

貯 法：遮光・気密容器・室温保存

日本標準商品分類番号

878119

	①
承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	1995 年 12 月

癌疼痛治療用散剤**オキシコドン塩酸塩散**劇薬，麻薬，指定医薬品，処方せん医薬品^{注1)}**オキノーム散 0.5% ①**

OxiNORM

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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。】
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。】
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。】
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る。】
5. 麻痺性イレウスの患者【消化管運動を抑制する。】
6. 急性アルコール中毒の患者【呼吸抑制を増強する。】
7. アヘンアルカロイドに対し過敏症の患者
8. 出血性大腸炎の患者【腸管出血性大腸菌（0157 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。】

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが，特に必要とする場合には慎重に投与すること）】**細菌性下痢のある患者【治療期間の延長を来すおそれがある。】****【組成・性状】****1. 組成**

販売名	オキノーム散 0.5%
成分・含量 (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）
添加物	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. 性状

販売名	オキノーム散 0.5%
性状・剤形	白色の散剤である。

【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

注 1) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

【用法・用量】

通常、成人にはオキシコドン塩酸塩（無水物）として1日10～80 mgを4回に分割経口投与する。
なお、症状に応じて適宜増減する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 臨時追加投与（レスキュードーズ）として本剤を使用する場合

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。

2. 定時投与時

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。

(1) 初回投与

本剤の投与開始前のオピオイド系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) オピオイド系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。

(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。

(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。

(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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 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) 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。〕
- (3) 肝・腎機能障害のある患者〔代謝・排泄が遅延し副作用があらわれるおそれがある。（「薬物動態」の項参照）〕
- (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。〕
- (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。〕
- (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。〕
- (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。〕
- (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) 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。〕
- (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。〕
- (11) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- (12) 衰弱者〔呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている。〕
- (13) 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。〕
- (14) 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。〕
- (15) 痙攣の既往歴のある患者〔痙攣を誘発するおそれがある。〕
- (16) 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。〕
- (17) 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。〕

2. 重要な基本的注意

- (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。〔「副作用」の項参照〕
- (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。
- (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。
- (4) 本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。
- (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。〔「適用上の注意」の項参照〕

3. 相互作用

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	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
三環系抗うつ剤 β遮断剤 アルコール		
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	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
抗コリン作用を有する薬剤	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。

4. 副作用

承認時における安全性評価対象例 71 例中，副作用は 45 例（63%）に認められた。主なものは便秘 19 例（27%），嘔気 12 例（17%），嘔吐 7 例（10%），眠気 12 例（17%），傾眠 7 例（10%）等であった。

(1) 重大な副作用

- 1) **ショック，アナフィラキシー様症状（頻度不明^{*}）**：ショック，アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので，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。
- 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。
- 3) **呼吸抑制（頻度不明^{*}）**：呼吸抑制があらわれることがあるので，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，レバロルファン等）が拮抗する。
- 4) **錯乱（頻度不明^{*}），譫妄（2% 未満）**：錯乱，譫妄があらわれることがあるので，このような場合には，減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 5) **無気肺，気管支痙攣，喉頭浮腫（頻度不明^{*}）**：無気肺，気管支痙攣，喉頭浮腫があらわれるとの報告がある。
- 6) **麻痺性イレウス，中毒性巨大結腸（頻度不明^{*}）**：麻痺性イレウスがあらわれることがある。また，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ので，これらの症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

(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 注1			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，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
消化器	便秘，嘔気，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
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1：症状があらわれた場合には投与を中止すること。

※：オキシコドン塩酸塩経口製剤で報告されている副作用

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しており，特に呼吸抑制の感受性が高いため，患者の状態を観察しながら，慎重に投与すること。

6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，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性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）で催奇形性作用が報告されている。〕
- (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。
- (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。
- (4) 授乳中の婦人には，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。〕

