

## 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>がん疼痛治療用散剤</p> <p>オキシコドン塩酸塩水和物散</p> <p><b>オキノーム<sup>®</sup>散2.5mg</b></p> <p><b>オキノーム<sup>®</sup>散5mg</b></p> <p><b>オキノーム<sup>®</sup>散10mg</b></p> <p><b>オキノーム<sup>®</sup>散20mg</b></p> <p><b>OXINORM<sup>®</sup> Powder</b></p>
--

剤形	散剤		
製剤の規制区分	劇薬、麻薬、処方箋医薬品 <sup>注</sup>		
	注) 注意－医師等の処方箋により使用すること		
規格・含量	散 2.5 mg : 1包 (0.5 g) 中	オキシコドン塩酸塩水和物 2.88 mg (無水物として 2.5 mg に相当)	
	散 5 mg : 1包 (1 g) 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)	
	散 10 mg : 1包 (1 g) 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)	
	散 20 mg : 1包 (1 g) 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)	
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	薬価基準収載年月日
	散 2.5 mg	2010年5月17日 (販売名変更による)	2010年9月24日 (販売名変更による)
	散 5 mg	2010年5月17日 (販売名変更による)	2010年9月24日 (販売名変更による)
	散 10 mg	2010年5月17日 (販売名変更による)	2010年9月24日 (販売名変更による)
	散 20 mg	2013年8月15日	2013年12月13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 <a href="https://med.shionogi.co.jp/">https://med.shionogi.co.jp/</a>		

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て、「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

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>	8. トランスポーターに関する情報	33
1. 開発の経緯	1	9. 透析等による除去率	33
2. 製品の治療学的特性	1	10. 特定の背景を有する患者	34
3. 製品の製剤学的特性	1	11. その他	36
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	<b>37</b>
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	1. 警告内容とその理由	37
6. RMP の概要	2	2. 禁忌内容とその理由	37
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>3</b>	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	39
1. 販売名	3	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	39
2. 一般名	3	5. 重要な基本的注意とその理由	40
3. 構造式又は示性式	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	42
4. 分子式及び分子量	3	7. 相互作用	49
5. 化学名（命名法）又は本質	3	8. 副作用	52
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	58
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>4</b>	10. 過量投与	58
1. 物理化学的性質	4	11. 適用上の注意	59
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	12. その他の注意	59
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	<b>60</b>
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>6</b>	1. 薬理試験	60
1. 剤形	6	2. 毒性試験	62
2. 製剤の組成	6	<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	<b>68</b>
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	1. 規制区分	68
4. 力価	7	2. 有効期間	68
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	3. 包装状態での貯法	68
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	4. 取扱い上の注意	68
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	5. 患者向け資材	68
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	10	6. 同一成分・同効薬	69
9. 溶出性	11	7. 国際誕生年月日	69
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	69
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	69
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	70
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>13</b>	11. 再審査期間	70
1. 効能又は効果	13	12. 投薬期間制限に関する情報	70
2. 効能又は効果に関連する注意	13	13. 各種コード	70
3. 用法及び用量	13	14. 保険給付上の注意	70
4. 用法及び用量に関連する注意	16	<b>XI. 文献</b>	<b>71</b>
5. 臨床成績	19	1. 引用文献	71
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>25</b>	2. その他の参考文献	73
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	25	<b>XII. 参考資料</b>	<b>74</b>
2. 薬理作用	25	1. 主な外国での発売状況	74
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>26</b>	2. 海外における臨床支援情報	76
1. 血中濃度の推移	26	<b>XIII. 備考</b>	<b>79</b>
2. 薬物速度論的パラメータ	30	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	79
3. 母集団（ポピュレーション）解析	30	2. その他の関連資料	79
4. 吸収	31		
5. 分布	31		
6. 代謝	32		
7. 排泄	33		

## 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
CAT	段階評価
C <sub>max</sub>	最高血中（血清中／血漿中）濃度
CYP	チトクローム P450
ED <sub>50</sub>	50%有効用量
GC/MS	ガスクロマトグラフ質量分析計
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
t <sub>1/2</sub>	消失半減期
T <sub>max</sub>	最高血中（血清中／血漿中）濃度到達時間

## 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、現在、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、第十五改正日本薬局方（日局 15）に収載されている。

オキノーム散 0.5%は、上記の日局「オキシコドン塩酸塩水和物」を有効成分とし、オキシコドン塩酸塩経口製剤を用いたがん疼痛治療の際の用量調節や、突出痛への臨時追加投与（レスキュー薬の投与）として用いることを考慮して塩野義製薬株式会社が開発したオキシコドン塩酸塩速放製剤（散剤）であり、2004 年（平成 16 年）5 月に製造承認申請を行い、2006 年（平成 18 年）10 月に承認された。

「オキノーム散 0.5%」は、医療事故防止対策の一環として、「オキノーム散 2.5mg」、「オキノーム散 5mg」、「オキノーム散 10mg」への販売名変更のための代替新規承認申請を行い、2010 年 5 月に承認された。

2007 年 3 月から特定使用成績調査を実施し、2011 年 1 月に再審査申請を行った結果、2012 年 3 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を得た。

2013 年 8 月、「オキノーム散 20mg」2%製剤が承認された。

2013 年 8 月、「オキノーム散 10mg」1%製剤の一部変更申請が承認された。

2019 年 4 月、塩野義製薬株式会社からシオノギファーマ株式会社へ製造販売承認の承継が行われた。

### 2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤はオキシコンチン錠定時投与中に生じる突出痛に対して、オキシコンチン錠 1 日量の 1/8～1/4 をレスキュー薬としての投与 1 回量として使用する。（「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照）
- (2) レスキュー薬としての投与の有効性評価対象例 20 例において、レスキュー薬としての投与による鎮痛効果の発現は投与 15 分以内から認められ、30 分以内に 85.0%の症例において効果が認められた。（「V. 5. (7) その他」の項参照）
- (3) 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. 製品の製剤学的特性

本剤はオキシコドン塩酸塩速放製剤であり、甘味を加えた散剤の分包品（スティック包装）である。（「IV. 2. 製剤の組成」及び「IV. 10. 容器・包装」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材、最適使用推進ガイドライン等	有・無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
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	無

(2024年11月時点)

#### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

#### 6. RMPの概要

該当しない

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

オキノーム®散2.5mg

オキノーム®散5mg

オキノーム®散10mg

オキノーム®散 20mg

#### (2) 洋名

OXINORM® Powder

#### (3) 名称の由来

オキシコドン (Oxycodeone) + ノーマル (Normal : 標準的な、通常の) に由来 (理由 : オキシコドン塩酸塩のノーマルな経口用製剤という特性を表現)

### 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]

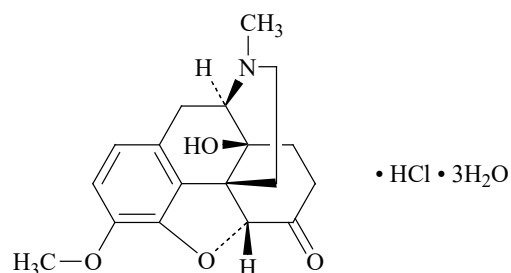
#### (2) 洋名 (命名法)

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 : C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub> • HCl • 3H<sub>2</sub>O

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-8116

### 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

散剤

#### (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	オキノーム散2.5mg	オキノーム散5mg	オキノーム散10mg	オキノーム散20mg
性状・剤形	白色の散剤である。	白色の散剤である。	白色の散剤である。	白色の散剤である。

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (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-2 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	オキノーム散2.5mg	オキノーム散5mg	オキノーム散10mg	オキノーム散20mg
濃度	0.5%		1%	2%
有効成分	1包（0.5g）中 オキシコドン塩酸 塩水和物 2.88 mg （無水物として 2.5 mg に相当）	1包（1g）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包（1g）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包（1g）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）
添加剤	粉末還元麦芽糖水アメ、D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、含水二酸化ケイ素			

#### (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

(1) オキノーム散 2.5mg、オキノーム散 5mg (0.5%製剤)

1) 苛酷試験

表Ⅳ-3 製剤の安定性 (苛酷試験)

保存条件	試験項目	シャーレ (ポリ塩化ビニリデンフィルムで覆う)		シャーレ (ポリ塩化ビニリデンフィルムで覆う) + アルミニウム箔		
		試験開始時	120 万 lx・hr	試験開始時	120 万 lx・hr	
25°C D65 ランプ 4000 lx	性状	白色の散剤で、 においはなかった。	白色の散剤で、 においはなかった。	白色の散剤で、 においはなかった。	白色の散剤で、 においはなかった。	
	含量* (%)	100	98.2	100	98.9	
	溶出 試験 (%)	5 分	98.5	96.8	98.5	97.9
		15 分	98.8	97.5	98.8	98.7

\* : 初期値に対する残存率 (%) で表示、測定法 ; 高速液体クロマトグラフィー (HPLC)

表Ⅳ-4 製剤の安定性 (苛酷試験 : 無包装及びポリグラシン紙包装時)

保存形態	保存条件	試験項目	保存期間			
			試験開始時	7 日	14 日	30 日
ポリグラシン紙包装 [0.5 g ポリグラシン SP (60 mm×60 mm) ]	25°C・60%RH 遮光	性状	白色の散剤	白色の散剤	白色の散剤	白色の散剤
		含量* (%)	99.1	99.4	99.6	98.9
	25°C・60%RH 白色蛍光ランプ 1000 lx	性状	白色の散剤	白色の散剤	白色の散剤	白色の散剤
		含量* (%)	99.1	99.3	98.2	99.1
無包装 (シャーレ・ラップ)	25°C・60%RH 遮光	性状	白色の散剤	白色の散剤	白色の散剤	白色の散剤
		含量* (%)	97.6	98.8	96.7	97.7
	25°C・60%RH 白色蛍光ランプ 1000 lx	性状	白色の散剤	白色の散剤	白色の散剤	白色の散剤
		含量* (%)	97.6	98.6	97.7	98.0

\* : 表示含量に対する含量 (%)、測定法 ; HPLC

2) 長期保存試験

**表IV-5 製剤の安定性（長期保存試験：スティック包装品）**

製剤	保存条件	保存形態	保存期間	結果
散 2.5 mg	25°C・60%RH	0.5 g スティック	60 ヶ月	規格内
散 5 mg		1 g スティック	60 ヶ月	規格内

測定法：HPLC

試験項目：外観、類縁物質、乾燥減量、溶出性、含量

(2) オキノーム散 10mg、オキノーム散 20mg

長期保存試験

**表IV-6 製剤の安定性（長期保存試験：スティック包装品）**

製剤	保存条件	光	保存形態	保存期間	結果
散 10 mg	25°C・60%RH	遮光	1 g スティック	60 ヶ月	規格内
散 20 mg		遮光	1 g スティック	60 ヶ月	規格内

測定法：HPLC

試験項目：外観、確認試験、類縁物質、乾燥減量、製剤均一性、溶出性、含量

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

〔参 考〕（0.5%製剤）

溶液状態の安定性（水溶液）

本剤の溶液状態（水溶液）の安定性試験を実施した。

水溶液の調製法

- (1) 本剤の表示量に従い、オキシコドン塩酸塩（無水物）として 120 mg に対応する量を精密に量り、水 150 mL を加えて、5 分間激しく振り混ぜた後、水を加えて正確に 300 mL とし、安定性水溶液①とした。
- (2) 本剤の表示量に従い、オキシコドン塩酸塩（無水物）として 30 mg に対応する量を精密に量り、水 150 mL を加えて、5 分間激しく振り混ぜた後、水を加えて正確に 300 mL とし、安定性水溶液②とした。

試験結果

試験結果を表IV-7、表IV-8に示した。25°C・60%RH・遮光、10°C・遮光のいずれの保存条件においても、14日間ですべての試験項目（性状、類縁物質、含量）について変化は認められなかった。しかし、25°C・4000lx・D65ランプの保存条件では、14日間で類縁物質の増加及びそれに伴う含量の低下が認められた。以上の結果から、本剤の水溶液は遮光して保存すれば、10°C保存においても、25°C保存においても、14日間は安定であることが示唆された。

**表IV-7 溶液状態の安定性（水溶液①）**

〔保存形態：溶液（ガラス容器・密栓）〕

保存条件	試験項目	保存期間			
		試験開始時	7日	10日	14日
25℃ 60%RH 遮光	性状	わずかに白濁した液	無色澄明の液、白色の沈殿を認めた。	無色澄明の液、白色の沈殿を認めた。	無色澄明の液、白色の沈殿を認めた。
	類縁物質*1 (%)	0.06 (0.21)	0.05 (0.22)	0.07 (0.20)	0.06 (0.19)
	含量*2 (%)	100	100.6	100.5	100.6
10℃ 遮光	性状	わずかに白濁した液	無色澄明の液、白色の沈殿を認めた。	無色澄明の液、白色の沈殿を認めた。	無色澄明の液、白色の沈殿を認めた。
	類縁物質*1 (%)	0.06 (0.21)	0.05 (0.19)	0.05 (0.21)	0.05 (0.18)
	含量*2 (%)	100	99.8	99.8	100.1
保存条件	試験項目	保存期間			
		試験開始時	4日	7日	14日
25℃ D65 ランプ 4000 lx	性状	わずかに白濁した液	無色澄明の液、白色の沈殿を認めた。	無色澄明の液、白色の沈殿を認めた。	無色澄明の液、白色の沈殿を認めた。
	類縁物質*1 (%)	0.06 (0.21)	0.11 (0.38)	0.21 (0.51)	0.51 (0.98)
	含量*2 (%)	100	99.3	99.7	99.1

