパッチ剤 (3 日用) 16.8 mg、フェンタニルパッチ剤 (1 日用) 6.7 mg に相当する。</p>
主な除外基準	<p>1) 悪性腫瘍の既往又は合併のある患者</p> <p>2) 疼痛を伴う合併症 (骨折等の外傷、関節リウマチを除く膠原病、痛風、偽痛風等) を有する患者</p>
試験方法	<p>用量調節期 14~28 日間 (ただし、許容幅を考慮し 32 日間まで延長可)、維持期 35 日間、長期投与期 46 週間、漸減期 7 日間、後観察期 7 日間の 5 期 (計 8~57 週) で実施した。</p> <p>用量調節期では先行鎮痛薬の投与量から算出されたオキシコンチン錠初回投与量で投与を開始し、維持期移行基準を満たすまで、用量を調節しながらオキシコンチン錠を 1 日 2 回 12 時間ごとに経口投与した。維持期移行基準を満たした後、維持期に移行し、用量調節期終了時の用量でオキシコンチン錠の投与を開始し、35 日間投与した。維持期終了時点で被験者に継続の意思を確認し、被験者が継続の意思を示した場合は長期投与期に移行し、引き続きオキシコンチン錠を 46 週間経口投与した。</p> <p>長期投与期終了後 (長期投与期への移行の意思がない被験者は維持期終了後) 又は中止後、必要に応じて 7 日間漸減期投与した。オキシコンチン錠投与 (漸減期投与を含む) 終了後 7 日間は後観察期とし、退薬症候や有害事象などを調査した。</p> <p>なお、用量調節期、維持期、漸減期 (長期投与期に移行しない患者のうち他のオピオイド鎮痛薬へ切替えない患者のみ) 及び後観察期 (長期投与期に移行しない患者) を第 1 期とし、長期投与期、漸減期 (他のオピオイド鎮痛薬へ切替えない患者のみ) 及び後観察期を第 2 期とした。</p> <p>また、悪心・嘔吐、便秘を防止するために、治験薬投与開始前から制吐剤及び便秘薬の使用を推奨した。</p>

<p>試験方法</p>	<p>* : 維持期終了後第2期に移行せず、かつ投与終了(中止)後、他のオピオイド鎮痛薬による治療を行わない場合に実施した。 ** : 長期投与期終了(中止)後、他のオピオイド鎮痛薬による治療を行わない場合に実施した。</p>																		
<p>評価項目</p>	<p>有効性：主要評価項目；維持期における疼痛コントロールの維持率（鎮痛効果不十分と判定されなかった被験者の割合） 副次評価項目；BPI 疼痛重症度 等</p> <p>安全性：副作用、退薬症候評価（SOWS、COWS）、依存性評価（D-2-A、D-2-B）等</p>																		
<p>結果</p>	<p>有効性 <主要評価項目> 維持期における疼痛コントロールの維持率 登録例 130 例（変形性関節症 56 例、糖尿病性神経障害性疼痛 11 例、帯状疱疹後神経痛 28 例、その他 35 例）から、解析除外例 35 例（維持期非移行例 34 例、維持期治験薬未投与例 1 例）を除く 95 例（変形性関節症 42 例、糖尿病性神経障害性疼痛 8 例、帯状疱疹後神経痛 25 例、その他 20 例）を維持期有効性評価対象例とした。</p> <p>維持期の有効性評価対象例における疼痛コントロールの維持率及び Clopper-Pearson 法により算出した 95%信頼区間を表 V-16 に示した。 主たる解析である維持期における疼痛コントロールの維持率は 78.9%であった。 また、疾患別の維持期における疼痛コントロールの維持率は、変形性関節症が 76.2%、糖尿病性神経障害性疼痛が 87.5%、帯状疱疹後神経痛が 80.0%、その他が 80.0%であり、疾患ごとの疼痛コントロールの維持率に差はなかった。</p> <p>表 V-16 維持期における疼痛コントロールの維持率</p> <table border="1" data-bbox="485 1666 1345 1899"> <thead> <tr> <th>対象疾患</th> <th>例数</th> <th>疼痛コントロールの維持率 [95%信頼区間^注] (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>変形性関節症</td> <td>42</td> <td>76.2 [60.5, 87.9]</td> </tr> <tr> <td>糖尿病性神経障害性疼痛</td> <td>8</td> <td>87.5 [47.3, 99.7]</td> </tr> <tr> <td>帯状疱疹後神経痛</td> <td>25</td> <td>80.0 [59.3, 93.2]</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>20</td> <td>80.0 [56.3, 94.3]</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>95</td> <td>78.9 [69.4, 86.6]</td> </tr> </tbody> </table> <p>注：Clopper-Pearson 法</p>	対象疾患	例数	疼痛コントロールの維持率 [95%信頼区間 ^注] (%)	変形性関節症	42	76.2 [60.5, 87.9]	糖尿病性神経障害性疼痛	8	87.5 [47.3, 99.7]	帯状疱疹後神経痛	25	80.0 [59.3, 93.2]	その他	20	80.0 [56.3, 94.3]	合計	95	78.9 [69.4, 86.6]
対象疾患	例数	疼痛コントロールの維持率 [95%信頼区間 ^注] (%)																	
変形性関節症	42	76.2 [60.5, 87.9]																	
糖尿病性神経障害性疼痛	8	87.5 [47.3, 99.7]																	
帯状疱疹後神経痛	25	80.0 [59.3, 93.2]																	
その他	20	80.0 [56.3, 94.3]																	
合計	95	78.9 [69.4, 86.6]																	

結果

<副次評価項目>

BPI 疼痛重症度

BPI 疼痛重症度の維持期の最終評価時点及び長期投与期の最終評価時点の変化量をそれぞれ表V-17及び表V-18に示した。

用量調節期終了時の BPI 疼痛重症度 [平均の痛み、最大の痛み、最小の痛み、現在の痛み (以上、4 項目)] の変化量は、FAS^註全体で、投与開始前と比較して 0 を下回っており改善していた。疾患別のすべての疾患 (変形性関節症、糖尿病性神経障害性疼痛、帯状疱疹後神経痛、その他の慢性疼痛) 及び維持期移行/非移行別のいずれでも、登録例全体と同様の結果であった。

維持期の最終評価時点の BPI 疼痛重症度 (4 項目) の変化量は、維持期有効性評価対象例全体で、投与開始前及び用量調節期終了時と比較して 0 を下回っており改善していた。また、疾患別ではすべての疾患で、投与開始前及び用量調節期終了時と比較して 0 以下であり改善していた。

長期投与期の最終評価時点の BPI 疼痛重症度 (4 項目) の変化量は、維持期有効性評価対象例全体では用量調節期終了時と比較して 0 を下回っており改善していた。疾患別の変形性関節症及び帯状疱疹後神経痛では、長期投与期の最終評価時点の BPI 疼痛重症度 (4 項目) の変化量は、用量調節期終了時と比較して 0 を下回っており改善していた。糖尿病性神経障害性疼痛では、BPI 疼痛重症度 (平均の痛み、最大の痛み、及び最小の痛み) の変化量は 0 以下であり改善していたものの、BPI 疼痛重症度 (現在の痛み) の改善はみられなかった。また、その他の慢性疼痛では、BPI 疼痛重症度 (最大の痛み及び現在の痛み) の変化量は 0 を下回っており改善していたものの、BPI 疼痛重症度 (平均の痛み及び最小の痛み) の改善はみられなかった。

注: FAS; 治験薬が少なくとも 1 回投与され、ベースライン及び治験薬投与開始後の少なくとも 1 時点で BPI 疼痛重症度が観測されており、かつ GCP 不遵守がなかった 130 例

表 V-17 BPI 疼痛重症度の維持期の最終評価時点の変化量

BPI 疼痛重症度	疾患	例数	投与開始前 (Visit 1)	用量調節期終了時 (Visit 5)	維持期の最終評価時	投与開始前からの変化量	用量調節期終了時からの変化量
平均の痛み	OA	42	5.4 (1.3)	2.8 (0.9)	2.5 (1.1)	-3.0 (1.5)	-0.4 (1.0)
	DNP	8	5.5 (1.1)	2.4 (1.1)	2.3 (0.9)	-3.3 (1.6)	-0.1 (1.1)
	PHN	25	5.0 (1.4)	2.9 (1.0)	3.0 (1.9)	-2.0 (1.7)	0.0 (1.3)
	その他	20	5.8 (1.5)	3.4 (1.0)	3.1 (1.4)	-2.7 (1.1)	-0.3 (0.7)
	合計	95	5.4 (1.4)	2.9 (1.0)	2.7 (1.4)	-2.7 (1.5)	-0.2 (1.0)
最大の痛み	OA	42	7.1 (1.5)	4.4 (1.8)	3.7 (1.8)	-3.5 (2.1)	-0.7 (1.8)
	DNP	8	7.4 (0.7)	3.6 (1.4)	3.5 (1.6)	-3.9 (1.5)	-0.1 (1.7)
	PHN	25	6.2 (1.8)	4.3 (1.6)	4.2 (2.3)	-2.0 (2.0)	-0.1 (1.6)
	その他	20	7.3 (1.7)	5.0 (1.6)	4.5 (2.0)	-2.8 (1.9)	-0.5 (1.4)
	合計	95	6.9 (1.6)	4.4 (1.7)	4.0 (2.0)	-2.9 (2.1)	-0.5 (1.6)
最小の痛み	OA	42	3.0 (1.4)	2.0 (0.9)	1.7 (1.0)	-1.3 (1.9)	-0.3 (0.8)
	DNP	8	3.0 (1.8)	1.4 (0.7)	1.4 (0.9)	-1.6 (2.0)	0.0 (0.5)
	PHN	25	3.2 (1.4)	1.8 (1.0)	1.8 (1.7)	-1.4 (1.5)	0.0 (1.3)
	その他	20	3.7 (2.1)	2.4 (1.3)	2.1 (1.3)	-1.6 (1.6)	-0.3 (0.6)
	合計	95	3.2 (1.6)	2.0 (1.0)	1.8 (1.3)	-1.4 (1.7)	-0.2 (0.9)
現在の痛み	OA	42	4.5 (1.8)	2.8 (1.4)	2.5 (1.4)	-2.1 (2.1)	-0.3 (1.3)
	DNP	8	5.3 (2.1)	1.6 (0.9)	1.6 (0.9)	-3.6 (1.8)	0.0 (0.8)
	PHN	25	4.5 (1.9)	3.1 (1.3)	3.1 (2.1)	-1.4 (1.7)	0.0 (1.6)
	その他	20	5.5 (1.6)	3.1 (1.6)	3.0 (2.0)	-2.5 (2.1)	-0.1 (1.4)
	合計	95	4.8 (1.8)	2.8 (1.4)	2.7 (1.7)	-2.1 (2.0)	-0.1 (1.3)

平均値 (標準偏差)

OA: 変形性関節症、DNP: 糖尿病性神経障害性疼痛、PHN: 帯状疱疹後神経痛

BPI 疼痛 重症度	疾患	例数	用量調節期終了時	長期投与期の	用量調節期終了時
			(Visit 5)	最終評価時	からの変化量
平均の 痛み	OA	36	2.9 (0.9)	2.4 (1.4)	-0.6 (1.3)
	DNP	6	2.5 (1.0)	1.8 (1.7)	-0.7 (2.3)
	PHN	22	2.9 (1.0)	2.5 (1.7)	-0.5 (1.4)
	その他	19	3.4 (1.0)	3.5 (2.3)	0.2 (1.9)
	合計	83	3.0 (0.9)	2.6 (1.8)	-0.4 (1.5)
最大の 痛み	OA	36	4.4 (1.7)	3.3 (2.1)	-1.1 (1.7)
	DNP	6	3.5 (1.5)	2.8 (2.8)	-0.7 (3.8)
	PHN	22	4.3 (1.7)	3.5 (2.3)	-0.8 (1.6)
	その他	19	5.0 (1.6)	4.9 (2.7)	-0.1 (2.4)
	合計	83	4.4 (1.7)	3.7 (2.4)	-0.8 (2.0)
最小の 痛み	OA	36	2.1 (0.9)	1.5 (1.1)	-0.6 (1.1)
	DNP	6	1.7 (0.5)	1.7 (1.8)	0.0 (2.1)
	PHN	22	1.8 (0.9)	1.3 (1.0)	-0.5 (1.1)
	その他	19	2.3 (1.3)	2.4 (2.3)	0.1 (1.4)
	合計	83	2.0 (1.0)	1.7 (1.5)	-0.4 (1.3)
現在の 痛み	OA	36	2.9 (1.3)	2.2 (1.6)	-0.7 (1.4)
	DNP	6	2.0 (0.6)	2.2 (2.1)	0.2 (2.2)
	PHN	22	3.2 (1.3)	2.4 (1.7)	-0.9 (1.3)
	その他	19	3.1 (1.6)	3.0 (2.4)	-0.1 (1.7)
	合計	83	2.9 (1.4)	2.4 (1.9)	-0.5 (1.5)

(標準偏差)

OA：変形性関節症、DNP：糖尿病性神経障害性疼痛、PHN：帯状疱疹後神経痛

結果	<p>安全性</p> <p>(1) 副作用 副作用は、安全性評価対象例数 130 例中 112 例 (86.2%) に 345 件認められ、主なものは、便秘 64 例 (49.2%)、悪心 51 例 (39.2%)、傾眠 40 例 (30.8%)、嘔吐 17 例 (13.1%)、浮動性めまい、そう痒症各 9 例 (6.9%)、食欲減退 8 例 (6.2%)、薬剤離脱症候群、倦怠感各 7 例 (5.4%) であった。 死亡例は認められなかった。重篤な副作用は 5 例 5 件 (突発性難聴、腸管穿孔、緑内障、糖尿病、胃腸障害が各 1 例 1 件) 発現した。重篤な副作用の発現時期別の内訳は、用量調節期が 1 件 (突発性難聴)、長期投与期が 4 件 (糖尿病、胃腸障害、腸管穿孔、緑内障が各 1 件) であった。</p> <p>(2) 退薬症候評価 (COWS、SOWS) COWS 合計スコアのベースライン [第 1 期 : Visit 10 (又は中止時)、第 2 期 : Visit 33 (又は中止時)] からの変化量 (平均値±標準偏差) は、第 1 期の漸減期が -0.5 ± 2.0 (変形性関節症 : 0.8 ± 3.0、糖尿病性神経障害性疼痛 : -1.8 ± 1.5、帯状疱疹後神経痛 : 0.0 ± 0.0、その他 : -1.0 ± 1.0、以降同順)、後観察期が -0.7 ± 1.3 (-0.6 ± 0.8、-1.5 ± 1.9、-1.3 ± 2.3、0.0 ± 0.6)、第 2 期の漸減期が 0.5 ± 2.1 (0.7 ± 2.6、-0.5 ± 0.7、0.7 ± 1.2、0.0)、後観察期が 0.1 ± 0.7 (0.2 ± 0.6、-0.5 ± 1.0、0.5 ± 0.6、0.0) であり、いずれの時点でも変化量は小さく、疾患間で大きな違いはなかった。また、COWS 合計スコアを 5 つのカテゴリー [5 未満 (mild)、13-24 (moderate)、25-36 (moderately severe)、36 超 (severe withdrawal)] に分類し、被験者ごとにベースラインと各評価時点のカテゴリーの変化を評価した。その結果、ベースラインから漸減期終了時又は後観察期終了時に 2 段階以上カテゴリーが悪化した患者はいなかった。 SOWS 合計スコアのベースライン [第 1 期 : Visit 10 (又は中止時)、第 2 期 : Visit 33 (又は中止時)] からの変化量 (平均値±標準偏差) は、第 1 期の漸減期が -2.7 ± 8.5 (変形性関節症 : 3.5 ± 11.8、糖尿病性神経障害性疼痛 : -6.3 ± 2.2、帯状疱疹後神経痛 : -1.0、その他 : -0.9 ± 1.4、以降同順)、後観察期が -4.5 ± 3.9 (-3.0 ± 3.0、-5.3 ± 4.0、-2.5 ± 2.1、-6.8 ± 5.0)、第 2 期の漸減期が -0.2 ± 3.8 (0.0 ± 3.9、-4.0 ± 4.2、1.0 ± 3.6、2.0)、後観察期が 0.8 ± 7.7 (-0.5 ± 2.3、5.8 ± 17.0、-0.5 ± 3.8、0.0) であり、いずれの時点でも変化量は小さく、疾患間で大きな違いはなかった。 また、副作用と判定された薬剤離脱症候群は長期投与期で 1 例 (1.2%)、漸減期で 1 例 (3.4%)、後観察期で 5 例 (3.8%) に発現した。</p> <p>(3) 依存性評価 (D-2-A、D-2-B) D-2-A 及び D-2-B により薬物依存が疑われる被験者について、効果安全性評価委員会による依存性評価を実施したが、すべての被験者でオキシコンチン錠による薬物依存はないと判断された。 なお、D-2-A 及び D-2-B により薬物依存が疑われた被験者以外で、治験責任医師により薬物依存が認められた (疑われた) 被験者はいなかった。</p>
----	--

2) 安全性試験

本成績はオキシコンチン錠によって実施されたものである。

① 「V. 5. (6) 治療的使用」の項参照

② 長期投与時の副作用

オキシコドン塩酸塩徐放錠の1年以上の長期投与が行われた2試験を組み入れた安全性データに基づいて検討を行った。安全性評価対象例354例（がん疼痛患者158例、非がん疼痛患者194例、がん疼痛・非がん疼痛を併せ持つ患者2例）のうち、発現率が10%以上だった副作用は便秘（42.1%）、嘔気（24.0%）、眠気（22.9%）、嘔吐（10.7%）、そう痒感（12.4%）、眩暈（10.2%）で、副作用の種類、発現率及び重篤度と本剤の投与期間との間に関連はみられなかった^[23]（外国人データ）。

③ 慢性腰痛症を対象とした長期投与試験（V9432）^{[12][24]}

目的	有害事象・副作用の有無及び発現頻度を指標として、慢性腰痛症患者におけるオキシコンチン錠長期投与時の安全性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、非ランダム化、オープンラベル試験
対象	中等度から高度の疼痛を有する慢性腰痛症患者75例（登録例数）
主な選択基準	1) 先行試験（V9431）で二重盲検期の投与を完了した患者 2) 先行試験から継続してオキシコンチン錠の投与を希望している患者
試験方法	<p>長期投与期52週間、漸減期7日間、後観察期7日間の3期（計54週）で実施した。長期投与期では1回5mgでオキシコンチン錠の投与を開始し、投与量を調節しながら1日2回12時間ごとに52週間経口投与した。長期投与期終了後又は中止後、必要に応じて7日間漸減投与*を行った。オキシコンチン錠の投与（漸減期投与*を含む）終了後7日間は後観察期とし、退薬症候や有害事象などを調査した。</p> <p>なお、悪心・嘔吐、便秘を防止するために、治験薬投与開始前から制吐剤及び便秘薬の使用を推奨した。</p> <p>Visit 1 2 3 4-27 28 29 30 Day 1 8 15 2週間ごとに来院 365 372 379</p> <p>*：長期投与期終了（中止）後、他のオピオイド鎮痛薬にて治療を行わない場合に実施した。</p>
評価項目	安全性：副作用、退薬症候評価（SOWS、COWS）、依存性評価（D-2-A、D-2-B）等 有効性：BPI疼痛重症度等

結果	<p>安全性</p> <p>(1) 副作用 安全性評価対象例 75 例中 59 例 (79%) に 155 件認められ、主なものは便秘 26 例 (35%)、傾眠 23 例 (31%)、悪心 15 例 (20%)、浮動性めまい 8 例 (11%)、回転性めまい 5 例 (7%)、不眠症 4 例 (5%) 及び嘔吐 4 例 (5%) であった。長期投与期以降に新たに発現した副作用は 75 例中 50 例 (67%) に 109 件認められ、主なものは傾眠 18 例 (24%)、便秘 13 例 (17%)、悪心 13 例 (17%)、浮動性めまい 5 例 (7%)、回転性めまい 5 例 (7%) 及び嘔吐 4 例 (5%) であった。 先行試験 (V9431) から継続していた副作用は 75 例中 27 例 (36%) に 46 件認められ、主なものは便秘 13 例 (17%)、傾眠 7 例 (9%) 及び悪心 4 例 (5%) であった。 また、死亡・重篤な副作用は認められなかった。</p> <p>(2) 退薬症候評価 (COWS、SOWS) COWS 合計スコアのベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、漸減期が 0.3 ± 1.7、後観察期が 0.4 ± 1.0、最終評価時点 (ベースラインを除く各被験者の最終時点) が 0.3 ± 1.0 であり、いずれの時点でも変化量は小さかった。また、合計スコアを 5 つのカテゴリー [5 未満、5-12 (mild)、13-24 (moderate)、25-36 (moderately severe)、36 超 (severe withdrawal)] に分類し、被験者ごとにベースラインと各評価時点のカテゴリーの変化を評価した。その結果、ベースラインから漸減期、後観察期又は最終評価時点で 2 段階以上カテゴリーが悪化した被験者はいなかった。 SOWS 合計スコアのベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、漸減期が 1.9 ± 5.7、後観察期が 1.4 ± 3.3、最終評価時点 (ベースラインを除く各被験者の最終時点) が 1.1 ± 3.3 であり、いずれの時点でも変化量は小さかった。 また、漸減期で薬剤離脱症候群が 1 例 (1%) に発現し、副作用と判定された。</p> <p>(3) 依存性評価 (D-2-A、D-2-B) D-2-A において、薬物依存が疑われた被験者の割合は、オキシコンチン錠群で 0% ~ 6.7% (質問 A1~A10 ごとの薬物依存が疑われる被験者の割合、以下同様) であり、V9431 試験と比較して割合に大きな違いはなかった。 D-2-B において、薬物依存が疑われた被験者の割合は、オキシコンチン錠群で 0% ~ 5.5% であり、先行試験 (V9431) と比較して割合に大きな違いはなかった。 D-2-A 及び D-2-B により薬物依存が疑われる被験者について、効果安全性評価委員会による依存性評価を実施したが、すべての被験者でオキシコンチン錠による薬物依存はないと判断された。 なお、D-2-A 及び D-2-B により薬物依存が疑われた被験者以外で、治験責任医師により薬物依存が認められた (疑われた) 被験者はいなかった。</p>
----	---

結果	<p>有効性</p> <p>BPI 疼痛重症度</p> <p>先行試験 (V9431) を終了し、本試験の長期投与期に登録された患者は 75 例で全例に治験薬を少なくとも 1 回投与され、有効性評価対象例は 75 例であった。長期投与期中の中止例は 21 例であり、長期投与期完了例は 54 例であった。また、長期投与期終了 (中止) 後、他のオピオイド鎮痛薬による治療を行うため、漸減期に移行しなかった被験者は 63 例であった。</p> <p>有効性評価対象例 75 例における、長期投与期の最終評価時点^注での BPI 疼痛重症度 (平均の痛み、最大の痛み、最小の痛み、現在の痛み) の観測値及びベースライン [先行試験 (V9431) の用量調節期終了時 (Visit 5)] からの変化量を表 V-19 に示した。</p> <p>長期投与期の最終評価時点^注の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み、最大の痛み、現在の痛み) のベースラインからの変化量 (平均値) は、0 を下回っており、ベースラインと比較して改善したが、BPI 疼痛重症度 (最小の痛み) では改善はみられなかった。他の評価時点でも、BPI 疼痛重症度 (平均の痛み、最大の痛み、現在の痛み) では、すべての評価時点でベースラインと比較して改善し、BPI 疼痛重症度 (最小の痛み) では、Visit 3 (治験薬投与開始 15 日後) 以降の各評価時点で、ベースラインからの改善がみられた。</p>																								
	<p>表 V-19 BPI 疼痛重症度の長期投与期の最終評価時点^注での観測値及びベースラインからの変化量</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">BPI 疼痛重症度</th> <th style="width: 10%;">例数</th> <th style="width: 20%;">ベースライン [先行試験 (V9431) の 用量調節期終了時]</th> <th style="width: 20%;">長期投与期の 最終評価時点^注</th> <th style="width: 25%;">最終評価時点^注の ベースラインからの 変化量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>平均の痛み</td> <td>75</td> <td>2.6 (0.9)</td> <td>2.4 (1.7)</td> <td>-0.2 (1.8)</td> </tr> <tr> <td>最大の痛み</td> <td>75</td> <td>4.1 (1.6)</td> <td>3.6 (2.1)</td> <td>-0.5 (2.4)</td> </tr> <tr> <td>最小の痛み</td> <td>75</td> <td>1.5 (1.0)</td> <td>1.5 (1.6)</td> <td>0.1 (1.6)</td> </tr> <tr> <td>現在の痛み</td> <td>75</td> <td>2.5 (1.2)</td> <td>2.2 (1.8)</td> <td>-0.3 (1.9)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">平均値 (標準偏差)</p> <p>注：最終評価時点の観測値は、Visit 2 から Visit 28 まで (長期投与期中の中止時も含む) の最終 Visit の観測値 (LOCF*) とした。</p> <p>*：LOCF：Last Observation Carried Forward (時系列データの欠測に最直前のデータを補完すること)</p>	BPI 疼痛重症度	例数	ベースライン [先行試験 (V9431) の 用量調節期終了時]	長期投与期の 最終評価時点 ^注	最終評価時点 ^注 の ベースラインからの 変化量	平均の痛み	75	2.6 (0.9)	2.4 (1.7)	-0.2 (1.8)	最大の痛み	75	4.1 (1.6)	3.6 (2.1)	-0.5 (2.4)	最小の痛み	75	1.5 (1.0)	1.5 (1.6)	0.1 (1.6)	現在の痛み	75	2.5 (1.2)	2.2 (1.8)
BPI 疼痛重症度	例数	ベースライン [先行試験 (V9431) の 用量調節期終了時]	長期投与期の 最終評価時点 ^注	最終評価時点 ^注 の ベースラインからの 変化量																					
平均の痛み	75	2.6 (0.9)	2.4 (1.7)	-0.2 (1.8)																					
最大の痛み	75	4.1 (1.6)	3.6 (2.1)	-0.5 (2.4)																					
最小の痛み	75	1.5 (1.0)	1.5 (1.6)	0.1 (1.6)																					
現在の痛み	75	2.5 (1.2)	2.2 (1.8)	-0.3 (1.9)																					