7. 小児等への投与

新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

8. 過量投与

徴候・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。

処置：過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。

- (1) 投与を中止し，気道確保，補助呼吸及び調節呼吸により適切な呼吸管理を行う。
- (2) 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。

(3) 必要に応じて、補液、昇圧剤等の投与又は他の補助療法を行う。

9. 適用上の注意

患者等に対する指導

- (1) 本剤の投与にあたっては、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。
- (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。**

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与

癌疼痛患者を対象に、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、オキシコドン及びノルオキシコドンの血漿中濃度及び薬物動態パラメータを図1、2、表1に示す¹⁾。

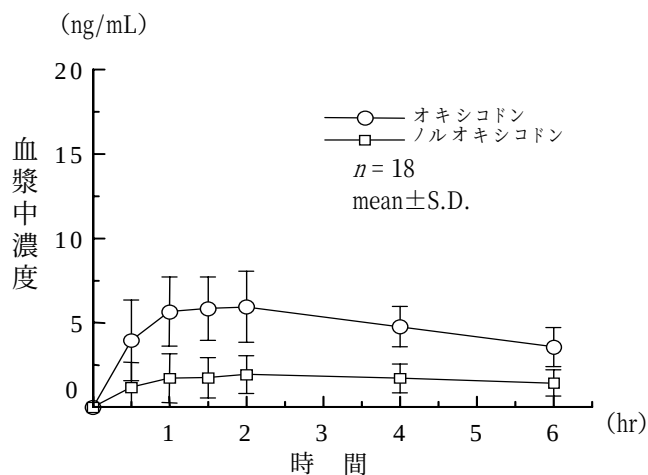


図1 オキシコドン塩酸塩散 2.5mg 食後単回経口投与時の血漿中濃度

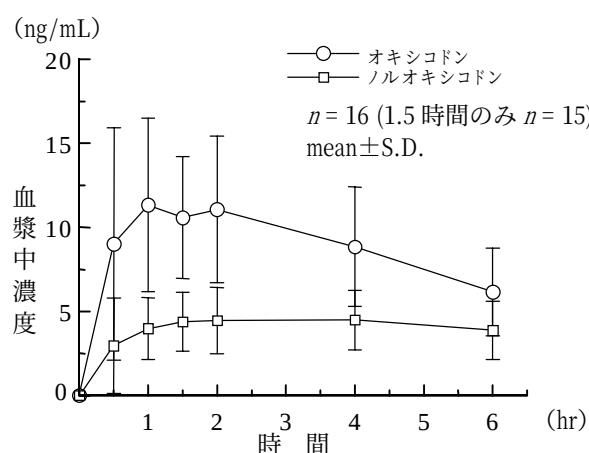


図2 オキシコドン塩酸塩散 5mg 食後単回経口投与時の血漿中濃度

表1 薬物動態パラメータ

投与量 (mg)		<i>n</i>	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC ₀₋₆ (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
2.5	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	—
5	オキシコドン	16 ^{注1}	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	—

注1： 1.5 時間のみ *n* = 15

(化学発光検出 HPLC 法) (mean±S.D.)

(2) 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20mg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%に低下し、AUCは約1.2倍に増大した²⁾。(外国人によるデータ)

(3) 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³⁾。また、癌患者12例でのバイオアベイラビリティは平均87%であった⁴⁾。(外国人によるデータ)

(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、C_{max}並びにAUCが、いずれも男性より約1.4倍高かった⁵⁾。(外国人によるデータ)

(5) 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⁵⁾。(外国人によるデータ)

(6) 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C_{max}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⁶⁾。(外国人によるデータ)

(7) 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⁷⁾。（外国人によるデータ）

2. 分布

(1) 体組織への移行（参考）

[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⁸⁾。

(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⁹⁾。（外国人によるデータ）

3. 代謝

- (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¹⁰⁾。
- (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¹⁰⁾。

