

持続性疼痛治療剤

オキシドロン塩酸塩水和物徐放錠

劇薬、麻薬、処方箋医薬品^{注)}

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

OXYCONTIN[®]TR Tablets

貯 法：室温保存

有効期間：3年

| | 5mg | 10mg |
|------|------------------|------------------|
| 承認番号 | 22900AMX00751000 | 22900AMX00752000 |
| 販売開始 | 2017年12月 | 2017年12月 |
| | 20mg | 40mg |
| 承認番号 | 22900AMX00753000 | 22900AMX00754000 |
| 販売開始 | 2017年12月 | 2017年12月 |



注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

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。

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]
- 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。]
- 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]
- 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]
- 2.5 痲痺性イレウスの患者 [消化管運動を抑制する。] [11.1.6 参照]
- 2.6 急性アルコール中毒の患者 [呼吸抑制を増強する。]
- 2.7 アヘンアルカロイドに対し過敏症の患者
- 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]
- 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]

3. 組成・性状

3.1 組成

| 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 オキシドロン塩酸塩水和物 5.77mg (無水物として5mgに相当) | 1錠中 オキシドロン塩酸塩水和物 11.54mg (無水物として10mgに相当) | 1錠中 オキシドロン塩酸塩水和物 23.07mg (無水物として20mgに相当) | 1錠中 オキシドロン塩酸塩水和物 46.14mg (無水物として40mgに相当) |

| 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 |
|-----|---|--|--|--|
| 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、黄色三酸化鉄 |

3.2 製剤の性状

| 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 | うすいだいだいの丸形のフィルムコーティング錠である。 | 白色の丸形のフィルムコーティング錠である。 | 淡赤色の丸形のフィルムコーティング錠である。 | 微黄白色～淡黄色の丸形のフィルムコーティング錠である。 |
| 外形 | 表面 | Ⓜ 920 | Ⓜ 921 | Ⓜ 922 |
| | 裏面 | 5 | 10 | 20 |
| | 側面 | | | |
| 大きさ | 直径 約7.1mm 厚さ 約4.8mm | 直径 約7.1mm 厚さ 約4.7mm | 直径 約7.1mm 厚さ 約4.5mm | 直径 約7.1mm 厚さ 約4.3mm |
| 質量 | 約0.156g | 約0.156g | 約0.156g | 約0.156g |
| 識別コード | Ⓜ 920:5 | Ⓜ 921:10 | Ⓜ 922:20 | Ⓜ 923:40 |

4. 効能・効果

- 中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛
- 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

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。

6. 用法・用量

(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10～80mg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10～60mg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。

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10～20mg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10mg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60mg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 | 10mg | 20mg | 40mg | 60mg |
|--|---------------|-------------------|-------------------|---------------|
| | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ |
| 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 37.5mg 及びアセトアミノフェン 325mg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。

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。

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。5mgから10mg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60mg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]

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。

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]

7.7 食事の影響

(効能共通)

食事の影響により本剤のCmax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]

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。

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]

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]

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。

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]

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]

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]

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

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]

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]

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。

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]

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。

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。

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。

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]

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]

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。

9.1.12 前立腺肥大による排尿障害、尿道狭窄、尿路手術後の患者

排尿障害を増悪することがある。

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。

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]

9.1.15 胆嚢障害、胆石症又は膵炎の患者

オッジ筋を取縮させ症状が増悪することがある。

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。

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]

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]

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]

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のみ投与すること。オキシコンチ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。

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。

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]

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]

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。 |

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。 |
| 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。 |
| 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。 |
| 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。 |
| CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 ポリコナゾール、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。 |
| 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。 |

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。

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、血管性浮腫、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]

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、呼吸促進、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

オキシコドン TR 錠 (4)

ら行うこと。[7.4、7.6、8.3 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]

11.1.4 錯乱、譫妄 (いずれも頻度不明)

11.1.5 無気肺、気管支痙攣、喉頭浮腫 (いずれも頻度不明)

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]