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

本成績はオキシコンチン錠によって実施されたものである。

特定使用成績調査 (長期使用に関する調査)

ア. 目的：各種がん患者の中等度から高度の疼痛に対して、6 ヶ月以上の長期投与された症例について有効性及び安全性を検討する。併せて、集積症例のうち承認用量を超えて (80 mg/日超[※]) 投与された症例についても有効性及び安全性を検討する。

※：オキシコンチン錠「用法及び用量」

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。

イ. 収集症例：2004年1月から2006年12月までの3年間で、中央登録方式で特定使用成績調査を実施し、201施設から1251例を収集した。

ウ. 安全性

- a. 特定使用成績調査で収集した1251例中、安全性評価対象例は1189例であり、副作用は446例(37.51%)に認められた。主なものは、便秘256例(21.53%)、悪心158例(13.29%)、傾眠71例(5.97%)、嘔吐63例(5.30%)であった。また、臨床検査値異常変動のうち主なものは、ALT増加3例(0.25%)、AST増加3例(0.25%)であった。

「表Ⅷ-2 副作用(臨床検査値の異常変動を含む)の発現状況(オキシコンチン錠の特定使用成績調査)」参照

- b. 6ヵ月以上の長期投与された症例について安全性

安全性評価対象例1189例中、休薬期間を除く本剤の投与期間が181日以上長期投与例は195例、181日未満の短期投与例は994例であった。副作用発現率は長期投与例で43.6%(85例/195例)、短期投与例で36.3%(361例/994例)であり、有意差は認められなかった。(Fisherの正確検定、 $p=0.0551$)

また、長期投与例における181日未満の投与時期を短期投与時に区分したとき、長期投与時及び短期投与時それぞれの副作用発現率はそれぞれ10.8%(21例/195例)、37.01%(440例/1189例)であり、副作用の多くは短期投与時に発現していた。

なお、長期投与時に発現した主な副作用は便秘7例(3.6%)、悪心7例(3.6%)であった。

- c. 承認用量を超えて(80 mg/日超※)投与された症例についての安全性

安全性評価対象例1189例中、承認用量を超えて投与された高用量(80 mg/日超※)投与例は181例であった。高用量(80 mg/日超※)投与例181例のうち171例は高用量(80 mg/日超※)と承認用量の両方を投与されていたため、高用量(80 mg/日超※)投与時及び承認用量投与時として、各副作用は発現時の投与量に応じた区分で集計したとき、高用量(80 mg/日超※)投与時、承認用量投与時の副作用発現率はそれぞれ21.5%(39例/181例)、35.79%(422例/1179例)であった。なお、高用量(80 mg/日超※)投与時に発現した主な副作用は便秘17例(9.4%)、悪心11例(6.1%)であった。

※：オキシコンチン錠「用法及び用量」

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。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

医薬品リスク管理計画により以下の調査を実施した。

特定使用成績調査

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：

- ・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（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

(7) その他

〈癌性疼痛〉

国内臨床試験（オキシコンチン錠）

1) 疼痛コントロール達成状況から有効性を評価した [3] [4]。

表V-20 臨床成績

対象の前治療薬剤	疼痛コントロール達成例数/ 評価対象例数	疼痛コントロール率 (%)
オピオイド鎮痛剤非使用例	18/20	90.0
オピオイド鎮痛剤	使用例	27/30
	非使用例	5/5

疼痛コントロール率 (%) = 疼痛コントロール達成例数/評価対象例数 × 100

2) 全般改善度から有効性を評価した [5] [6] [7]。

表V-21 臨床成績

対象の前治療薬剤	改善例数/改善度評価対象例数	改善率 (%)
モルヒネ硫酸塩水和物徐放錠使用例	66/80	82.5
オピオイド鎮痛剤非使用例	37/41	90.2

改善率 (%) = (著明改善 + 改善) / 全般改善度評価対象例数 × 100

モルヒネ硫酸塩水和物徐放錠使用例に対しては、2/3量のオキシコンチン錠に切り替えた。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

モルヒネ塩酸塩水和物、モルヒネ硫酸塩水和物、ペチジン塩酸塩、コデインリン酸塩水和物、ジヒドロコデインリン酸塩、塩酸ペンタゾシン、ペンタゾシン、ブプレノルフィン塩酸塩、ブプレノルフィン、フェンタニルクエン酸塩、フェンタニル、レミフェンタニル、タペンタドール塩酸塩、メサドン塩酸塩 等

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

オキシコドンはモルヒネと同様オピオイド受容体にアゴニストとして働き、 μ オピオイド受容体を介して主として中枢神経系及び平滑筋組織に作用する。その薬理作用は主作用として鎮痛作用のほかに、鎮静作用、縮瞳作用、催吐作用、消化管運動抑制作用等がある。オキシコドンの鎮痛作用にはモルヒネ同様有効限界（ceiling effect）がないと考えられる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

鎮痛作用についてモルヒネ硫酸塩を対照薬として検討した。

マウスの Hot plate 法、Tail pressure 法、酢酸ライジング法及びラットの Tail flick 法（いずれも経口投与）を用いて検討した結果、オキシコドン塩酸塩はモルヒネ硫酸塩より ED₅₀ 値で約 3～6 倍、効力比で約 3～5 倍強い鎮痛作用を示した [25]。

表VI-1 鎮痛作用

試験法	動物種 (n)	オキシコドン塩酸塩		モルヒネ硫酸塩	
		投与量 (mg/kg、p.o.)	ED ₅₀	投与量 (mg/kg、p.o.)	ED ₅₀
Hot plate 法	ddY 系雄性マウス (8/群)	3, 6, 12, 24	3.2 (0.9-5.3)	10, 20, 40, 80	15.6 (8.6-21.9)
Tail pressure 法	ddY 系雄性マウス (8/群)	1.5, 3, 6, 12	3.5 (2.7-4.5)	5, 10, 20, 40	8.9 (4.8-12.7)
酢酸ライジング法	ddY 系雄性マウス (8/群)	0.5, 1, 2, 4	2.3 (1.6-4.0)	1.5, 3, 6, 12	7.0 (4.6-15.6)
Tail flick 法	SD 系雄性ラット (8/群)	3, 6, 12, 24	3.8 (1.8-5.5)	10, 20, 30, 40, 80	21.6 (19.2-24.2)

p.o.：経口投与、ED₅₀：50%鎮痛効果有効用量（mg/kg、括弧内の数字は95%信頼限界）

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

[オキシコドン錠：日本での販売終了]

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

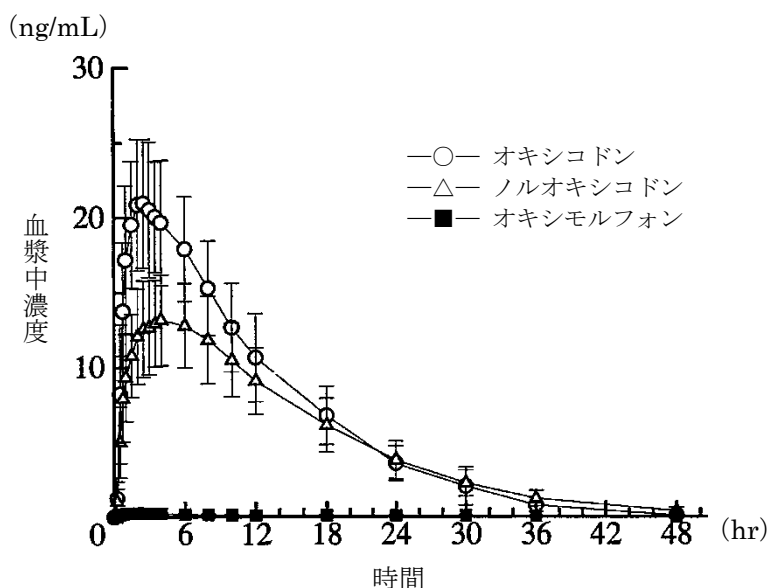
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

健康成人男性 24 例を対象に、オキシコドン塩酸塩徐放錠 20 mg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態を検討した [26]。

図Ⅶ-1 単回経口投与時のオキシコドン、ノルオキシコドン、オキシモルフォンの血漿中濃度推移



(24 例、平均値±標準偏差)

表Ⅶ-1 薬物動態パラメータ^注 (空腹時単回経口投与、健康成人)

	例数	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-48 hr} (ng · hr/mL)	AUC _{0-∞} (ng · hr/mL)	t _{1/2} (hr)
オキシコドン	24	23.3 ± 3.1	2.5 ± 1.4	303.5 ± 61.8	304.2 ± 62.3	5.7 ± 1.1
ノルオキシコドン		14.3 ± 2.8	3.8 ± 1.8	246.7 ± 55.8	250.8 ± 57.5	7.0 ± 1.3
オキシモルフォン		0.3 ± 0.1	2.0 ± 1.1	4.2 ± 2.0	4.2 ± 2.0	16.8 ± 8.9

測定法：液体クロマトグラフ質量分析計 (LC/MS/MS) (平均値±標準偏差)

T_{max}：最高血漿中濃度到達時間

AUC_{0-48 hr}：投与後 0 から 48 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

AUC_{0-∞}：投与後 0 から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

t_{1/2}：消失半減期

注：各被験者の実測値から算出

- ① オキシコドン及びその代謝物の血漿中濃度は C_{max}、血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) 共にオキシコドン>ノルオキシコドン>オキシモルフォンの順であり、いずれも一相性の消失相を示した。オキシモルフォンは他に比べて低い血漿中濃度推移を示した。(「**図Ⅶ-1** 単回経口投与時のオキシコドン、ノルオキシコドン、オキシモルフォンの血漿中濃度推移」参照)

② ノルオキシコドンの活性は弱く、また、活性の強いオキシモルフォンは微量にしか生成しないため、投与時の薬力学的評価項目（瞳孔径、呼吸数、鎮静作用等）はオキシコドンの血漿中濃度と相関した。

また、オキシコドンの C_{max} 並びに AUC はほぼ投与量に比例して上昇した。

2) 生物学的同等性

① 健康成人においてオキシコンチン錠 10mg 又はオキシコンチン TR 錠 10mg それぞれ 1 錠をクロスオーバー法にて空腹時に単回経口投与し、薬物動態を比較した。 C_{max} 及び AUC の対数の平均値の差について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、オキシコンチン TR 錠はオキシコンチン錠と生物学的同等性の判定基準を満たした [27]。

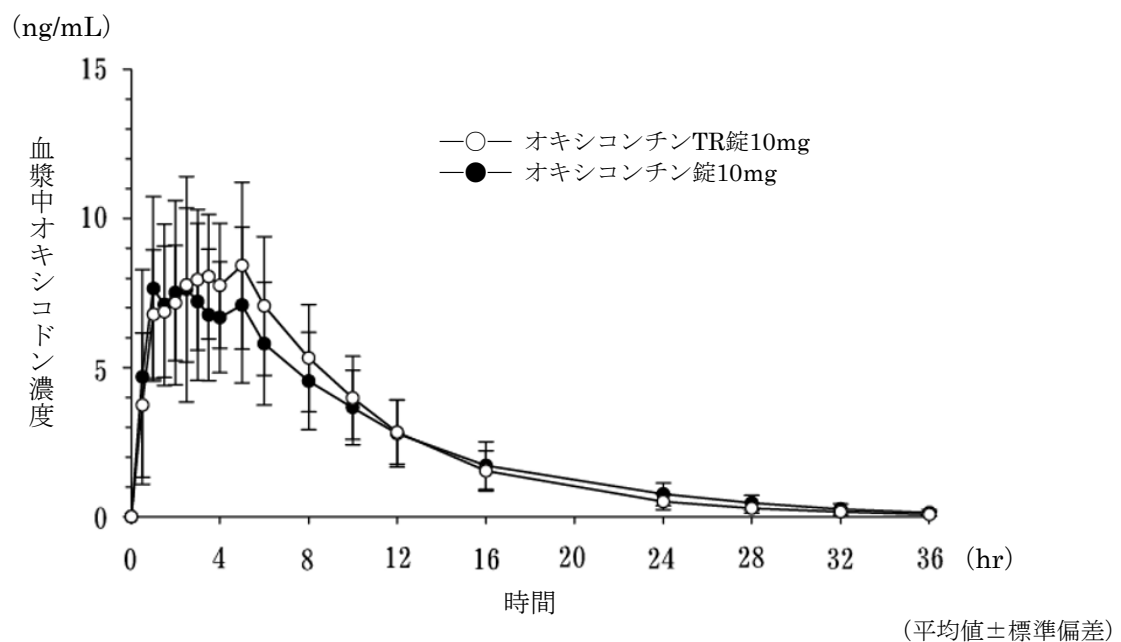
表VII-2 10 mg 錠 空腹時単回経口投与時の薬物動態パラメータと生物学的同等性評価

製剤・用量	例数	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC _{0-last} (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
オキシコンチン錠10mg	29	10.6 ± 3.76	1.97 ± 1.39	86.67 ± 25.70	4.86 ± 1.26
オキシコンチンTR錠10mg	28	9.81 ± 2.74	3.43 ± 1.43	88.73 ± 26.03	4.87 ± 0.748
オキシコンチンTR錠/ オキシコンチン錠	—	0.93	—	1.03	1.03
[90%信頼区間]	—	[0.87, 1.01]	—	[0.96, 1.09]	[0.94, 1.12]

(測定法：LC/MS/MS) (平均値±標準偏差)

AUC_{0-last}：投与後から濃度測定可能最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積

図VII-2 10 mg 錠 空腹時経口投与時の血漿中オキシコドンの濃度推移



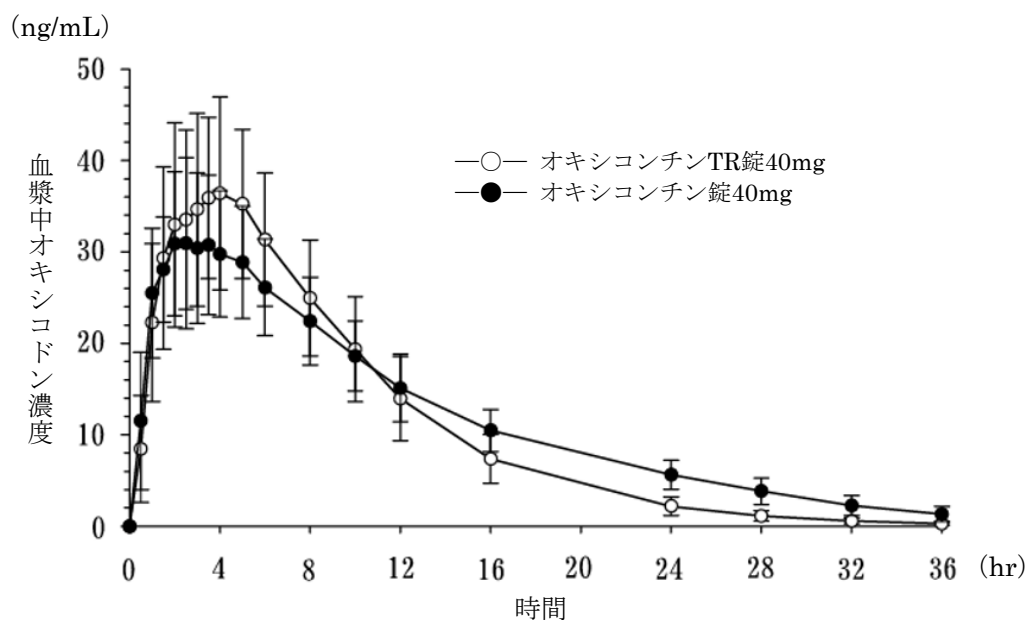
② 健康成人においてオキシコンチン錠 40mg 又はオキシコンチン TR 錠 40mg それぞれ 1 錠をクロスオーバー法にて空腹時及び食後（高脂肪食）に単回経口投与し、薬物動態を比較した。空腹時投与では、 C_{max} 及び AUC の対数の平均値の差について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、オキシコンチン TR 錠はオキシコンチン錠と生物学的同等性の判定基準を満たした [28]。食後（高脂肪食）投与において C_{max} の対数の平均値の差の 90%信頼区間が $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲に含まれず、生物学的同等性の判定基準を満たさなかった [28]。

表Ⅶ-3 40 mg 錠 空腹時単回経口投与時の薬物動態パラメータと生物学的同等性評価

製剤・用量	例数	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{0-last} (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
オキシコンチン錠40mg	28	35.3 ± 7.57	2.48 ± 1.15	435.5 ± 89.34	5.52 ± 2.26
オキシコンチンTR錠40mg	28	40.2 ± 10.8	3.46 ± 1.06	403.5 ± 102.1	4.15 ± 0.422
オキシコンチンTR錠/ オキシコンチン錠	—	1.14	—	0.94	0.81
[90%信頼区間]	—	[1.07, 1.22]	—	[0.92, 0.97]	[0.71, 0.91]

(測定法：LC/MS/MS) (平均値±標準偏差)

図Ⅶ-3 40 mg 錠 空腹時経口投与時の血漿中オキシコドンの濃度推移



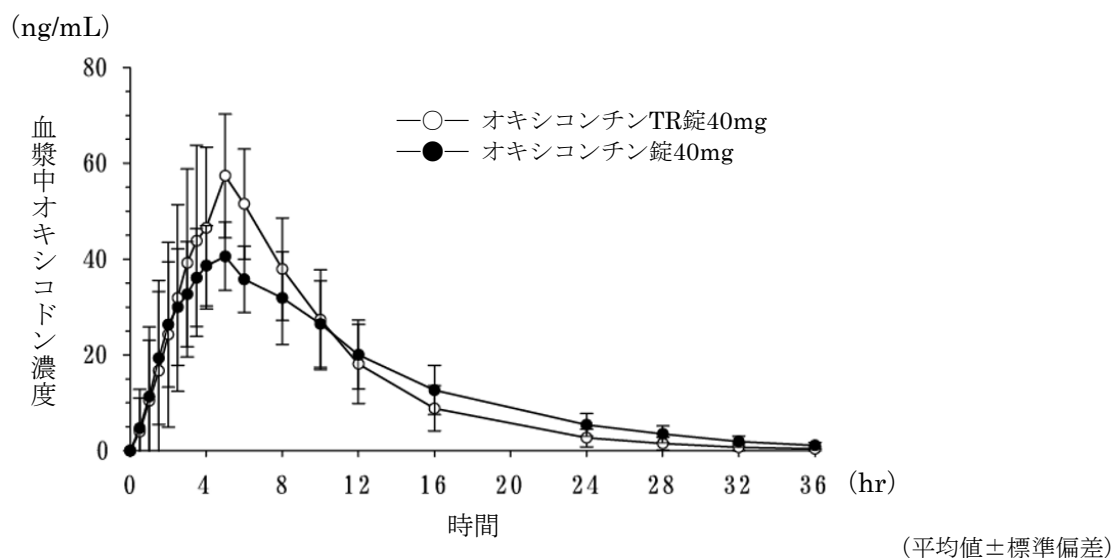
(平均値±標準偏差)

表VII-4 40 mg 錠 食後（高脂肪食）単回経口投与時の薬物動態パラメータと生物学的同等性評価

製剤・用量	例数	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-last} (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)
オキシコンチン錠40mg	31	45.8 ± 7.12	4.11 ± 1.64	512.5 ± 118.0	4.91 ± 1.05
オキシコンチンTR錠40mg	31	62.9 ± 10.7	4.60 ± 1.38	518.5 ± 130.9	4.24 ± 0.447
オキシコンチンTR錠/ オキシコンチン錠	—	1.37	—	1.00	0.87
[90%信頼区間]	—	[1.31, 1.43]	—	[0.97, 1.04]	[0.82, 0.93]

(測定法：LC/MS/MS) (平均値±標準偏差)

図VII-4 40 mg 錠 食後（高脂肪食）経口投与時の血漿中オキシコドンの濃度推移

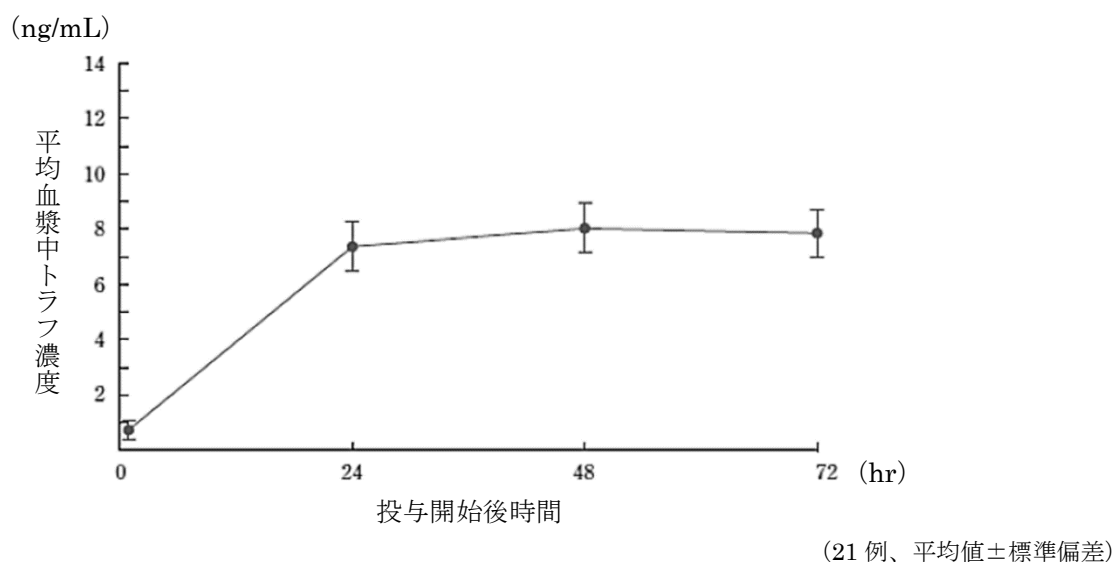


3) 反復投与

健康成人に対するオキシコドン塩酸塩徐放錠の反復経口投与時の血漿中濃度推移

健康成人男性 21 例を対象にオキシコドン塩酸塩徐放錠 10 mg 1 錠を 12 時間ごとに 4 日間反復経口投与し、投与開始 24、48、72 時間後の血漿中オキシコドン濃度のトラフ値を測定した。その結果、投与 24 時間後に血漿中濃度はほぼ定常状態に達した [29] [測定法：ガスクロマトグラフ質量分析計 (GC/MS)] (外国人データ)。

図VII-5 反復投与時の血漿中オキシコドン濃度のトラフ値の推移



(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

健康成人男性 16 例にオキシコンチン TR 錠 10mg を高脂肪食摂取後に投与したとき、空腹時 (28 例) に比較してオキシコドンの C_{max} が 73%、AUC が 38%増加した [27]。

また、健康成人男性 34 例にオキシコンチン TR 錠 40mg を高脂肪食摂取後に投与したとき、空腹時 (28 例) に比較してオキシコドンの C_{max} が 60%、AUC が 28%増加した [28]。

(「V. 4. 用法及び用量に関連する注意 7.7」の項参照)