4. 排泄

健康成人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 $5.5 \pm 2.5\%$ (mean $\pm$ S.D.) が未変化体として、また、 $2.3 \pm 5.5\%$ 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³⁾。（外国人によるデータ）

【臨床成績】

承認時における一般臨床試験での中等度から高度の癌疼痛に対する臨床試験成績の概要を以下に示す^{1), 11)}。

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 2 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剤の使用状況	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	39/43	90.7
なし	22/23	95.7
合計	61/66	92.4

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（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 3 疼痛強度評点

観察時期	評価症例数	疼痛強度評点 (mean±S.D.)	p値 ^{注1}
投与前	66	1.4 ± 0.8	—
投与開始 24 時間後	65	1.0 ± 0.7	< 0.0001
投与終了時	61	0.8 ± 0.4	< 0.0001

注 1：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。

3. 臨時追加投与時の有効性

オキシコドン塩酸塩徐放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ところ、投与 1 時間後の疼痛強度（CAT）は本剤投与前に比べて有意に軽減した。また、投与 1 時間後の鎮痛効果についても有効率^{*}は 80%であった。

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%の患者において効果が認められた。

※：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

※※：患者が鎮痛効果があらわれ始めたと感じた時間

【薬効薬理】

1. 薬理作用

鎮痛作用

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¹²⁾。

表4 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)

2. 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。

【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（JAN）〔日局〕

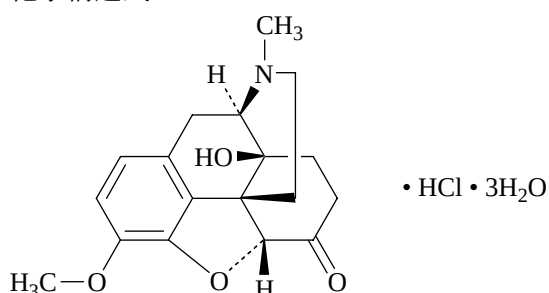
Oxycodone Hydrochloride Hydrate

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

化学構造式：



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く，ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

光によって変化する。

【包装】

オキノーム散 0.5%：SP 15 g（0.5 g×30 包），SP 30 g（1g×30 包）

【主要文献及び文献請求先】

〔文献請求番号〕

- 1) 社内資料（第 3 相試験，オープンラベル試験）(2004)〔200601395〕
- 2) 社内資料（食事の影響試験）(1993)〔200601397〕
- 3) Pöyhiä , R. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 33 (6), 617 (1992)〔200200714〕
- 4) Leow, K.P. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 52 (5), 487 (1992)〔200200096〕
- 5) 社内資料（高齢者における薬物動態）(1993)〔200200893〕
- 6) 社内資料（肝機能障害者における薬物動態）(1995)〔200200891〕
- 7) 社内資料（腎機能障害者における薬物動態）(1994)〔200200892〕
- 8) 社内資料（ラットにおける組織分布）(2001)〔200200801〕
- 9) Marx, C. M. et al. : Drug Intell. Clin. Pharm., 20, 474 (1986)〔200200817〕
- 10) 社内資料（肝代謝酵素）(1998)〔200200896〕
- 11) 社内資料（継続投与試験，レスキュードーズの有効性）(2004)〔200601396〕
- 12) 社内資料（マウス，ラットにおける鎮痛作用）(2001)〔200200799〕

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター

〒541-0045 大阪府中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

電話 0120-956-734

FAX (06) 6202-1541

<http://www.shionogi.co.jp/med/>

提携 ムンディファーマ B.V.