\*1：個々の類縁物質のうち最大のものの量を示す。（ ）内には総量を示す。測定法；HPLC

\*2：初期値に対する残存率（%）で表示、測定法；HPLC

**表IV-8 溶液状態の安定性（水溶液②）**

〔保存形態：溶液（ガラス容器・密栓）〕

保存条件	試験項目	保存期間			
		試験開始時	7日	10日	14日
25℃ 60%RH 遮光	性状	ごくわずかに白濁した液	無色澄明の液、白色の沈殿を認めた。	無色澄明の液、白色の沈殿を認めた。	無色澄明の液、白色の沈殿を認めた。
	類縁物質*1 (%)	0.06 (0.06)	0.06 (0.06)	0.07 (0.07)	0.07 (0.07)
	含量*2 (%)	100	99.8	100.1	100.5
10℃ 遮光	性状	ごくわずかに白濁した液	無色澄明の液、白色の沈殿を認めた。	無色澄明の液、白色の沈殿を認めた。	無色澄明の液、白色の沈殿を認めた。
	類縁物質*1 (%)	0.05 (0.05)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.05 (0.05)
	含量*2 (%)	100	99.5	100.2	100.2
保存条件	試験項目	保存期間			
		試験開始時	4日	7日	14日
25℃ D65 ランプ 4000 lx	性状	ごくわずかに白濁した液	無色澄明の液、白色の沈殿を認めた。	無色澄明の液、白色の沈殿を認めた。	無色澄明の液、白色の沈殿を認めた。
	類縁物質*1 (%)	0.07 (0.07)	0.21 (0.38)	0.18 (0.28)	0.42 (0.66)
	含量*2 (%)	100	99.7	99.9	99.7

\*1：個々の類縁物質のうち最大のものの量を示す。（ ）内には総量を示す。測定法；HPLC

\*2：初期値に対する残存率（%）で表示、測定法；HPLC

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

〔参考〕（0.5%製剤）

### （1）市販飲料との配合変化試験

#### 試験方法

本剤 2 g に市販飲料 50 mL を加えて試料溶液とし、24 時間後の性状、pH、含量（%）について検討した。

表IV-9 市販飲料との配合変化

市販飲料		性状		pH		含量*（%）	
一般名 （商品名）	配合量	配合直後	24 時間後	配合直後	24 時間後	配合直後	24 時間後
烏龍茶 （サントリー烏龍茶）	50 mL	褐色澄明	褐色澄明 わずかに沈殿	6.14	6.10	95.5	95.9
緑茶 （麒麟生茶）	50 mL	黄褐色	黄褐色	6.18	6.34	98.7	99.7
麦茶 （カゴメ六条麦茶）	50 mL	黄褐色	黄褐色	6.71	6.99	100.8	100.2
紅茶・ストレートティー （麒麟午後の紅茶）	50 mL	褐色澄明	褐色澄明 わずかに沈殿	5.68	5.61	94.1	92.3
紅茶・ミルクティー （麒麟午後の紅茶）	50 mL	微茶白色	微茶白色	6.64	6.53	92.2	92.6
紅茶・レモンティー （リプトンリモネ）	50 mL	微黄色澄明	微黄色澄明 わずかに沈殿	3.87	3.84	99.5	99.0
コーヒー （UCC ブラック無糖）	50 mL	褐色	褐色	5.66	5.63	100.5	100.8
牛乳 （明治おいしい牛乳）	50 mL	白色	白色	6.61	6.66	94.1	90.0
ヨーグルト飲料 （明治のむブルガリアヨーグルト）	50 mL	白色	白色	4.05	3.99	83.7	73.5
果汁 100%アップルジュース （キリントロピカーナ）	50 mL	微黄色澄明	微黄色澄明	3.46	3.47	98.2	98.0
果汁 100%トマトジュース （カゴメトマトジュース）	50 mL	赤褐色懸濁	赤褐色懸濁	4.18	4.18	100.8	100.1
炭酸飲料 （コココーラ）	50 mL	褐色	褐色	2.41	2.38	101.6	99.2
清涼飲料 （カルピスウォーター）	50 mL	白色懸濁	白色懸濁	3.42	3.45	100.8	100.7
清涼飲料 （大塚製薬ポカリスエット）	50 mL	微白色 わずかに混濁	微白色 わずかに混濁	3.43	3.44	100.4	100.3
ビタミン含有飲料 （C1000）	50 mL	淡黄色 わずかに混濁	淡黄色 わずかに混濁	3.64	3.65	77.8	75.7
栄養ドリンク （大正製薬リポビタンD）	50 mL	黄色澄明	黄色澄明	2.47	2.46	66.0	66.0
みそ汁 （旭松生みそずい）	50 mL	茶褐色混濁	茶褐色混濁	5.45	5.43	100.6	102.3
アルカリイオン水 （ブルボン出羽三山の天然名水使用 アルカリイオン水）	50 mL	無色澄明	無色澄明	8.40	8.35	100.8	100.6
スープ （クノールカップスープ コーンクリ ーム）	50 mL	黄色混濁	黄色混濁	6.68	6.66	103.4	102.2

市販飲料		性状		pH		含量* (%)	
一般名 (商品名)	配合量	配合直後	24 時間後	配合直後	24 時間後	配合直後	24 時間後
熱いお茶 (55℃) (麒麟生茶)	50 mL	黄褐色	黄褐色	6.44	6.31	100.2	99.9
熱いお茶 (70℃) (麒麟生茶)	50 mL	黄褐色	黄褐色	6.32	6.34	101.5	100.6

\* : 表示含量に対する含量 (%)、測定法 ; HPLC

## (2) 食品 (嚥下補助剤) との配合変化試験

### 試験方法

本剤 3 g に蒸留水 15 mL を加えて溶かし、食品 (嚥下補助剤) 300 mL を加えて 5 分間激しく振り混ぜたものを試料溶液とした。

**表IV-10 食品 (嚥下補助剤) との配合変化**

配合剤		性状		pH		含量* (%)	
商品名	配合量	配合直後	24 時間	配合直後	24 時間後	配合直後	24 時間後
ソフティア 1 ズル	300 mL	微白色、強い粘性あり	微白色、強い粘性あり	5.65	5.75	96.2 <sup>注</sup>	94.5 <sup>注</sup>
ソフティア 2 ゲル	300 mL	微白色、強い粘性あり	微白色、強い粘性あり	5.93	5.93	87.0 <sup>注</sup>	87.0 <sup>注</sup>
アイソトニックゼリー	300 mL	無色澄明、強い粘性あり	無色澄明、強い粘性あり	4.14	4.12	101.4	101.8

\* : 表示含量に対する含量 (%)、測定法 ; HPLC

注 : 24 時間後の残存率はソフティア 1 ズル ; 98.2%、ソフティア 2 ゲル ; 100% であり配合後は安定である可能性が示唆されたが、試料溶液の粘度が高く、得られたクロマトグラムのピーク形状が良好でなかったため、配合性 (分解や配合変化) の問題は確認できず算出した含量は参考値である。服用の際に配合する場合には注意を要する。

## 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 900 mL

回転数 : 50 rpm

界面活性剤 : 使用せず

分析法 : HPLC

## 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

#### 〈オキノーム散 2.5mg〉

30包 [0.5g (スティック) ×30]

#### 〈オキノーム散 5mg〉

30包 [1g (スティック) ×30]

#### 〈オキノーム散 10mg〉

30包 [1g (スティック) ×30]

#### 〈オキノーム散 20mg〉

30包 [1g (スティック) ×30]

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

スティック包装：ポリエチレン、アルミニウム、セロハン

## 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

## 12. その他

該当資料なし

## 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

### 2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはオキシコドン塩酸塩（無水物）として1日10～80 mgを4回に分割経口投与する。

なお、症状に応じて適宜増減する。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

##### 1) 1日4回の分割経口投与について

現在、がん疼痛治療に対する世界的な標準療法である「WHO方式がん疼痛治療法」においては、鎮痛薬の投与は定時の経口投与が推奨されている。また、米国OxyContin添付文書中では、投与量の上限は設けられていない。

以上のことを考慮し、本剤の用法・用量を1日4回、6時間ごとを目安に投与する臨床試験を国内で実施し、以下の結果を得た。

- ① がん疼痛患者に対し、本剤2.5 mgあるいは5 mgを食後に単回投与した際の血漿中オキシコドン濃度の上昇は速やかであり、30分後の濃度は6時間後の濃度と同程度であった。また、疼痛強度（CAT<sup>注</sup>）評点の平均値は、投与開始前に比して投与30分後に有意に低下し、その効果は6時間後まで持続した。また、効果の持続が6時間維持できない場合は、次回の定時投与直前にレスキュードーズの使用頻度が高くなると考えられるが、本剤による定時投与期において、レスキュードーズの使用頻度は、他の時間区分（前回定時投与後1～5時間後）の頻度と比して増加することはなかった。このことは、本剤の鎮痛効果が6時間にわたり維持されることを支持していると考えられた。

注：CAT；段階評価

- ② 日本人がん疼痛患者における、本剤2.5又は5 mg単回投与後あるいはオキシコンチン錠（5 mg）単回投与後の相対的バイオアベイラビリティを検討するために、血漿中濃度をポピュレーション解析して得られた母集団平均の血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）値（投与量5 mg、体重60 kgと仮定）を算出した結果、両製剤服用後のAUCは同様な値を示した。また、外国人健康成人を対象とした海外臨床薬理試験結果においても、同用量の経口オキシコドン速放製剤（内用液剤、錠剤）及び経口徐放錠の単回投与後のAUCに差がないことが確認されている。

- ③ 本剤を1日4回、6時間ごとを目安に反復経口投与し、用量を調節することによって「疼痛コントロール」達成を目指した結果、有効性解析対象66例中61例（92.4%）と高い疼痛コントロール達成率が認められた。

以上より、本剤服用後の血漿中濃度と鎮痛効果の立ち上がりは速やかであり、鎮痛効果は投与後6時間後まで持続することが明らかとなった。また、本剤（オキシコンチン錠の半量）服用時とオキシコンチン錠服用時の最高血漿中濃度（ $C_{max}$ ）がほぼ同じであること、本剤（オキシコンチン錠の半量）2回服用とオキシコンチン錠1回服用時のAUCがほぼ同じになることから、同一1日用量の本剤1日4回分割投与とオキシコンチン錠1日2回分割投与の相対的バイオアベイラビリティは同等であると考えられた。加えて、国内臨床試験で規定した用法・用量（「6時間を目安に1日4回分割経口投与すること」）により、90%以上の患者が疼痛コントロールを達成できたことから、本剤の用法については、6時間ごとの定時に「4回に分割経口投与する」と設定した。

## 2) 1日投与量10～80 mg及び適宜増減について

本剤を含む強オピオイド製剤はその薬効に天井効果がなく、患者ごとに投与量が設定される。そのため、初回投与量以外に規定された投与量はなく、実際、米国OxyContin添付文書中では、投与量の上限は設けられていない。

一方、本邦においては、経口モルヒネ製剤、経口オキシコドン製剤共に用量上限の目安が定められており、オキシコンチン錠の承認用量は「1日10～80 mg」、及び「症状に応じて適宜増減」である。本剤についても同様の用量範囲を設定するが、その根拠は以下のとおりである。

- ① がん疼痛患者に対し、食後に本剤を2.5～40 mg（1日用量換算で10～160 mg）の範囲で単回投与した際の血漿中オキシコドン濃度推移から、薬物動態パラメータを算出した。その結果、 $C_{max}$ 及びAUCの実測値は、投与量とほぼ比例した関係にあることが示された。
- ② 国内オープンラベル試験において、本剤定時投与の最大1日量は、6例が1日80 mgを超えていたのみであり（最高で210 mg）、71例中65例（91.5%）においては最大服薬量が10～80 mg/日の範囲であった。また、本剤による疼痛コントロール達成時の服薬量は、達成例の93.4%（57/61例）が10～80 mg/日の範囲であった。このことは、疼痛の程度と副作用の程度の両者を勘案しつつ、初回投与量から適宜増減を行うことにより、多くの症例において10～80 mg/日の用量範囲で疼痛コントロールを達成することを示している。また、本剤定時投与による副作用発現率は71例中45例（63.4%）において発現し、主な事象はオピオイド系鎮痛剤で既知の事象であった。
- ③ 国内オープンラベル試験において、治験開始前にオピオイド系鎮痛剤を使用していなかった症例は初回投与量を2.5 mg又は5 mgとしたが、これらの症例における副作用発現率は84.6%（22/26例）であり、オピオイド系鎮痛剤使用例に比して便秘及び眠気の発現率が高かった。しかし、副作用の大部分が忍容でき、投与の継続が可能であったことから、疼痛コントロール達成率は95.7%（22/23例）であった。非使用例を初回投与量別に集計した場合も、2.5 mg、5 mg共に90%以上のコントロール達成率であったが、このうち、初回2.5 mgから開始した12例中9例（75%）において、疼痛コントロール達成時の用量が本剤の最低1日用量である10 mgであり、1回投与量2.5 mg（10 mg/日）の有効性についても確認された。
- ④ 漸増法で実施された国内オープンラベル試験において、本剤治療期（本剤を定時投与した期間）の1日投与量は平均で37.0 mg、中央値が20.0 mg（7.5～210 mg）であった。1日投与量が80 mgを超えた症例は、全症例71例中6例であった。これらの症例における副作用はオピオイドに一般的にみられるもので、すべて軽度の事象であり、80 mgを超えて増量した