表Ⅶ-5 健康成人に 10 mg 錠又は 40 mg 錠をそれぞれ単回経口投与したときの食事の影響

製剤	C_{max} (ng/mL)			AUC_{0-last} (ng・hr/mL)		
	空腹時 平均 ^{a)}	高脂肪食摂取後 平均 ^{a)}	比 ^{b)} [90%信頼区間]	空腹時 平均 ^{a)}	高脂肪食摂取後 平均 ^{a)}	比 ^{b)} [90%信頼区間]
10 mg 錠 ^{c)}	9.41 (28 例)	16.3 (16 例)	1.73 [1.57, 1.91]	84.70 (28 例)	116.9 (16 例)	1.38 [1.27, 1.50]
40 mg 錠 ^{d)}	38.8 (28 例)	62.1 (34 例)	1.60 [1.45, 1.76]	390.8 (28 例)	501.6 (34 例)	1.28 [1.15, 1.43]

a) : 幾何最小二乗平均

(測定法 : LC/MS/MS)

b) : 幾何最小二乗平均値の比 (食後投与/空腹時投与)

c) : クロスオーバー

d) : 異なる被験者間での比較

2) 併用薬の影響

「Ⅷ. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

0.091/hr [26]

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

11.0 L/kg [26]

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

(1) 吸収部位

胃腸管から容易に吸収される^[30]。

ラットに経口投与されたオキシコドンの吸収率は約 96%で、ほぼ完全に消化管から吸収されることが明らかになった^[31]。

(2) バイオアベイラビリティ

オキシコドン塩酸塩の健康成人 9 例での、筋肉内投与後と経口投与後の AUC から算出した相対バイオアベイラビリティは約 60%であった^[32]。また、がん患者 12 例での絶対バイオアベイラビリティは平均 87%であった^[33]（外国人データ）。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

「VII. 5. (5) その他の組織への移行性」の項参照

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

〔参 考〕

オキシコドンの胎盤通過性の検討は実施していないが、構造類縁体であるモルヒネでは、ヒトの胎盤を用いた *in vitro* 還流実験において胎児側への移行が報告されている^[34]。したがって、オキシコドンについても胎盤を通過する可能性は否定できないと考えられる。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

〔参 考〕

帝王切開後の疼痛コントロール*のためにオキシコドンとアセトアミノフェンの合剤（オキシコドン塩酸塩無水物として 5 mg 含有）を連続して経口投与した授乳婦 6 例の血漿中オキシコドン濃度は 14～35 ng/mL、乳汁中オキシコドン濃度は 5 未満～226 ng/mL で、オキシコドンの乳汁への移行が報告されている。なお、そのときの投与 0.25～12 時間後における血漿中と乳汁中オキシコドン濃度の比の平均は 1 : 3.4 であり、個体差が大きいとされているものの、乳汁中濃度の方が高かったと報告されている^[35]（外国人データ）。

*：承認外効能・効果（「V. 1. 効能又は効果」の項参照）

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

雄ラット (SD 系) に [³H]-オキシコドン塩酸塩水和物 25 mg/kg を単回経口投与したとき、速やかに全身に分布し、ほとんどの組織中放射能濃度は投与約 1 時間後に最高濃度を示した後、速やかに低下した。作用部位である脳内における消失は、他の組織よりも緩やかであった。なお、投与 72 時間後すべての組織において残留することはなかった [36]。

(6) 血漿蛋白結合率

血清蛋白結合率

限外ろ過法によって測定したオキシコドンの *in vitro* ヒト血清蛋白結合率 (pH 7.4、37°C) は、20~100 ng/mL の濃度範囲においてほぼ一定で、45~46% であることが報告されている。また、結合蛋白は主にアルブミンであり、 α_1 -酸性糖蛋白に対する結合率は低いことが明らかにされている [37]。

6. 代謝

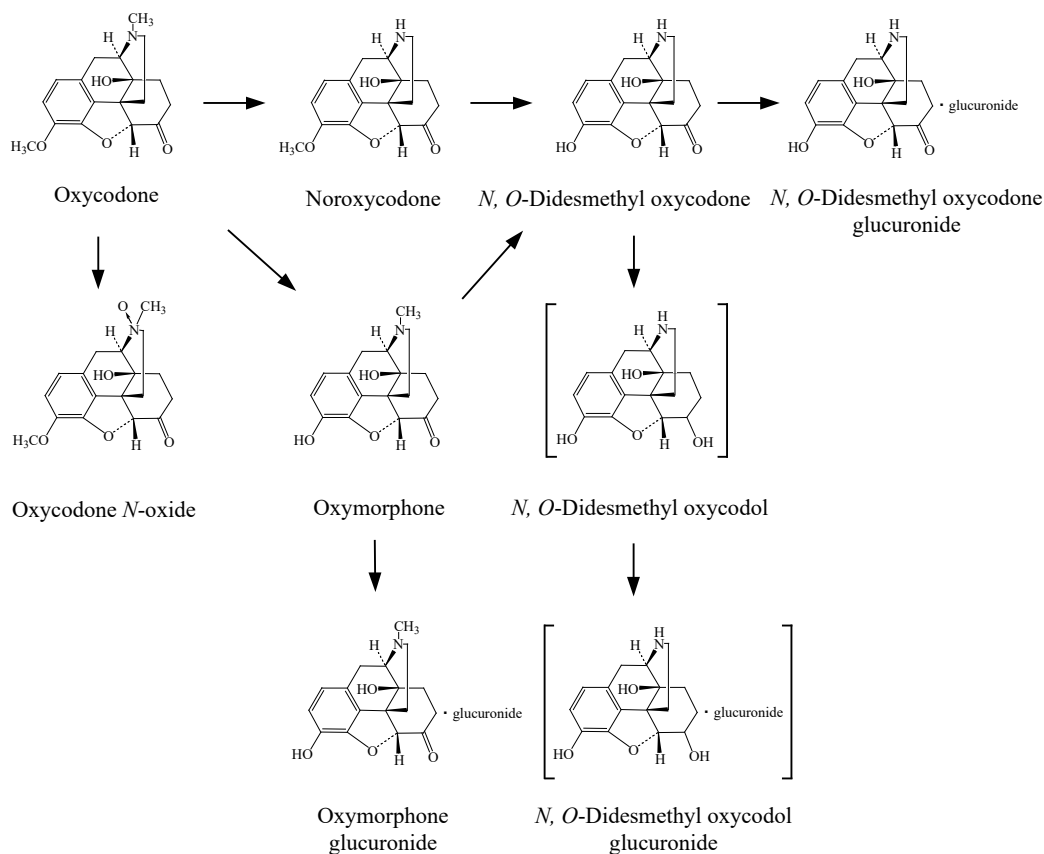
(1) 代謝部位及び代謝経路

1) 代謝部位：肝臓

2) 代謝経路：ヒトにおけるオキシコドンの主代謝経路は、*N*-脱メチル化反応によるノルオキシコドンへの代謝であり、*O*-脱メチル化反応によるオキシモルフォンへの代謝及びグルクロン酸抱合代謝を受けることが知られている [38] (*in vitro*)。

イヌにおけるオキシコドンの主代謝反応は、*N*-脱メチル化によるノルオキシコドンへの代謝であり、ノルオキシコドンは血漿及び尿中の主代謝物であった。ノルオキシコドンは、更に *O*-脱メチル化を受けて *N, O*-ジ脱メチル・オキシコドンを生成し、この代謝物はイヌでは主に糞中に排泄された。また、オキシコドン *N*-オキシドが血漿中代謝物として検出された。その他、オキシコドンの *O*-脱メチル化によるオキシモルフォンも検出された。イヌの糞中にはグルクロン酸抱合体が検出されなかったが、これは胆汁中に排泄されたグルクロン酸抱合体が腸内細菌等によって加水分解されたためと考えられる。また、すべての試料中に未変化オキシコドンが検出されたが、他の代謝物に比べると量はわずかであった [39]。

図Ⅶ-6 オキシコドンの推定代謝経路



(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

オキシコドンの代謝についてヒト肝ミクロソームを用いて検討した結果、ノルオキシコドンへの代謝についてはチトクローム P450（CYP）3A4 が、オキシモルフォンへの代謝については CYP2D6 が主に関与していることが確認された^[38]（*in vitro*）。（「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照）

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

雄ラットにおける [³H]-オキシコドン塩酸塩水和物 25 mg/kg 単回経口投与時の薬物動態パラメータにおいて、投与後の血漿中放射能の AUC_{0-∞} は 20637 ng・hr/mL であるのに対して、オキシコドンの AUC_{0-∞} は 160 ng・hr/mL と低く、静脈内投与後の AUC_{0-∞} との比較により求めた絶対バイオアベイラビリティは 4.6% であった。このことから、ラットにおいては、消化管から吸収されたオキシコドンは循環血液中に移行する前に、初回通過効果により代謝されることが示唆された^[40]。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

健康成人男性 24 例を対象に、オキシコドン塩酸塩徐放錠 20 mg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態を検討した結果、ノルオキシコドンの AUC はオキシコドンの 80% 程度であり、薬理活性を示すオキシモルフォンの AUC はオキシコドンの約 1.4% であった^[26]。

マウスを用いた鎮痛作用の検討（フェニルキノン・ライジング試験）ではオキシコドン塩酸塩はノルオキシコドン塩酸塩より約 138 倍（皮下投与）又は約 35 倍（経口投与）強い活性を示した^[41]。また、ラットを用いた鎮痛作用の検討（Tail flick 試験）でのオキシモルフォンの ED₅₀ 値はオキシコドンの約 1/7 であった^[42]。

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

腎排泄を介する尿中排泄^[32]（外国人データ）

(2) 排泄率

健康成人 9 例（男性 4 例、女性 5 例）に、オキシコドン塩酸塩 0.28 mg/kg を経口投与したとき、投与後 24 時間までの尿中に投与量の 5.5±2.5%（平均値±標準偏差）が未変化体として、2.3±5.5% がオキシコドンの抱合体として排泄された。また、尿中にはノルオキシコドンとオキシモルフォン抱合体も排泄された^[32]（外国人データ）。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

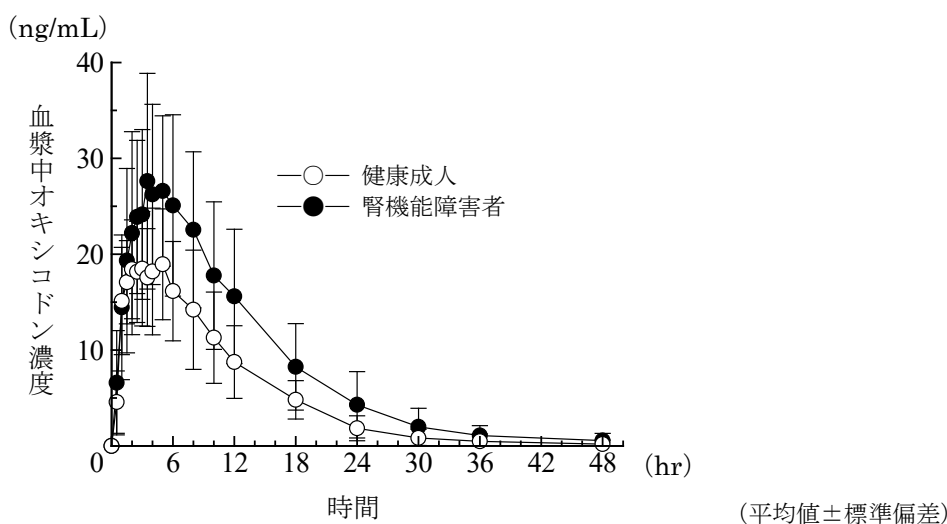
10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害者

健康成人 13 例及び腎機能障害者（クレアチニンクリアランス：60 mL/min 未満）12 例にオキシコドン塩酸塩徐放錠 20 mg を空腹時単回経口投与したときのオキシコドン血漿中濃度推移を **図VII-7** に、薬物動態パラメータを **表VII-6** に示す。腎機能障害者の AUC 並びに C_{max} は、それぞれ健康成人の約 1.6 倍 ($p=0.01$) 及び 1.4 倍 ($p=0.01$) と有意に高かった*。また、 $t_{1/2}$ は健康成人に比較して平均値で約 1 時間延長した。腎機能障害者の鎮静作用は健康成人に比べて増加傾向を示した^[43] (外国人データ)。(「VIII. 6. (2) 腎機能障害患者」の項参照)

※：解析方法；分散分析

図VII-7 腎機能障害者、健康成人に投与したときの血漿中濃度



表VII-6 薬物動態パラメータ注（空腹時単回経口投与、腎機能障害者と健康成人）

	例数	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0-48\text{ hr}}$ (ng · hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
健康成人	13	21.4 ± 6.2	3.0 ± 1.5	247.9 ± 89.5	4.9 ± 0.7
腎機能障害者	12	30.9 ± 9.8	3.6 ± 1.5	396.2 ± 167.9	5.8 ± 1.4

注：各被験者の実測値から算出

(測定法：GC/MS) (平均値±標準偏差)

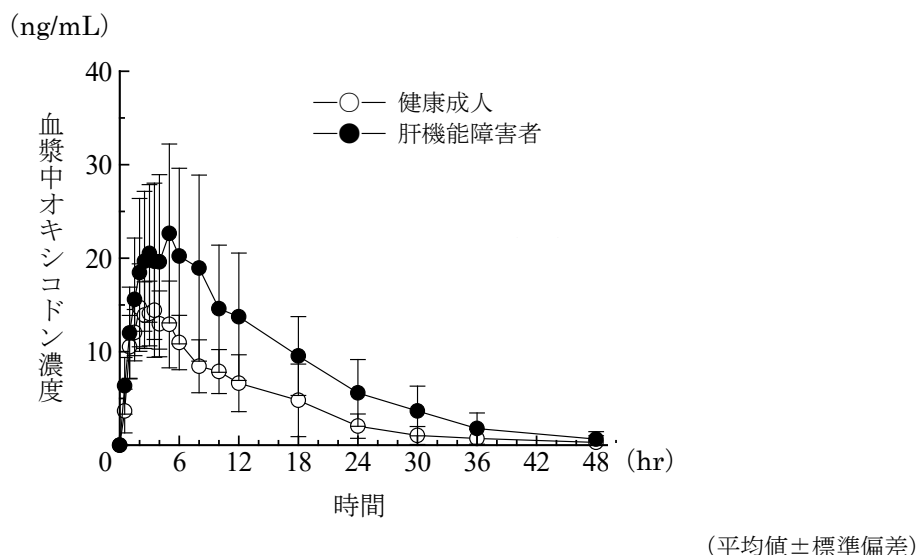
(2) 肝機能障害者

健康成人 12 例及び軽度から中等度の肝機能障害者 12 例（肝硬変 11 例、肝障害 1 例）にオキシコドン塩酸塩徐放錠 20 mg を空腹時単回経口投与したときのオキシコドン血漿中濃度推移を図Ⅶ-8 に、薬物動態パラメータを表Ⅶ-7 に示す。肝機能障害者では AUC 並びに C_{max} は、それぞれ健康成人の約 2 倍 ($p=0.003$) 及び約 1.5 倍 ($p=0.014$) と有意に高かった^{*}。また、 $t_{1/2}$ は健康成人に比較して平均値で約 2 時間延長した。

薬力学的評価項目を増強させる効果傾向がみられた^[44]（外国人データ）。（「Ⅷ. 6. (3) 肝機能障害患者」の項参照）

※：解析方法；分散分析

図Ⅶ-8 肝機能障害者、健康成人に投与したときの血漿中濃度



表Ⅶ-7 薬物動態パラメータ^注（空腹時単回経口投与、肝機能障害者と健康成人）

	例数	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0-48\text{ hr}}$ (ng · hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
健康成人	12	16.9 ± 4.7	2.7 ± 1.2	195.5 ± 74.2	5.4 ± 2.3
肝機能障害者	12	24.8 ± 9.0	4.3 ± 1.7	378.5 ± 174.4	7.7 ± 2.3

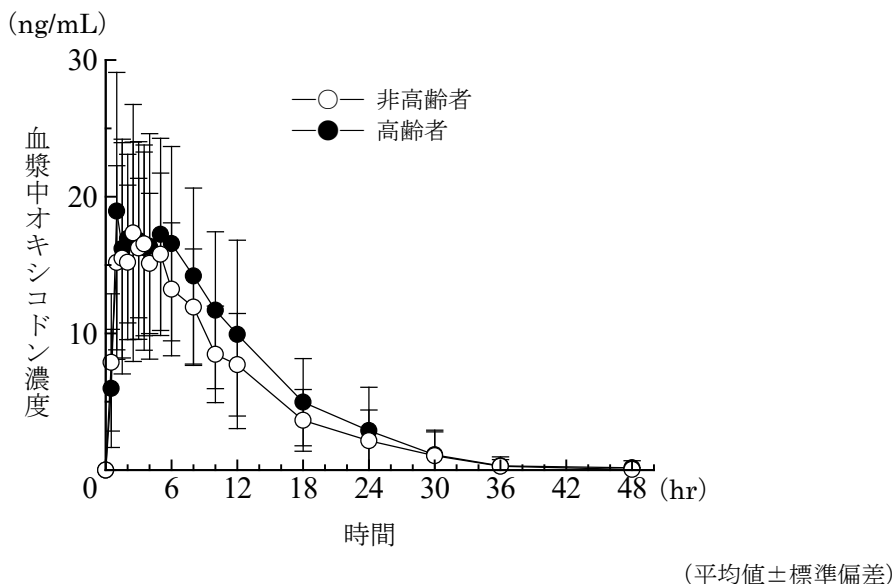
注：各被験者の実測値から算出

(測定法：GC/MS) (平均値±標準偏差)

(3) 高齢者

健康高齢者 14 例 (65~79 歳、男女各 7 例)、健康非高齢者 14 例 (21~45 歳、男女各 7 例) それぞれにオキシコドン塩酸塩徐放錠 20 mg を空腹時単回経口投与したときのオキシコドン血漿中濃度推移を **図VII-9** に、薬物動態パラメータを **表VII-8** に示す。いずれのパラメータも薬物動態に関しては高齢者と非高齢者との間に差は認められず ($p \geq 0.05$ 、分散分析)、また、薬力学的評価項目 (瞳孔径、呼吸数、鎮静作用等) においても同程度であった [45] (外国人データ)。(「VIII. 6. (8) 高齢者」の項参照)

図VII-9 高齢者、非高齢者に投与したときの血漿中濃度



表VII-8 薬物動態パラメータ^注 (空腹時単回経口投与、高齢者と非高齢者)

	例数	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0-48 \text{ hr}}$ (ng · hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
高齢者	14	24.1 ± 9.3	3.4 ± 2.2	257.5 ± 122.9	4.8 ± 1.6
非高齢者	14	22.4 ± 8.1	3.0 ± 1.5	214.4 ± 75.2	5.0 ± 1.9

注：各被験者の実測値から算出

(測定法：GC/MS) (平均値±標準偏差)

(4) 男女差

健康成人 28 例 (男女各 14 例) にオキシコドン塩酸塩徐放錠 20 mg を空腹時単回経口投与したとき、女性では、 C_{max} 並びに AUC が、いずれも男性より約 1.4 倍高かった [45] (外国人データ)。

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

[オキシコンチン錠：日本での販売終了]

1. 警告内容とその理由

1. 警告

慢性疼痛に対しては、本剤は、慢性疼痛の診断、治療に精通した医師のみが処方・使用するとともに、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ること。また、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を行うこと。

(解説)

本剤はオピオイド鎮痛薬であることから、慢性疼痛に本剤を使用する際には、特に、本剤の使用に伴うリスクを個々の患者ごとに適切に評価するとともに、本剤を使用する際の薬剤の管理を適正かつ厳重に行う必要があること、また、承認条件として適正使用管理体制を構築し、運用していくことを踏まえ、記載した。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 重篤な呼吸抑制のある患者、重篤な慢性閉塞性肺疾患の患者 [呼吸抑制を増強する。]
[11.1.3 参照]

(解説)

オピオイドは脳幹の呼吸中枢に作用して呼吸を抑制するだけでなく、延髄の呼吸中枢にも作用して血液中のCO₂に対する感受性を低下させ、また、脳橋に働いて呼吸リズムの調節を抑制する*。そのため、本剤を「重篤な呼吸抑制のある患者」に投与すると、既に低酸素状態であるにもかかわらず、CO₂に対する反応性を抑制し、呼吸数、換気量を減少させるため呼吸抑制を増強し、リスクを更に高めるおそれがある。また、「重篤な慢性閉塞性肺疾患の患者」に使用した場合も、呼吸抑制を増強し、肺機能を更に低下させるおそれがあるため、このような患者への本剤の投与は避ける必要がある。

[参考]

*：高折修二ほか監訳：グッドマン・ギルマン薬理書 第12版 上巻. 東京：廣川書店；2013. p601-663

2.2 気管支喘息発作中の患者 [呼吸を抑制し、気道分泌を妨げる。]

(解説)

気管支喘息発作時は、気管支平滑筋の痙攣により気道が狭窄し、粘稠な気道内分泌液が貯留している状態にある。オピオイドは呼吸と咳反射を抑制し*、抗コリン作用による気道分泌低下により、気道分泌物を更に粘稠にさせ、喘息発作を増悪させるおそれがあり、また、マスト細胞からのヒスタミン遊離作用を有するため、気管支狭窄を更に強める可能性があることから*、「気管支喘息発作中の患者」への本剤の投与は避ける必要がある。

[参 考]

*：高折修二ほか監訳：グッドマン・ギルマン薬理書 第12版 上巻. 東京：廣川書店；2013.
p601-663

2.3 慢性肺疾患に続発する心不全の患者 [呼吸抑制や循環不全を増強する。] [9.1.2 参照]

(解 説)

「慢性肺疾患に続発する心不全の患者」では、呼吸機能が正常に機能しているようにみえる場合でも、既に呼吸数増加のような代償機構が働いており、血中 CO₂ 濃度が慢性的に上昇し、CO₂ の刺激作用に対する感受性が低くなっている場合が多いと考えられる*。このような患者では、オピオイドの呼吸抑制作用による肺機能の増悪を要因として心機能を更に低下させるおそれがあるため、本剤の投与は避ける必要がある。

[参 考]

*：高折修二ほか監訳：グッドマン・ギルマン薬理書 第12版 上巻. 東京：廣川書店；2013.
p601-663

2.4 痙攣状態（てんかん重積症、破傷風、ストリキニーネ中毒）にある患者 [脊髄の刺激効果があらわれる。] [9.1.14 参照]

(解 説)

オピオイドは脊髄における介在ニューロンからの GABA 遊離を抑制することから、痙攣を悪化させるおそれがある*。したがって、「痙攣状態にある患者」への本剤の投与は避ける必要がある。

[参 考]

*：高折修二ほか監訳：グッドマン・ギルマン薬理書 第12版 上巻. 東京：廣川書店；2013.
p601-663

2.5 麻痺性イレウスの患者 [消化管運動を抑制する。] [11.1.6 参照]

(解 説)

オピオイドの腸管蠕動運動抑制作用により*、麻痺性イレウスを増悪させるおそれがあるため、「麻痺性イレウスの患者」への本剤の投与は避ける必要がある。

[参 考]

*：高折修二ほか監訳：グッドマン・ギルマン薬理書 第12版 上巻. 東京：廣川書店；2013.
p601-663

2.6 急性アルコール中毒の患者 [呼吸抑制を増強する。]

(解 説)

中枢神経抑制作用を持つアルコールと併用すると、オピオイドの中枢神経抑制作用、呼吸抑制作用、血圧低下作用が増強されるおそれがあるため*、「急性アルコール中毒の患者」への本剤の投与は避ける必要がある。

[参 考]

*：高折修二ほか監訳：グッドマン・ギルマン薬理書 第12版 上巻. 東京：廣川書店；2013.
p601-663

2.7 アヘンアルカロイドに対し過敏症の患者

(解 説)

オピオイドの投与により、ショック等重篤な過敏反応を起こすおそれがあるため*、「アヘンアルカロイドに対し過敏症の患者」への本剤の投与は避ける必要がある。

[参 考]

*：高折修二ほか監訳：グッドマン・ギルマン薬理書 第12版 上巻. 東京：廣川書店；2013.
p601-663

2.8 出血性大腸炎の患者〔腸管出血性大腸菌（O157等）や赤痢菌等の重篤な細菌性下痢のある患者では、症状の悪化、治療期間の延長を来すおそれがある。〕 [9.1.1 参照]

(解 説)

細菌性下痢の患者では、オピオイドの止瀉作用により*、症状を悪化させ治療期間の延長を来すおそれがあるため、「出血性大腸炎の患者」への本剤の投与は避ける必要がある。

[参 考]

*：高折修二ほか監訳：グッドマン・ギルマン薬理書 第12版 上巻. 東京：廣川書店；2013.
p601-663

2.9 ナルメフェン塩酸塩水和物を投与中又は投与中止後1週間以内の患者 [10.1 参照]

(解 説)

ナルメフェン塩酸塩水和物は μ オピオイド受容体のアンタゴニスト活性を有しているため、各種オピオイド製剤と併用した場合、鎮痛作用が減弱したり、退薬症候（離脱症状）が発現する可能性がある。（「VIII. 7. (1) 併用禁忌とその理由」の項参照）