製造販売元

塩野義製薬株式会社

〒541-0045 大阪府中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

1.8 目次

1.8 添付文書(案)の設定根拠.....	1.8-1
1.8.1 効能・効果及びその設定根拠.....	1.8-1
1.8.1.1 効能・効果.....	1.8-1
1.8.1.2 効能・効果の設定根拠.....	1.8-1
1.8.2 用法・用量及びその設定根拠.....	1.8-4
1.8.2.1 用法・用量.....	1.8-4
1.8.2.2 用法・用量の設定根拠.....	1.8-4
1.8.2.2.1 1日4回の分割経口投与について.....	1.8-4
1.8.2.2.2 1日投与量10～80 mg及び適宜増減について.....	1.8-5
1.8.2.3 用法・用量に関連する使用上の注意.....	1.8-8
1.8.2.4 用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠.....	1.8-9
1.8.2.4.1 「臨時追加投与(レスキュードーズ)」として本剤を使用する場合につい て.....	1.8-9
1.8.2.4.2 定時投与時について.....	1.8-10
1.8.2.4.3 オピオイド系鎮痛剤非使用例に対する初回投与について.....	1.8-10
1.8.2.4.4 経口モルヒネ製剤使用例に対する初回投与について.....	1.8-11
1.8.2.4.5 フェンタニル貼付剤使用例に対する初回投与について.....	1.8-11
1.8.2.4.6 増量について.....	1.8-11
1.8.2.4.7 減量及び投与の中止について.....	1.8-12
1.8.3 使用上の注意(案)及びその設定根拠.....	1.8-13
1.8.4 引用文献.....	1.8-19

1.8 添付文書（案）の設定根拠

塩酸オキシコドンを有効成分とする経口製剤は、本邦においては既にオキシコンチン®錠（塩酸オキシコドン徐放錠，治験成分記号：S-8117）が発売されている。今回新たに承認申請する S-8116 散は、同じく日局「塩酸オキシコドン」を有効成分とする経口散剤であり，経口塩酸オキシコドン製剤を用いた癌疼痛治療の際の用量調節時や，突発性の疼痛が生じた際の臨時追加投与（レスキュードーズ）として用いることを考慮して開発された。

S-8116 散は「新剤型医薬品」であるが，本剤の1日の用量範囲は先行使用されているオキシコンチン®錠と同じく塩酸オキシコドン無水物として 10～80 mg である。しかし，本剤は1日4回服用する製剤であるため，1日2回服用のオキシコンチン®錠に比べて1回の最小用量が 5 mg から 2.5 mg に変更される。本剤は，「新剤型医薬品」として承認申請する。

以上の経緯により，S-8116 散の効能・効果及び用法・用量は，オキシコンチン®錠を参考とし，S-8116 散の国内第3相臨床試験成績に基づいて以下のとおり設定した。

1.8.1 効能・効果及びその設定根拠

1.8.1.1 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

1.8.1.2 効能・効果の設定根拠

- 1) 各種癌の痛みを持つ患者に対して S-8116 散を投与し，痛みと副作用の程度を考慮しながら用量を調節した場合の疼痛コントロール達成率を表 1.8-1 に示す。投与開始から 10 日以内の疼痛コントロール達成率は 92.4% (61/66 例) であった。国内臨床試験では，本邦におけるオピオイド使用の臨床実態を考慮して対象患者を設定した。すなわち，強オピオイドによる治療が必要な患者として経口モルヒネ製剤を服用していた患者（オピオイド系鎮痛剤使用例），並びに NSAIDs 等の非オピオイド製剤では十分な除痛ができず，中等度以上の痛みを持つ患者（オピオイド系鎮痛剤非使用例）を対象に試験を実施した。この結果，使用例では 90.7% (39/43 例)，非使用例では 95.7% (22/23 例) といずれも 90%以上の高い疼痛コントロール達成率が認められた。両群共に達成までの日数（用量調節日数）の中央値は 3.0 日（0.0 日）と試験で規定されうる最短日数であった（2.7.3.3.2, 2.7.6.7 (4) 2) 項参照）。