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。

*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、口渴、腹痛、味覚異常 | おくび、嚥下障害、鼓腸、オッジ筋の機能不全 |
| 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。

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。[8.5、11.1.3 参照]

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]

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。

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]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人

健康成人男性 24 例を対象に、オキシコドン塩酸塩徐放錠 20mg 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¹⁾。

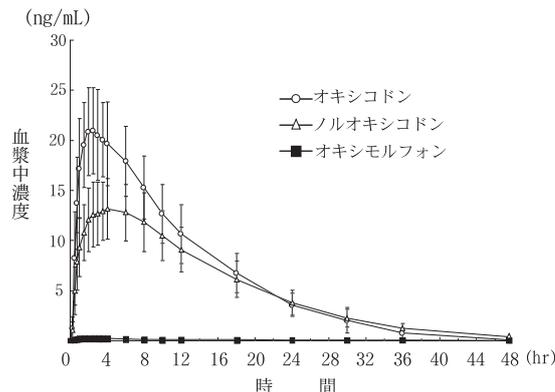


図16-1 経口投与時の血漿中オキシコドン、ノルオキシコドン並びにオキシモルフォンの濃度推移

表 16-1 薬物動態パラメータ

| | 例数 | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | AUC ₀₋₄₈ (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 | 5.7±1.1 |
| ノルオキシコドン | | 14.3±2.8 | 3.8±1.8 | 246.7±55.8 | 7.0±1.3 |
| オキシモルフォン | | 0.3±0.1 | 2.0±1.1 | 4.2±2.0 | 16.8±8.9 |

(測定法: LC/MS/MS) (平均値±標準偏差)

(1) オキシコドン及びその代謝物の血漿中濃度は Cmax、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、オキシモルフォンは他に比べてかなり低かった。(図 16-1)

(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 Cmax 並びに AUC はほぼ投与量に比例して上昇した。

16.1.2 生物学的同等性

(1) 健康成人においてオキシコドン錠 10mg 又はオキシコドン 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。Cmax 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)~log(1.25)の範囲内であり、オキシコドン TR 錠はオキシコドン錠と生物学的同等性の判定基準を満たした²⁾。

表 16-2 10mg 錠 空腹時単回経口投与時の薬物動態パラメータ

| 製剤・用量 | 例数 | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | AUC _{0-last} (ng・hr/mL) | T _{1/2} (hr) |
|------------------|----|--------------|-----------|----------------------------------|-----------------------|
| オキシコドン錠 10mg | 29 | 10.6±3.76 | 1.97±1.39 | 86.67±25.70 | 4.86±1.26 |
| オキシコドン TR 錠 10mg | 28 | 9.81±2.74 | 3.43±1.43 | 88.73±26.03 | 4.87±0.748 |

(測定法: LC/MS/MS) (平均値±標準偏差)

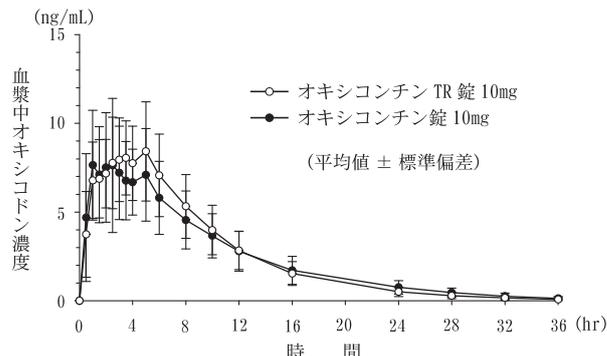


図16-2 10mg 錠 空腹時経口投与時の血漿中オキシコドンの濃度推移

(2) 健康成人においてオキシコドン TR 錠 40mg 又はオキシコドン 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、Cmax 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)~log(1.25)の範囲内であり、オキシコドン TR 錠はオキシコドン錠と生物学的同等性の判定基準を満たした³⁾。食後（高脂肪食）投与において Cmax の対数の平均値の差の 90%信頼区間が log(0.80)~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³⁾。