ことによる問題は認められなかった。

- ⑤ 本剤 1 日 4 回投与により疼痛コントロールを達成した症例をオキシコンチン錠 1 日 2 回に切り替えた場合、疼痛コントロール状態が維持できた症例は 57 例中 45 例 (78.9%) であった。また、オキシコンチン錠 1 日 2 回へ切り替え後の 2 日間における副作用は、オキシコンチン錠切り替え直前の 2 日間における本剤投与時の副作用と比較した場合、発現頻度及び程度は類似したものであった。

以上のように、本剤単回投与時の薬物動態パラメータが、2.5~40 mg (1 日用量換算で 10~160 mg) の範囲で投与量とほぼ比例した関係にあること、国内臨床試験で本剤を定時投与された症例の 90%以上で 1 日用量が 80 mg 以下であること、1 日用量 10~80 mg 範囲での有効性・安全性が確認されたこと、並びに本剤とオキシコンチン錠の有効性・安全性が臨床的に同程度であるとの結果が得られた。一方、塩酸オキシドンはモルヒネと同様その鎮痛作用には天井効果がないとされており、「WHO 方式がん疼痛治療法」においても、適切な増減量により副作用の発現や過量を防止しつつ、患者ごとに至適投与量を決定するとされている。更には 80 mg を超えて増量したことによる安全性上の問題が認められなかったことを併せて勘案し、本剤の用量を「1 日 10~80 mg とし、なお症状に応じて適宜増減する」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

###### 〈臨時追加投与（レスキュー薬の投与）として本剤を使用する場合〉

7.1 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、直ちに本剤の臨時追加投与を行い鎮痛を図ること。本剤の1回量は定時投与中のオキシコドン塩酸塩経口製剤の1日量の1/8～1/4を経口投与すること。

###### 〈定時投与時〉

7.2 本剤の1日量を4分割して使用する場合には、6時間ごとの定時に経口投与すること。

###### 7.2.1 初回投与

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初回投与量を設定することとし、既に治療されている場合にはその投与量及び鎮痛効果の持続を考慮して副作用の発現に注意しながら適宜投与量を調節すること。

(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。

(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。

(3) 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。

###### 7.2.2 増量

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。2.5 mgから5 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。[8.4 参照]

###### 7.2.3 減量

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。[7.2.4、11.1.2 参照]

###### 7.2.4 投与の中止

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。[7.2.3、11.1.2 参照]

(解説)

###### 〈臨時追加投与（レスキュー薬の投与）として本剤を使用する場合〉

強オピオイドによるがん疼痛治療では、経口製剤による定時投与を基本として疼痛管理を行うが、次回定時投与時までに痛みが増強したり、突発性の痛みが出現した際にはレスキュー薬の投与を行うことが推奨されている<sup>[2]</sup>。オキシコンチン錠の定時投与時出現する痛みの増強や突発性の痛みに対し、本剤をレスキュー薬の投与として使用した臨床試験では、投与1時間後の疼痛強度（CAT<sup>注1</sup>）は投与直前と比べ有意に軽減しており（ $p < 0.0001$ 、Wilcoxon 符号付き順位検定）、疼痛強度（CAT）評点の平均値は投与直前の1.9が投与1時間後には0.8

に下降していた。また、投与1時間後の鎮痛効果を指標とした場合の有効率<sup>注2</sup>は80.0%（16例/20例）であった<sup>[3]</sup>。（「V. 5. (7) その他」の項参照）

なお、本剤の1回量は、本試験において、レスキュー薬の投与全体の94.7%（898回/948回）が1日定時投与量の1/8～1/4量の範囲内であった<sup>[4]</sup>ことから設定した<sup>注3</sup>。

注1：CAT（Categorical Scale）とは以下に示した4段階評価により疼痛強度を示したもの。

0=なし（痛くない）、1=軽度（少し痛い）、2=中等度（痛い）、3=高度（非常に痛い）

注2：有効率；患者自身による本剤投与1時間後の鎮痛評価（1：「よく効いた」、2：「効いた」、3：「少し効いた」、4：「効かなかった」）のうち、「よく効いた」、「効いた」の占める割合

注3：連続してレスキュー薬の投与が必要な場合は、本剤又はオキシコンチン錠を投与してから1時間以上の間隔を空けた。

#### 〈定時投与時〉

本剤2.5 mg、5 mg（オキシコドン塩酸塩として）をがん疼痛患者に対し食後単回投与した際の血中オキシコドン濃度の上昇は速やかであり、鎮痛効果は投与6時間後まで持続していた<sup>[5]</sup>。また、6時間を目安に本剤を1日4回分割経口投与した国内オープンラベル試験では、オピオイド鎮痛薬の先行使用の有無にかかわらず92.4%（61例/66例）の患者が疼痛コントロールを達成していた<sup>[5]</sup>。（「V. 5. (7) その他」の項参照）

これらの臨床成績の結果及び「WHO方式がん疼痛治療法」では強オピオイドによる疼痛治療は、定時服用が原則とされている<sup>[6]</sup>ことを勘案し、本剤の定時投与について注意を促すとともに投与間隔について具体的に設定した。

#### 7.2.1 初回投与

(1) オピオイド鎮痛薬非使用例に対して、初回投与量として本剤2.5 mg又は5 mg（オキシコドン塩酸塩として）を1日4回投与した場合、2.5 mg及び5 mg共に90%以上の疼痛コントロール達成率であった。また、オピオイド鎮痛薬非使用例に対して、本剤2.5 mg又は5 mg（オキシコドン塩酸塩として）を初回投与した際の疼痛強度（CAT）評点の平均値は投与開始前に比して投与30分後に有意に低下し（ $p < 0.05$ 、Wilcoxon符号付き順位検定）、その効果は6時間後まで持続した<sup>[5]</sup>。

以上のことから、オピオイド鎮痛薬を使用していない患者に対する初回投与量は、1回量として2.5～5 mg（1日量として10～20 mg相当）が望ましいと設定した。

(2) 経口モルヒネ製剤使用例に対する初回投与について

本剤のオープンラベル試験において、経口モルヒネ製剤使用例に対し、モルヒネ製剤1日投与量の2/3量を4分割した量を目安として本剤の初回投与量を設定し、適宜用量調整を行った場合の疼痛コントロール達成率を検討したところ、90.7%（39例/43例）の症例が疼痛コントロールを達成した<sup>[5]</sup>。（「V. 5. (7) その他」の項参照）

また、疼痛がコントロールされた症例の71.8%（28例/39例）が、初回投与量から用量変更することなく疼痛コントロールを達成していた。

以上のことから、経口モルヒネ製剤投与中の患者に対しては、経口モルヒネ製剤1日投与量の2/3量を本剤1日量の目安として設定した。なお、換算比率は一つの目安であり、切り替えた後に適切な増減量を行い、患者にとって満足な疼痛コントロール状態に到達させることが重要であると考えられる。

[参 考]

- ・オキシコンチン錠の承認時の国内臨床試験において、MS コンチン錠から 3 : 2 の換算比率でオキシコンチン錠に切り替えた場合に、疼痛コントロールが可能であった [7] [8]。
- ・本剤の国内オープンラベル試験において、経口モルヒネ製剤からの切替え患者に対しては、少なくとも各経口モルヒネ製剤の用法に基づく投与間隔（例：MS コンチン錠の場合 12 時間）を空けた後に、本剤へ切り替えることとした。

(3) 経皮フェンタニル貼付剤使用例に対する初回投与について

経皮フェンタニル貼付剤から経口オキシコドン製剤への切替えに関する情報は十分に蓄積されておらず、明確な方法は確立されていない。しかし、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は 50% に減少するのに 17 時間以上かかることから、剥離直後に本剤に切り替えた場合には過量となり作用が増強するおそれがある。このため、オキシコンチン錠や経皮フェンタニル貼付剤等、国内のオピオイド製剤の添付文書を参考に、本剤への切替え時の注意を喚起した。

[参 考]

- ・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こと。」と記載されている。
- ・米国における経皮フェンタニル貼付剤の添付文書にも「投与中止時の注意」として上記と同様の記載がある。また、「他のオピオイド鎮痛薬に変更する際には、通常の換算比率を用いて切替え後のオピオイド鎮痛薬の用量を算出した場合、過量となるおそれがあるため通常の換算比率を使用しないように」との注意喚起がなされている。
- ・オキシコドン塩酸塩徐放錠の海外添付文書では、経皮フェンタニル貼付剤から本剤への切替えについて、「経皮フェンタニル貼付剤を剥離した 18 時間後から本剤による療法を開始できる。この切替えについては非常に限られた臨床経験しかないので、患者を綿密に観察して早期に用量調整を行うこと。」と記載されている。

7.2.2 増量について

適切な増量により副作用の発現や過量になることを防止しつつ、患者ごとに十分な鎮痛効果が得られるよう用量調整を徹底するために設定した。

本剤の国内オープンラベル試験において、以下に示した増量法による用量調節を行ったところ、経口モルヒネ製剤使用例及びオピオイド鎮痛薬非使用例のいずれにおいても 90% 以上が疼痛コントロールを達成した [5]。（「V. 5. (7) その他」の項参照）

また、増量の目安はオキシコンチン TR 錠の電子添文に基づき設定している。

[参 考]

国内オープンラベル試験 増量方法

下記のいずれかに該当する場合は、1 回量として 2.5、5、7.5、10、15、20 mg の順に 1 段階ずつ増量する。

- ① 本剤の投与 24 時間ごとの疼痛強度が「中等度（痛い）」以上になった場合

② 突発性の疼痛に対処するためにレスキュー薬の投与が1日あたり3回以上使用された場合

③ その他、担当医師が必要と認めた場合

#### 国内オープンラベル試験 減量方法

患者にとって忍容し難い有害事象が発現した場合、投与量を少なくとも1/4程度は減量する。

#### 7.2.3、7.2.4 減量及び投与の中止について

本剤はオピオイド鎮痛薬であり、連用することにより身体性依存が形成される可能性がある。そのため、本剤連用中に急激に投与量を減じたり、本剤を中止した場合には、退薬症候が発現するおそれがあることから、徐々に減量することが必要である旨の注意喚起を設定した。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

### (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

該当資料なし

#### 2) 安全性試験

継続投与試験における安全性<sup>[3]</sup>

承認時における国内オープンラベル試験終了時に、副作用が忍容できた患者のうち、本剤の継続試験を希望した疼痛を伴う各種がん入院患者60例（満20歳以上）を対象に、オキシコンチン錠と本剤を組み合わせる長期試験〔平均114.7日、中央値82.0日（2.0～453.0日）〕を用いた場合の安全性を確認する継続投与試験を実施した。オキシコンチン錠は定時投与薬剤として使用し、1日2回、12時間ごとを目安に投与した。試験開始時の1日投与量は当該被験者の国内オープンラベル試験終了時における最終のオキシコンチン錠1日投与量と同一とし、以後は疼痛の程度と副作用の程度を勘案して10mgから240\*mg（レスキュー薬としての投与を除く）までの範囲で投与量を調節した。患者が突発的な疼痛あるいは疼痛の増強を訴えた場合、本剤をレスキュー薬の投与として使用した。レスキュー薬としての投与1回量はレスキュー薬としての投与直前のオキシコンチン錠定時1日投与量の1/8～1/4を目安とした。連続してレスキュー薬としての投与が必要な場合は、本剤又はオキシコンチン錠を投与してから1時間以上の間隔を空けた。投与期間は症例単位では設定せず、各症例は2002年10月～2003年12月末までの継続投与試験実施期間内において投与を継続できることとした。有効成分がオキシコドン塩酸塩（無水物）といずれも同一であるオキシコンチン錠と本剤を組み合わせる本試験の安全性評価対象例60例において、オキシコンチン錠による定時投与は安全性評価対象例60例の全例に実施され、臨床検査値の異常変動を含む副作用は55例（92%）に182件

認められた。主なものは便秘 26 例（43%）、嘔気 25 例（42%）、眠気 16 例（27%）、嘔吐 13 例（22%）、食欲不振 10 例（17%）、めまい 8 例（13%）、傾眠 7 例（12%）等であった。本剤によるレスキュー薬の投与は安全性評価対象例 60 例のうち、49 例に実施され、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 41 例（84%）に 141 件認められた。主なものは便秘 20 例（41%）、嘔気 18 例（37%）、眠気 12 例（25%）、嘔吐 10 例（20%）、食欲不振 7 例（14%）、傾眠 6 例（12%）、めまい 5 例（10%）等であった。本剤の副作用と判定された 141 件の有害事象<sup>注1</sup>は、1 例における 4 件（嘔気と嘔吐が各 2 件）を除いて、オキシコンチン錠の副作用でもあると判定された<sup>注2</sup>。重篤な副作用はみられなかった。

※：オキシコンチン錠の承認外用法・用量（日本での販売終了）

注1：全有害事象のうち、本剤又はオキシコンチン錠との因果関係が「関連なし」と判定されたもの以外（「関連あるかもしれない」、「おそらく関連あり」、「明らかに関連あり」）をそれぞれの副作用とした。

注2：同一有効成分を組み合わせて用いたことを考慮して、全有害事象について、本剤の因果関係とオキシコンチン錠の因果関係の両方の判定を行った。その結果、因果関係の判定結果が両薬剤で異なる有害事象は 9 件であった。そのうちの 4 件は本剤との因果関係が「明らかに関連あり」、オキシコンチン錠との因果関係が「関連なし」で、同一症例に発現した嘔気と嘔吐各 2 件であった（本剤を内服後の時間的關係から、本剤との因果関係は「明らかに関連あり」、オキシコンチン錠との因果関係は「関連なし」と判定された）。他の 5 件は、本剤「関連あるかもしれない」でオキシコンチン錠「おそらく関連あり」の 2 件及び本剤「おそらく関連あり」でオキシコンチン錠「明らかに関連あり」の 3 件であった。