表 1.8-1 疼痛コントロール達成状況

治験開始前の 疼痛治療	疼痛コントロール 達成率 ^{a)} (例数)	達成までの 日数 (日)	用量調節 日数 (日)	初回至適用量 (mg/日)
オピオイド系鎮痛剤 使用例 (n=43)	90.7% (39/43 例)	平均：4.1 中央値：3.0 (3.0～10.0)	平均：1.1 中央値：0.0 (0.0～7.0)	平均：45.9 中央値：30 (10～160)
オピオイド系鎮痛剤 非使用例 (n=23)	95.7% (22/23 例)	平均：3.6 中央値：3.0 (3.0～7.0)	平均：0.6 中央値：0.0 (0.0～4.0)	平均：19.5 中央値：20 (10～40)
全体 (n=66)	92.4% (61/66 例)	平均：3.9 中央値：3.0 (3.0～10.0)	平均：0.9 中央値：0.0 (0.0～7.0)	－

a) : S-8116 散有効性解析対象集団のうち疼痛コントロールを達成した症例の占める割合

- 2) S-8116 散の投与により、疼痛コントロールを達成した患者を S-8117 錠に切り替え、切り替え前後における有効性及び安全性を比較した結果、両製剤は同様の有効性及び安全性であることが明らかとなった (2.7.3.3.2 (2), 2.7.4.2.1 (1) 2) 項参照).
- 3) S-8117 錠の投与時に発現する突発性の疼痛に対する S-8116 散レスキュードーズの鎮痛効果及び疼痛強度 (CAT) を検討した結果、投与 15 分以内から鎮痛効果が認められ、30 分後までに 85% の患者で効果が認められた. S-8116 散投与前に比べ、投与 1 時間後の疼痛強度 (CAT) は有意に減少し、投与 1 時間後の鎮痛効果についても、有効率 (「よく効いた」及び「効いた」を合わせた例数の割合) は 80.0% (16/20 例) であった (2.7.3.3.2 (3) 項参照).
- 4) S-8116 散を投与した際の副作用発現率は 63.4% (45/71 例), 発現件数は 101 件であった. 程度が「高度」の副作用は 3 例, 7 件であった. 治験開始前のオピオイド系鎮痛剤使用例の副作用発現率は 51.1%, (23/45 例), 47 件であり, 非使用例の副作用発現率は 84.6% (22/26 例), 54 件であった. 発現率が 10% 以上であった副作用は, オピオイド系鎮痛剤使用例では嘔気, 傾眠であり, 非使用例では便秘, 眠気, 嘔気, 嘔吐であった. (2.7.4.2.1 (1) 項参照).
- 5) S-8117 錠を定時投与, S-8116 散をレスキュードーズとして長期に使用した場合の安全性を確認する, 継続投与試験 [平均 114.7 日, 中央値 82.0 日 (2.0-453.0 日)] において, 開始後 8 週までのレスキュードーズ評価期間ではレスキュードーズ実施症例 43 例において計 948 回のレスキュードーズが実施され, 1 例あたりの平均回数は 22.0 回, 用量は定時 1 日投与量の 1/8～1/4 の範囲に全体の 94.7% (898/948) が分布した (2.7.3.3.2 (3), 2.7.4.1.2 (2) 項参照). 本治験全体において S-8116 散の副作用とされた事象は, S-8116 散投与症例中 83.7% (41/49 例) で発現し, 発現件数は 141 件であった. 主な臨床症状は,

便秘，嘔気，眠気等，オピオイド系鎮痛剤で共通の事象であった（2.7.4.2.1 (2)項参照）。

- 6) オキシコンチン®錠の第2回安全性定期報告の調査単位期間中（2003年6月12日～2003年12月11日）に副作用・感染症自発報告により収集され，厚生労働省への報告対象であった副作用は4件（3例）であった。そのうち，重篤な副作用は「低血糖症」及び「譫妄」の2件（2例），「使用上の注意」から予測できない副作用は「低血糖症」，「おくび」及び「冷汗」の3件（2例）であった（2.7.4.6項参照）。
- 7) 本邦及び諸外国において癌疼痛治療の際の鎮痛剤の使用は「WHO 方式がん疼痛治療法」に基づいて行われているが，その中でオキシコドン¹⁾は「中等度から高度の強さの痛み」に用いるオピオイドとして位置付けられている¹⁾。