表 16-3 40mg 錠 空腹時単回経口投与時の薬物動態パラメータ

| 製剤・用量 | 例数 | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | AUC _{0-last} (ng・hr/mL) | T _{1/2} (hr) |
|------------------|----|--------------|-----------|----------------------------------|-----------------------|
| オキシコドン錠 40mg | 28 | 35.3±7.57 | 2.48±1.15 | 435.5±89.34 | 5.52±2.26 |
| オキシコドン TR 錠 40mg | 28 | 40.2±10.8 | 3.46±1.06 | 403.5±102.1 | 4.15±0.422 |

(測定法：LC/MS/MS) (平均値±標準偏差)

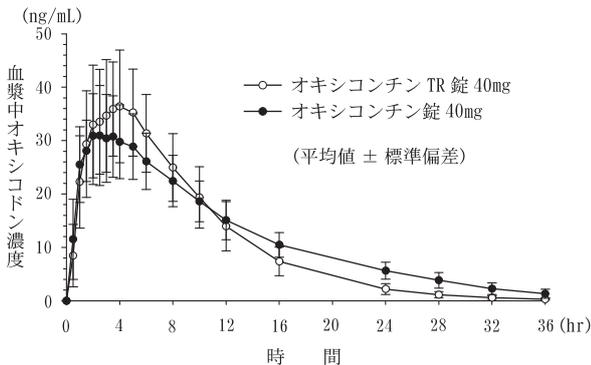


図 16-3 40mg 錠 空腹時経口投与時の血漿中オキシコドンの濃度推移

表 16-4 40mg 錠 食後（高脂肪食）単回経口投与時の薬物動態パラメータ

| 製剤・用量 | 例数 | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | AUC _{0-last} (ng・hr/mL) | T _{1/2} (hr) |
|------------------|----|--------------|-----------|----------------------------------|-----------------------|
| オキシコドン錠 40mg | 31 | 45.8±7.12 | 4.11±1.64 | 512.5±118.0 | 4.91±1.05 |
| オキシコドン TR 錠 40mg | 31 | 62.9±10.7 | 4.60±1.38 | 518.5±130.9 | 4.24±0.447 |

(測定法：LC/MS/MS) (平均値±標準偏差)

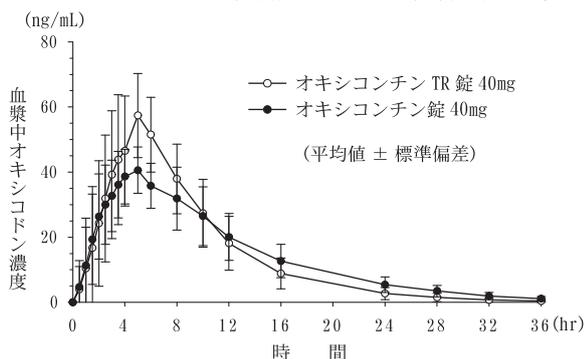


図 16-4 40mg 錠 食後（高脂肪食）経口投与時の血漿中オキシコドンの濃度推移

16.2 吸収

16.2.1 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 例でのバイオアベイラビリティは約 60%であった⁴⁾。また、がん患者 12 例でのバイオアベイラビリティは平均 87%であった⁵⁾ (外国人データ)。

16.2.2 食事の影響

(1) 健康成人 16 例においてオキシコドン TR 錠 10mg を高脂肪食摂取後に投与したとき、空腹時に比較してオキシコドンの Cmax が 73%、AUC が 38%増加した²⁾。[7.7 参照]

(2) 健康成人においてオキシコドン TR 錠 40mg を高脂肪食摂取後 (34 例) に投与したとき、空腹時 (28 例) に比較してオキシコドンの Cmax が 60%、AUC が 28%増加した³⁾。[7.7 参照]