**表 V-1 継続投与試験全期間における投与日数と総投与量**

	① オキシコンチン錠定時投与		② オキノーム散レスキュー薬としての投与		①+②
	投与日数（日）	総投与量 <sup>注</sup> （mg）	投与日数（日）	総投与量 <sup>注</sup> （mg）	総投与量 <sup>注</sup> （mg）
平均値	114.7	6401.1	24.6	483.0	6884.1
標準偏差	112.6	9469.4	46.0	1132.5	10184.3
最小値	2.0	50.0	0.0	0.0	50.0
中央値	82.0	2322.5	7.0	37.5	2425.0
最大値	453.0	49070.0	236.0	5505.0	49665.0

注：オキシコドン塩酸塩（無水物）量

各症例の値から算出

(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

特定使用成績調査（用量調節及び徐放性製剤への切替えに関する調査）

- ① 目的：初回至適投与量決定のために本剤を使用する場合、及びその後に徐放性製剤（オキシコンチン錠）へ切り替えた場合の安全性及び有効性を検討した。
- ② 調査実施期間：2007 年 3 月から 2009 年 8 月にわたり、中央登録方式にて 9 施設から 56 症例を収集した。

③ 安全性：

安全性評価対象例 56 例中、副作用は 12 例（21%）に認められた。主なものは、便秘 9 例（16%）、悪心 5 例（9%）、嘔吐 3 例（5%）であった。重篤な副作用は便秘、悪心各 1 件であった。（「表Ⅷ-2 副作用の発現状況（特定使用成績調査）」参照）

④ 有効性：

a. 疼痛コントロール達成率

**表Ⅴ-2 疼痛コントロール達成率**

有効性評価対象例数	疼痛コントロール達成例数	疼痛コントロール達成率（%）
56	47	83.9

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

b. 疼痛コントロール維持率

**表Ⅴ-3 疼痛コントロール維持率**

評価対象例数 <sup>注</sup>	疼痛コントロール維持例数	疼痛コントロール維持率（%）
41	39	95.1

疼痛コントロール維持率（%）＝疼痛コントロール維持例数/評価対象例数×100

注：本剤による疼痛コントロール達成後にオキシコンチン錠に切り替えられた症例

c. 疼痛強度評点

**表Ⅴ-4 疼痛強度（CAT）評点**

観測時期	評価対象例数	疼痛強度（CAT）				鎮痛率（%）	p 値 <sup>注</sup>
		なし	軽度	中等度	高度		
投与開始時	56	0	6	31	19	10.7	<0.0001
投与終了時	49	22	24	3	0	93.9	

疼痛強度：なし（痛くない）、軽度（少し痛い）、中等度（痛い）、高度（非常に痛い）

疼痛率（%）＝（疼痛強度が「なし」＋「軽度」の例数）/評価対象例数×100

注：本剤投与開始前及び終了時の疼痛強度が観測された 49 例を対象に McNemer 検定により比較

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

該当しない

(7) その他

承認時における一般臨床試験での中等度から高度のがん疼痛を有する患者に対する臨床試験成績の概要を以下に示す。

1) 定時投与時（1日4回）の有効性（国内オープンラベル試験）<sup>[5]</sup>

① 疼痛コントロール達成率

本剤投与による疼痛コントロール達成状況を評価したところ、90%以上の疼痛コントロール達成率が得られた。

**表V-5 疼痛コントロール達成率**

治療開始前のオピオイド系鎮痛薬の使用状況	疼痛コントロール達成例数/ 評価対象例数	疼痛コントロール達成率 (%)
あり	39 <sup>†</sup> /43 <sup>†</sup>	90.7
なし	22/23	95.7
合計	61 <sup>†</sup> /66 <sup>†</sup>	92.4

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

†：適切な鎮痛効果が得られるまで増量した結果、オキシコドン塩酸塩（無水物）として 80 mg/日を超えた 6 例を含む（うち 5 例はレスキュー薬としての投与使用分を含む）。

② 疼痛強度評点

本剤投与開始 24 時間後及び本剤投与終了時の疼痛強度は、本剤投与前に比べて有意に改善していた。なお、疼痛強度の評価は患者自身による 4 段階評価（CAT 評点：0=なし「痛くない」、1=軽度「少し痛い」、2=中等度「痛い」、3=高度「非常に痛い」）で行った。

**表V-6 疼痛強度（CAT）評点**

観察時期	評価症例数	疼痛強度（CAT）評点 (平均値±標準偏差)	p 値 <sup>注</sup>
投与前	66 <sup>†</sup>	1.4 ± 0.8	—
投与開始 24 時間後	65 <sup>†</sup>	1.0 ± 0.7	<0.0001
投与終了時 (疼痛コントロール達成時)	61 <sup>†</sup>	0.8 ± 0.4	<0.0001

注：投与前に対する Wilcoxon 符号付き順位検定による p 値。投与開始 24 時間後及び投与終了時で疼痛強度が「不明」例は除いた。

†：適切な鎮痛効果が得られるまで増量した結果、オキシコドン塩酸塩（無水物）として 80 mg/日を超えた症例を含む。内訳は、有効性評価対象例 66 例、投与開始 24 時間後 65 例及び投与終了時（疼痛コントロール達成時）61 例にいずれもそれぞれ 6 例（うち 5 例はレスキュー薬としての投与使用分を含む）。

③ 副作用

本剤を 1 日 4 回定時服用した「本剤治療期」の副作用は、安全性評価対象例 71 例中、45 例（63%）に認められた。（「表Ⅷ-1 副作用（臨床検査値異常変動を含む）の発現状況」参照）

一方、オキシコンチン錠に切り替え 1 日 2 回、2 日間服用した「オキシコンチン錠治療期」でのオキシコンチン錠の副作用は、安全性評価対象例 65 例中 37 例（57%）に 77 件認められた（切替え期 2 日間の副作用）。主な副作用は便秘 16 例（25%）、嘔気 10 例（15%）、眠気 8 例（12%）等であった。本剤とオキシコンチン錠の安全性を比較するため、切替え直前 2 日間、すなわち「本剤治療期」終了前 2 日間における副作用をみると、安全性評価対象例 65 例中 39 例（60%）に 81 件認められた。主なものは便秘 18 例（28%）、眠気 12 例（18%）、嘔気 9 例（14%）等であり、切替え前後で同程度の発現であった。

なお、重篤な副作用として赤血球障害が 1 例認められた。

## 2) 臨時追加投与（レスキュー薬の投与）としての有効性（継続投与試験）<sup>[3]</sup>

オキシコンチン錠の定時投与時に発現する突発性疼痛に対して、本剤を臨時追加投与した継続投与試験の有効性評価対象例 20<sup>†</sup>例<sup>注1</sup>において、本剤投与 1 時間後の疼痛強度（CAT）は投与前に比べて有意に軽減した。また、本剤投与 1 時間後の鎮痛効果についても有効率<sup>注2</sup>は 80.0%（16 例/20 例）<sup>†</sup>であった。レスキュー薬としての投与による鎮痛効果の発現<sup>注3</sup>は投与 15 分以内から認められ、30 分以内に 85.0%の患者において効果が認められた。

注 1：本試験開始後 8 週間を本剤によるレスキュー薬としての投与の有効性評価期間とした。この評価期間の有効性評価対象例は 57 例であり、本剤によるレスキュー薬としての投与は 43 例に実施された。そのうち初回のレスキュー薬としての投与実施時に有効性評価を実施した 20 例をレスキュー薬としての投与の有効性評価対象例とした。レスキュー薬としての投与の有効性については入院患者のみを対象とし、評価は複数回のレスキュー薬としての投与のうち有効例のみを採用することのないよう、就寝時や深夜及び早朝を除く評価可能な初回の 1 回で実施した。

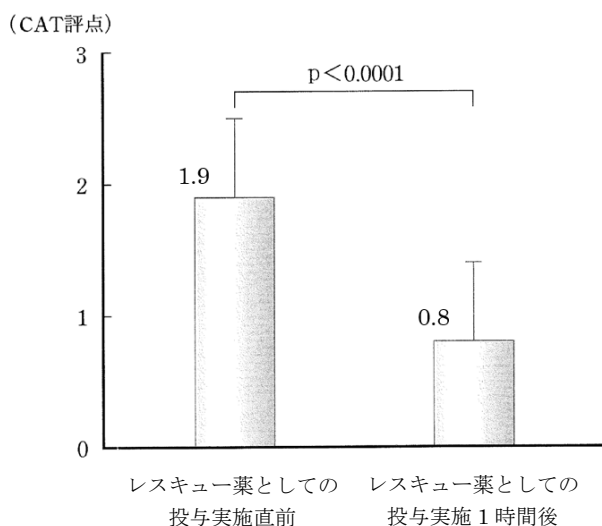
注 2：有効率；患者自身による本剤投与 1 時間後の鎮痛評価（1：「よく効いた」、2：「効いた」、3：「少し効いた」、4：「効かなかった」）のうち、「よく効いた」、「効いた」の占める割合

注 3：患者が鎮痛効果があらわれ始めたと感じた時間

†：適切な鎮痛効果が得られるまで増量した結果、オキシコドン塩酸塩（無水物）として 80 mg/日（レスキュー薬としての投与分を含む）を超えた症例を含む（レスキュー薬としての投与の有効性評価対象例 20 例中に 4 例、有効例 16 例中に 3 例）。

### ① レスキュー薬としての投与による疼痛強度（CAT）評点変化

図 V-1 レスキュー薬としての投与による疼痛強度（CAT）評点変化



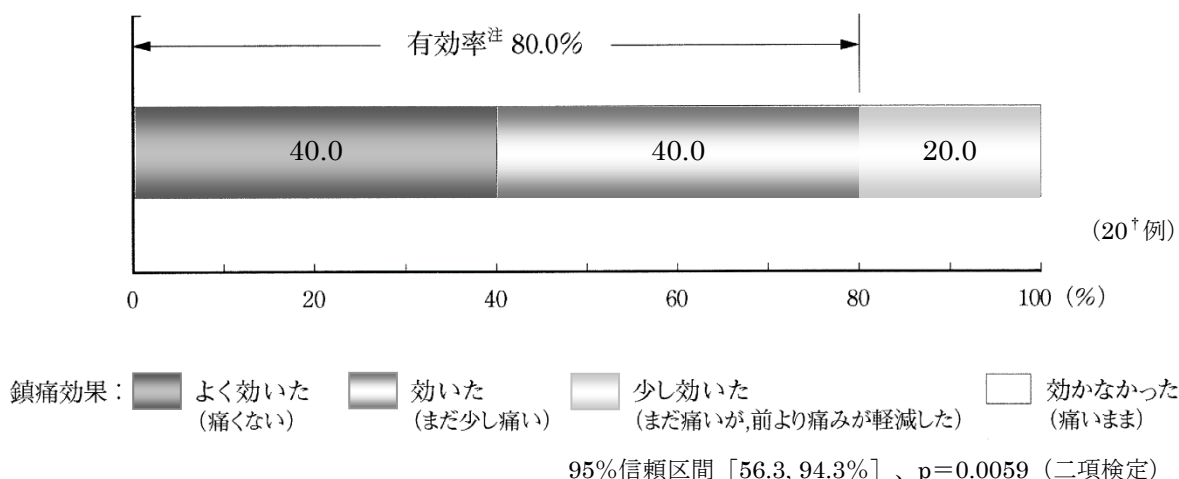
(20<sup>†</sup>例、平均値±標準偏差)  
解析方法：Wilcoxon 符号付き順位検定

疼痛強度（CAT）評点：0=なし（痛くない）、1=軽度（少し痛い）、2=中等度（痛い）、3=高度（非常に痛い）

†：適切な鎮痛効果が得られるまで増量した結果、オキシコドン塩酸塩（無水物）として 80 mg/日（レスキュー薬としての投与分を含む）を超えた 4 例を含む。

② レスキュー薬として投与時の有効率

図V-2 レスキュー薬として投与時の有効率



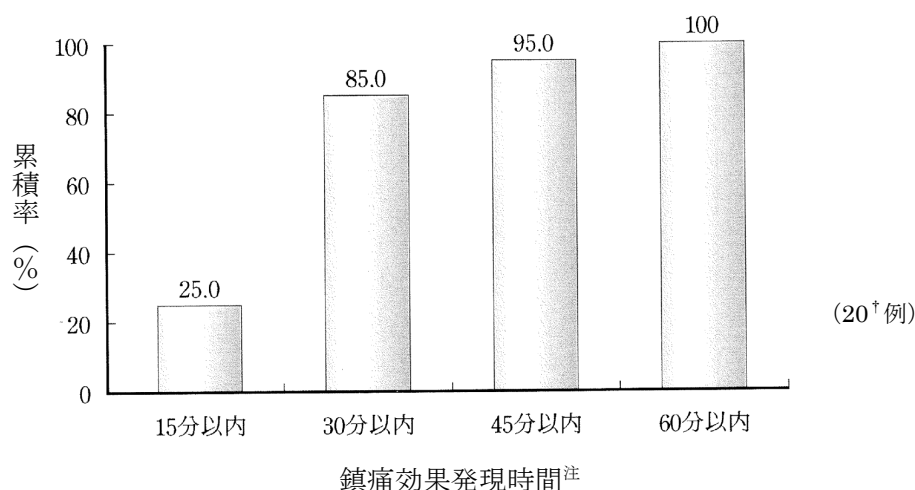
鎮痛効果：レスキュー薬としての投与1時間後の鎮痛効果を、下記の4段階で評価した。  
 「よく効いた (痛くない)」、「効いた (まだ少し痛い)」、「少し効いた (まだ痛い、前より痛みが軽減した)」、「効かなかった (痛いまま)」