以上より，各種癌の痛みを持つ患者を対象にした臨床試験において，S-8116 散は，通常医療現場で想定される定時投与及びレスキュードーズの両投与方法において「中等度から高度の疼痛」に対して有効であること，安全性に特別な問題がないことが示された。さらに，本剤の有効成分である塩酸オキシコドンが，「WHO 三段階除痛ラダー」では「中等度から高度の強さの痛み」に対する鎮痛薬に分類されることも勘案し，本剤の効能・効果を2003年4月に承認されたオキシコンチン®錠と同じく「中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛」と設定した。

1.8.2 用法・用量及びその設定根拠

1.8.2.1 用法・用量

通常, 成人には塩酸オキシコドン無水物として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。

1.8.2.2 用法・用量の設定根拠

1.8.2.2.1 1日4回の分割経口投与について

現在, 癌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¹⁾。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(1.6 項 表 1.6-1 参照)。

以上のことを考慮し, S-8116 散の用法・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) 癌疼痛患者に対し, S-8116 散 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(図 1.8-1 参照)。また, 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, その効果は 6 時間後まで持続した (2.7.2.2.2.1, 2.7.2.2.4 項参照)。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, S-8116 散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, S-8116 散の鎮痛効果が 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 (2.7.6.7 (4) 2) f) 項参照)。

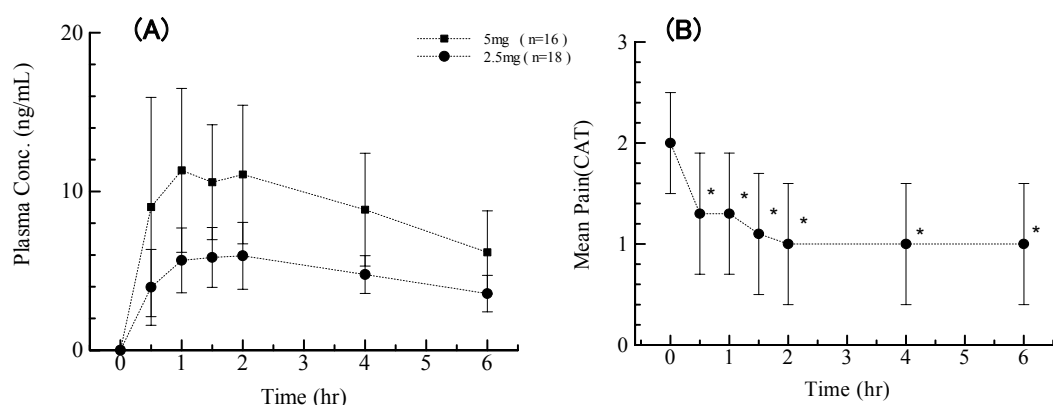


図 1.8-1 平均血漿中オキシコドン濃度及び疼痛強度 (CAT) 推移

(A) 血漿中オキシコドン濃度推移: mean $\pm$ S.D., (5 mg 投与群 1.5 hr 値のみ n=15)

(B) 疼痛強度 (CAT) 推移: mean $\pm$ S.D., (2.5 及び 5 mg 投与群合計, n=23, 1.5 時間のみ n=22)

* 投与開始直前値と比べて有意差あり (p<0.05)

- 2) 日本人癌疼痛患者における、S-8116 散 (2.5 又は 5 mg) 単回投与後あるいは S-8117 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 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 (2.7.2.3 (4) 項参照)。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 (2.7.2.2.3.1 (1) 項参照)。
- 3) S-8116 散を 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 (2.7.3.3.2 項参照)。