16.3 分布

16.3.1 体組織への移行

[³H]-オキシコドン塩酸塩水和物をラットに投与したとき、速やかに全身に分布し、ほとんどの組織で投与約 1 時間後に最高濃度を示し、その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、他の組織に比べて緩やかであった。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⁶⁾。

16.3.2 母乳中への移行

オキシコドン塩酸塩とアセトアミノフェンの合剤を授乳婦 6 例に経口投与したとき、母乳への移行が認められ、そのときの投与 0.25~12 時間後におけるオキシコドン塩酸塩濃度の乳汁/血漿中濃度の平均比率は 3.4 であった⁷⁾ (外国人データ)。

16.4 代謝

16.4.1 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。ノルオキシコドンの AUC はオキシコドンの約 80%程度である。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%である^{1), 8)}。

16.4.2 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 CYP3A4 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⁸⁾ (*in vitro*)。[10参照]

16.5 排泄

健康成人 9 例にオキシコドン塩酸塩 0.28mg/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、また、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⁴⁾ (外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎障害者

腎障害者 12 例 (クレアチニンクリアランス：60mL/min 未満) にオキシコドン塩酸塩徐放錠 20mg を空腹時単回経口投与したとき、AUC 並びに Cmax はそれぞれ健康成人の約 1.6 倍及び 1.4 倍であった。腎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⁹⁾ (外国人データ)。[9.2 参照]

16.6.2 肝障害者

肝障害者 12 例にオキシコドン塩酸塩徐放錠 20mg を空腹時単回経口投与したとき、AUC 並びに Cmax はそれぞれ健康成人の約 2 倍及び約 1.5 倍と有意に高く、薬力学的評価項目を増強させる傾向がみられた¹⁰⁾ (外国人データ)。[9.3 参照]

16.6.3 高齢者

健康高齢者 (65~79 歳)、健康非高齢者 (21~45 歳) 各 14 例にオキシコドン塩酸塩徐放錠 20mg を空腹時単回経口投与したとき、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なかった¹¹⁾ (外国人データ)。[9.8 参照]

16.6.4 男女差

健康成人男女各 14 例にオキシコドン塩酸塩徐放錠 20mg を空腹時単回経口投与したとき、女性では、Cmax 並びに AUC が、いずれも男性より約 1.4 倍高かった¹¹⁾ (外国人データ)。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ポリコナゾール (100~200mg/日、経口投与) とオキシコドン塩酸塩 (24~48mg/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¹²⁾ (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 [400mg/日 (2 日目のみ 600mg/日)] の

オキシコドン TR 錠 (6)

経口投与中にオキシコドン塩酸塩 (10mg) を単回経口投与した場合、オキシコドンの Cmax が 1.72 倍、AUC が 3.61 倍上昇したとの報告がある¹³⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

16.7.2 リトナビル (600mg/日) の経口投与中にオキシコドン塩酸塩 (10mg) を単回経口投与した場合、オキシコドンの Cmax が 1.74 倍、AUC が 2.95 倍上昇したとの報告がある¹⁴⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

16.7.3 クラリスロマイシン (1000mg/日：承認外用量) の経口投与中にオキシコドン塩酸塩 (10mg) 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 Cmax 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 Cmax が 1.68 倍、AUC が 2.31 倍上昇したとの報告がある¹⁵⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

16.7.4 リファンピシン (600mg/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 (0.1mg/kg) した場合で AUC が 1/2.2 に、単回経口投与 (15mg) した場合で AUC が 1/7.1 に減少したとの報告がある¹⁶⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

(癌性疼痛)

17.1.1 国内臨床試験 (オキシコドン錠)

(1) 疼痛コントロール達成状況から有効性を評価した^{17), 18)}。

表 17-1 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^{19)~21)}。

表 17-2 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 |

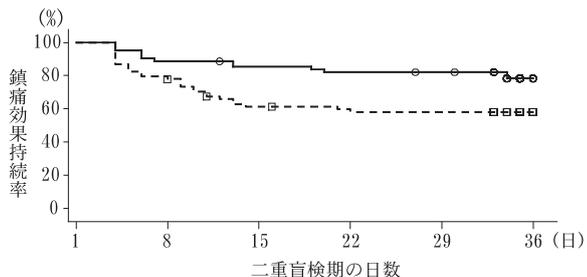
改善率 (%) = (著明改善 + 改善) / 全般改善度評価対象例数 × 100
モルヒネ硫酸塩水和物徐放錠使用例に対しては、2/3 量のオキシコドン錠に切り替えた。