注：有効率；患者自身による本剤投与1時間後の鎮痛評価のうち、有効例〔「よく効いた (痛くない)」及び「効いた (まだ少し痛い)」〕の有効性評価対象例に占める割合

†：適切な鎮痛効果が得られるまで増量した結果、オキシコドン塩酸塩（無水物）として80 mg/日（レスキュー薬としての投与分を含む）を超えた症例を含む（レスキュー薬としての投与の有効性評価対象例20例中に4例、有効例16例中に3例）。

③ レスキュー薬としての投与実施後の効果発現時間

図V-3 レスキュー薬としての投与実施後の効果発現時間



注：患者が鎮痛効果があらわれ始めたと感じた時間

†：適切な鎮痛効果が得られるまで増量した結果、オキシコドン塩酸塩（無水物）として80 mg/日（レスキュー薬としての投与分を含む）を超えた4例を含む。

④ 副作用

「V. 5. (4) 2) 安全性試験」の項参照

## 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、 $\mu$ 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 ED<sub>50</sub> 値で約 3～6 倍、効力比で約 3～5 倍強い鎮痛作用を示した [9]。

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 <sub>50</sub>	投与量 (mg/kg, p.o.)	ED <sub>50</sub>
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、ED<sub>50</sub>：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

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

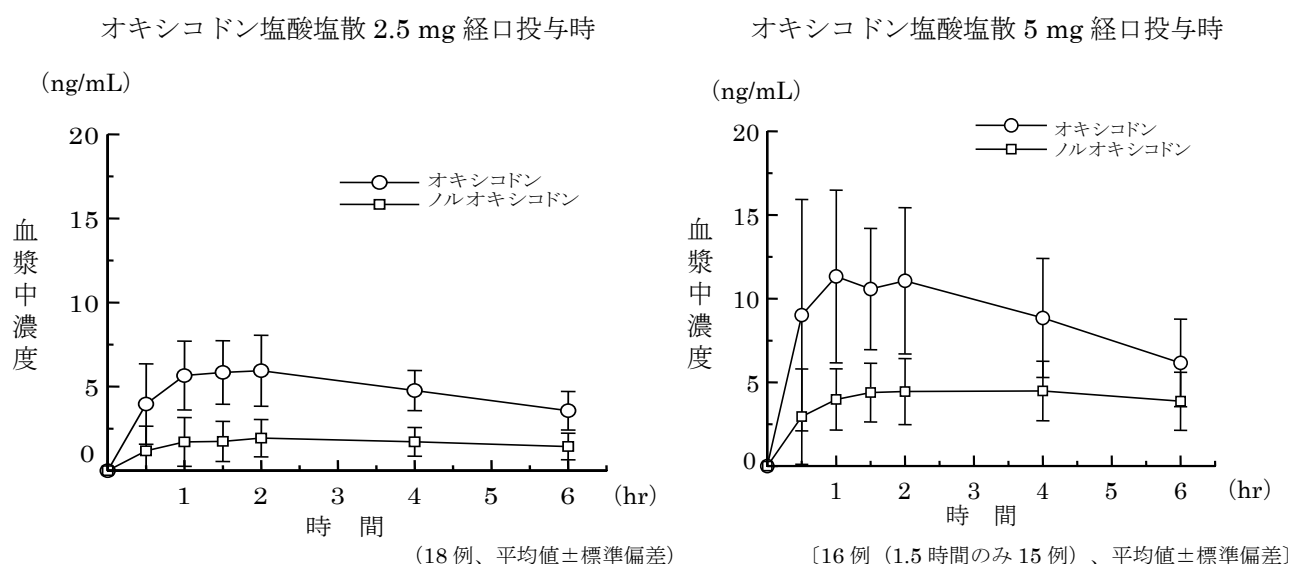
該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回経口投与

がん疼痛患者を対象に、オキシコドン塩酸塩散 2.5 mg、5 mg を食後単回経口投与したときの、オキシコドン及び主代謝物であるノルオキシコドンの血漿中濃度推移を図VII-1に、薬物動態パラメータを表VII-1に示す [5]。

図VII-1 オキシコドン塩酸塩散食後単回経口投与後の血漿中オキシコドン、ノルオキシコドンの投与量別濃度推移



表VII-1 薬物動態パラメータ<sup>注</sup> (食後単回経口投与、がん疼痛患者)

オキシコドン塩酸塩散投与量	対象物質	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-6 hr</sub> (ng · hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)
2.5 mg	オキシコドン	18	6.80 ± 1.89	1.9 ± 1.4	28.3 ± 6.4	6.0 ± 3.9
	ノルオキシコドン		2.32 ± 1.18	2.1 ± 1.4	9.59 ± 5.26	— <sup>b)</sup>
5 mg	オキシコドン	16 <sup>a)</sup>	13.7 ± 4.8	1.7 ± 1.3	53.2 ± 20.0	4.5 ± 2.3
	ノルオキシコドン		5.28 ± 1.91	1.8 ± 1.2	23.8 ± 9.5	— <sup>b)</sup>

注：各被験者の実測値から算出

(測定法：化学発光検出 HPLC) (平均値±標準偏差)

C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度

T<sub>max</sub>：最高血漿中濃度到達時間

AUC<sub>0-6 hr</sub>：投与から6時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

t<sub>1/2</sub>：消失半減期

a)：1.5時間のみ15例

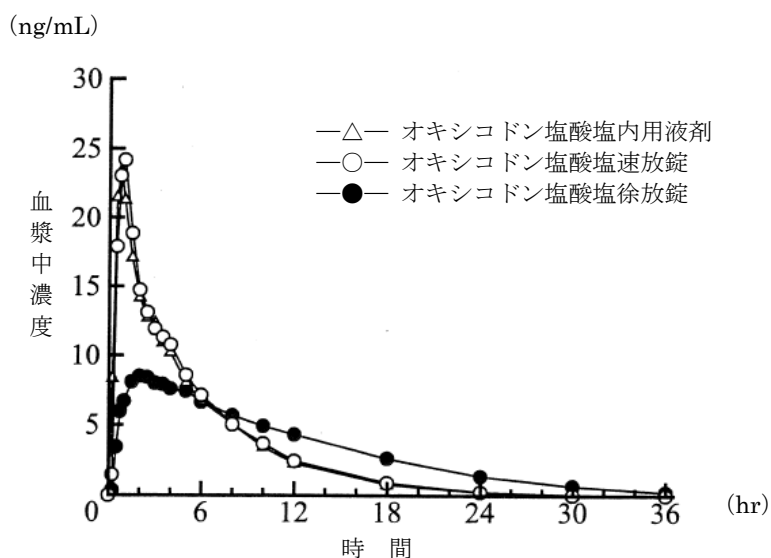
b)：算出不可の例が多く、パラメータ値の信頼性がないため記載せず。



[参 考] 空腹時単回経口投与時の血漿中オキシコドン濃度

健康成人男性にオキシコドン塩酸塩速放錠、内用液剤、徐放錠各 10 mg をクロスオーバー法にて空腹時単回経口投与したときの血漿中オキシコドン濃度推移を**図VII-3**に、薬物動態パラメータを**表VII-3**に示す<sup>[11]</sup> (外国人データ)。

**図VII-3 空腹時単回経口投与時の血漿中濃度推移**



(19例、平均値)

**表VII-3 薬物動態パラメータ<sup>注</sup> (空腹時単回経口投与、健康成人)**

試験薬剤	投与量	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-36hr</sub> (ng・hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)
オキシコドン塩酸塩速放錠	10 mg	19	29.00	0.83	111.93	1.97
オキシコドン塩酸塩内用液剤			25.99	0.76	109.26	2.09
オキシコドン塩酸塩徐放錠			9.18	2.33	111.70	6.44

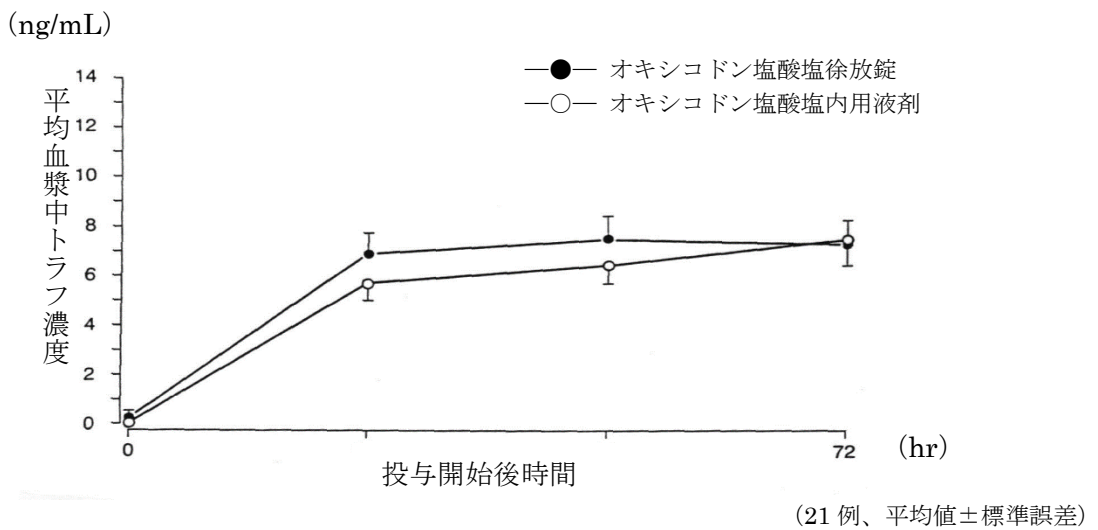
注：各被験者の実測値から算出

[測定法：ガスクロマトグラフ質量分析計 (GC/MS)] (平均値)

2) 反復経口投与

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、あるいはオキシコドン塩酸塩内用液剤 5 mg/5 mL を 6 時間ごとにクロスオーバー法にて 4 日間反復経口投与したときの薬物動態を比較した。両薬剤の投与 2 日目、3 日目、4 日目の血漿中オキシコドン濃度のトラフ値の推移を **図VII-4** に、投与 4 日目の血漿中オキシコドンの薬物動態パラメータを **表VII-4** に示す。両薬剤共投与 24 時間後に血漿中オキシコドン濃度はほぼ定常状態に達し、オキシコドン塩酸塩内用液剤投与後の AUC<sub>0-12 hr</sub> (2 回投与分) がオキシコドン塩酸塩徐放錠の AUC<sub>0-12 hr</sub> とほぼ等しいことから、オキシコドン塩酸塩内用液剤のオキシコドン塩酸塩徐放錠に対する相対的バイオアベイラビリティはほぼ 100% と考えられた。また、T<sub>max</sub> についてはオキシコドン塩酸塩徐放錠がオキシコドン塩酸塩内用液剤に比べ有意に大きいものであった [12] (外国人データ)。

**図VII-4** オキシコドン塩酸塩内用液剤あるいはオキシコドン塩酸塩徐放錠を 4 日間反復経口投与したときの血漿中オキシコドントラフ値の推移



**表VII-4** オキシコドン塩酸塩内用液剤あるいはオキシコドン塩酸塩徐放錠投与 4 日目の薬物動態パラメータ

試験薬剤	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> <sup>注</sup> (hr)	AUC <sub>0-12 hr</sub> (ng · hr/mL)
オキシコドン塩酸塩内用液剤	21	15.6 ± 4.4	1.4 ± 0.7	99.0 ± 35.8
オキシコドン塩酸塩徐放錠		15.1 ± 4.7	3.2 ± 2.2	103.6 ± 40.0

注：有意差あり (p=0.005、Student's t 検定)

(測定法：GC/MS) (平均値±標準偏差)

(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 22 例においてオキシコドン塩酸塩内用液剤 20 mg を単回経口投与したときの食事の影響について評価したところ、空腹時に比べ高脂肪食#摂取後で  $C_{max}$  は約 80% に有意に低下し、AUC は約 1.2 倍に有意に増大した [13] (外国人データ)。

表Ⅶ-5 薬物動態パラメータに及ぼす食事（高脂肪食）の影響

	例数	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (hr)	$AUC_{0-36\text{ hr}}$ (ng · hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
空腹時	22	38.20 ± 11.16	1.10 ± 1.57	182.27 ± 57.11	3.19 ± 2.64
食後（高脂肪食）		31.05 ± 7.13	1.42 ± 1.15	218.59 ± 64.93	3.75 ± 1.40
比 (%) (食後/空腹時)		81.27	128.48	119.93	117.63
比 (%) の 90% 信頼区間		72.93-88.58 注	36.20-213.68	109.72-129.58 注	93.95-147.70

注：有意差あり (p<0.1、分散分析)

(測定法：GC/MS) (平均値±標準偏差)

#：高脂肪食の内容を以下に示す。

バターで焼いた目玉焼き	2 個	ベーコン	2 枚
バタートースト	2 枚	全乳	8 オンス (約 237 mL)
バターで焼いたハッシュブラウンポテト	4 オンス (114 g)		

##### 2) 併用薬の影響

「Ⅶ. 7. 相互作用」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

該当資料なし

### (4) クリアランス

該当資料なし

### (5) 分布容積

該当資料なし

### (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 [14]。

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 [15]。

### (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 [16]。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 [17] (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 [18]。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塩酸塩とアセトアミノフェンの合剤（オキシコドン塩酸塩として 5 mg 含有）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 14~35 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 [19] (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 [<sup>3</sup>H]-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 [20]。

## (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、 $\alpha_1$ -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 [21]。