また、ナルメフェン塩酸塩水和物の投与中止後であっても、ナルメフェン塩酸塩水和物の μ オピオイド受容体への作用が十分に消失するまでの期間として1週間は、本剤の投与を避ける必要がある。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は徐放性製剤であることから、急激な血中濃度の上昇による重篤な副作用の発現を避けるため、服用に際して割ったり、砕いたり、あるいはかみ砕かないよう患者に指導すること。

(解説)

本剤は、消化管内で水分を吸収すると錠剤が膨潤してゲル化し、徐々に有効成分であるオキシコドンが溶出する徐放機構を備えており、そのまま服用していただくように製剤設計されている。服用に際して本剤を割ったり、砕いたり、あるいはかみ砕くと、本剤が備えている本来の徐放機構が発揮されず、血中のオキシコドン濃度が必要以上に高くなるおそれがある。

このように本剤を不適切に使用すると一時的な過度の血中オキシコドン濃度の上昇を招き、重篤な副作用の発現に至る危険性があることから記載した。（「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照）

8.2 本剤は乱用防止を目的とした製剤であり、水を含むとゲル化するため、舐めたり、ぬらしたりせず、口に入れた後は速やかに十分な水でそのまま飲み込むよう患者に指導すること。嚥下が困難な患者及び消化管狭窄を伴う疾患を有する患者では、嚥下障害及び消化管閉塞のリスクが高まるため、本剤以外の鎮痛薬を使用することを考慮し、やむを得ず本剤を使用する際には、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。[9.1.17 参照]

(解説)

本剤は、水を含むとゲル化する特性を備えており、乱用防止を目的とした製剤として開発された。このような特性から、服用前に水分を含ませるとゲル化が始まり、嚥下が難しくなるおそれがある。服用前に、本剤を舐めたり、ぬらしたりせず、口に入れた後は速やかに十分な水でそのまま飲み込むよう患者に指導すること。（「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照）

嚥下が困難な患者では、うまく飲み込めないため、嚥下障害及び消化管閉塞のリスクが高まること、また、消化管狭窄を伴う疾患を有する患者では、消化管内にゲル化した薬剤が詰まり、消化管閉塞のリスクが高まるので、投与経路の変更を考慮する等、本剤以外の鎮痛薬の使用を考慮すること。やむを得ず本剤を使用する際は、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。（「VIII. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.17」の項参照）

乱用防止機能を備えた OXYCONTIN 錠の海外における嚥下障害等の副作用については、choking（息詰まり）、dysphagia（嚥下障害）、regurgitation（吐き戻し）、retching（レッチング）、medication stuck in throat（咽頭内薬剤残留）が知られている。特に注意すること。

8.3 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。
[11.1.2 参照]

(解説)

がん性疼痛の患者を対象とした承認時までの臨床試験及び製造販売後の調査（オキシコンチン錠で実施）において、「身体依存」、「精神依存」は認められなかったが、慢性疼痛の患者を対象とした承認時までの臨床試験（オキシコンチン錠及び本剤で実施）において、「身体依存」として薬剤離脱症候群等が 3.0%（12 例/399 例）確認された。連用中における投与量の急激な減量又は投与中止により、退薬症候があらわれるおそれがあるので、投与を中止する場合は、1 日投与量を徐々に減量するなど、患者の状態を観察しながら行うこと。（「V. 4. 用法及び用量に関連する注意 7.4、7.6」の項参照）

- ・オキシコドンは、動物実験においてモルヒネと同程度の鎮痛効果を示す用量でモルヒネと同様の身体及び精神依存性を示した。
- ・オピオイドを反復して服用した場合には程度の差こそあれ、すべての個体で「身体依存」が形成されるといわれているが*¹、臨床上「身体依存」が問題となるのは、投与中止や麻薬拮抗薬の投与によって退薬症候を発現する場合である。しかし、疼痛緩和の目的でオピオイドを適正に使用し、中止（休薬）する場合、オピオイドの用量を漸減すれば臨床上問題となるような退薬症候の発現を回避できるといわれている*²。
- ・もう一方の「精神依存」は、薬物のある薬理作用を継続して体験したいという強い欲求を持つ状態であるが、薬物の反復使用、長期間の継続使用が脳機能の変化を引き起こし、自主的制御を弱める結果形成されると考えられ、「精神依存」が形成されると患者の行動制御はもはや不可能になるといわれている*²。

[参考]

- *1：高折修二ほか監訳：グッドマン・ギルマン薬理書 第12版 上巻. 東京：廣川書店；2013. p601-663
- *2：日本ペインクリニック学会 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 作成ワーキンググループ編：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. 東京：真興交易；2017. p55-56

8.4 眠気、眩暈が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。

(解説)

オピオイドの中樞神経抑制作用により、眠気、眩暈を起こすおそれがあることから設定した。

これまでにオキシコドン製剤で実施した国内におけるがん性疼痛の治験及び製造販売後の試験、調査で、傾眠が 12.3%（322 例/2626 例）、眩暈が 1.3%（34 例/2626 例）、また、慢性疼痛の治験で、傾眠が 32.3%（129 例/399 例）、眩暈が 10.3%（41 例/399 例）報告されており、重大な事故につながるおそれがあることから本剤使用中は、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事しないように指導すること。

8.5 本剤を投与する場合には、便秘に対する対策として緩下剤、嘔気・嘔吐に対する対策として制吐剤の併用を、また、鎮痛効果が得られている患者で通常とは異なる強い眠気がある場合には、過量投与の可能性を念頭において本剤の減量を考慮するなど、本剤投与時の副作用に十分注意すること。〔13.1、13.2 参照〕

(解 説)

本剤の服用に伴って発現する可能性の高い副作用に対する予防措置及び副作用発現時の対処等について記載した。

1) 便秘、嘔気・嘔吐

- ・本剤の使用を開始しても、副作用対策が不十分であると本剤の投与継続が困難になるので、便秘、嘔気・嘔吐の発現を認めてから対応するのではなく、これらに対しては、緩下剤や制吐剤の予防的投与についても考慮することが重要である*¹。なお、医療用麻薬適正使用ガイダンスでは、これらの副作用対策として、以下の治療薬の例が記載されている*²。

① 便秘

- 大腸刺激性下剤：センノシド、ピコスルファートなど
- 緩下剤：酸化マグネシウムなど
- 経口末梢性 μ オピオイド受容体拮抗薬：ナルデメジントシル酸塩錠

② 嘔気・嘔吐

- 抗ドパミン薬：プロクロルペラジン、メトクロプラミド、ドンペリドン、オランザピン、ペロスピロンなど
- 抗ヒスタミン薬：ジフェンヒドラミン・ジプロフィリン複合剤（トラベルミンなど）、クロルフェニラミンなど
- 緩下剤：酸化マグネシウムなど

2) 眠気

- ・オピオイド鎮痛薬共通の副作用の一つであり、これまでにオキシコドン製剤で実施した国内におけるがん性疼痛の治験及び製造販売後の試験、調査で傾眠が 12.3% (322 例/2626 例)、また、慢性疼痛の治験で傾眠が 32.3% (129 例/399 例) 報告がある。
- ・オピオイド鎮痛薬では、痛みがなく通常とは異なる眠気がある場合には、過量投与の可能性を考慮して、投与量を 20% ずつ減量することが推奨されている [46]。なお、減量後は鎮痛効果が減少していないことを確認する必要がある。

[参 考]

*1：日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン作成委員会編：がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン（2014年版）．東京：金原出版；2014. p57-60, p149-151

*2：厚生労働省医薬・生活衛生局 監視指導・麻薬対策課（医療用麻薬適正使用ガイダンス作成検討会編）：医療用麻薬適正使用ガイダンス. 2017. p50-53

8.6 本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。〔7.3.1、7.3.2 参照〕

(解 説)

増量した場合に、過量とならないように慎重に投与すること。過量投与により呼吸抑制を招くおそれがある。（「VIII. 10. 過量投与」の項参照）

8.7 本剤の医療目的外使用を防止するため、適切な処方を行い、保管に留意するとともに、患者等に対して適切な指導を行うこと。 [14.1.1、14.1.3 参照]

(解 説)

本剤は麻薬に関する諸法規・規制のもと厳格に管理する必要がある。本剤は乱用防止を目的とした製剤として開発されたが、完全に乱用を防止することはできない。適切な処方並びに盗難に遭わないよう保管に留意すること。また、患者等に対して、本剤を医療目的外に使用したり他人へ譲渡しないこと及び施用残薬の返却等について指導すること。（「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照）

8.8 鎮痛剤による治療は原因療法ではなく、対症療法であることに留意すること。

(解 説)

本剤による疼痛治療は Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) や他の鎮痛剤と同様に対症療法であることから、疼痛の原因が判明している場合には、痛みの原因そのものを取り除くための治療法についても考慮する必要がある。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 細菌性下痢のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。治療期間の延長を来すおそれがある。 [2.8 参照]

(解 説)

細菌性下痢の患者では、オピオイドの止瀉作用により*、症状を悪化させ治療期間の延長を来すおそれがあるため、「細菌性下痢のある患者」への本剤の投与は原則として避ける必要がある。

[参 考]

*：高折修二ほか監訳：グッドマン・ギルマン薬理書 第12版 上巻. 東京：廣川書店；2013. p601-663

9.1.2 心機能障害あるいは低血圧のある患者

循環不全を増強するおそれがある。 [2.3 参照]

(解 説)

オピオイドの投与により、冠動脈疾患の患者では酸素消費量、心仕事量が減少し、また、急性心筋梗塞の患者では血圧低下の程度が正常人より強くみられたとの報告があることから*、「心機能障害のある患者」に本剤を投与する場合には循環機能に注意し、慎重に投与する必要がある。

また、循環血液量が減少している患者は、オピオイドの血管拡張作用に対し感受性が高くなっているため*、「低血圧のある患者」に本剤を投与する場合にも、慎重に投与する必要がある。

[参 考]

*：高折修二ほか監訳：グッドマン・ギルマン薬理書 第12版 上巻. 東京：廣川書店；2013.
p601-663

9.1.3 呼吸機能障害のある患者

呼吸抑制を増強するおそれがある。 [11.1.3 参照]

(解 説)

オピオイドには呼吸抑制作用があり、呼吸機能の低下を更に増強するおそれがあるため*、「呼吸機能障害のある患者」に本剤を投与する場合には、慎重に投与する必要がある。（「Ⅷ.2. 禁忌内容とその理由 2.1、2.2、2.3」の項参照）

[参 考]

*：高折修二ほか監訳：グッドマン・ギルマン薬理書 第12版 上巻. 東京：廣川書店；2013.
p601-663

9.1.4 脳に器質的障害のある患者

呼吸抑制や頭蓋内圧の上昇を起こすおそれがある。

(解 説)

脳に器質的障害のある場合、又は頭部外傷あるいは既に外傷により脳脊髄液圧が亢進している場合、オピオイドによる呼吸抑制作用及びこれに関連する頭蓋内圧の上昇が増強されるおそれがあるため*、「脳に器質的障害のある患者」に本剤を投与する場合には、慎重に投与する必要がある。

[参 考]

*：高折修二ほか監訳：グッドマン・ギルマン薬理書 第12版 上巻. 東京：廣川書店；2013.
p601-663

9.1.5 ショック状態にある患者

循環不全や呼吸抑制を増強するおそれがある。 [11.1.1 参照]

(解 説)

ショックを来したとき、心拍出量減少、血管抵抗減少による血圧低下、脳血流量の低下、それらによる呼吸抑制がみられ、このような状態の患者にオピオイドを投与するとこれらの症状を増強するおそれがあるため、「ショック状態にある患者」に本剤を投与する場合には、慎重に投与する必要がある。（「Ⅷ.2. 禁忌内容とその理由 2.1、2.2、2.3」の項参照）

9.1.6 代謝性アシドーシスのある患者

呼吸抑制を起こしたときアシドーシスを増悪させるおそれがある。

(解 説)

オピオイドには呼吸抑制作用があるため*、組織への酸素供給量を低下させ代謝性アシドーシスを増悪させるおそれがある。したがって、「代謝性アシドーシスのある患者」に本剤を投与する場合には、慎重に投与する必要がある。

[参 考]

*：高折修二ほか監訳：グッドマン・ギルマン薬理書 第12版 上巻. 東京：廣川書店；2013.
p601-663

9.1.7 甲状腺機能低下症（粘液水腫等）の患者

呼吸抑制や昏睡を起こすおそれがある。

(解 説)

甲状腺機能低下症（粘液水腫等）では、オピオイドに対して感受性が高くなっているため、呼吸抑制や中枢神経系の抑制作用が強くなり昏睡を起こすおそれがある。したがって、これらの患者に本剤を投与する場合には、慎重に投与する必要がある。

9.1.8 副腎皮質機能低下症（アジソン病等）の患者

呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている。

(解 説)

副腎皮質機能低下症（アジソン病等）では、オピオイドに対して感受性が高くなっているため、呼吸抑制や中枢神経系の抑制作用が強くなり副作用発現の可能性が高まるおそれがある。したがって、これらの患者に本剤を投与する場合には、慎重に投与する必要がある。

9.1.9 薬物・アルコール依存又はその既往歴のある患者

依存性を生じやすい。 [9.1.10 参照]

(解 説)

「薬物、アルコール依存又はその既往歴のある患者」では、種々の薬剤に対して依存性を生じやすい傾向があるため、本剤を投与する場合には、慎重に投与する必要がある。

9.1.10 薬物、アルコール等による精神障害のある患者

症状が増悪するおそれがある。 [9.1.9 参照]

(解 説)

「薬物、アルコール等による精神障害のある患者」では、本剤の作用により、精神症状が増悪するおそれがあるため、本剤を投与する場合には、慎重に投与する必要がある。

9.1.11 衰弱者

呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている。

(解 説)

高齢者、衰弱者では、オピオイドの作用、特に呼吸抑制作用に対して、より感受性が高いこと、また、代謝・排泄機能等の生理機能が低下していることが多く、オピオイドの作用が増強され、副作用発現の可能性が高まるおそれがあるため、このような患者に本剤を投与する場合には、慎重に投与する必要がある。（「Ⅷ. 6. (8) 高齢者」の項参照）

9.1.12 前立腺肥大による排尿障害、尿道狭窄、尿路手術術後の患者

排尿障害を増悪することがある。

(解説)

類薬のモルヒネでは尿管の緊張を亢進させたり、排尿反射を抑制する*¹ ことによって排尿障害を増強するおそれがあるため*²、「前立腺肥大による排尿障害、尿道狭窄、尿路手術術後の患者」に本剤を投与する場合には、慎重に投与する必要がある。

[参考]

*1: 高折修二ほか監訳：グッドマン・ギルマン薬理書 第12版 上巻. 東京：廣川書店；2013. p601-663

*2: 恒藤暁ほか：最新医学. 1990；45：2230-2231

9.1.13 器質的幽門狭窄又は最近消化管手術を行った患者

消化管運動を抑制する。

(解説)

オピオイドは、胃・腸管の緊張を高め消化管運動を抑制するだけでなく、肛門括約筋の緊張を高めるため*¹、*²、幽門狭窄や消化管手術後の症状を悪化させたり、便秘を発現させるおそれがある。したがって、「器質的幽門狭窄又は最近消化管手術を行った患者」に本剤を投与する場合には、慎重に投与する必要がある。

[参考]

*1: 高折修二ほか監訳：グッドマン・ギルマン薬理書 第12版 上巻. 東京：廣川書店；2013. p601-663

*2: 武田文和：最新医学. 1990；45：990-991

9.1.14 痙攣の既往歴のある患者

痙攣を誘発するおそれがある。 [2.4 参照]

(解説)

オピオイドは、脊髄における介在ニューロンからの GABA 遊離を抑制し、痙攣を誘発するおそれがあるため*、「痙攣の既往歴のある患者」に本剤を投与する場合には、慎重に投与する必要がある。

[参考]

*: 高折修二ほか監訳：グッドマン・ギルマン薬理書 第12版 上巻. 東京：廣川書店；2013. p601-663

9.1.15 胆嚢障害、胆石症又は膵炎の患者

オッジ筋を収縮させ症状が増悪することがある。

(解説)

オピオイドは、オッジ筋を収縮（オッジ筋の攣縮）し*、胆道、膵管内圧を上昇させ、胆嚢炎、膵炎を増悪するおそれがある。「胆嚢障害、胆石症又は膵炎の患者」に本剤を投与する場合には、

慎重に投与する必要がある。

[参 考]

*：高折修二ほか監訳：グッドマン・ギルマン薬理書 第12版 上巻. 東京：廣川書店；2013.
p601-663

9.1.16 重篤な炎症性腸疾患のある患者

連用した場合、巨大結腸症を起こすおそれがある。

(解 説)

オピオイドは消化管運動を抑制するため*、重篤な炎症性腸疾患の患者に連用すると巨大結腸症を起こすおそれがある。「重篤な炎症性腸疾患のある患者」に本剤を投与する場合には、慎重に投与する必要がある。

[参 考]

*：高折修二ほか監訳：グッドマン・ギルマン薬理書 第12版 上巻. 東京：廣川書店；2013.
p601-663

9.1.17 嚥下が困難な患者及び消化管狭窄を伴う疾患を有する患者

[8.2 参照]

(解 説)

「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.2」の項参照

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

排泄が遅延し副作用があらわれるおそれがある。 [16.6.1 参照]

(解 説)

オキシコドンは主に肝臓で代謝され、腎臓から排泄される。

肝機能障害のある成人（肝機能障害者）に経口投与したとき、オキシコドンの C_{max} は健康成人よりも約 1.5 倍高い値を示し [44]、また、腎機能障害のある成人（腎機能障害者）では、健康成人よりも約 1.4 倍高い値を示した [43]（外国人データ）。

したがって、「肝・腎機能障害のある患者」に本剤を投与する場合は、本剤の血中濃度の上昇に伴う副作用の発現に十分に注意すること。（「Ⅶ. 10. (1) 腎機能障害者」の項参照）

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

代謝が遅延し副作用があらわれるおそれがある。 [16.6.2 参照]

(解 説)

「Ⅷ. 6. (2) 腎機能障害患者」及び「Ⅶ. 10. (2) 肝機能障害者」の項参照

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。オキシコドンでは催奇形作用は認められていないが、類薬のモルヒネの動物試験（マウス、ラット）で催奇形作用が報告されている。

9.5.2 分娩前に投与した場合、出産後新生児に退薬症候（多動、神経過敏、不眠、振戦等）があらわれることがある。

9.5.3 分娩時の投与により、新生児に呼吸抑制があらわれることがある。

(解説)

妊娠中に本剤を使用した際の胎児に対する安全性は確立されていない。

オキシコドンでは、現在までの動物試験において催奇形作用の報告はない。しかし、類薬のモルヒネでは、妊娠第8日又は第9日のマウスにモルヒネ硫酸塩を大量に皮下投与した試験において、胎児奇形が認められている [47]。

また、モルヒネでは *in vitro* の試験系でヒト胎盤において胎児側への移行が報告されており [34]、オキシコドンも胎盤を通過する可能性がある。

なお、がん性疼痛の患者を対象とした製造販売後の調査（安全性評価対象症例：1189例）（オキシコンチン錠で実施）において、妊産婦への使用例はなかった。

分娩前又は分娩時に本剤を使用した際の新生児に対する安全性は確立されていない。

類薬のモルヒネでは、妊娠中及び分娩当日に1日平均0.65gの静脈内投与をされていたモルヒネ依存症の女性から生まれた新生児で、痙攣等の退薬症候の発現が報告されている [48]。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

本剤投与中は授乳を避けさせること。ヒト母乳中へ移行することが報告されている。

(解説)

母乳中に低濃度のオキシコドンが検出されている。

帝王切開後の疼痛コントロール*のために、オキシコドン塩酸塩5mgとアセトアミノフェン500mgの合剤カプセルを連続して服用した授乳婦6例の血漿中オキシコドン濃度は14~35ng/mL、乳汁中オキシコドン濃度は<5~226ng/mLで、オキシコドンの乳汁への移行が報告されている。なお、このときの血漿中と乳汁中オキシコドン濃度の比の平均は1:3.4で、個体差が大きいとされているが、乳汁中濃度の方が高かったと報告されている [35]（外国人データ）。

したがって、患者（母親）に本剤が投与されている場合には、乳児に鎮静、呼吸抑制及び身体依存が起こる可能性があるため、授乳は避けさせる必要がある。

*：承認外効能・効果（「V.1. 効能又は効果」の項参照）

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解 説)

がん性疼痛の患者及び慢性疼痛の患者を対象とした国内における承認時までの臨床試験（オキシコンチン錠及び本剤で実施）では、新生児、乳児、幼児又は小児を対象とした成績は得られていない。

したがって、小児等に対する使用経験はなく、安全性は確立していない。

なお、がん性疼痛の患者を対象とした製造販売後の調査（安全性評価対象症例：1189例）（オキシコンチン錠で実施）において、小児（15歳未満）への使用例はなかった。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。一般に生理機能が低下しており、特に呼吸抑制の感受性が高い。なお、薬物動態において高齢者と非高齢者成人には差がなかった。 [16.6.3 参照]

(解 説)

健康な高齢者では、健康な非高齢者と比較してオキシコドンの血漿中濃度に有意な差はなく、また、薬力学的評価項目（瞳孔径、呼吸数、鎮静作用）においても同程度であった [45]（外国人データ）。（「VII. 10. (3) 高齢者」の項参照）

しかし、一般に高齢者ではオピオイドの呼吸抑制作用に対し感受性が高いこと、また、加齢により生理機能が低下しており、代謝・排泄が遅延している可能性があるため、非高齢者に比べ用量（特に初期量）を減らすなど慎重に投与することが必要である。

- ・オキシコンチン錠の製造販売後の調査（安全性評価対象症例：1189例）において、15歳以上65歳未満の非高齢者の副作用発現率は39.07%（202/517例）、65歳以上の高齢者の副作用発現率は36.31%（244/672例）で、有意な差は認めなかった（ $p=0.3295$ ）。また、個別の副作用においては「譫妄」の発現率が、非高齢者0.19%（1/517例）よりも高齢者1.34%（9/672例）において有意に高い結果であった（ $p=0.0497$ ）。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP3A4 及び一部 CYP2D6 で代謝される。 [16.4.2 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ナルメフェン塩酸塩水和物 セリンクロ [2.9 参照]	本剤の鎮痛作用を減弱させることがある。また、退薬症候を起こすことがある。	μ オピオイド受容体拮抗作用により、本剤の作用が競合的に阻害される。

(解説)

ナルメフェン塩酸塩水和物は μ オピオイド受容体のアンタゴニスト活性を有しているため、各種オピオイド製剤と併用した場合、鎮痛作用が減弱したり、退薬症候（離脱症状）が発現する可能性があることから併用しないこと。（「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由 2.9」の項参照）

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体等 吸入麻酔剤 MAO 阻害剤 三環系抗うつ剤 β 遮断剤 アルコール	臨床症状：呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがある。 措置方法：減量するなど慎重に投与すること。	相加的に中枢神経抑制作用を増強させる。

(解説)

オキシコドン等のオピオイドには中枢神経系に対する抑制作用があるため、これらの薬剤と併用すると、相互作用によって呼吸抑制や血圧低下の増強、又は強い鎮静あるいは昏睡が起こるおそれがある [49]。これらの薬剤を使用している患者に本剤を投与する場合（又はその逆の場合）には、注意が必要である。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クマリン系抗凝血剤 ワルファリンカリウム	クマリン系抗凝血剤の作用が増強されることがあるので投与量を調節するなど慎重に投与すること。	機序は不明である。

(解説)

機序は不明であるが、クマリン系抗凝血剤の作用が増強されることがある。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗コリン作用を有する薬剤 フェノチアジン系薬剤、三環系抗うつ剤等	臨床症状：麻痺性イレウスに至る重篤な便秘又は尿貯留が起こることがある。	相加的に抗コリン作用を増強させる。

（解説）

オキシコドン等のオピオイドと抗コリン作用を有する薬剤との併用により、消化管の緊張、蠕動運動の抑制作用並びに尿管の緊張を亢進させたり、排尿反射の抑制作用が増強されるため、麻痺性イレウスに至る重篤な便秘、尿貯留を起こすおそれがある。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ブプレノルフィン、ペンタゾシン等	本剤の鎮痛作用を減弱させることがある。また、退薬症候を起こすことがある。	ブプレノルフィン、ペンタゾシン等は本剤の作用する μ 受容体の部分アゴニストである。

（解説）

オキシコドンにブプレノルフィンを併用したとき、未結合の μ オピオイド受容体が存在する場合には、鎮痛効果は相加される。しかし、未結合の μ オピオイド受容体が存在しない場合には、ブプレノルフィンの μ オピオイド受容体への親和性はオキシコドンより強いため、競合的拮抗が生じる。その場合、ブプレノルフィンの鎮痛作用はオキシコドンより弱いことから、結果として鎮痛効果は減弱する。また、ペンタゾシンはオキシコドンの作用に拮抗するといわれている。