(慢性疼痛)

17.1.2 国内第Ⅲ相試験 (オキシコドン錠)

(1) ランダム化治療中止試験

非オピオイド鎮痛薬又は他のオピオイド鎮痛薬による治療にもかかわらず、中等度から高度の疼痛を有する慢性腰痛患者を対象として、オキシコドン錠による疼痛コントロール達成 (2~4 週) 後に、オキシコドン錠又はプラセボを二重盲検下で 5 週間投与した。その結果、オキシコドン錠はプラセボと比較して、主要評価項目である鎮痛効果不十分^{注1)}と判定されるまでの期間は有意に長かった (p=0.0095)²²⁾。



— OXICODONE 錠 ○○○ OXICODONE 錠 (打ち切り例)
- - - プラセボ □□□ プラセボ (打ち切り例)

図 17-1 Kaplan-Meier 法による鎮痛効果不十分^{注1)}と判定されるまでの期間

二重盲検期の副作用発現頻度は、オキシコドン錠群で 50.0% (31/62 例)、プラセボ群で 30.9% (21/68 例) であった。オキシコドン錠群で認められた主な副作用は、傾眠 12.9% (8/62 例)、倦怠感 6.5% (4/62 例)、便秘、嘔吐、食欲減退 各 4.8% (3/62 例) であった²²⁾。

(2) 非盲検試験

慢性疼痛患者を対象として、オキシコドン錠を最大 55 週間投与した。

オキシコドン錠による疼痛コントロール達成 (2~4 週) 後、5 週間経過時の疼痛コントロール維持率^{注2)}は表 17-3 のとおりであり、いずれの疼痛でも鎮痛効果が認められた²³⁾。

表 17-3 疼痛コントロール維持率^{注2)}

| 対象疾患 | 例数 | 維持例数 | 維持率 (%) [95%信頼区間] |
|-------------|----|------|-------------------|
| 変形性関節症 | 42 | 32 | 76.2 [60.5, 87.9] |
| 糖尿病性神経障害性疼痛 | 8 | 7 | 87.5 [47.3, 99.7] |
| 帯状疱疹後神経痛 | 25 | 20 | 80.0 [59.3, 93.2] |
| その他 | 20 | 16 | 80.0 [56.3, 94.3] |
| 合計 | 95 | 75 | 78.9 [69.4, 86.6] |

副作用発現頻度は 86.2% (112/130 例) であった。主な副作用は、便秘 49.2% (64/130 例)、悪心 39.2% (51/130 例)、傾眠 30.8% (40/130 例)、嘔吐 13.1% (17/130 例)、浮動性めまい、そう痒症 各 6.9% (9/130 例)、食欲減退 6.2% (8/130 例)、薬剤離脱症候群、倦怠感 各 5.4% (7/130 例) であった²⁴⁾。

17.1.3 国内第Ⅲ相試験 (本剤への切替え試験)

慢性疼痛患者を対象として、オキシコドン錠による疼痛コントロール達成 (2~4 週) 後に、本剤に切替えて 2 週間投与した。その結果、本試験での疼痛コントロール維持率^{注2)}は表 17-4 のとおりであった²⁵⁾。

表 17-4 本剤に切替え後 2 週間の疼痛コントロール維持率^{注2)}

| 例数 | 維持率 (%) [95%信頼区間] |
|----|-------------------|
| 61 | 80.3 [68.2, 89.4] |

副作用発現頻度は 75.3% (61/81 例) であった。主な副作用は、便秘 43.2% (35/81 例)、悪心 35.8% (29/81 例)、傾眠 24.7% (20/81 例)、嘔吐 14.8% (12/81 例) であった²⁵⁾。