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

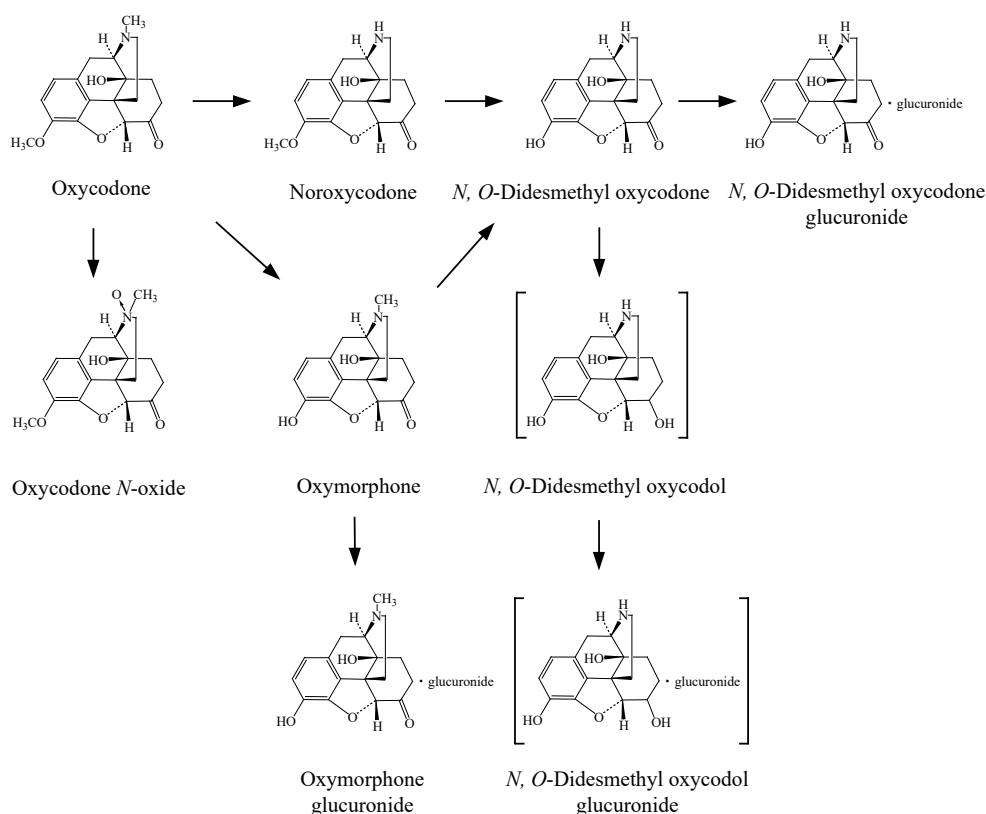
#### 1) 代謝部位：肝臓

#### 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 [22] (*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*-オキサイ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 [23]。

図Ⅶ-5 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<sup>[22]</sup>（*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<sup>[3H]</sup>-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<sub>0-∞</sub>は 20637 ng・hr/mL であるのに対して、オキシコドンの AUC<sub>0-∞</sub>は 160 ng・hr/mL と低く、静脈内投与後の AUC<sub>0-∞</sub>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<sup>[24]</sup>。

## (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<sup>[25]</sup>。

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<sup>[26]</sup>。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 ED<sub>50</sub> 値はオキシコドンの約 1/7 であった<sup>[27]</sup>。

## 7. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路

腎排泄を介する尿中排泄<sup>[16]</sup>（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<sup>[16]</sup>（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

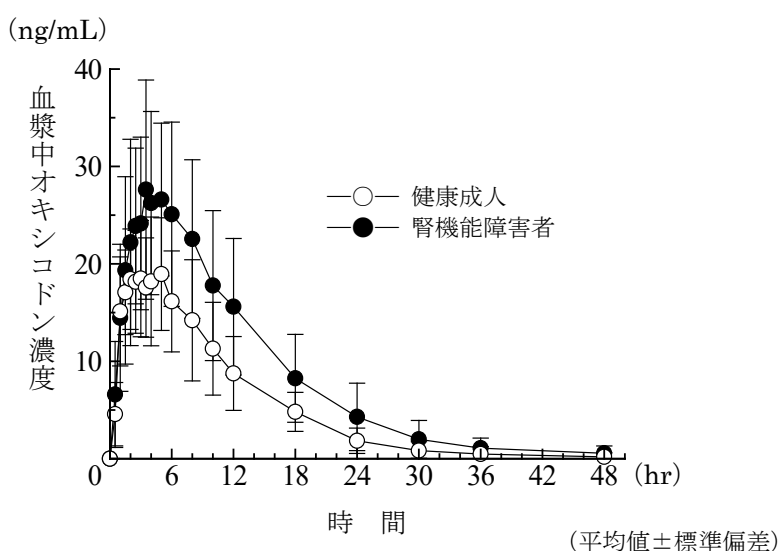
該当資料なし

[参 考]

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-6 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 [28] (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-6 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

該当資料なし

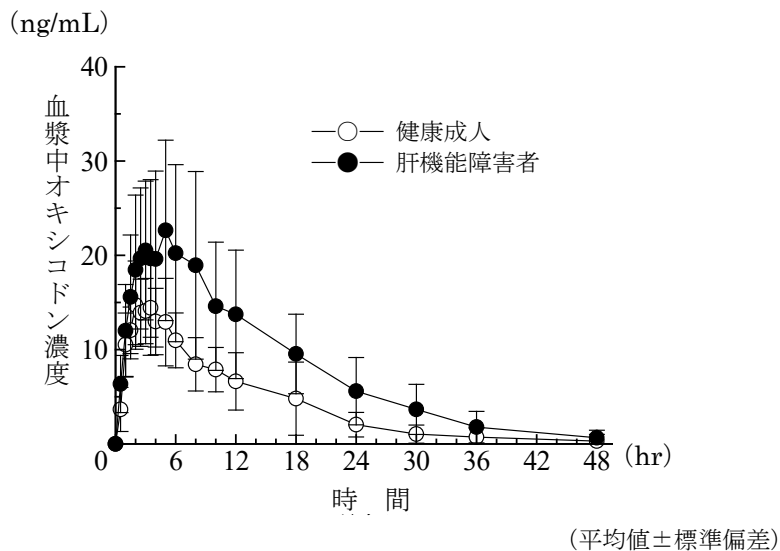
〔参 考〕

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-7 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<sup>[29]</sup>（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-7 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<sup>注</sup>（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 <sub>0-48 hr</sub> (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)

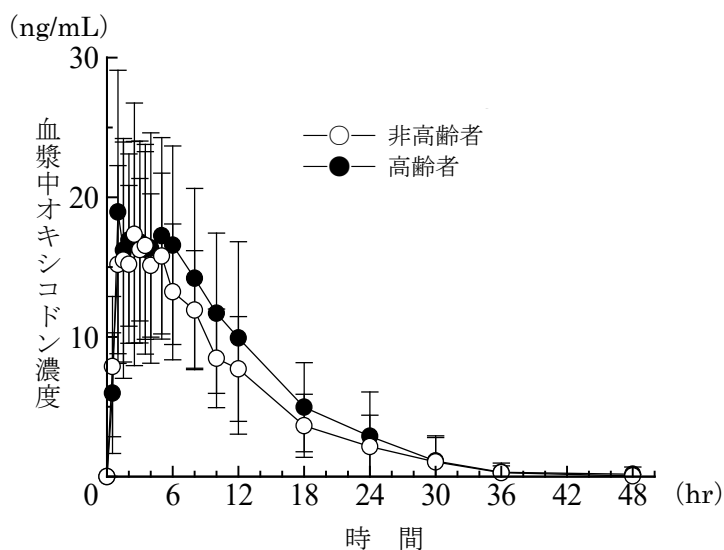
### (3) 高齢者

該当資料なし

〔参 考〕

健康高齢者 14 例（年齢 65～79 歳、男女各 7 例）、健康非高齢者 14 例（年齢 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-8** 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有意差は認められず ( $p \geq 0.05$ 、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 [30]（外国人データ）。（「VIII. 6. (8) 高齢者」の項参照）

**図VII-8 高齢者、非高齢者に投与したときの血漿中濃度**



(平均値±標準偏差)

**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

該当資料なし

〔参 考〕

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 [30]（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

設定されていない

### 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 CO<sub>2</sub> 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、CO<sub>2</sub> 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 CO<sub>2</sub> 濃度が慢性的に上昇し、CO<sub>2</sub> 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 $\mu$ 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 $\mu$ 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

設定されていない

### 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** 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)

本剤の国内における承認時までの臨床試験及び製造販売後の調査において、「身体依存」、「精神依存」は認められなかったが、モルヒネと同様連用により薬物依存を生じ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。また、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 7.2.3、7.2.4」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、疼痛緩和の目的でオピオイドを適正に使用する限りは、「精神依存」は形成されにくいといわれている\*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：世界保健機関編：がんの痛みからの解放 第2版（武田文和訳）. 東京：金原出版；1996. pp. 22-23

**8.2** 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)

オピオイドの中枢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。本剤の臨床試験において、眠気12例（17%）、傾眠7例（10%）、眩暈5例（7%）が認められており、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。（「VIII. 8. (2) その他の副作用」の項参照）

**8.3** 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ドランスでは、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 $\mu$ 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 [31]。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. p50-53

**8.4** 本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。 [7.2.2 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）

**8.5** 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、14.1.2 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。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）

## 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

## (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 [29]、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 [28]（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 [32]。

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 [18]、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 0.65 g 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 [33]。

## (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 5 mg とアセトアミノフェン 500 mg 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 14～35 ng/mL、乳汁中オキシコドン濃度は <5～226 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、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 [19]（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)

本剤の国内における承認時までの臨床試験では、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、本剤の製造販売後の調査において、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。

#### (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<sup>[30]</sup>（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。

- ・本剤の承認時までの国内臨床試験における副作用発現率は、20歳以上65歳未満の患者群で65%（31例/48例）、65歳以上75歳未満の患者群で59%（10例/17例）、75歳以上の患者群で67%（4例/6例）であった。
- ・本剤の製造販売後の調査における副作用発現率は、高齢者19%（5例/26例）、15歳以上65歳未満の非高齢者23%（7例/30例）であり有意差は認められなかった。高齢者に認められた主な副作用は、便秘3件、悪心2件、嘔吐2件であった。

## 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 セリシクロ [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。	$\mu$ 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)

「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 $\beta$ 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<sup>[34]</sup>。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 $\mu$ 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 $\mu$ 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 $\mu$ 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 $\mu$ 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 ボリコナゾール（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 [35]。(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 [36] (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 [37] (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 [38] (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 [39] (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。〔7.2.3、7.2.4、8.1 参照〕

#### (解 説)

本剤の国内における承認時までの臨床試験において依存性の報告はない。また、オキシコンチン錠の国内における承認時までの臨床試験及び製造販売後の調査において依存性の報告はない。しかし、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 7.2.3、7.2.4」及び「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.1」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〔40〕、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

抑制が発現し得るといわれている\*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。本剤の国内臨床試験では、呼吸抑制の報告はない。また、オキシコンチン錠の国内における承認時までの臨床試験において報告はないが、製造販売後の調査において、呼吸抑制 1 例 (0.08%)、呼吸数減少 1 例 (0.08%) の報告があり、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 (頻度不明)、譫妄 (2%未満)

(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が、その発現機序の詳細は不明である。

錯乱は、本剤の国内臨床試験において報告はない。また、オキシコンチン錠の国内における承認時までの臨床試験において報告はないが、製造販売後の調査において、譫妄 10 例 (0.84%) の報告がある。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 [41] [42]、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 [43]、注意が必要である。

#### 11.1.6 麻痺性イレウス、中毒性巨大結腸 (いずれも頻度不明)

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)

麻痺性イレウスは、本剤の国内臨床試験において報告はないが、オキシコンチン錠の承認時の国内臨床試験において 2 例 (0.66%)、製造販売後の調査において 3 例 (0.25%) の報告があるため、注意が必要である。

また、中毒性巨大結腸については、本剤の国内臨床試験において報告はなく、オキシコンチン錠の国内における承認時までの臨床試験及び製造販売後の調査において報告はないが、モルヒネを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たとの報告があるため [44]、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）

本剤の国内臨床試験において重篤な肝機能障害の報告はないが、オキシコンチン錠の国内における承認時までの臨床試験において、重篤な肝障害が 1 例（0.33%：AST、ALT 上昇として報告）、また、製造販売後の調査において、重篤な肝機能異常が 2 例（0.17%）報告がある。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（16.9%）、傾眠、眩暈	頭痛・頭重感、不眠	発汗、幻覚、意識障害、しびれ、筋れん縮、焦燥、不安、異夢、悪夢、興奮、視調節障害、縮瞳、神経過敏、感覚異常、痙攣、振戦、筋緊張亢進、健忘、抑うつ、感情不安定、多幸感、思考異常、構語障害、痛覚過敏 <sup>注)</sup> 、アロディニア
消化器	便秘（26.8%）、嘔気（16.9%）、嘔吐	下痢、食欲不振、胃不快感、口渇	腹痛、おくび、鼓腸、味覚異常、嚥下障害、オジジ筋の機能不全
その他		そう痒感、発熱、倦怠感、血管拡張（顔面潮紅、熱感）、呼吸困難	悪寒、頭蓋内圧の亢進、脱力感、胸部圧迫感、排尿障害、尿閉、脱水、無月経、性欲減退、勃起障害、浮腫、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