したがって、本剤の投与を受けている患者では、ブプレノルフィンやペンタゾシン等のアゴニスト/アンタゴニスト鎮痛薬との併用により、本剤の鎮痛効果を減弱させたり、場合によっては退薬症候を誘発する可能性がある。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 ボリコナゾール、イトラコナゾール、フルコナゾール、リトナビル、クラリスロマイシン等 [16.7.1-16.7.3 参照]	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。	CYP3A4 を介する本剤の代謝が阻害される。

（解説）

ボリコナゾール、イトラコナゾール、フルコナゾール、リトナビル、クラリスロマイシン等は、CYP3A4 の阻害作用を有することが知られており、これらの薬剤と併用することによりオキシコドンの代謝が抑制され、 C_{max} 、AUC が増加したとの報告がある。

- ① ポリコナゾール（100～200 mg/日、経口投与）とオキシコドン塩酸塩（24～48 mg/日、持続皮下投与）を4日間併用した症例（1例）の定常状態時におけるオキシコドンの血漿中濃度は、測定した全症例の平均の3.57倍であった^[50]。（国内におけるオキシコドン注射剤の臨床試験成績）
- また、ポリコナゾール〔400 mg/日（2日目のみ600 mg/日）〕の経口投与中にオキシコドン塩酸塩（10 mg）を単回経口投与した場合、オキシコドンのC_{max}が1.72倍、AUCが3.61倍上昇したとの報告がある^[51]（外国人データ）。
- ② リトナビル（600 mg/日）の経口投与中にオキシコドン塩酸塩（10 mg）を単回経口投与した場合、オキシコドンのC_{max}が1.74倍、AUCが2.95倍上昇したとの報告がある^[52]（外国人データ）。
- ③ クラリスロマイシン（1000 mg/日：承認外用量）の経口投与中にオキシコドン塩酸塩（10 mg）を単回経口投与した場合、若年者群（19～25歳）のオキシコドンのC_{max}が1.45倍、AUCが2.02倍上昇し、また、高齢者群（70～77歳）のオキシコドンのC_{max}が1.68倍、AUCが2.31倍上昇したとの報告がある^[53]（外国人データ）。

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 誘導作用を有する薬剤 リファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン等 [16.7.4 参照]	本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱する可能性がある。 なお、これらの薬剤の中止後に、本剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。	CYP3A4 を介する本剤の代謝が促進される。

（解説）

リファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン等は、CYP3A4 の誘導作用を有することが知られており、これらの薬剤と併用することによりオキシコドンの代謝が促進され、C_{max}、AUC が低下したとの報告がある。また、これらの薬剤との併用を中止した際に、本剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがあるので、注意が必要である。

- ・リファンピシン（600 mg/日）の経口投与中にオキシコドン塩酸塩を単回静脈内投与（0.1 mg/kg）した場合で AUC が 1/2.2 に、単回経口投与（15 mg）した場合で AUC が 1/7.1 に減少したとの報告がある^[54]（外国人データ）。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

顔面蒼白、血圧低下、呼吸困難、頻脈、全身発赤、血管浮腫、蕁麻疹等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔9.1.5 参照〕

(解説)

オキシコドン製剤の国内における治験及び製造販売後の試験、調査で報告はないが、製造販売後の国内外の自発報告において報告があるので注意が必要である。

11.1.2 依存性（頻度不明）

連用により薬物依存を生じることがある。また、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、あくび、くしゃみ、流涙、発汗、悪心、嘔吐、下痢、腹痛、散瞳、頭痛、不眠、不安、譫妄、痙攣、振戦、全身の筋肉・関節痛、呼吸促迫、動悸等の退薬症候があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、1日用量を徐々に減量するなど、患者の状態を観察しながら行うこと。〔7.4、7.6、8.3 参照〕

(解説)

オキシコドン製剤の国内におけるがん性疼痛の治験及び製造販売後の試験、調査で依存性の報告はないが、自発報告において報告がある。また、慢性疼痛の治験では身体依存として薬剤離脱症候群等が3.0%（12例/399例）報告されている。オピオイド鎮痛薬を連用することにより、依存性が形成される可能性があるため、注意が必要である。（「V.4. 用法及び用量に関連する注意7.4、7.6」及び「VIII.5. 重要な基本的注意とその理由8.3」の項参照）

11.1.3 呼吸抑制（頻度不明）

息切れ、呼吸緩慢、不規則な呼吸、呼吸異常等があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

なお、本剤による呼吸抑制には、麻薬拮抗剤（ナロキソン、レバロルフアン等）が拮抗する。〔2.1、9.1.3、13.2 参照〕

(解説)

オピオイドは脳幹の呼吸中枢に作用して呼吸を抑制し、その作用は用量依存的に増強されるため*1、オピオイドの血中濃度が急激に上昇した場合や、過量投与を行った場合には呼吸抑制が発現する可能性がある。また、痛みがモルヒネの呼吸抑制作用と拮抗することから〔55〕、同じ用量を問題なく使用していた場合においても、疼痛原因（がん腫）に対する治療が奏効し、痛みが大幅に減弱あるいは消失した場合には、相対的にモルヒネの過量投与の状態が生じるため、呼吸抑制が発現しうるといわれている*2。これらの状況は、モルヒネ製剤に限らず本剤においても発生する可能性がある。

オキシコドン製剤の国内におけるがん性疼痛の治験及び製造販売後の試験、調査で「呼吸抑制」及び「呼吸数減少」として0.2%（6例/2626例）、慢性疼痛の治験で「呼吸数減少」として0.3%（1例/399例）報告されている。また、モルヒネ製剤でも呼吸抑制が報告されていることから、注意が必要である。（「VIII. 2. 禁忌内容とその理由 2.1」及び「VIII. 10. 過量投与」の項参照）

[参 考]

*1: 高折修二ほか監訳：グッドマン・ギルマン薬理書 第12版 上巻. 東京：廣川書店；2013. p601-663

*2: 日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン作成委員会編：がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン（2014年版）. 東京：金原出版；2014. p60-61

11.1.4 錯乱、譫妄（いずれも頻度不明）

(解 説)

オピオイドに起因する代表的な精神症状である錯乱、譫妄は、オピオイドの投与開始直後や増量時にあらわれることが多いといわれている。オキシコドン製剤の国内における慢性疼痛の治験で報告はないが、がん性疼痛の治験及び製造販売後の試験、調査で1.1%（29例/2626例）報告されている。また、モルヒネ製剤においても一般に認められていることから [56] [57]、注意が必要である。

11.1.5 無気肺、気管支痙攣、喉頭浮腫（いずれも頻度不明）

(解 説)

オキシコドン製剤の国内における治験及び製造販売後の試験、調査並びに製造販売後の自発報告において報告はないが、国外の製造販売後において報告がある。本剤との関連性については明らかではないが、オピオイドに共通するヒスタミン遊離作用から誘発される可能性も否定できないことから [58]、注意が必要である。

11.1.6 麻痺性イレウス（0.1～1%未満）、中毒性巨大結腸（頻度不明）

炎症性腸疾患の患者に投与した場合、中毒性巨大結腸があらわれるとの報告がある。 [2.5 参照]

(解 説)

オキシコドン製剤の国内における慢性疼痛の治験で報告はないが、がん性疼痛の治験及び製造販売後の試験、調査で0.3%（9例/2626例）報告されている。また、製造販売後の国内自発報告において、イレウス及び中毒性巨大結腸の報告があるため、注意が必要である。

11.1.7 肝機能障害（頻度不明）

AST、ALT、Al-P 等の著しい上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。

（解説）

オキシコドン製剤の国内におけるがん性疼痛の治験及び製造販売後の試験、調査で 0.3%（9 例 /2626 例）、慢性疼痛の治験で 0.5%（2 例/399 例）報告されており、注意が必要である。薬剤性肝障害は、発症機序から中毒性肝障害と、臨床で大部分を占めるアレルギー性肝障害に分類されるが、オキシコドンの肝機能障害発症の機序については不明である。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

種類\頻度	5%以上	5%未満	頻度不明
過敏症		発疹	蕁麻疹
循環器		低血圧	不整脈、血圧変動、起立性低血圧、失神
精神神経系	眠気（22.8%）、傾眠（18.7%）、眩暈	発汗、幻覚、意識障害、しびれ、筋れん縮、頭痛、頭重感、焦燥、不安、異夢、悪夢、不眠、抑うつ、感情不安定、振戦、筋緊張亢進、健忘、構語障害	興奮、縮瞳、神経過敏、感覚異常、痙攣、多幸感、思考異常、視調節障害、痛覚過敏 ^{注)} 、アロディニア
消化器	便秘（42.4%）、嘔気（39.5%）、嘔吐（16.5%）	下痢、食欲不振、胃不快感、口渇、腹痛、味覚異常	おくび、嚥下障害、鼓腸、オジジ筋の機能不全
その他		そう痒感、発熱、脱力感、倦怠感、胸部圧迫感、血管拡張（顔面潮紅、熱感）、排尿障害、尿閉、脱水、呼吸困難、悪寒、勃起障害、浮腫	頭蓋内圧の亢進、無月経、性欲減退、皮膚乾燥

注) 増量により痛みが増悪する。

◆ 副作用頻度一覧表等

< 癌性疼痛 >

1) オキシコンチン錠の承認時

オキシコンチン錠の承認時における副作用の発現状況^{注1}を表Ⅷ-1に示す。

調査期間：1994年9月～2000年9月

表Ⅷ-1 副作用（臨床検査値の異常変動を含む）の発現状況^{注1}（オキシコンチン錠の承認時）

安全性評価対象例数	302例
副作用発現例数	231例
副作用発現件数	664件
副作用発現率	76.5%

副作用の種類		発現例数	発現率 (%)
皮膚・皮膚付属器障害	そう痒感	10	3.3
	湿疹 ^{注2}	1	0.3
中枢・末梢神経系障害	眩暈	10	3.3
	意識障害	3	1.0
	頭痛	1	0.3
	頭重（感）	1	0.3
	しびれ（感）	1	0.3
	下肢のピクつき	1	0.3
自律神経系障害	発汗	4	1.3
視覚障害	飛蚊症	1	0.3
精神障害	眠気	160	53.0
	傾眠	2	0.7
	幻覚	2	0.7
	焦燥多動	1	0.3
	不安	1	0.3
	悪夢	1	0.3
	異夢	1	0.3
消化管障害	便秘	116	38.4
	嘔気	116	38.4
	嘔吐	56	18.5
	食欲不振	12	4.0
	口渇	7	2.3
	下痢	5	1.7
	イレウス	2	0.7
	胃不快感	2	0.7
肝臓・胆管系障害	AST上昇	5	1.7
	ALT上昇	4	1.3
	ビリルビン値上昇	1	0.3
	ウロビリノーゲン陽性	1	0.3

副作用の種類		発現例数	発現率 (%)
代謝・栄養障害	A/G 比異常	3	1.0
	ALP 上昇	2	0.7
	血中尿酸上昇	2	0.7
	血清カルシウム低下	2	0.7
	血中ナトリウム低下	2	0.7
	血清アルブミン低下	2	0.7
	血清カリウム上昇	1	0.3
	血清カリウム低下	1	0.3
	血清クロール低下	1	0.3
	血中コレステロール減少	1	0.3
	血清総蛋白減少	1	0.3
	血糖値上昇	1	0.3
	尿糖陽性	1	0.3
	脱水 (症)	1	0.3
心・血管障害 (一般)	高血圧	2	0.7
赤血球障害	赤血球減少	2	0.7
	ヘマトクリット値減少	2	0.7
	ヘモグロビン減少	2	0.7
白血球・網内系障害	リンパ球減少	6	2.0
	単球減少	2	0.7
	好中球分葉核減少	1	0.3
	好酸球增多 (症)	1	0.3
	単球增多 (症)	1	0.3
	白血球減少 (症)	1	0.3
	リンパ球增多 (症)	1	0.3
好塩基球增多 (症)	1	0.3	
血小板・出血凝血障害	血小板増加	1	0.3
	血小板減少 (症)	1	0.3
泌尿器系障害	尿中 WBC 増加	5	1.7
	顕微鏡的血尿	4	1.3
	蛋白尿	4	1.3
	尿中上皮細胞増加	3	1.0
	BUN 上昇	2	0.7
	尿閉 ^{注2}	1	0.3
	血中クレアチニン上昇	1	0.3
一般的全身障害	発熱	3	1.0
	倦怠 (感)	3	1.0
	胸部圧迫感	1	0.3
	心窩部痛 (心窩部の疼痛)	1	0.3
	顔面潮紅	1	0.3
	全身脱力 (感)	1	0.3
抵抗機構障害	敗血症	1	0.3

注1：第Ⅱ相非盲検試験、第Ⅲ相単盲検交叉比較試験、第Ⅲ相剤形追加試験、第Ⅲ相非盲検一般臨床試験、臨床薬理非盲検 5 mg PK/PD 試験、臨床薬理非盲検 PK/PD 試験を併合

注2：「その他の副作用」の項に記載した発疹、排尿障害は、湿疹、尿閉をそれぞれ読み替えた。

2) オキシコンチン錠の再審査終了時

オキシコンチン錠の再審査終了時における副作用の発現状況を表Ⅷ-2に示す。

調査期間：2004年1月～2006年12月

表Ⅷ-2 副作用（臨床検査値の異常変動を含む）の発現状況（オキシコンチン錠の特定使用成績調査）

安全性評価対象例数	1189例
副作用発現例数	446例
副作用発現件数	680件
副作用発現率	37.51%

副作用等の種類	発現症例 (件数)	発現率 (%)
血液およびリンパ系障害	1	0.08
貧血	1	0.08
代謝および栄養障害	21	1.77
食欲不振	11	0.93
高カリウム血症	1	0.08
栄養補給障害	1	0.08
食欲減退	8	0.67
精神障害	26	2.19
不安	1	0.08
譫妄	10	0.84
うつ病	1	0.08
失見当識	2	0.17
幻覚	2	0.17
不眠症	6	0.50
徘徊癖	1	0.08
落ち着きのなさ	2	0.17
感情不安定	1	0.08
神経系障害	84	7.06
意識変容状態	2	0.17
認知症	1	0.08
意識レベルの低下	2	0.17
浮動性めまい	8	0.67
構音障害	1	0.08
頭痛	1	0.08
傾眠	71	5.97
眼障害	1	0.08
調節障害	1	0.08
心臓障害	3	0.25
心不全	1	0.08
頻脈	1	0.08
発作性頻脈	1	0.08
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	0.17
呼吸困難	1	0.08
呼吸抑制	1	0.08

副作用等の種類	発現症例 (件数)	発現率 (%)
胃腸障害	379	31.88
腹部膨満	2	0.17
上腹部痛	7	0.59
便秘	256	21.53
消化不良	2	0.17
鼓腸	2	0.17
胃炎	3	0.25
麻痺性イレウス	3	0.25
腸閉塞	1	0.08
大腸穿孔	1	0.08
悪心	158	13.29
胃不快感	5	0.42
口内炎	1	0.08
嘔吐	63	5.30
肝胆道系障害	6	0.50
肝機能異常	5	0.42
肝障害	1	0.08
皮膚および皮下組織障害	5	0.42
接触性皮膚炎	1	0.08
多汗症	1	0.08
そう痒症	2	0.17
発疹	1	0.08
腎および尿路障害	6	0.50
排尿困難	1	0.08
腎障害	2	0.17
尿閉	3	0.25
全身障害および投与局所様態	7	0.59
倦怠感	5	0.42
発熱	1	0.08
口渇	1	0.08
臨床検査	7	0.59
ALT 増加	3	0.25
AST 増加	3	0.25
血中乳酸脱水素酵素増加	1	0.08
血中尿酸増加	1	0.08
呼吸数減少	1	0.08
白血球数減少	1	0.08
血中 ALP 増加	2	0.17

3) 背景別副作用の発現頻度

表Ⅷ-3 背景別副作用発現状況（オキシコンチン錠の特定使用成績調査）

項目	カテゴリー	安全性評価 対象例数	副作用 発現例数	副作用発現率 (%)	p 値		
総症例		1189	446	37.51	—		
患者 背景 因子	性	男 女	686 503	241 205	35.13 40.76	0.0478*	
	年齢層	小児（15歳未満） 成人（15歳以上65歳未満） 高齢者（65歳以上）	0 517 672	0 202 244	— 39.07 36.31	0.3295	
	入院・外来	入院 外来 入院⇔外来	461 227 501	149 95 202	32.32 41.85 40.32	0.0122*	
	使用理由	癌疼痛 その他（適応外疾患）	1184 5	445 1	37.58 20.00	0.4177	
	合併症	なし あり	398 791	123 323	30.90 40.83	0.0008*	
	既往歴	なし あり 不明	777 364 48	249 176 21	32.05 48.35 43.75	<0.0001*	
	アレルギー歴	なし あり 不明	1093 60 36	400 27 19	36.60 45.00 52.78	0.1894	
	先行強オピオイド ^注	なし あり	1007 182	374 72	37.14 39.56	0.5348	
	治療 因子	初回1日投与量	5 mg 10 mg 10 mg 超 20 mg 以下 20 mg 超 40 mg 以下 40 mg 超 60 mg 以下 60 mg 超 80 mg 以下 80 mg 超 120 mg 以下 120 mg 超 160 mg 以下 160 mg 超 240 mg 以下 240 mg 超	26 878 204 48 11 10 5 2 3 2	8 323 83 16 3 8 3 0 1 1	30.77 36.79 40.69 33.33 27.27 80.00 60.00 — 33.33 50.00	0.1834
		最大1日投与量	5 mg 10 mg 10 mg 超 20 mg 以下 20 mg 超 40 mg 以下 40 mg 超 60 mg 以下 60 mg 超 80 mg 以下 80 mg 超 120 mg 以下 120 mg 超 160 mg 以下 160 mg 超 240 mg 以下 240 mg 超	9 229 280 303 121 66 85 39 26 31	2 66 99 113 52 24 41 18 18 13	22.22 28.82 35.36 37.29 42.98 36.36 48.24 46.15 69.23 41.94	0.0013*
総投与量		200 mg 以下 200 mg 超 400 mg 以下 400 mg 超 800 mg 以下 800 mg 超 1200 mg 以下 1200 mg 超 2400 mg 以下 2400 mg 超 4800 mg 以下 4800 mg 超 9600 mg 以下 9600 mg 超	147 149 172 122 206 147 125 121	53 43 58 43 76 63 58 52	36.05 28.86 33.72 35.25 36.89 42.86 46.40 42.98	0.0550	

項目	カテゴリー	安全性評価 対象例数	副作用 発現例数	副作用発現率 (%)	p 値	
総症例		1189	446	37.51	—	
治療因子	1日投与回数	1回	17	7	41.18	0.3108
		2回	1019	373	36.60	
		3回以上	149	64	42.95	
		不明	4	2	50.00	
	投与期間 (休薬期間を除く)	1日以上7日以内	57	25	43.86	0.1440
		8日以上14日以内	101	28	27.72	
		15日以上30日以内	220	70	31.82	
		31日以上60日以内	251	101	40.24	
		61日以上90日以内	158	59	37.34	
		91日以上180日以内	207	78	37.68	
181日以上270日以内		80	36	45.00		
271日以上360日以内		46	20	43.48		
361日以上	69	29	42.03			
併用薬	なし	9	2	22.22	0.3416	
	あり	1180	444	37.63		
併用療法	なし	856	295	34.46	0.0004*	
	あり	332	151	45.48		
	未記載	1	0	—		

*：有意差あり（有意水準 0.05、 χ^2 検定）

注：本剤投与開始前 1 週間以内に投与されたモルヒネ製剤あるいはフェンタニル製剤

塩野義製薬株式会社社内資料（2009）

<慢性疼痛>

「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」の効能又は効果追加、用法及び用量追加の承認時における副作用の発現状況^注を表Ⅷ-4に示す。

調査期間：2013年5月～2019年1月

表Ⅷ-4 副作用（臨床検査値の異常変動を含む）の発現状況^注（オキシコンチン錠及び本剤で実施）

安全性評価対象例数	399例
副作用発現例数	339例
副作用発現率	85.0%

副作用等の種類	発現症例 (件数)	発現率 (%)	副作用等の種類	発現症例 (件数)	発現率 (%)
心臓障害	1	0.3	末梢性浮腫	7	1.8
頻脈	1	0.3	浮腫	5	1.3
耳および迷路障害	12	3.0	悪寒	3	0.8
回転性めまい	9	2.3	無力症	2	0.5
耳不快感	2	0.5	胸痛	1	0.3
感音性難聴	1	0.3	酩酊感	1	0.3
突発性難聴	1	0.3	歩行障害	1	0.3
耳鳴	1	0.3	発熱	1	0.3
眼障害	3	0.8	末梢腫脹	1	0.3
白内障	1	0.3	離脱症候群	1	0.3
眼痛	1	0.3	肝胆道系障害	2	0.5
緑内障	1	0.3	肝機能異常	2	0.5
胃腸障害	273	68.4	感染症および寄生虫症	4	1.0
便秘	181	45.4	上咽頭炎	2	0.5
悪心	161	40.4	胃腸炎	1	0.3
嘔吐	60	15.0	単純ヘルペス	1	0.3
下痢	8	2.0	障害、中毒および処置合併症	2	0.5
腹部不快感	8	2.0	転倒	2	0.5
腹部膨満	5	1.3	臨床検査	17	4.3
腹痛	3	0.8	ALT増加	4	1.0
上腹部痛	4	1.0	AST増加	4	1.0
慢性胃炎	2	0.5	血圧上昇	3	0.8
消化不良	2	0.5	体重減少	2	0.5
胃腸障害	2	0.5	血中ビリルビン増加	1	0.3
胃炎	1	0.3	血中クレアチニン増加	1	0.3
胃食道逆流性疾患	1	0.3	血圧低下	1	0.3
痔核	1	0.3	血中尿素増加	1	0.3
腸管穿孔	1	0.3	尿中血陽性	1	0.3
過敏性腸症候群	1	0.3	呼吸数減少	1	0.3
食道痙攣	1	0.3	白血球数減少	1	0.3
口内炎	1	0.3	代謝および栄養障害	21	5.3
心窩部不快感	1	0.3	食欲減退	20	5.0
一般・全身障害および投与部位の状態	69	17.3	糖尿病	1	0.3
倦怠感	22	5.5	筋骨格系および結合組織障害	9	2.3
薬剤離脱症候群	11	2.8	筋痙攣	3	0.8
異常感	8	2.0	関節痛	1	0.3
口渇	11	2.8	筋力低下	1	0.3
			筋骨格痛	1	0.3

副作用等の種類	発現症例 (件数)	発現率 (%)
四肢痛	1	0.3
横紋筋融解症	1	0.3
筋骨格硬直	1	0.3
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	0.3
肝臓血管腫	1	0.3
神経系障害	163	40.9
傾眠	129	32.3
浮動性めまい	31	7.8
頭痛	14	3.5
振戦	3	0.8
健忘	2	0.5
頭部不快感	2	0.5
精神的機能障害	2	0.5
自律神経ニューロパチー	2	0.5
体位性めまい	1	0.3
構語障害	1	0.3
味覚異常	1	0.3
感覚鈍麻	1	0.3
末梢性ニューロパチー	1	0.3
鎮静	1	0.3
緊張性頭痛	1	0.3
下肢静止不能症候群	1	0.3
自律神経失調	1	0.3
平衡障害	1	0.3
精神障害	24	6.0
不眠症	12	3.0
不安	5	1.3
易刺激性	5	1.3
うつ病	1	0.3
失見当識	1	0.3
恐怖	1	0.3
幻覚	1	0.3
中期不眠症	1	0.3
睡眠障害	1	0.3
罪責感	1	0.3
感情不安定	1	0.3
幻聴	1	0.3
身体症状症	1	0.3

副作用等の種類	発現症例 (件数)	発現率 (%)
腎および尿路障害	12	3.0
排尿困難	7	1.8
尿閉	2	0.5
尿意切迫	1	0.3
神経因性膀胱	1	0.3
膀胱機能障害	1	0.3
生殖系および乳房障害	2	0.5
月経障害	1	0.3
勃起不全	1	0.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8	2.0
呼吸困難	2	0.5
鼻漏	2	0.5
鼻出血	1	0.3
喀血	1	0.3
間質性肺疾患	1	0.3
鼻閉	1	0.3
皮膚および皮下組織障害	38	9.5
そう痒症	21	5.3
多汗症	6	1.5
湿疹	5	1.3
発疹	3	0.8
全身性そう痒症	3	0.8
薬疹	2	0.5
脱毛症	1	0.3
丘疹	1	0.3
血管障害	5	1.3
高血圧	3	0.8
ほてり	2	0.5