注 1) 以下のいずれかに該当した場合に、鎮痛効果不十分とした。

- ・ 治験薬の増量又は鎮痛療法の変更・追加
- ・ BPI-疼痛重症度 (平均の痛み) スコアが登録時と比較してスコア減少が 30%未満である日が連続 3 日間、又はスコアが 4 以上

注 2) 鎮痛効果不十分と判定されなかった患者の割合を、疼痛コントロール維持率とした。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

モルヒネと同様に μ オピオイド受容体を介して鎮痛作用を示すものと考えられる。

18.2 薬理作用

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 3~6 倍、効力比で 3~5 倍強い鎮痛作用を示した²⁶⁾。

表 18-1 鎮痛作用

| 試験法 | 動物種 | ED ₅₀ (95%信頼限界) mg/kg | |
|-----------------|-----|----------------------------------|------------------|
| | | オキシコドン塩酸塩 | モルヒネ硫酸塩 |
| Hot plate 法 | マウス | 3.2 (0.9-5.3) | 15.6 (8.6-21.9) |
| Tail pressure 法 | マウス | 3.5 (2.7-4.5) | 8.9 (4.8-12.7) |
| 酢酸ライジング法 | マウス | 2.3 (1.6-4.0) | 7.0 (4.6-15.6) |
| Tail flick 法 | ラット | 3.8 (1.8-5.5) | 21.6 (19.2-24.2) |

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：オキシコドン塩酸塩水和物

(Oxycodone Hydrochloride Hydrate) (JAN)
[日局]

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

分子式：C₁₈H₂₁NO₄・HCl・3H₂O

分子量：405.87

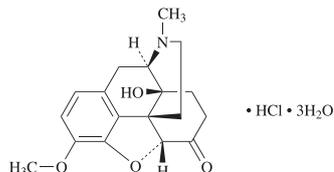
性状：白色の結晶性の粉末である。

水、メタノール又は酢酸 (100) に溶けやすく、エタノール (95) にやや溶けにくく、無水酢酸に溶けにくい。

1.0g を水 10mL に溶かした液の pH は 3.8~5.8 である。

光によって変化する。

化学構造式：



**21. 承認条件

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。

22. 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]

23. 主要文献

[文献請求番号]

- 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]
- 社内資料: 10mg 錠の生物学的同等性試験 [201700246]
- 社内資料: 40mg 錠の生物学的同等性試験 [201700319]
- Pöyhiä, R. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1992; 33: 617-621 [200200714]
- Leow, K. P. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1992; 52: 487-495 [200200096]
- 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]
- Marx, C. M. et al. : Drug Intell. Clin. Pharm. 1986; 20: 474 [200200817]
- 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]
- 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]
- 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]
- 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]

- 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]
- Hagelberg, N. M. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 2009; 65: 263-271 [201000805]
- Nieminen, T. H. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 2010; 66: 977-985 [201400539]
- Liukas, A. et al. : J. Clin. Psychopharmacol. 2011; 31: 302-308 [201300014]
- Nieminen, T. H. et al. : Anesthesiology. 2009; 110: 1371-1378 [201400540]
- 社内資料: 癌疼痛患者における 5mg 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]
- 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]
- 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]
- 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]
- 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]
- Kawamata, M. et al. : J Pain Res. 2019; 12: 363-375 (doi:10.2147/JPR.S179110) [201900024]
- Kawamata, M. et al. : J Pain Res. 2019; 12: 3423-3436 (doi: 10.2147/JPR.S210502) [202000062]
- 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]
- 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]
- 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]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター

〒541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

電話 0120-956-734

<https://med.shionogi.co.jp/>

25. 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)
- 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。

26. 製造販売業者等

26.1 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 丁目 5 番 1 号

26.2 販売元

塩野義製薬株式会社

大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

26.3 提携



ムンディファーマ B.V.