1) 承認時

承認時におけるオキノーム散 1 日 4 回定時投与時の副作用は安全性評価対象例 71 例中、45 例（63%）に認められた。主なものは便秘 19 例（27%）、眠気、嘔気 各 12 例（17%）、嘔吐、傾眠 各 7 例（10%）等であった。また、臨床検査値異常変動のうち主なものは AST 上昇、ヘモグロビン減少、BUN 上昇 各 3 例（4%）等であった。

表Ⅷ-1 副作用（臨床検査値異常変動を含む）の発現状況

		試験開始前の疼痛治療				合計	
		オピオイド系鎮痛薬 非使用例		経口モルヒネ製剤 使用例			
安全性評価対象例数		26 例		45 例		71 例	
副作用発現例数		22 例		23 例		45 例	
副作用発現件数		54 件		47 件		101 件	
副作用発現率		85%		51%		63%	
副作用の種類		発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)
皮膚・皮膚 付属器障害	そう痒感	1	4	0	—	1	1
中枢・末梢 神経系障害	頭痛	0	—	1	2	1	1
	めまい	1	4	4	9	5	7
自律神経系 障害	冷汗	1	4	0	—	1	1
視覚障害	羞明	1	4	0	—	1	1
精神障害	傾眠	2	8	5	11	7	10
	眠気	8	31	4	9	12	17
	譫妄	0	—	1	2	1	1
	不眠（症）	0	—	2	4	2	3
消化管障害	嘔気	6	23	6	13	12	17
	嘔吐	4	15	3	7	7	10
	下痢	0	—	1	2	1	1
	口渇	1	4	0	—	1	1
	食欲不振	2	8	1	2	3	4
	胃不快感	0	—	1	2	1	1
	便秘	16	62	3	7	19	27
肝臓・胆管系 障害	AST 上昇	2	8	1	2	3	4
	ビリルビン値上昇	0	—	1	2	1	1
代謝・栄養 障害	アルカリフォス ファターゼ上昇	0	—	1	2	1	1
心・血管障害 （一般）	血圧低下	0	—	1	2	1	1
呼吸器系障害	呼吸困難	1	4	0	—	1	1
赤血球障害	赤血球減少	2	8	0	—	2	3
	ヘマトクリット値 減少	1	4	0	—	1	1
	ヘモグロビン減少	2	8	1	2	3	4
白血球・網内 系障害	白血球減少（症）	0	—	2	4	2	3
	白血球増多（症）	0	—	1	2	1	1

		試験開始前の疼痛治療				合計	
		オピオイド系鎮痛薬 非使用例		経口モルヒネ製剤 使用例			
副作用の種類		発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)
泌尿器系障害	血中クレアチニン 上昇	0	—	1	2	1	1
	尿蛋白陽性	0	—	1	2	1	1
	BUN 上昇	2	8	1	2	3	4
一般的全身 障害	発熱	0	—	1	2	1	1
	倦怠 (感)	0	—	1	2	1	1
	不快感	1	4	0	—	1	1
	熱感	0	—	1	2	1	1

調査期間 (2002年9月～2003年9月)

## 2) 特定使用成績調査

特定使用成績調査 (用量調節及び徐放性製剤への切替えに関する調査) における安全性評価対象例 56 例中、副作用は 12 例 (21%) に認められた。主なものは、便秘 9 例 (16%)、悪心 5 例 (9%)、嘔吐 3 例 (5%) であった。

**表Ⅷ-2 副作用の発現状況 (特定使用成績調査)**

安全性評価対象症例数	56 例	
副作用発現症例数	12 例	
副作用発現件数	20 件	
副作用発現率	21%	
副作用の種類	発現 例数	発現率 (%)
神経系障害	1	2
傾眠	1	2
胃腸障害	12	21
便秘	9	16
悪心	5	9
逆流性食道炎	1	2
口内炎	1	2
嘔吐	3	5

調査期間 (2007年3月～2009年8月)

MedDRA/J Ver. 13.0 を使用

表Ⅷ-3 背景別副作用発現状況（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 (一様性検定)
総症例			56	12	21.43	—
患者 背景 因子	性	男	27	3	11.11	0.0694
		女	29	9	31.03	
	年齢層	15歳未満	0	0	—	0.7090
		15歳以上 65歳未満	30	7	23.33	
		65歳以上	26	5	19.23	
	入院・外来	入院	41	7	17.07	0.3824
		入院⇔外来	5	2	40.00	
		外来	10	3	30.00	
	使用理由	癌疼痛	56	12	21.43	検定不能
		その他（適応外疾患）	0	0	—	
合併症	なし	6	2	33.33	0.4520	
	あり	50	10	20.00		
既往歴	なし	49	10	20.41	0.6225	
	あり	7	2	28.57		
アレルギー歴	なし	45	8	17.78	0.1238	
	あり	10	4	40.00		
	不明	1	0	0.00		
治療 因子	最大1日投与量 (定時投与+ レスキュー薬とし ての投与)	10 mg 以下	27	3	11.11	0.0851
		10 mg 超 20 mg 以下	19	5	26.32	
		20 mg 超 30 mg 以下	5	3	60.00	
		30 mg 超 40 mg 以下	2	1	50.00	
		40 mg 超 60 mg 以下	3	0	0.00	
		60 mg 超	0	0	0.00	
	総投与量 (定時投与+ レスキュー薬とし ての投与)	100 mg 以下	36	5	13.89	0.1703
		100 mg 超 400 mg 以下	18	7	38.89	
		400 mg 超 800 mg 以下	1	0	0.00	
		800 mg 超 1200 mg 以下	0	0	0.00	
1200 mg 超 2400 mg 以下	0	0	0.00	0.00		
	2400 mg 超 4800 mg 以下	1	0		0.00	
4800 mg 超	0	0	0.00			
1日投与回数 (定時投与)	2回以下	2	0	0.00	0.5978	
	3回	3	0	0.00		
	4回	49	12	24.49		
	5回以上	1	0	0.00		
	不明	1	0	0.00		
投与期間 (定時投与)	1日以上 3日未満	7	1	14.29	0.9008	
	3日以上 7日未満	26	6	23.08		
	7日以上 14日未満	18	4	22.22		
	14日以上 30日未満	3	1	33.33		
	30日以上 60日未満	0	0	0.00		
	60日以上	2	0	0.00		
併用薬	なし	0	0	0.00	検定不能	
	あり	56	12	21.43		
併用療法	なし	42	7	16.67	0.1325	
	あり	14	5	35.71		

調査期間（2007年3月～2009年8月）

## 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。 [8.3 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それより短いので、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。 [8.3、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。 [8.5 参照]

(解 説)

- ・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。
- ・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 8.5」の項参照）

14.1.2 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。 [8.5 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	$\geq 1$ mg/kg : 被刺激性増加 $\geq 3$ mg/kg : 筋緊張増加、眼裂拡大 $\geq 10$ mg/kg : 挙尾反応、活動性亢進 30 mg/kg : 体重減少、摂餌量減少	[45]
	イヌ (ビーグル) 雌雄 1, 10 mg/kg : 4/群 3, 30 mg/kg : 6/群	1, 3, 10, 30	$\geq 10$ mg/kg : 鎮静 30 mg/kg : 筋弛緩	[46]
2) 中枢神経系				
① 自発運動量	マウス (ddY系) 雄 8/群	10, 30, 100	$\geq 30$ mg/kg : 増加	[45]
② チオペンタール麻酔	マウス (ddY系) 雄 10/群	10, 30, 100	$\geq 10$ mg/kg : 延長 (100 mg/kg : 5例死亡)	[45]
③ 痙攣閾値				
PTZ 痙攣	マウス (ddY系) 雄 8/群	10, 30, 100	影響なし	[45]
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	$\geq 10$ mg/kg : 上昇	[45]
	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	[46]
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	[46]
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 <sup>注</sup> 1, 3, 10	$\geq 1$ 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)	[45]

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 <sup>注</sup> 0.1, 0.3, 1, 3	≥ 1 mg/kg : 呼吸数及び呼吸量減少、血圧低下	[47]
③ 無麻酔下 呼吸数 PCO <sub>2</sub> PO <sub>2</sub> 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 <sub>2</sub> 値増加、PO <sub>2</sub> 及び pH 値減少 ED <sub>20</sub> : 41.3 [33.9, 50.6]	[48]
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	[46]
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 <sup>注</sup> 0.1, 0.3, 1, 3	影響なし	[47]
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 <sup>注</sup> 0.1, 0.3, 1, 3	≥ 1 mg/kg : 降圧反応抑制、徐脈反応影響なし	[47]
③ NA 昇圧反応	ネコ 雌雄 4/群	十二指腸内投与 <sup>注</sup> 0.1, 0.3, 1, 3	影響なし	[47]
④ Ach、Hist 降圧反応	ネコ 雌雄 4/群	十二指腸内投与 <sup>注</sup> 0.1, 0.3, 1, 3	≥ 1 mg/kg : 抑制	[47]
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	[45]
② 小腸輸送能	ラット (SD系) 雄 8/群	0.1, 0.3, 1	1 mg/kg : 抑制	[45]
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 <sup>-6</sup> , 10 <sup>-5</sup> , 10 <sup>-4</sup> M	10 <sup>-5</sup> M : 振幅減少	[45]
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	[45]

注：オキシコドン塩酸塩は無水物重量で表示 [ただし、[46] [47]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、PCO<sub>2</sub>：動脈血中炭酸ガス分圧、PO<sub>2</sub>：動脈血中酸素分圧、

ED<sub>20</sub>：媒体対照群の20%に相当する分だけPCO<sub>2</sub>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 [49] [50]。

表 IX-2 単回投与毒性試験

動物種 (系統)	投与経路	投与量 <sup>注</sup> (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	[49]
イヌ (ビーグル)	経口	50, 300	雌雄各 1/群	致死量： >300 mg/kg	[50]

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 <sup>註</sup> (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	[51]
	経口 1ヵ月間 <sup>a)</sup>	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）	[52]
		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・トレイを噛む行為、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）	[53]
		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 [51]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 [52] [53]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Ⅸ-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 <sup>注</sup> (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	[54]
		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 カ月間 <sup>a)</sup>	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）	[55]
		22.2/8.89 <sup>b)</sup>	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 カ月間	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）	[56]
		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 [54]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 [55] [56]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げっ歯類を用いる小核試験により検討した [57] [58] [59] [60]。

**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 <sup>注</sup>	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	[57]
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)	[58]
			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	[59]
		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	[60]

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、 <i>n</i> /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*	[61]

※：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 <sup>注</sup> (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 <sup>a)</sup> 雌 約4週間 <sup>b)</sup>	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	[62]
			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	[63]
			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	[64]
			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	[62]
			2	25		
			6	22		

注：引用文献 [62]はオキシコドンとしての投与量を表示

引用文献 [63] [64]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 [65] [66]。

**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 <sup>注</sup>	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。	[65]
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。	[66]

注：日本薬局方品（水和物）を使用した。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：オキノーム散 2.5mg	劇薬、麻薬、処方箋医薬品 <sup>注)</sup>
オキノーム散 5mg	劇薬、麻薬、処方箋医薬品 <sup>注)</sup>
オキノーム散 10mg	劇薬、麻薬、処方箋医薬品 <sup>注)</sup>
オキノーム散 20mg	劇薬、麻薬、処方箋医薬品 <sup>注)</sup>

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

有効成分：オキシコドン塩酸塩水和物 毒薬、麻薬

### 2. 有効期間

有効期間：5年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

スティック開封後は遮光して保存すること。

### 5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資料

- ・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
- ・オキノーム散の飲み方
- ・オキノーム散 スティック包装品 お取り扱い上のお願ひ
- ・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/oxynorm.html>

## 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：オキシコンチン TR 錠 5mg、10mg、20mg、40mg

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 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
旧販売名 オキノーム散 0.5% (0.5 g)	2006年10月20日	21800AMZ10390000	2006年12月1日	2007年2月5日
販売名変更 オキノーム散 2.5mg	2010年5月17日	22200AMX00346000	2010年9月24日	2007年2月5日
製造販売承認承継	2010年5月17日	22200AMX00346000	2010年9月24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
旧販売名 オキノーム散 0.5% (1 g)	2006年10月20日	21800AMZ10390000	2006年12月1日	2007年2月5日
販売名変更 オキノーム散 5mg	2010年5月17日	22200AMX00347000	2010年9月24日	2007年2月5日
製造販売承認承継	2010年5月17日	22200AMX00347000	2010年9月24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
旧販売名 オキノーム散 0.5% (2 g)	2006年10月20日	21800AMZ10390000	2006年12月1日	2009年9月11日
販売名変更 オキノーム散 10mg	2010年5月17日	22200AMX00348000	2010年9月24日	2009年9月11日
製造販売承認承継	2010年5月17日	22200AMX00348000	2010年9月24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
オキノーム散 20mg	2013年8月15日	22500AMX01539000	2013年12月13日	2014年1月24日
製造販売承認承継	2013年8月15日	22500AMX01539000	2013年12月13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

該当しない

## 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2012年3月26日

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。

## 11. 再審査期間

2006年10月20日～2010年10月19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
オキノーム散 2.5mg	8119002B2023	8119002B2023	120169701	622016901
オキノーム散 5mg	8119002B3020	8119002B3020	120170301	622017001
オキノーム散 10mg	8119002B4026	8119002B4026	120171001	622017101
オキノーム散 20mg	8119002B5022	8119002B5022	123039001	622303901