注：慢性腰痛症を対象とした国内第Ⅲ相試験（V9431、V9432）及び慢性疼痛を対象とした国内第Ⅲ相試験（V9433、V9831）を併合

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

呼吸抑制、意識不明、痙攣、錯乱、血圧低下、重篤な脱力感、重篤な眩暈、嗜眠、心拍数の減少、神経過敏、不安、縮瞳、皮膚冷感等を起こすことがある。 [8.5 参照]

13.2 処置

麻薬拮抗剤投与を行い、患者に退薬症候又は麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。なお、麻薬拮抗剤の作用持続時間はオキシコドンのもので、患者のモニタリングを行うか又は患者の反応に応じて初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する。 [8.5、11.1.3 参照]

(解説)

本剤の急激な増量は、呼吸抑制、意識不明、痙攣、錯乱、血圧低下、重篤な脱力感、重篤な眩暈、嗜眠、心拍数の減少、神経過敏、不安、縮瞳、皮膚冷感等を起こす可能性があり、重篤な場合には呼吸抑制等により死亡に至るおそれがある。

- ・過量投与の状態が生じる可能性は、不適切に増量した場合や、原疾患に対する治療が奏効したことによる疼痛の大幅な減弱や消失による場合等が考えられる*。（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）
- ・過量投与の際の治療では、気道の確保と人工呼吸又は調節呼吸の開始に重点を置き、必要に応じて、循環ショックと肺水腫の治療に加え支持療法（酸素及び昇圧薬）を行う。心停止又は不整脈の場合は心臓マッサージ又は除細動を必要とすることがある。
- ・オピオイド拮抗薬（ナロキソン塩酸塩、レバロルフアン等）は、オピオイドの過量投与による呼吸抑制等の各種症状を改善する。しかし、オキシコドン塩酸塩の過量投与による顕著な呼吸抑制又は意識障害（覚醒遅延）が臨床的に認められる場合以外では、投与すべきではない*。オピオイド作用の突然又は完全な消失によって、オピオイドに対する身体依存があるか又は疑われる患者では、急性の退薬症候があらわれることがある。

[参考]

*：日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン作成委員会編：がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン（2014年版）．東京：金原出版；2014. p60-61, p301-304

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 具体的な服用方法、服用時の注意点、保管方法等を十分に説明し、本剤の目的以外への使用あるいは他人への譲渡をしないよう指導するとともに、本剤を子供の手の届かないところに保管するよう指導すること。 [8.7 参照]

(解 説)

- ・本剤を1日2回、12時間ごとに服用することとあわせて、服用時の注意として、本剤の服用と食事のタイミングを一定にすること、本剤を割ったり、砕いたり、あるいはかみ砕いて服用しないようにすること、本剤を服用の前に舐めたり、ぬらしたりせず、口に入れた後は速やかに十分な水でそのまま飲み込むこと、また、本剤の保管にあたっては子供が誤って飲まないように子供の手の届かないところに保管するよう患者や家族等に説明すること。（「V. 4. 用法及び用量に関連する注意 7.7」及び「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.1、8.2」の項参照）
- ・本剤の医療目的以外の使用を防止するため、本剤を転用したり、他人へ譲渡しないように患者や家族等に説明すること。（「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.7」の項参照）

14.1.2 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

(解 説)

日薬連発第54号（平成31年1月17日）「新記載要領に基づく医療用医薬品添付文書等の作成にあたってのQ&Aについて」に基づく注意喚起である。

14.1.3 本剤が不要となった場合には、病院又は薬局へ返納するなどの処置について適切に指導すること。 [8.7 参照]

(解 説)

患者等から使用せずに残った麻薬製剤を回収することは義務付けられていない。しかし、安全確保並びに適正使用の観点から、服用せず本剤が残った場合は医療機関等へ返納するよう患者等に指導すること。

なお、患者等から本剤が返納され、廃棄を実施した場合には、「病院・診療所における麻薬管理マニュアル」（平成23年4月 厚生労働省 医薬食品局 監視指導・麻薬対策課）又は「薬局における麻薬管理マニュアル」（平成23年4月 厚生労働省 医薬食品局 監視指導・麻薬対策課）に従って「調剤済麻薬廃棄届」を都道府県知事に提出し、廃棄手続きを実施すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

表Ⅸ-1 一般薬理

試験項目	動物種 (系統) 性、n/群	オキシコドン塩酸塩		引用 文献
		投与量 (mg/kg、経口)	試験結果	
1) 一般症状及び行動	マウス (ddY系) 雄 4/群	1, 3, 10, 30	≥ 1 mg/kg : 被刺激性増加 ≥ 3 mg/kg : 筋緊張増加、眼裂拡大 ≥ 10 mg/kg : 挙尾反応、活動性亢進 30 mg/kg : 体重減少、摂餌量減少	[59]
	イヌ (ビーグル) 雌雄 1, 10 mg/kg : 4/群 3, 30 mg/kg : 6/群	1, 3, 10, 30	≥ 10 mg/kg : 鎮静 30 mg/kg : 筋弛緩	[60]
2) 中枢神経系				
① 自発運動量	マウス (ddY系) 雄 8/群	10, 30, 100	≥ 30 mg/kg : 増加	[59]
② チオペンタール麻酔	マウス (ddY系) 雄 10/群	10, 30, 100	≥ 10 mg/kg : 延長 (100 mg/kg : 5例死亡)	[59]
③ 痙攣閾値				
PTZ 痙攣	マウス (ddY系) 雄 8/群	10, 30, 100	影響なし	[59]
電撃痙攣	マウス (ddY系) 雄 8/群	10, 30, 100	100 mg/kg : 上昇	
④ 体温	マウス (ddY系) 雄 8/群	10, 30, 100	≥ 10 mg/kg : 上昇	[59]
	イヌ (ビーグル) 雌雄 1, 10 mg/kg : 4/群 3, 30 mg/kg : 6/群	1, 3, 10, 30	30 mg/kg : 下降	[60]
⑤ 脳波作用				
脳波水準	イヌ (ビーグル) 雌雄 1, 10 mg/kg : 4/群 3, 30 mg/kg : 6/群	1, 3, 10, 30	30 mg/kg : 覚醒期減少、徐波深睡眠期増加	[60]
脳波パターン	イヌ (ビーグル) 雌雄 1, 10 mg/kg : 4/群 3, 30 mg/kg : 6/群	1, 3, 10, 30	影響なし	
3) 呼吸及び循環器系				
① 麻酔下 呼吸数 呼吸量 血圧 心拍数 血流量 心電図	ラット (SD系) 雄 6/群	十二指腸内投与 ^注 1, 3, 10	≥ 1 mg/kg : 呼吸数及び呼吸量減少 3 mg/kg : 収縮期、平均及び拡張期血圧上昇 10 mg/kg : 2例死亡 ; 収縮期、平均及び拡張期血 圧低下、心拍数減少 (2~5分) 及び増 加 (90~180分)	[59]

試験項目	動物種 (系統) 性、n/群	オキシコドン塩酸塩		引用 文献
		投与量 (mg/kg、経口)	試験結果	
② 麻酔下 呼吸数 呼吸量 血圧 心拍数 心電図	ネコ 雌雄 4/群	十二指腸内投与 ^注 0.1, 0.3, 1, 3	≥1 mg/kg : 呼吸数及び呼吸量減少、血圧低下	[61]
③ 無麻酔下 呼吸数 PCO ₂ PO ₂ pH 平均血圧 心拍数 体温	ラット (SD系) 雄 6/群	20, 40, 80	≥40 mg/kg : PCO ₂ 値増加、PO ₂ 及び pH 値減少 ED ₂₀ : 41.3 [33.9, 50.6]	[62]
④ 無麻酔下 呼吸数 血圧 心拍数 心電図	イヌ (ビーグル) 雌雄 1, 10 mg/kg : 4/群 3, 30 mg/kg : 6/群	1, 3, 10, 30	≥3 mg/kg : 収縮期血圧上昇 ≥10 mg/kg : 睡眠時呼吸抑制 (一過性) 30 mg/kg : 心拍数減少	[60]
4) 自律神経系				
① 交感神経電気刺激瞬 膜収縮反応	ネコ 雌雄 4/群	十二指腸内投与 ^注 0.1, 0.3, 1, 3	影響なし	[61]
② 迷走神経電気刺激				
降圧反応 徐脈反応	ネコ 雌雄 4/群	十二指腸内投与 ^注 0.1, 0.3, 1, 3	≥1 mg/kg : 降圧反応抑制、徐脈反応影響なし	[61]
③ NA 昇圧反応	ネコ 雌雄 4/群	十二指腸内投与 ^注 0.1, 0.3, 1, 3	影響なし	[61]
④ ACh、Hist 降圧反応	ネコ 雌雄 4/群	十二指腸内投与 ^注 0.1, 0.3, 1, 3	≥1 mg/kg : 抑制	[61]
5) 消化器系				
① 胃排出能	ラット (SD系) 雄 8/群	0.1, 0.3, 1	影響なし	[59]
② 小腸輸送能	ラット (SD系) 雄 8/群	0.1, 0.3, 1	1 mg/kg : 抑制	[59]
③ 摘出回腸自動運動	ウサギ (日本白色種) 雄、6/群	<i>in vitro</i> 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ M	10 ⁻⁵ M : 振幅減少	[59]
6) 水及び電解質代謝				
尿量 尿中電解質排泄量	ラット (SD系) 雄 8/群	1, 3, 10	影響なし	[59]

注：オキシコドン塩酸塩は無水物重量で表示〔ただし、引用文献 [60]、[61] の投与量は水和物表示〕

影響なし：統計学的又は生物学的に有意な影響が認められなかったことを表している。また、多数の項目を調べる試験において、有意な変化がみられなかった項目については特に言及しなかった。

(略号) PTZ：ペンチレンテトラゾール、PCO₂：動脈血中炭酸ガス分圧、PO₂：動脈血中酸素分圧、

ED₂₀：媒体対照群の20%に相当する分だけPCO₂を増加させる薬物の用量(mg/kg、括弧内の数字は95%信頼区間)、

NA：ノルアドレナリン、ACh：アセチルコリン、Hist：ヒスタミン、M：モル濃度(mol/L)

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

オキシコドン塩酸塩 10～507 mg/kg をラットに単回経口投与した。投与後に活動性低下、カタレプシー、チアノーゼ、呼吸抑制及び間代性痙攣が認められ、死に至った。最小致死量は雄で 80 mg/kg、雌で 50 mg/kg であり、死因は呼吸抑制によるものと判断した。

オキシコドン塩酸塩の 50 及び 300 mg/kg をイヌに単回経口投与した。死亡例は発生しなかったが、呼吸抑制、嘔吐、後肢麻痺、ふらつき歩行、腹臥位、横臥位、起立不能、心拍数減少及び QTc 延長等の急性中毒症状が認められた。致死量は 300 mg/kg を超える量と判断した [63][64]。

表Ⅸ-2 単回投与毒性試験

動物種 (系統)	投与経路	投与量 ^注 (mg/kg)	性、n/群	試験結果	引用 文献
ラット (SD 系)	経口	10, 50, 80, 105, 138, 177, 231, 300, 390, 507	雌雄各 6/群	最小致死量 雄：80 mg/kg 雌：50 mg/kg	[63]
イヌ (ビーグル)	経口	50, 300	雌雄各 1/群	致死量： >300 mg/kg	[64]

観察期間：14 日間

注：USP 品（無水物）を使用し、オキシコドン塩酸塩の投与量は無水物重量で表示

(2) 反復投与毒性試験

表Ⅸ-3 反復投与毒性試験 (1)

動物種 (系統)	投与経路 投与期間	投与量 ^註 (mg/kg/日)	性、n/群	試験結果	引用 文献
ラット (SD系)	経口 2週間	50, 100, 200	雌雄 各6/群	50 mg/kg/日以上：カタレプシー（投与6日目まで）、軟便（投与6日目以降、散見）、摂餌量減少を伴った体重の増加抑制又は減少（投与7日目まで）、白血球数（リンパ球数）の軽度減少（雌）、血中総蛋白質・アルブミンの低下 100 mg/kg/日以上：呼吸抑制及び活動性低下（投与2日目まで） 200 mg/kg/日：雌雄各6例中各3例がカタレプシー、活動性低下、呼吸抑制を示した後に死亡 無毒性量：50 mg/kg/日未満	[65]
	経口 1ヵ月間 ^{a)}	1.8, 4.4	雌雄 各10/群	11.1 mg/kg/日：眼脂、鼻周囲の汚染、前肢の指の創傷・限局性腫脹、活動性低下、四肢・眼球の蒼白（以上低頻度、投与2～3週目、雌） 11.1 mg/kg/日以上：摂餌量減少とそれに伴う体重の増加抑制 27.8 mg/kg/日：苦悶、活動性低下、眼脂、四肢・眼球の蒼白、過敏・硬直・異常発声（ハンドリング時）、鼻周囲の汚染、前肢の指の部分的欠落・創傷・限局性腫脹・痂皮（頻度：雌>雄、投与2週目より発現）	[66]
		11.1, 27.8	雌雄 各15/群	回復試験：28日間の休薬後に、27.8 mg/kg/日投与群の雌に眼球周囲の汚染及び低頻度ながら眼脂、眼瞼腫脹・発赤がみられたが、これ以外の変化は回復 無毒性量：4.4 mg/kg/日	
経口 3ヵ月間	1.8, 4.4	雌雄 各15/群	1.8 mg/kg/日以上：前肢の自咬、ケージ・トレイをかむ行為、活動性亢進（主に投与4週目以降） 11.1 mg/kg/日：鼻周囲の汚染、前肢の指の限局性腫脹・痂皮・欠落、活動性低下（雄では27.8 mg/kg/日以上）	[67]	
11.1, 27.8	雌雄 各20/群	回復試験：28日間の休薬後に、体重減少がみられた。 無毒性量：雄1.8 mg/kg/日、雌1.8 mg/kg/日未満			

注：引用文献 [65] は日本薬局方品（水和物）を使用し、オキシコドン塩酸塩の投与量は水和物重量で表示
引用文献 [66]、[67] は USP 品（無水物）を使用し、オキシコドン塩酸塩の投与量は無水物重量で表示
a)：投与期間は28日又は29日間

表区-3 反復投与毒性試験 (2)

動物種 (系統)	投与経路 投与期間	投与量 ^注 (mg/kg/日)	性、n/群	試験結果	引用 文献
イヌ (ビーグル)	経口 2週間	20, 100	雌雄 各 1/群	20, 100 mg/kg/日：散瞳、摂餌不良、体重減少、白血球数（主に好中球）の増加、血中総コレステロール・グルコースの増加 20 mg/kg/日：後肢脱力・活動性低下（投与3日目まで） 100 mg/kg/日：四肢脱力・活動性低下（投与期間前半）、起立不能・呼吸抑制・痙攣・睡眠（雄、初期）、衰弱（雌、中～後期）、赤血球・ヘモグロビン量・ヘマトクリット値の増加、APTT延長、血中総蛋白質の軽度増加とアミラーゼ活性の低下	[68]
		500	雌雄 各 2/群	500 mg/kg/日：ふらつき、後肢/四肢脱力、活動性低下、散瞳、痙攣、起立不能、呼吸抑制（2回目の投与後に死亡） 無毒性量：20 mg/kg/日未満	
	経口 1ヵ月間 ^{a)}	1.11, 4.44, 8.89	雌雄 各 4/群	1.11 mg/kg/日以上：摂餌量減少及び体重減少（雄 1.11 mg/kg/日 投与群を除く） 4.44 mg/kg/日以上：投与忌避、頬粘膜圧迫後の血液再流入遅延/欠如、活動性低下、流涎、横臥位、歩行失調、可視粘膜の蒼白化、排糞量減少（投与1週目に最も高頻度に観察され、以後発現数減少） 8.89 mg/kg/日：四肢の皮温低下及び流涎 22.2/8.89 mg/kg/日：痙攣、歯肉増殖及びハンドリング時の硬直（雄）、流涎（雌）、心拍数の軽度減少（投与初日）、QTc延長〔雌、投与初日、対照（空ゼラチンカプセル）群に対して10%未満〕、AST・ALT上昇（投与7日目）、Cl高値（雌、投与30日目）	[69]
		22.2/8.89 ^{b)}	雌雄 各 7/群	回復試験：28日間休薬後の回復性は良好 無毒性量：雄 1.11 mg/kg/日 雌 1.11 mg/kg/日未満	
	経口 3ヵ月間	0.33, 1.11	雌雄 各 4/群	1.11 mg/kg/日：活動性低下（雌雄各1） 4.44 mg/kg/日以上：活動性低下、横臥位・身震い・頬粘膜圧迫後の血液再流入遅延/欠如・嘔吐・排糞量減少（投与1週目に高頻度に観察、以後発現数減少）、流涎（投与期間中）	[70]
		4.44, 8.88	雌雄 各 7/群	8.88 mg/kg/日：歯肉の蒼白（投与1週目） 回復試験：体重減少がみられた。 無毒性量：1.11 mg/kg/日	

注：引用文献 [68] は日本薬局方品（水和物）を使用し、オキシコドン塩酸塩の投与量は水和物重量で表示

引用文献 [69]、[70] は USP 品（無水物）を使用し、オキシコドン塩酸塩の投与量は無水物重量で表示

a)：投与期間は28日又は29日間

b)：4日目まで22.2 mg/kg/日を投与したが、雄1例が死亡し、他の動物も食欲がなく毒性症状が著しかったため5～9日目は休薬し、10日目から用量を下げ8.89 mg/kg/日を投与した。

(3) 遺伝毒性試験

オキシコドン塩酸塩の遺伝毒性を、細菌を用いる復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いる遺伝子突然変異試験〔マウスリンフォーマ (TK) 試験〕、ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験及びびげっ歯類を用いる小核試験により検討した [71][72][73][74]。

表Ⅸ-4 遺伝毒性試験

試験項目	動物種等	投与 (処置) 経路		処置濃度 ^注	試験結果	引用文献
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌、大腸菌	プレート法 代謝活性化系 有・無		100～5000 µg/プレート	陰性	[71]
マウスリンフォーマ (TK) 試験	マウスリンパ腫 L5178Y 細胞	ソフト アガー法	代謝活性化系 無	100～500 µg/mL	弱陽性 (≥400 µg/mL)	[72]
			代謝活性化系 有	12.5～250 µg/mL	陽性 (≥50 µg/mL)	
染色体異常試験 (<i>in vitro</i>)	ヒト末梢血 リンパ球	代謝活性化系 無		499～1500 µg/mL	陰性	[73]
		代謝活性化系 有		1250～5000 µg/mL	陽性	
小核試験 (<i>in vivo</i>)	マウス 雌雄各 5/群 (骨髄細胞)	経口、単回		雄：87.5, 175, 350 mg/kg 雌：150, 300, 600 mg/kg	陰性	[74]

注：USP 品（無水物）を使用し、オキシコドン塩酸塩の投与量は無水物重量で表示

(4) がん原性試験

表Ⅸ-5 がん原性試験

試験項目	動物種 (系統) 性、 n/群	投与経路、期間	投与量	試験結果	引用文献
がん原性	ラット (SD 系) 雌雄 65/群	経口、反復、 雄：89 週以上 雌：96 週以上	オキシコドン塩酸塩： 0, 0.7, 2, 6 mg/kg/日	陰性*	[75]

※：非腫瘍性病変として、6 mg/kg/日投与群の雌に網膜変性と足蹠皮膚炎の発生頻度及びその程度に軽度な増加が認められた。

(5) 生殖発生毒性試験

表Ⅸ-6 生殖発生毒性試験

試験項目	動物種 (系統)	投与経路 期間	投与量 ^注 (mg/kg/日)	n	試験結果	引用 文献
受胎能及び 着床までの 初期胚発生 に関する試験	ラット (SD系)	経口 雄 約9週間 ^{a)} 雌 約4週間 ^{b)}	0.5	雌雄 各22	雌雄親動物： 0.5 mg/kg/日以上：一時的な活動性低下・亢進、過 度の身づくろい、四肢の自咬等の一般状態変 化、それらに伴う二次的変化（疎毛、痂皮、腫 脹） 8 mg/kg/日：体重増加抑制、摂餌量減少 雌雄親動物の無毒性量 一般毒性：0.5 mg/kg/日未満 生殖毒性：8 mg/kg/日 胚の無毒性量 発生毒性：8 mg/kg/日	[76]
			2	雌雄 各22		
			8	雌雄 各22		
胚・胎児発 生に関する 試験	ラット (SD系)	経口 妊娠6～15日	0.5	25	母動物： 4 mg/kg/日以上：前肢の自咬、前肢等の痂皮、創 傷、脱毛、流涙、体重増加抑制、摂餌量減少 8 mg/kg/日：眼球突出・蒼白、流涎、活動性低下、 体重減少 母動物の無毒性量 一般毒性：2 mg/kg/日 生殖毒性：8 mg/kg/日 胎児の無毒性量 発生毒性：8 mg/kg/日	[77]
			2	22		
			4	24		
			8	24		
	ウサギ (NZW)	経口 妊娠6～18日	1	16	母動物： 25 mg/kg/日以上：活動性低下、排糞量減少、体 重増加抑制、摂餌量減少 125 mg/kg/日：体重減少 母動物の無毒性量 一般毒性：5 mg/kg/日 生殖毒性：125 mg/kg/日 胎児の無毒性量 発生毒性：125 mg/kg/日	[78]
			5	19		
			25	15		
			125	17		
出生前及び 出生後の発 生並びに母 体の機能に 関する試験	ラット (SD系)	経口 妊娠6日～ 哺育21又は 23日まで	0.5	24	母動物： 0.5 mg/kg/日以上：一時的な活動性低下・亢進、過 度の身づくろい、四肢の自咬等の一般状態変化 2 mg/kg/日以上：体重増加抑制、摂餌量減少 出生児： 6 mg/kg/日：低体重 母動物の無毒性量 一般毒性：0.5 mg/kg/日未満 生殖毒性：6 mg/kg/日 出生児の無毒性量 発生毒性：2 mg/kg/日	[76]
			2	25		
			6	22		

注：引用文献 [76]はオキシコドンとしての投与量を表示

引用文献 [77] [78]はオキシコドン塩酸塩無水物としての投与量を表示

a)：交配28日前から剖検前日まで

b)：交配14日前から妊娠6日まで

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

依存性

オキシコドン塩酸塩はモルヒネ塩酸塩と同様に身体及び精神依存能を有することが知られていることから、両オピオイドの依存性について質的及び量的な差異を明らかにするために以下の試験を実施した。身体依存性試験ではオキシコドン塩酸塩及びモルヒネ塩酸塩を浸透圧ポンプで皮下に持続注入して依存動物を作製し評価した。また、精神依存性試験では静脈内薬物自己摂取法により評価した [79] [80]。

表Ⅸ-7 依存性試験

試験項目	動物種 (系統) 性、 n/群	投与経路、期間	投与量 ^注	試験結果	引用 文献
身体 依存性	ラット (SD系) 雄 6/群	皮下持続注入、 5日間	オキシコドン塩酸塩： 0.04, 0.08, 0.16 mg/hr/rat モルヒネ塩酸塩： 0.125, 0.25, 0.50 mg/hr/rat ナロキソン単回皮下投与： 1 mg/kg	同程度の鎮痛作用を示す 用量で、オキシコドン塩酸 塩はモルヒネ塩酸塩と質 的及び量的にほぼ同様の 身体依存能を有する。	[79]
精神 依存性		静脈内自己摂取、 7日間	オキシコドン塩酸塩： 0.15, 0.30, 0.60 mg/kg/注入 モルヒネ塩酸塩： 0.45, 0.90, 1.80 mg/kg/注入	同程度の鎮痛作用を示す 用量で、オキシコドン塩酸 塩はモルヒネ塩酸塩と質 的及び量的にほぼ同様の 精神依存能を有する。	[80]

注：日本薬局方品（水和物）を使用したが、オキシコドン塩酸塩の投与量は無水物重量で表示

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：オキシコンチンTR錠5mg	劇薬、麻薬、処方箋医薬品 ^{注)}
オキシコンチンTR錠10mg	劇薬、麻薬、処方箋医薬品 ^{注)}
オキシコンチンTR錠20mg	劇薬、麻薬、処方箋医薬品 ^{注)}
オキシコンチンTR錠40mg	劇薬、麻薬、処方箋医薬品 ^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：オキシドン塩酸塩水和物 毒薬、麻薬

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

RMP のリスク最小化活動のために作成された資材(「I.4. 適正使用に関して周知すべき特性」の項参照)

・オキシコンチン TR 錠で慢性疼痛の治療を受けられる患者さまへ

その他の患者向け資材

[がん性疼痛]

- ・医療用麻薬を正しく知るために～がんの痛みの治療をお受けになるみなさまへ～
- ・痛みの日記帳 あなたらしい毎日を過ごしていただくために
- ・がんの痛み伝達シート
- ・オキシコンチン TR 錠とオキノーム散でがんの痛みの治療をお受けになるみなさまへ
- ・わたしの治療日記 オキシコンチン TR 錠とオキノーム散でがんの痛みの治療をお受けになるみなさまへ

[慢性疼痛]

- ・慢性疼痛の治療にオキシコンチン TR 錠を服用されている患者さまへ 痛みの治療日記

[がん性疼痛・慢性疼痛]

- ・オキシコンチン TR 錠を服用されている方へ
- ・オピオイド鎮痛薬を服用される患者さんへ 副作用のしおり
- ・オピオイド鎮痛薬を服用される患者さんへ 副作用のチェックシート

<https://med.shionogi.co.jp/products/controlled-medicine/oxycontin-tr.html>

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：オキノーム散2.5mg、5mg、10mg、20mg、オキファスト注10mg、50mg
 同効薬：モルヒネ塩酸塩注射液 10mg、50mg、200mg「シオノギ」、
 MS コンチン錠 10mg、30mg、60mg、メサペイン錠 5mg、10mg、
 デュロテップMT パッチ 2.1mg、4.2mg、8.4mg、12.6mg、16.8mg、
 ツートラム錠 25mg、50mg、100mg、150mg 等

7. 国際誕生年月日

1995年12月12日：米国で最初に承認

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

表X-1 承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名・履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
オキシコンチンTR錠5mg	2017年8月15日	22900AMX00751000	2017年12月8日	2017年12月8日
製造販売承認承継	2017年8月15日	22900AMX00751000	2017年12月8日	2019年4月1日

販売名・履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
オキシコンチンTR錠10mg	2017年8月15日	22900AMX00752000	2017年12月8日	2017年12月8日
製造販売承認承継	2017年8月15日	22900AMX00752000	2017年12月8日	2019年4月1日

販売名・履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
オキシコンチンTR錠20mg	2017年8月15日	22900AMX00753000	2017年12月8日	2017年12月8日
製造販売承認承継	2017年8月15日	22900AMX00753000	2017年12月8日	2019年4月1日

販売名・履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
オキシコンチンTR錠40mg	2017年8月15日	22900AMX00754000	2017年12月8日	2017年12月8日
製造販売承認承継	2017年8月15日	22900AMX00754000	2017年12月8日	2019年4月1日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

一部変更承認年月日：2020年10月29日

追加承認された内容

「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」の効能又は効果追加、用法及び用量追加

「V. 1. 効能又は効果」及び「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

(1) 中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛

再審査は実施されていない

(2) 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

2020年10月29日～2024年10月28日（4年）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は厚生労働省告示第75号（平成24年3月5日付）に基づき、投薬量は1回30日分を限度とされている。

13. 各種コード

表X-2 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
オキシコンチンTR 錠5mg	8119002G5020	8119002G5020	125763201	622576301
オキシコンチンTR 錠10mg	8119002G6026	8119002G6026	125764901	622576401
オキシコンチンTR 錠20mg	8119002G7022	8119002G7022	125765601	622576501
オキシコンチンTR 錠40mg	8119002G8029	8119002G8029	125766301	622576601

14. 保険給付上の注意

本製剤の使用に当たっての留意事項については、「オキシコドン塩酸塩水和物徐放製剤の使用に当たっての留意事項について」（令和2年10月29日付け薬生総発1029第1号・薬生薬審発1029第1号・薬生安発1029第1号・薬生監麻発1029第1号厚生労働省医薬・生活衛生局総務課長・医薬品審査管理課長・医薬安全対策課長・監視指導・麻薬対策課長通知）により通知されたところであるので、十分留意すること。（令和2年10月29日付け保医発1029第4号厚生労働省保険局医療課長通知）

XI. 文献

(文献請求番号)

1. 引用文献

1. 第十八改正日本薬局方解説書. 東京：廣川書店；2021. C-1188-1192
2. 日本ペインクリニック学会 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作成ワーキンググループ編：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. 東京：真興交易；2017. p34-35
3. 社内資料：癌疼痛患者における5 mg 錠の薬物動態及び薬力学的試験（2003/4/16 承認、オキシコンチン錠申請資料概要ト. 1. (5) 1)) 200200868
4. 社内資料：癌疼痛患者における薬力学的検討試験（2003/4/16 承認、オキシコンチン錠申請資料概要ト. 1. (5) 2)) 200200869
5. 社内資料：第Ⅱ相試験、MS コンチン錠との非対照試験（2003/4/16 承認、オキシコンチン錠申請資料概要ト. 1. (2)) 200200865
6. 社内資料：第Ⅲ相試験、MS コンチン錠との交叉比較試験（2003/4/16 承認、オキシコンチン錠申請資料概要ト. 1. (3)) 200200866
7. 社内資料：第Ⅲ相試験、癌患者の痛みに対する一般臨床試験（2003/4/16 承認、オキシコンチン錠申請資料概要ト. 1. (4)) 200200867
8. 世界保健機関編 がんの痛みからの解放 第2版. 東京：金原出版；1996
9. 日本ペインクリニック学会 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作成ワーキンググループ編：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. 東京：真興交易；2017
10. Dowell, D. et al. : J. A. M. A. 2016 ; 315 : 1624-1645 (PMID : 26977696)
11. 日本ペインクリニック学会 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作成ワーキンググループ編：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. 東京：真興交易；2017. p43-44
12. Kawamata, M. et al. : J Pain Res. 2019 ; 12 : 363-375 (doi : 10. 2147/JPR. S179110) (PMID : 30705602) 201900024
13. Kawamata, M. et al. : J Pain Res. 2019 ; 12 : 3423-3436 (doi : 10. 2147/JPR. S210502) (PMID : 31920367) 202000062
14. 厚生労働省医薬・生活衛生局 監視指導・麻薬対策課（医療用麻薬適正使用ガイドランス作成検討会編）：医療用麻薬適正使用ガイドランス. 2017. p44-50
15. 厚生労働省医薬・生活衛生局 監視指導・麻薬対策課（医療用麻薬適正使用ガイドランス作成検討会編）：医療用麻薬適正使用ガイドランス. 2017. p37-42
16. 日本ペインクリニック学会 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作成ワーキンググループ編：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. 東京：真興交易；2017. p44-45
17. 日本ペインクリニック学会 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作成ワーキンググループ編：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. 東京：真興交易；2017. p64-65
18. 日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン作成委員会編：がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン（2014年版）. 東京：金原出版；2014. p66-73
19. 日本ペインクリニック学会 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作成ワーキンググループ編：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. 東京：真興交易；2017. p66-67
20. 社内資料：慢性疼痛を対象とした国内第Ⅲ相切替え試験（2020/10/29 承認、申請資料概要 2.5.4.7) 201900269
21. 社内資料：慢性腰痛を対象とした国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（2020/10/29 承認、申請資料概要 2.7.6.1) 201700235
22. 社内資料：慢性疼痛を対象とした国内第Ⅲ相試験（2020/10/29 承認、申請資料概要 2.7.6.9) 201700238

23. 社内資料：長期投与試験での安全性（2003/4/16 承認、オキシコンチン錠申請資料概要 参考資料ト-12） 200300295
24. 社内資料：慢性腰痛を対象とした国内第Ⅲ相継続長期投与試験（2020/10/29 承認、申請資料概要 2.7.6.8） 201700237
25. 社内資料：マウス、ラットにおける鎮痛作用（2003/4/16 承認、オキシコンチン錠申請資料概要ホ. 1. (1)） 200200799
26. 社内資料：単回投与試験（2003/4/16 承認、オキシコンチン錠申請資料概要へ. 3. (1) 1） 200200864
27. 社内資料：10 mg 錠の生物学的同等性試験 201700246
28. 社内資料：40 mg 錠の生物学的同等性試験 201700319
29. Reder, R. F. et al. : Clin. Ther. 1996 ; 18 : 95-105 (PMID : 8851456) 200200094
30. 高折修二ほか監訳：グッドマン・ギルマン薬理書 第11版 上巻. 東京：廣川書店；2007. p695
31. 社内資料：ラットにおける吸収率（2003/4/16 承認、オキシコンチン錠申請資料概要へ. 2. (1) 3）① 200200796
32. Pöyhiä, R. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1992 ; 33 : 617-621 (PMID : 1389934) 200200714
33. Leow, K. P. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1992 ; 52 : 487-495 (PMID : 1424423) 200200096
34. Kopecky, E. A. et al. : Life Sci. 1999 ; 65 : 2359-2371 (PMID : 10597891) 200200818
35. Marx, C. M. et al. : Drug Intell. Clin. Pharm. 1986 ; 20 : 474 200200817
36. 社内資料：ラットにおける組織分布（2003/4/16 承認、オキシコンチン錠申請資料概要へ. 2. (2) 1） 200200801
37. Leow, K. P. et al. : Ther. Drug Monit. 1993 ; 15 : 440-447 (PMID : 8249052) 200200710
38. 社内資料：肝代謝酵素（2003/4/16 承認、オキシコンチン錠申請資料概要へ. 2. (3)） 200200896
39. 社内資料：イヌにおける体内動態、代謝（2003/4/16 承認、オキシコンチン錠申請資料概要へ. 2. (3) 1） 200200879
40. 社内資料：ラットにおける単回経口投与（2003/4/16 承認、オキシコンチン錠申請資料概要へ. 2. (1) 1）② 200200878
41. Weinstein, S. H. et al. : J. Pharm. Sci. 1979 ; 68 : 527-528 (PMID : 35601) 200200802
42. Creary, J. et al. : J. Pharm. Exp. Ther. 1994 ; 271 : 1528-1534 (PMID : 7996467) 200201056
43. 社内資料：腎機能障害者における薬物動態（2003/4/16 承認、オキシコンチン錠申請資料概要へ. 3. (1) 6） 200200892
44. 社内資料：肝機能障害者における薬物動態（2003/4/16 承認、オキシコンチン錠申請資料概要へ. 3. (1) 7） 200200891
45. 社内資料：高齢者における薬物動態（2003/4/16 承認、オキシコンチン錠申請資料概要へ. 3. (1) 5） 200200893
46. 日本医師会（監修）：がん緩和ケアガイドブック（2008年版）。東京：青海社；2008. p42-49 201101814
47. Harpel, H. S. et al. : J. Pharm. Sci. 1968 ; 57 : 1590-1597 (PMID : 5691861) 196800240
48. Perlstein, M. A. : J. A. M. A. 1947 ; 135 : 633 (PMID : 20268632) 200300046
49. Olsen, H. : In Mayler' s Side Effects of Drugs, 16th ed. Amsterdam, Holland : Elsevier ; 2016. p348-380, 381, p423-428
50. 社内資料：国内第Ⅲ相試験、有効性及び安全性の概要（2012/1/18 承認、オキファスト注申請資料概要 2.5.5.5） 201101502
51. Hagelberg, N. M. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 2009 ; 65 : 263-271 (PMID : 18836708) 201000805
52. Nieminen, T. H. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 2010 ; 66 : 977-985 (PMID : 20697700) 201400539
53. Liukas, A. et al. : J. Clin. Psychopharmacol. 2011 ; 31 : 302-308 (PMID : 21508859) 201300014

54. Nieminen, T. H. et al. : Anesthesiology. 2009 ; 110 : 1371-1378
(PMID : 19417618) 201400540
55. Borgbjerg, F. M. et al. : Pain. 1996 ; 64 : 123-128 (PMID : 8867254) 200200039
56. 日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン作成委員会編 :
がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン (2014 年版) .
東京 : 金原出版 ; 2014. p60-61
57. 平賀一陽 : 最新医学. 1990 ; 45 : 2032-2033 199001498
58. Ennis, M. et al. : Agents and Actions. 1991 ; 33 : 20-22 (PMID : 1716829) 200300049
59. 社内資料 : 一般薬理試験 (2003/4/16 承認、
オキシコンチン錠申請資料概要ホ. 1. (1) 1)、2. (1) 1)、2. (2) 1)、2. (2) 2)、
2. (2) 3)、2. (2) 4) ①、2. (3) 1)、2. (5)、2. (6)) 200200798
60. 吉村弘二ほか : 応用薬理. 1995 ; 49 : 275-286 200200708
61. 堤内正美ほか : 応用薬理. 1995 ; 49 : 257-273 200200709
62. 社内資料 : ラットにおける呼吸・循環器系への作用 (2003/4/16 承認、
オキシコンチン錠申請資料概要ホ. 2. (3) 2)) 200200797
63. 社内資料 : ラットを用いた単回投与毒性試験 (2003/4/16 承認、
オキシコンチン錠申請資料概要ニ. 1. (1)) 200200792
64. 社内資料 : イヌを用いた単回投与毒性試験 (2003/4/16 承認、
オキシコンチン錠申請資料概要ニ. 1. (2)) 200200793
65. 社内資料 : ラットを用いた 2 週間反復投与毒性試験 (2003/4/16 承認、
オキシコンチン錠申請資料概要ニ. 2. (1) 1)) 200200794
66. 社内資料 : ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験 (2003/4/16 承認、
オキシコンチン錠申請資料概要ニ. 2. (1) 2)) 200200816
67. 社内資料 : ラットを用いた 3 ヶ月間反復投与毒性試験 (2003/4/16 承認、
オキシコンチン錠申請資料概要ニ. 2. (1) 3)) 200201262
68. 社内資料 : イヌを用いた 2 週間反復投与毒性試験 (2003/4/16 承認、
オキシコンチン錠申請資料概要ニ. 2. (2) 1)) 200200795
69. 社内資料 : イヌを用いた 4 週間反復投与毒性試験 (2003/4/16 承認、
オキシコンチン錠申請資料概要ニ. 2. (2) 2)) 200200815
70. 社内資料 : イヌを用いた 3 ヶ月間反復投与毒性試験 (2003/4/16 承認、
オキシコンチン錠申請資料概要ニ. 2. (2) 3)) 200201263
71. 社内資料 : 細菌を用いた復帰突然変異試験 (2003/4/16 承認、
オキシコンチン錠申請資料概要ニ. 3. (1) 1)) 200200786
72. 社内資料 : マウスリンフォーマ TK 試験 (2003/4/16 承認、
オキシコンチン錠申請資料概要ニ. 3. (1) 2)) 200200897
73. 社内資料 : ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験 (2003/4/16 承認、
オキシコンチン錠申請資料概要ニ. 3. (2)) 200200788
74. 社内資料 : *in vivo* 小核試験 (2003/4/16 承認、
オキシコンチン錠申請資料概要ニ. 3. (3)) 200200895
75. 社内資料 : ラットを用いたがん原性試験 (2020/10/29 承認、
申請資料概要 2.6.6.5) 201700255
76. 社内資料 : ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験及び、
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (2012/1/18 承認、
オキファスト注申請資料概要 2.6.6.6) 201101512
77. 社内資料 : ラットを用いた催奇形性試験 (2003/4/16 承認、
オキシコンチン錠申請資料概要ニ. 5. (1)) 200200789
78. 社内資料 : ウサギを用いた催奇形性試験 (2003/4/16 承認、
オキシコンチン錠申請資料概要ニ. 5. (2)) 200200894
79. 社内資料 : ラットを用いた身体依存性試験 (2003/4/16 承認、
オキシコンチン錠申請資料概要ニ. 6. (1)) 200200800
80. 社内資料 : ラットを用いた精神依存性試験 (2003/4/16 承認、
オキシコンチン錠申請資料概要ニ. 6. (2)) 200200877

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能・効果、用法・用量は、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

(本邦の効能・効果、用法・用量は「V. 1. 効能又は効果」及び「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照)

表XII-1 外国での発売状況

国名	米国 (改訂年月: 2019年10月)
会社名	Purdue Pharma LP
販売名	OXYCONTIN
剤形・規格	Extended-release tablets: 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg, and 80 mg (3)
承認年月	2010年4月
効能・効果	<p>INDICATIONS AND USAGE</p> <p>OXYCONTIN is an opioid agonist indicated for the management of pain severe enough to require daily, around-the-clock, long-term opioid treatment and for which alternative treatment options are inadequate in:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adults; and • Opioid-tolerant pediatric patients 11 years of age and older who are already receiving and tolerate a minimum daily opioid dose of at least 20 mg oxycodone orally or its equivalent. <p><u>Limitations of Use</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Because of the risks of addiction, abuse and misuse with opioids, even at recommended doses, and because of the greater risks of overdose and death with extended-release opioid formulations, reserve OXYCONTIN for use in patients for whom alternative treatment options (e.g. non-opioid analgesics or immediate-release opioids) are ineffective, not tolerated, or would be otherwise inadequate to provide sufficient management of pain. (1) • OXYCONTIN is not indicated as an as-needed (prn) analgesic. (1)
用法・用量	<p>DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <ul style="list-style-type: none"> • To be prescribed only by healthcare providers knowledgeable in use of potent opioids for management of chronic pain. (2.1) • OXYCONTIN 60 mg and 80 mg tablets, a single dose greater than 40 mg, or a total daily dose greater than 80 mg are only for use in patients in whom tolerance to an opioid of comparable potency has been established. (2.1) • Patients considered opioid-tolerant are those taking, for one week or longer, at least 60 mg oral morphine per day, 25 mcg transdermal fentanyl per hour, 30 mg oral oxycodone per day, 8 mg oral hydromorphone per day, 25 mg oral oxymorphone per day, 60 mg oral hydrocodone per day, or an equianalgesic dose of another opioid. (2.1) • Use the lowest effective dosage for the shortest duration consistent with individual patient treatment goals (2.1). • Individualize dosing based on the severity of pain, patient response, prior analgesic experience, and risk factors for addiction, abuse, and misuse. (2.1) • Instruct patients to swallow tablets intact and not to cut, break, chew, crush, or dissolve tablets (risk of potentially fatal dose). (2.1, 5.1) • Instruct patients to take tablets one at a time, with enough water to ensure complete swallowing immediately after placing in mouth. (2.1, 5.10)

用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> • Do not abruptly discontinue OXYCONTIN in a physically dependent patient because rapid discontinuation of opioid analgesics has resulted in serious withdrawal symptoms, uncontrolled pain, and suicide. (2.9) <p><u>Adults</u>: For opioid-naïve and opioid non-tolerant patients, initiate with 10 mg tablets orally every 12 hours. See full prescribing information for instructions on conversion from opioids to OXYCONTIN, titration and maintenance of therapy. (2.2, 2.3, 2.5)</p> <p><u>Pediatric Patients 11 Years of Age and Older</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • For use only in pediatric patients 11 years and older already receiving and tolerating opioids for at least 5 consecutive days with a minimum of 20 mg per day of oxycodone or its equivalent for at least two days immediately preceding dosing with OXYCONTIN. (2.4) • See full prescribing information for instructions on conversion from opioids to OXYCONTIN, titration and maintenance of therapy. (2.4, 2.5) <p><u>Geriatric Patients</u>: In debilitated, opioid non-tolerant geriatric patients, initiate dosing at one third to one half the recommended starting dosage and titrate carefully. (2.7, 8.5)</p> <p><u>Patients with Hepatic Impairment</u>: Initiate dosing at one third to one half the recommended starting dosage and titrate carefully. (2.8, 8.6)</p>
-------	---

(2020年11月現在)

国名	オーストラリア (改訂年月: 2020年7月)
会社名	Mundipharma Pty Limited
販売名	OxyContin
剤形・規格	modified release tablets : 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg ¹ , 80 mg ¹ <i>OxyContin 60 mg tablets are not marketed in Australia</i>
承認年月	2013年10月
効能・効果	<p>OxyContin modified release tablet is indicated for the management of severe pain where:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Other treatment options have failed, are contraindicated, not tolerated or are otherwise inappropriate to provide sufficient management of pain, and • the pain is opioid-responsive; and • requires daily, continuous, long term treatment. <p>OxyContin modified release tablet is not indicated for use in chronic non-cancer pain other than in exceptional circumstances.</p> <p>OxyContin modified release tablet is not indicated as an as-needed (PRN) analgesia.</p>
用法・用量	<p>OxyContin tablets 60 mg¹ and 80 mg should only be used in opioid-tolerant patients. These tablet strengths may cause fatal respiratory depression in patients not previously exposed to opioids (opioid naïve).</p> <p>OxyContin tablets are to be swallowed whole, and are not to be cut, broken, chewed, crushed or dissolved. The tablets have been hardened to reduce the risk of being accidentally or intentionally broken, chewed or crushed. Taking cut, broken, chewed, crushed or dissolved OxyContin tablets could lead to the rapid release and absorption of a potentially fatal dose of oxycodone.</p> <p>To avoid difficulty swallowing, OxyContin tablets should not be pre-soaked, licked or otherwise wetted prior to placing in the mouth and should be taken one tablet at a time with enough water to ensure complete swallowing immediately after placing it in the mouth.</p> <p>There are no data on rectal administration of OxyContin tablets, therefore rectal administration of OxyContin tablets is not recommended.</p> <p>Do not administer OxyContin tablets via nasogastric, gastric or other feeding tubes as it may cause obstruction of feeding tubes.</p>

用法・用量	<p>It is recommended that patients take the medication in a consistent manner in relation to the timing of meals.</p> <p>Alcoholic beverages should be avoided by patients while being treated with OxyContin tablets.</p> <p>¹ <i>OxyContin 60 mg tablets are not marketed in Australia.</i></p> <p>Adults, elderly and children over 12 years</p> <p>Prior to initiation and titration of doses, refer to Section 4.4 Special warnings and precautions for information on special risk groups such as females and the elderly. OxyContin tablets should be taken at 12-hourly intervals. Appropriate pain management principles of careful assessment and ongoing monitoring should be followed at regular intervals, including reassessing the need for continued opioid therapy. The dosage is dependent on the severity of the pain, and the patient's previous history of analgesic requirements.</p> <p>The usual starting dose for opioid-naïve patients or patients presenting with severe pain uncontrolled by weaker opioids (especially if they are receiving concurrent sedatives, muscle relaxants or other CNS medicines) is 10 mg 12-hourly.</p> <p>The dose should then be carefully titrated with longitudinal patient monitoring, assessing whether the pain is opioid responsive and providing the patient significant pain relief.</p> <p>Increasing severity of pain may require an increased dosage of OxyContin tablets to achieve a stable dose that provides acceptable pain relief. The correct dosage for any individual patient is that which controls the pain and is well tolerated, for a full 12 hours. If higher doses are necessary, increases should be made, where possible, in 25% - 50% increments.</p> <p>Patients who experience breakthrough pain may require dosage adjustment or rescue medication. The need for rescue medication more than twice a day indicates that the patient should be reassessed and, only if appropriate, the dosage of OxyContin tablets should be increased. There are no well-controlled clinical studies evaluating the safety and efficacy with dosing more frequently than every 12 hours.</p> <p>Patients receiving oral morphine before OxyContin tablet therapy should have their daily dose based on the following ratio: 10 mg of oral oxycodone is equivalent to 20 mg of oral morphine. It is emphasised that this is a guide to the dose of OxyContin tablets required only. Inter-patient variability requires that each patient is carefully titrated to the appropriate dose.</p> <p>Controlled pharmacokinetic studies in elderly patients (aged over 65 years) have shown that compared with younger adults the clearance of oxycodone is only slightly reduced. No untoward adverse drug reactions were seen based on age, therefore adult doses and dosage intervals are appropriate.</p> <p>Children under 12 years</p> <p>OxyContin tablets are not recommended for children under 12 years of age.</p> <p>Patients with renal or hepatic impairment</p> <p>The dose initiation should follow a conservative approach in these patients. The recommended adult starting dose should be reduced by $\frac{1}{3}$ to $\frac{1}{2}$, and each patient should be titrated to adequate pain control according to their clinical situation (see Section 4.4 Special warnings and precautions for use).</p>
-------	--

用法・用量	Patients transferring from other opioid formulations		
	Patients receiving other oral oxycodone formulations may be transferred to OxyContin tablets at the same total daily dosage, equally divided into two 12-hourly OxyContin tablet doses. For patients who are receiving an alternative opioid, the “oral oxycodone equivalent” of the analgesic presently being used should be determined. Having determined the total daily dosage of the present analgesic, the following equivalence table can be used to calculate the approximate daily oral oxycodone dosage that should provide equivalent analgesia. The total daily oral oxycodone dosage should then be equally divided into two 12-hourly OxyContin tablet doses.		
	<i>Multiplication Factors for Converting the Daily Dose of Prior Opioids to the Daily Dose of Oral Oxycodone*</i> (mg/Day Prior Opioid x Factor = mg/Day Oral Oxycodone)		
		Oral Prior Opioid	Parenteral Opioid
	Oxycodone	1	--
	Codeine	0.15	--
	Fentanyl TTS	SEE BELOW**	SEE BELOW**
	Hydromorphone	4	20
	Pethidine	0.1	0.4
	Methadone	1.5	3
Morphine	0.5	3	
	* To be used for conversion to oral oxycodone. For patients receiving high-dose parenteral opioids, a more conservative conversion is warranted. For example, for high-dose parenteral morphine, use 1.5 instead of 3 as a multiplication factor.		
	** Conversion from transdermal fentanyl to OxyContin tablets: 18 hours following the removal of the transdermal fentanyl patch, OxyContin tablets treatment can be initiated. Although there has been no systematic assessment of such conversion, a conservative oxycodone dose, approximately 10 mg 12-hourly of OxyContin tablets, should be initially substituted for each 25 µg/hr fentanyl transdermal patch. The patient should be followed closely.		