## 14. 保険給付上の注意

該当しない

## 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. 日本緩和医療学会 がん疼痛治療ガイドライン作成委員会編：  
Evidence-Based Medicine に則ったがん疼痛治療ガイドライン.  
東京：真興交易；2000. p54-67 200500184
3. 社内資料：第Ⅲ相試験、継続投与試験（レスキュードーズの有効性） 200601396
4. 社内資料：第Ⅲ相試験、継続投与試験（レスキュードーズの使用実態） 200601398
5. 社内資料：第Ⅲ相試験、オープンラベル試験 200601395
6. 世界保健機関編：がんの痛みからの解放 第2版（武田文和訳）.  
東京：金原出版；1996. p1-41
7. 武田文和ほか：臨床医薬. 2005；21：281-293 200500910
8. 武田文和ほか：臨床医薬. 2005；21：295-313 200500911
9. 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
10. 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
11. 社内資料：単回投与試験における薬物動態 200703399
12. Reder, R. F. et al. : Clin. Ther. 1996；18：95-105（PMID：8851456） 200200094
13. 社内資料：食事の影響試験 200601397
14. Gutstein, H. B. et al. : グッドマン・ギルマン薬理書 第11版 上巻  
（高折修二ほか監訳）. 東京：廣川書店；2007. p695
15. 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ヘ. 2. (1) 3) ①） 200200796
16. Pöyhä, R. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1992；33：617-621  
（PMID：1389934） 200200714
17. Leow, K. P. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1992；52：487-495  
（PMID：1424423） 200200096
18. Kopecky, E. A. et al. : Life Sci. 1999；65：2359-2371（PMID：10597891） 200200818
19. Marx, C. M. et al. : Drug Intell. Clin. Pharm. 1986；20：474 200200817
20. 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ヘ. 2. (2) 1)） 200200801
21. Leow, K. P. et al. : Ther. Drug Monit. 1993；15：440-447（PMID：8249052） 200200710
22. 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ヘ. 2. (3)） 200200896
23. 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ヘ. 2. (3) 1)） 200200879
24. 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ヘ. 2. (1) 1) ②） 200200878
25. 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ヘ. 3. (1) 1)） 200200864
26. Weinstein, S. H. et al. : J. Pharm. Sci. 1979；68：527-528（PMID：35601） 200200802
27. Creary, J. et al. : J. Pharm. Exp. Ther. 1994；271：1528-1534  
（PMID：7996467） 200201056
28. 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ヘ. 3. (1) 6)） 200200892
29. 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ヘ. 3. (1) 7)） 200200891
30. 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ヘ. 3. (1) 5)） 200200893

31. 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
32. Harpel, H. S. et al. : J. Pharm. Sci. 1968 ; 57 : 1590-1597 (PMID : 5691861) 196800240
33. Perlstein, M. A. : J. A. M. A. 1947 ; 135 : 633 (PMID : 20268632) 200300046
34. Olsen, H. : In Mayler' s Side Effects of Drugs, 14th ed. Amsterdam, Holland :  
Elsevier ; 2000. p198-230
35. 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、  
オキシコチン錠申請資料概要 2.5.5.5） 201101502
36. Hagelberg, N. M. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 2009 ; 65 : 263-271  
(PMID : 18836708) 201000805
37. Nieminen, T. H. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 2010 ; 66 : 977-985  
(PMID : 20697700) 201400539
38. Liukas, A. et al. : J. Clin. Psychopharmacol. 2011 ; 31 : 302-308  
(PMID : 21508859) 201300014
39. Nieminen, T. H. et al. : Anesthesiology. 2009 ; 110 : 1371-1378  
(PMID : 19417618) 201400540
40. Borgbjerg, F. M. et al. : Pain. 1996 ; 64 : 123-128 (PMID : 8867254) 200200039
41. 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
42. 平賀一陽：最新医学. 199 ; 45 : 2032-2033 199001498
43. Ennis, M. et al. : Agents and Actions. 1991 ; 33 : 20-22 (PMID : 1716829) 200300049
44. USP DI ; Vol. I , Drug Information for the Health Care Professional, 27th ed.  
Greenwood Village : Thomson MICROMEDEX ; 2007. p2213
45. 社内資料：一般薬理試験（2003/4/16 承認、  
オキシコ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
46. 吉村弘二ほか：応用薬理. 1995 ; 49 : 275-286 200200708
47. 堤内正美ほか：応用薬. 1995 ; 49 : 257-273 200200709
48. 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、  
オキシコチン錠申請資料概要ホ. 2. (3) 2)) 200200797
49. 社内資料：ラットを用いた単回投与毒性試験（2003/4/16 承認、  
オキシコチン錠申請資料概要ニ. 1. (1)) 200200792
50. 社内資料：イヌを用いた単回投与毒性試験（2003/4/16 承認、  
オキシコチン錠申請資料概要ニ. 1. (2)) 200200793
51. 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、  
オキシコチン錠申請資料概要ニ. 2. (1) 1)) 200200794
52. 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、  
オキシコチン錠申請資料概要ニ. 2. (1) 2)) 200200816
53. 社内資料：ラットを用いた3ヵ月間反復投与毒性試験（2003/4/16 承認、  
オキシコチン錠申請資料概要ニ. 2. (1) 3)) 200201262
54. 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、  
オキシコチン錠申請資料概要ニ. 2. (2) 1)) 200200795
55. 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、  
オキシコチン錠申請資料概要ニ. 2. (2) 2)) 200200815
56. 社内資料：イヌを用いた3ヵ月間反復投与毒性試験（2003/4/16 承認、  
オキシコチン錠申請資料概要ニ. 2. (2) 3)) 200201263
57. 社内資料：細菌を用いた復帰突然変異試験（2003/4/16 承認、  
オキシコチン錠申請資料概要ニ. 3. (1) 1)) 200200786
58. 社内資料：マウスリンフォーマ TK 試験（2003/4/16 承認、  
オキシコチン錠申請資料概要ニ. 3. (1) 2)) 200200897
59. 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、  
オキシコチン錠申請資料概要ニ. 3. (2)) 200200788

60. 社内資料： <i>in vivo</i> 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
61. 社内資料： ラットを用いたがん原性試験（2020/10/29 承認、 オキシコンチン TR 錠申請資料概要 2.6.6.5）	201700255
62. 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
63. 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
64. 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
65. 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
66. 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: 2018年1月)
会社名	SpecGx LLC
販売名	ROXICODONE
剤形・規格	Immediate-release tablets: 5 mg, 15 mg, 30 mg
発売年月日	2000年8月31日
効能・効果	<b>INDICATIONS AND USAGE</b> ROXICODONE is an opioid agonist indicated for the management of pain severe enough to require an opioid analgesic and for which alternative treatments are inadequate. (1) <u>Limitations of Use (1)</u> Because of the risks of addiction, abuse, and misuse with opioids, even at recommended doses, reserve ROXICODONE for use in patients for whom alternative treatment options (e.g., non-opioid analgesics or non-opioid combination products): <ul style="list-style-type: none"><li>• Have not been tolerated, or are not expected to be tolerated,</li><li>• Have not provided adequate analgesia or are not expected to provide adequate analgesia.</li></ul>
用法・用量	<b>DOSAGE AND ADMINISTRATION</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Use the lowest effective dosage for the shortest duration consistent with individual patient treatment goals. (2.1)</li><li>• Individualize dosing based on severity of pain, patient response, prior analgesic experience, and risk factors for addiction, abuse and misuse. (2.1)</li><li>• Initiate dosing with a range of 5 to 15 mg every 4 to 6 hours as needed for pain. (2.2)</li><li>• For control of chronic pain, administer ROXICODONE on a regularly scheduled basis, at the lowest dosage level to achieve adequate analgesia. (2.2)</li><li>• Individually titrate ROXICODONE to a dose that provides adequate analgesia and minimizes adverse reactions. (2.3)</li><li>• Do not stop ROXICODONE abruptly in a physically dependent patient. (2.4)</li></ul>

(2019年4月改訂版)

国名	オーストラリア（改訂年月：2017年7月）
会社名	Mundipharma Pty Limited
販売名	OxyNorm
剤形・規格	Capsules : 5 mg, 10 mg, 20 mg Liquid : 1 mg/ mL
承認年月日	2000年11月8日
効能・効果	The management of opioid-responsive moderate to severe pain.
用法・用量	<p><b>DOSAGE AND ADMINISTRATION</b></p> <p>OxyNorm oral dose forms may not be interchangeable with Endone tablets.  <b>OxyNorm capsules should be swallowed whole and not opened, chewed or crushed.</b></p> <p>Limited data suggest that food may significantly increase the amount of oxycodone absorbed from an oral solution – see <i>Pharmacokinetics, Absorption</i>.</p> <p>Alcoholic beverages should be avoided by patients while being treated with OxyNorm capsules or liquid.</p> <p><i>Non-malignant pain:</i> In common with other strong opioids, the need for continued treatment should be assessed at regular intervals.</p> <p><i>Adults, elderly and children over 18 years:</i> Prior to initiation and titration of doses, refer to the <b>PRECAUTIONS</b> section for information on special risk groups such as females and the elderly.</p> <p>OxyNorm capsules or liquid should be taken at 4-6 hourly intervals. The dosage is dependent on the severity of the pain, and the patient's previous history of analgesic requirements.</p> <p>Increasing severity of pain will require an increased dosage of OxyNorm capsules or liquid. The correct dosage for any individual patient is that which controls the pain and is well tolerated throughout the dosing period. Patients should be titrated to pain relief unless unmanageable adverse drug reactions prevent this.</p> <p>OxyNorm capsules or liquid will generally be used in a short-term trial (4-6 weeks) to determine if the pain is opioid responsive, before transferring to a longer-acting oxycodone preparation such as OxyContin tablets, in accordance with the clinical guidelines on the use of opioid analgesics in such patients (e.g. those published by the Australian Pain Society in the Medical Journal of Australia 1997;167:30-4). However, OxyNorm liquid may be used longer term in patients unable to take solid oral dosage forms, or when more precise dose titration is necessary.</p> <p>The usual starting dose for opioid-naïve patients or patients presenting with severe pain uncontrolled by weaker opioids is 5 mg 4-6 hourly. The dose should then be carefully titrated, as frequently as once a day if necessary, to achieve pain relief. The majority of patients will not require a daily dose greater than 400 mg. However, a few patients may require higher doses.</p> <p>Patients receiving oral morphine before oxycodone 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 must be emphasised that this is only a guide to the dose of OxyNorm capsules or liquid required. Inter-patient variability requires that each patient be 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><i>Adults with mild to moderate renal impairment and mild hepatic impairment:</i> The plasma concentration in this patient population may be increased. Therefore, dose initiation should follow a conservative approach (refer to the PRECAUTIONS section).</p>

用法・用量	<i>Children under 18 years: OxyNorm capsules or liquid should not be used in patients under 18 years.</i>																					
	<p><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)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Oral Prior Opioid</th> <th>Parenteral Opioid</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Oxycodone</td> <td>1</td> <td>--</td> </tr> <tr> <td>Codeine</td> <td>0.15</td> <td>--</td> </tr> <tr> <td>Hydromorphone</td> <td>4</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>Pethidine (Meperidine)</td> <td>0.1</td> <td>0.4</td> </tr> <tr> <td>Methadone</td> <td>1.5</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Morphine</td> <td>0.5</td> <td>3</td> </tr> </tbody> </table> <p>* 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.</p>			Oral Prior Opioid	Parenteral Opioid	Oxycodone	1	--	Codeine	0.15	--	Hydromorphone	4	20	Pethidine (Meperidine)	0.1	0.4	Methadone	1.5	3	Morphine	0.5
	Oral Prior Opioid	Parenteral Opioid																				
Oxycodone	1	--																				
Codeine	0.15	--																				
Hydromorphone	4	20																				
Pethidine (Meperidine)	0.1	0.4																				
Methadone	1.5	3																				
Morphine	0.5	3																				

(2019年4月改訂版)

## 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、オーストラリア分類とは異なる。

<p><b>9.5 妊婦</b></p> <p><b>9.5.1</b> 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。</p> <p><b>9.5.2</b> 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。</p> <p><b>9.5.3</b> 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。</p> <p><b>9.6 授乳婦</b></p> <p>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。</p>
---

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018年1月)	<p><b>8.1 Pregnancy</b></p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Prolonged use of opioid analgesics during pregnancy may cause neonatal opioid withdrawal syndrome [see Warnings and Precautions (5.3)]. Available data with ROXICODONE in pregnant women are insufficient to inform a drug-associated risk for major birth defects and miscarriage. Animal reproduction studies with oral administrations of oxycodone HCl in rats and rabbits during the period of organogenesis at doses 2.6 and 8.1 times, respectively, the human dose of 60 mg/day did not reveal evidence of teratogenicity or embryo-fetal toxicity. In several published studies, treatment of pregnant rats with oxycodone at clinically relevant</p>

<p>米国の添付文書 (2018年1月)</p>	<p>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>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 to 4% and 15 to 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.</p> <p>Neonatal opioid withdrawal syndrome presents 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 use, 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 (5.3)</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. ROXICODONE is not recommended for use in pregnant women during or immediately prior to labor, when other analgesic techniques are more appropriate. Opioid analgesics, including ROXICODONE, 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 dilation, which tends to shorten labor. Monitor neonates exposed to opioid analgesics during labor for signs of excess sedation and respiratory depression.</p>
------------------------------	---

(2019年4月改訂版)

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	C (2017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><b>9.7 小児等</b></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 (2018年1月)	<p><b>8.4 Pediatric Use</b></p> <p>The safety and efficacy of ROXICODONE in pediatric patients have not been evaluated.</p>

(2019年4月改訂版)

### **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


##### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし


#### **2. その他の関連資料**

該当資料なし

®：オキノーム及び OXINORM 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**  
大阪市中央区道修町3-1-8  
SHIONOGI

提携  
 **ムンディファーマ B.V.**