(2020年11月現在)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦の電子添文の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及びオーストラリア分類とは異なる。

9.5 妊婦

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。オキシコドンでは催奇形作用は認められていないが、類薬のモルヒネの動物試験（マウス、ラット）で催奇形作用が報告されている。

9.5.2 分娩前に投与した場合、出産後新生児に退薬症候（多動、神経過敏、不眠、振戦等）があらわれることがある。

9.5.3 分娩時の投与により、新生児に呼吸抑制があらわれることがある。

9.6 授乳婦

本剤投与中は授乳を避けさせること。ヒト母乳中へ移行することが報告されている。

出典	記載内容
<p>米国の添付文書 (2019年10月)</p>	<p>8.1 Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Prolonged use of opioid analgesics during pregnancy may cause neonatal opioid withdrawal syndrome [see <i>Warnings and Precautions (5.4)</i>]. There are no available data with OXYCONTIN in pregnant women to inform a drug-associated risk for major birth defects and miscarriage. In animal reproduction studies, there was no embryo-fetal toxicity when oxycodone hydrochloride was orally administered to rats and rabbits, during the period of organogenesis, at doses 1.3 to 40 times the adult human dose of 60 mg/day, respectively. In a pre- and postnatal toxicity study, when oxycodone was orally administered to rats, there was transiently decreased pup body weight during lactation and the early post-weaning period at the dose equivalent to an adult dose of 60 mg/day. In several published studies, treatment of pregnant rats with oxycodone hydrochloride at clinically relevant doses and below resulted in neurobehavioral effects in offspring [see <i>Data</i>]. Based on animal data, advise pregnant women of the potential risk to a fetus.</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.</p> <p><u>Clinical Considerations</u></p> <p><i>Fetal/Neonatal Adverse Reactions</i></p> <p>Prolonged use of opioid analgesics during pregnancy for medical or nonmedical purposes can result in physical dependence in the neonate and neonatal opioid withdrawal syndrome shortly after birth. Neonatal opioid withdrawal syndrome presents as irritability, hyperactivity and abnormal sleep pattern, high pitched cry, tremor, vomiting, diarrhea, and failure to gain weight. The onset, duration, and severity of neonatal opioid withdrawal syndrome vary based on the specific opioid used, duration of use, timing and amount of last maternal use, and rate of elimination of the drug by the newborn. Observe newborns for symptoms of neonatal opioid withdrawal syndrome and manage accordingly [see <i>Warnings and Precautions (5.4)</i>].</p> <p><i>Labor or Delivery</i></p> <p>Opioids cross the placenta and may produce respiratory depression and psycho-physiologic effects in neonates. An opioid antagonist, such as naloxone, must be available for reversal of opioid-induced respiratory depression in the neonate. OXYCONTIN is not recommended for use in women immediately prior to labor, when use of shorter-acting analgesics or other analgesic techniques are more appropriate. Opioid analgesics, including OXYCONTIN, can prolong labor through actions which temporarily reduce the strength, duration, and frequency of uterine contractions. However this effect is not consistent and may be offset by an increased rate of cervical dilatation, which tends to shorten labor.</p> <p>Monitor neonates exposed to opioid analgesics during labor for signs of excess sedation and respiratory depression.</p>

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	C (2020年7月)

[分類の概要]

オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

C : Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. There effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児等に関する記載

本邦の電子添文「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

<p>9.7 小児等</p> <p>小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p>

出典	記載内容
米国の添付文書 (2019年10月)	<p>8.4 Pediatric Use</p> <p>The safety and efficacy of OXYCONTIN have been established in pediatric patients ages 11 to 16 years. Use of OXYCONTIN is supported by evidence from adequate and well-controlled trials with OXYCONTIN in adults as well as an open-label study in pediatric patients ages 6 to 16 years.</p> <p>However, there were insufficient numbers of patients less than 11 years of age enrolled in this study to establish the safety of the product in this age group.</p> <p>The safety of OXYCONTIN in pediatric patients was evaluated in 155 patients previously receiving and tolerating opioids for at least 5 consecutive days with a minimum of 20 mg per day of oxycodone or its equivalent on the two days immediately preceding dosing with OXYCONTIN. Patients were started on a total daily dose ranging between 20 mg and 100 mg depending on prior opioid dose.</p> <p>The most frequent adverse events observed in pediatric patients were vomiting, nausea, headache, pyrexia, and constipation [see <i>Dosage and Administration (2.4)</i>, <i>Adverse Reactions (6.1)</i>, <i>Clinical Pharmacology (12.3)</i> and <i>Clinical Trials (14)</i>].</p>

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない（「IV. 12. その他」の項参照）

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない（「IV. 12. その他」の項参照）

2. その他の関連資料

(1) 「オキシコドン塩酸塩水和物徐放製剤の使用に当たっての留意事項について」

薬生総発 1029 第 1 号
薬生薬審発 1029 第 1 号
薬生安発 1029 第 1 号
薬生監麻発 1029 第 1 号
令和 2 年 10 月 29 日

各

都	道	府	県		
保	健	所	設	置	市
特	別	区			

 衛生主管部（局）長殿

厚生労働省医薬・生活衛生局総務課長
（公 印 省 略）

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（公 印 省 略）

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長
（公 印 省 略）

厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長
（公 印 省 略）

オキシコドン塩酸塩水和物徐放製剤の使用に当たっての留意事項について

オキシコドン塩酸塩水和物徐放製剤（販売名：オキシコンチン TR 錠 5 mg、同 TR 錠 10 mg、同 TR 錠 20 mg 及び同 TR 錠 40 mg。以下「本剤」という。）については、本日、「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」に係る効能・効果（以下「本効能」という。）を追加する承認事項一部変更承認を行ったところですが、承認条件が別紙のとおり付されたことから、その使用に当たっては、下記の点について留意されるよう、貴管下の医療機関及び薬局に対する周知をお願いします。

なお、本通知に示された本剤の適正な使用のための管理については、今後の状況や新たに得られる知見に鑑み、見直す可能性があります。

記

1 本剤の適正使用について

- (1) 本剤の効能・効果は、今回の承認事項一部変更承認によって、
「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」
となること。
- (2) 本剤の使用に当たっては、あらかじめ添付文書の内容を理解し、その
注意を遵守すること。
- (3) 本剤の適正な使用のための管理の基本は別添のとおりであり、その概
要は以下のとおりであること。
慢性疼痛患者への処方・使用に当たっては、以下の手順に従うこと。
① 医師は製造販売業者の提供する講習を受講
② 製造販売業者は講習を修了した医師に対し当該医師専用の確認書
を発行
③ 医師及び患者は処方時に確認書に署名
④ 確認書の一方を医療機関が保管し、もう一方を患者に交付
⑤ 薬剤師は患者から麻薬処方せんとともに確認書の提示を受け調剤
し、確認書の内容を説明の上、薬局で保管
なお、確認書が確認できない場合には、別添の流れに従い、調剤の
可否を判断
なお、癌性疼痛の患者に本剤を処方・使用するに当たっては、医師は
講習の受講等は必要なく、確認書も交付されないこと。
- (4) 本効能で処方・調剤する際は、別添の流れに従って調剤まで行われ
るよう留意すること。
- (5) 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依存性に関
連する有害事象の発現状況等を検討するために、製造販売業者が実施す
る製造販売後調査等について、貴管下の医療機関（薬局を含む）の協力
を求めることとしたこと。
- (6) 本剤を処方する場合は、添付文書の使用上の注意等に十分に留意しつ
つ、本剤が麻薬及び向精神薬取締法（昭和 28 年法律第 14 号）上の麻薬
であることを踏まえ、適正に処方・説明等を行うこと。特に、慢性疼痛
については、原因となる器質的病変、心理的・社会的要因及び依存リス
クを含めた包括的な診断を行い、学会のガイドライン等の最新の情報を
参考に、本剤の投与の適否を慎重に判断すること。
- (7) 慢性疼痛を含む各種疼痛における薬剤の選択については、その適応、
製剤学的特徴及び各種ガイドラインを考慮すること。
- (8) 本剤には依存や不適正使用を生じる潜在的なリスクがあることから、特
に、本剤の慢性疼痛への処方に当たっては、本剤の使用以外に有効な
鎮痛の手段がないか、本剤の使用による治療目標の設定が妥当

であるか、医師等の指示に従って適切に本剤を使用できる患者であるか、本剤の処方期間やその患者が本剤を使用開始した後の本剤の有効性・安全性・適正使用の再評価の時期があらかじめ設定されているか等、本剤の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留意すること。

- (9) 製造販売業者に、本剤の出荷状況や使用症例数等の報告を求めることとしたこと。

2 本剤の適正な使用のための管理に関する周知事項について

- (1) 本剤については、上記1(3)の管理がなされること。
- (2) 上記1(3)①の講習の受講を希望する医師については、製造販売業者への問合せ等をお願いしたいこと。
- (3) 薬剤師は本剤を慢性疼痛患者に調剤する場合は、別添の流れに従い、調剤前に、上記1(3)①の講習を修了した医師が発行した確認書を確認すること。
- (4) 確認書の発行を確認できないことにより調剤を拒むことについては、薬剤師法(昭和35年法律第146号)第21条(調剤の求めに応じる義務)及び医薬品、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施行規則(昭和36年厚生省令第1号)第11条の11の「正当な理由」に当たるものと解されること。

別紙

承認条件について

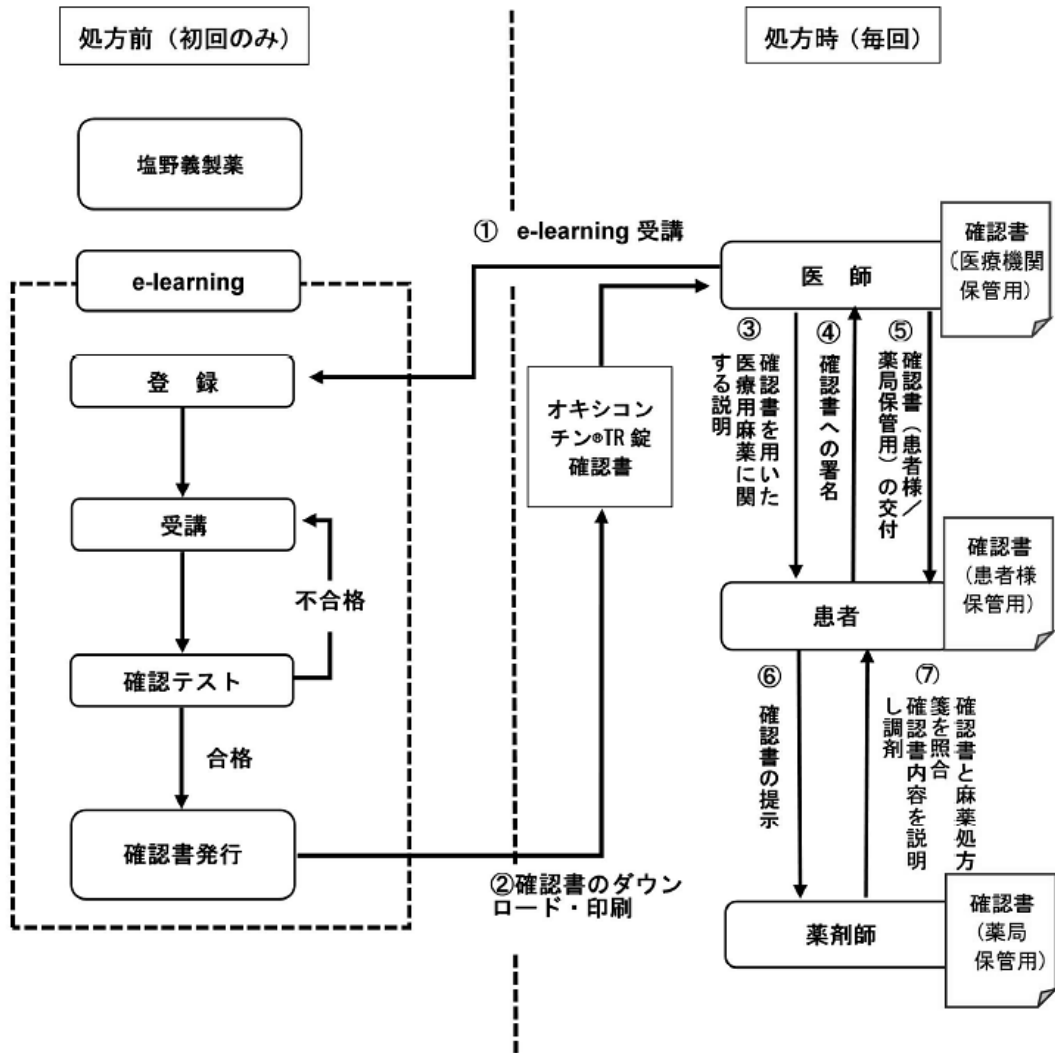
本剤の承認条件を以下のとおりとした。

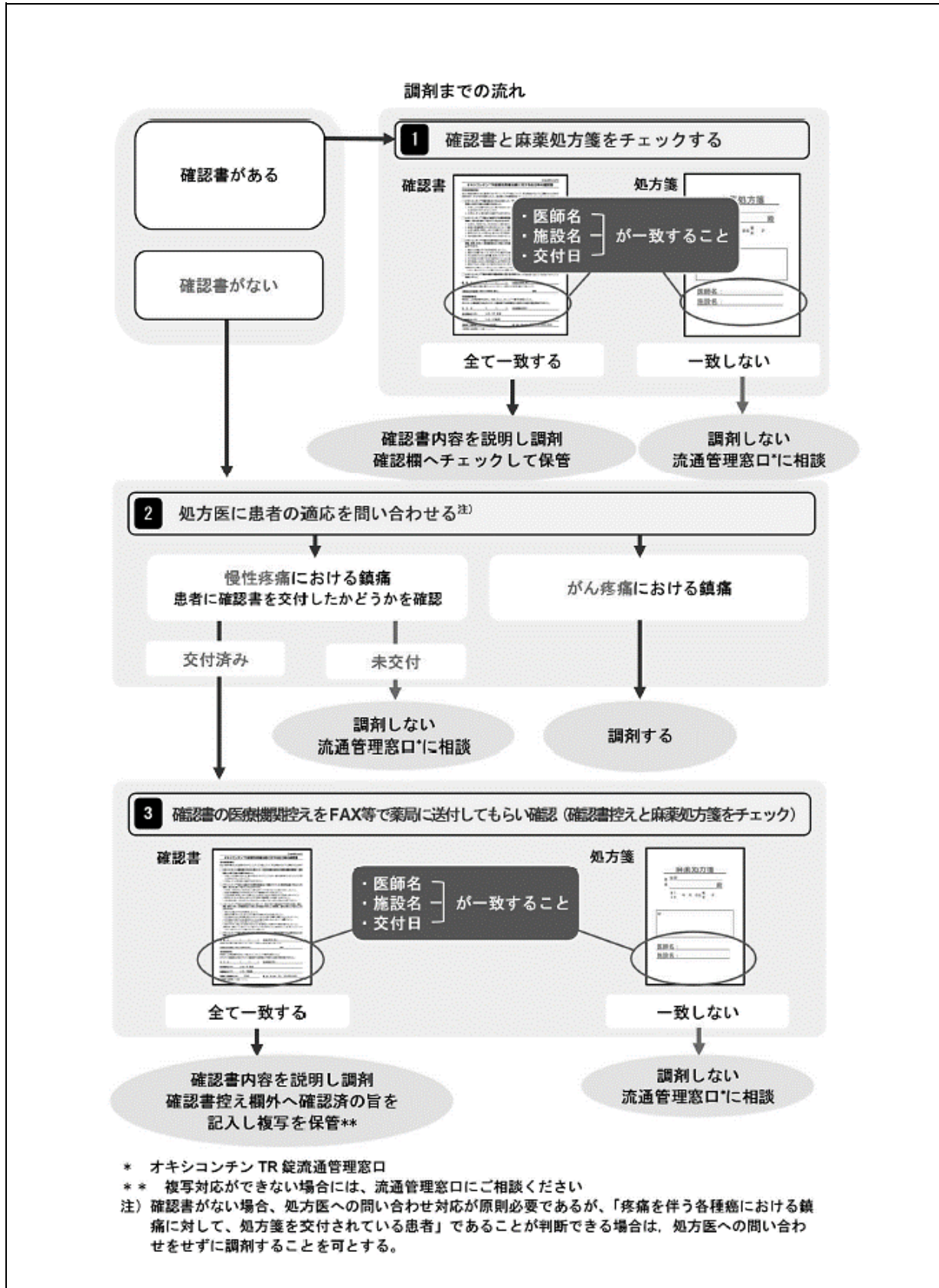
【承認条件】

新	旧
<u>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。</u>	(新設)
<u>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。</u>	(新設)

別添

確認書を用いた管理体制の全体図





確認書

病院や薬局で本剤の調剤を受ける際は、必ずこの確認書を提示してください

オキシコドン[®]TR錠慢性疼痛治療に対する処方時の確認書

(患者様確認事項)

私は、疼痛治療のために服用するオキシコドン[®]TR錠について、担当医師から以下に記載された内容の説明を受け、その内容を理解しました。(患者様との同意確認後、チェックボックスにチェックを入れてください)

オキシコドン[®]TR錠を処方されるにあたって、下記の治療の目的及び治療の期間を理解し、担当医師との間で治療の目標を決めました。

- 1. 本剤による治療の目的は、痛みを完全になくすのではなく、痛みを軽減させることにより日常生活を送りやすくすることです。
2. 本剤は、ずっと飲み続ける薬剤ではありません。

オキシコドン[®]TR錠は「麻薬及び向精神薬取締法」で規制されている(医療用麻薬)であることを理解し、取り扱う際に下記のことを必ず守ります。

- 1. 本剤を、ご家族や友人を含む他人に譲り渡すことや共有することは違法であり、しないこと。
2. 複数の医療従事者から本剤を含むオピオイド鎮痛薬の処方を受けないこと。
3. 本剤を麻薬に準じ、粉砕や溶解が生じた場合は、速やかに調剤を受けた薬局へ届け出る。
4. 服用せしめた場合は、速やかに担当医師(医療機関)又は薬局へ返却すること。
5. 海外渡航の際は、本剤を許可なく所持することは違法であり、特別な手続きが必要であること。

オキシコドン[®]TR錠の治療を受けるにあたって、本剤に対する薬物依存*や副作用(悪心・嘔吐、便秘、脱力、めまい、呼吸抑制など)が起きる可能性があることを理解し、服用の際には下記のことを必ず守ります。

- 1. 痛みの治療以外で本剤を服用しないこと。
2. 痛みの治療であっても、処方された痛みの治療以外では、服用しないこと。
3. 担当医師が決められた服用量、服用方法を守り、自分の判断で増量や減量又は中止をしないこと。
4. 担当医師の判断で本剤の服用を中止し又は休薬する場合は、指示に従って、減量すること。
5. 担当医師が決められた次回診察日に必ず受診すること。
6. 服薬やめまいが起きる可能性があるため、車の運転など危険を伴う機種の操作はしないこと。
※薬物依存は、お薬をたくさん飲めなくなる、お薬がほしいと不安を覚悟し続ける、お薬を飲みたいと思うコントロールがでない、薬がなくなるとお薬がほしい状態になる。

オキシコドン[®]TR錠を病院や薬局で受け取る際には、この確認書を提示する必要があることを理解しました。

確認日: 年 月 日 お名前(患者様、番号):

患者様ご自身の署名が困難な場合には、本人7名の上、ご家族又は代替者の署名をお願いします。(説明)

ご家族又は代替者(ご家族又は代替者、番号):

(医師確認事項)

患者様以上に記述事項を説明し、合意しました。また、以下の事項も確認しました。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であること。

交付日: 年 月 日 担当医師名(番号):

担当医師名(印字): シオノギ 太郎

医療施設名(印字): シオノギ 太郎

受領終了医師番号(印字): 12345 連絡 先(印字): TEL: XX-XXXX-XXXX

本確認書は、次回診察時まで、患者様が保管してください。

(薬剤師確認事項)

患者様(確認書)の確認事項を説明し、ご理解いただきました。

薬剤師 確認日: 年 月 日

担当医師名(印字): シオノギ 太郎

医療施設名(印字): シオノギ 太郎

受領終了医師番号(印字): 12345 連絡 先(印字): TEL: XX-XXXX-XXXX

本確認書は、次回診察時に保管してください。

(薬局保管用)

病院や薬局で本剤の調剤を受ける際は、必ずこの確認書を提示してください

オキシコドン[®]TR錠慢性疼痛治療に対する処方時の確認書

(患者様確認事項)

私は、疼痛治療のために服用するオキシコドン[®]TR錠について、担当医師から以下に記載された内容の説明を受け、その内容を理解しました。(患者様との同意確認後、チェックボックスにチェックを入れてください)

オキシコドン[®]TR錠を処方されるにあたって、下記の治療の目的及び治療の期間を理解し、担当医師との間で治療の目標を決めました。

- 1. 本剤による治療の目的は、痛みを完全になくすのではなく、痛みを軽減させることにより日常生活を送りやすくすることです。
2. 本剤は、ずっと飲み続ける薬剤ではありません。

オキシコドン[®]TR錠は「麻薬及び向精神薬取締法」で規制されている(医療用麻薬)であることを理解し、取り扱う際に下記のことを必ず守ります。

- 1. 本剤を、ご家族や友人を含む他人に譲り渡すことや共有することは違法であり、しないこと。
2. 複数の医療従事者から本剤を含むオピオイド鎮痛薬の処方を受けないこと。
3. 本剤を麻薬に準じ、粉砕や溶解が生じた場合は、速やかに調剤を受けた薬局へ届け出る。
4. 服用せしめた場合は、速やかに担当医師(医療機関)又は薬局へ返却すること。
5. 海外渡航の際は、本剤を許可なく所持することは違法であり、特別な手続きが必要であること。

オキシコドン[®]TR錠の治療を受けるにあたって、本剤に対する薬物依存*や副作用(悪心・嘔吐、便秘、脱力、めまい、呼吸抑制など)が起きる可能性があることを理解し、服用の際には下記のことを必ず守ります。

- 1. 痛みの治療以外で本剤を服用しないこと。
2. 痛みの治療であっても、処方された痛みの治療以外では、服用しないこと。
3. 担当医師が決められた服用量、服用方法を守り、自分の判断で増量や減量又は中止をしないこと。
4. 担当医師の判断で本剤の服用を中止し又は休薬する場合は、指示に従って、減量すること。
5. 担当医師が決められた次回診察日に必ず受診すること。
6. 服薬やめまいが起きる可能性があるため、車の運転など危険を伴う機種の操作はしないこと。
※薬物依存は、お薬をたくさん飲めなくなる、お薬がほしいと不安を覚悟し続ける、お薬を飲みたいと思うコントロールがでない、薬がなくなるとお薬がほしい状態になる。

オキシコドン[®]TR錠を病院や薬局で受け取る際には、この確認書を提示する必要があることを理解しました。

確認日: 年 月 日 お名前(患者様、番号):

患者様ご自身の署名が困難な場合には、本人7名の上、ご家族又は代替者の署名をお願いします。(説明)

ご家族又は代替者(ご家族又は代替者、番号):

(医師確認事項)

患者様以上に記述事項を説明し、合意しました。また、以下の事項も確認しました。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であること。

交付日: 年 月 日 担当医師名(番号):

担当医師名(印字): シオノギ 太郎

医療施設名(印字): シオノギ 太郎

受領終了医師番号(印字): 12345 連絡 先(印字): TEL: XX-XXXX-XXXX

本確認書は、次回診察時に保管してください。

(薬局保管用)

(2) リスク最小化活動のために作成された資材

医療従事者向け資材

- ・オキシコンチン TR 錠の慢性疼痛に対する適正使用ガイドブック


患者／保護者向け資材


- ・オキシコンチン TR 錠で慢性疼痛の治療を受けられる患者さまへ

上記の資材については、以下のウェブサイトに掲載

<https://med.shionogi.co.jp/products/controlled-medicine/oxycontin-tr.html>

®：オキシコンチン及び OXYCONTIN はムンディファーマの登録商標です。

製造販売元
 **シオノギファーマ株式会社**
大阪府摂津市三島2-5-1
SHIONOGI

販売元
 **塩野義製薬株式会社**
大阪府中央区道修町3-1-8
SHIONOGI

提携
 **ムンディファーマ B.V.**