以上より、S-8116 散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、S-8116 散 (S-8117 錠の半量) 服用時と S-8117 錠服用時の C_{max} がほぼ同じであること、S-8116 散 (S-8117 錠の半量) 2 回服用と S-8117 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 S-8116 散 1 日 4 回分割投与と S-8117 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 (ほぼ 100%) であると考えられた (2.5.3.1.2, 2.7.2.2.3.1 項参照)。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 (1.8.1.2 項, 表 1.8-1 参照), S-8116 散の用法については、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。

1.8.2.2.2 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 (1.6 項 表 1.6-1 参照)。

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。今般申請する S-8116 散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) 癌疼痛患者に対し、食後に S-8116 散を 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 (2.7.2.2.2.1 項参照)。

- 2) 国内オープンラベル試験（添付資料：5.3.5-01）において、S-8116 散定時投与の最大1日量は、表 1.8-2 に示すように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、S-8116 散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、S-8116 散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（2.7.4.1.2, 2.7.4.2.1 (1), 2.7.6.7 項参照）。

表 1.8-2 S-8116 散治療期における S-8116 散の最大1日定時投与量の分布

	オピオイド系鎮痛剤 使用例	オピオイド系鎮痛剤 非使用例	合計
10 mg 以下	11	7	18
10 mg 超 20 mg 以下	9	11	20
20 mg 超 30 mg 以下	1	3	4
30 mg 超 40 mg 以下	6	5	11
40 mg 超 50 mg 以下	1	0	1
50 mg 超 60 mg 以下	6	0	6
60 mg 超 70 mg 以下	0	0	0
70 mg 超 80 mg 以下	5	0	5
80 mg 超	6	0	6
合計	45	26	71

- 3) 国内オープンラベル試験（添付資料：5.3.5-01）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（表 1.8-3）。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（表 1.8-3）、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（2.5.4.1, 2.7.3.3.3, 2.7.4.2.1 (1) 項参照）。

表 1.8-3 オピオイド系鎮痛剤非使用例における疼痛コントロール達成状況

S-8116 散初回 投与量 (1 回)	疼痛コントロール 達成率 (例数)	達成までの 日数 (日)	用量調節 日数 (日)	初回至適用量 (mg/日)
2.5 mg	100.0% (12/12 例)	平均 : 3.8 中央値 : 3.0 (3.0~7.0)	平均 : 0.8 中央値 : 0.0 (0.0~4.0)	平均 : 16.7 中央値 : 10 (10~40)
5 mg	90.9% (10/11 例)	平均 : 3.4 中央値 : 3.0 (3.0~5.0)	平均 : 0.4 中央値 : 0.0 (0.0~2.0)	平均 : 23.0 中央値 : 20 (20~40)
合計	95.7% (22/23 例)	平均 : 3.6 中央値 : 3.0 (3.0~7.0)	平均 : 0.6 中央値 : 0.0 (0.0~4.0)	平均 : 19.5 中央値 : 20 (10~40)

4) 漸増法で実施された国内オープンラベル試験 (添付資料 : 5.3.5-01) において, S-8116 散治療期 (S-8116 散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(2.7.4.1.2, 2.7.4.2.1 (1) 1) 項参照).

5) S-8116 散 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 S-8117 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, S-8117 錠 1 日 2 回へ切り替え後の 2 日間における副作用は, S-8117 錠切り替え直前の 2 日間における S-8116 散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 (2.7.3.3.2, 2.7.4.2.1 (1) 2) 項参照).

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 S-8116 散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 S-8116 散と S-8117 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, 塩酸オキシコドン[®]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¹⁾. さらには 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, S-8116 散の用量を「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.

1.8.2.3 用法・用量に関連する使用上の注意

1. 臨時追加投与（レスキュードーズ）として本剤を使用する場合
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塩酸オキシコドン経口製剤の1日量の1/8～1/4を経口投与すること。
2. 定時投与時
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。
 - (1) 初回投与
本剤の投与開始前のオピオイド系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) オピオイド系鎮痛薬を使用していない患者には、疼痛の程度に応じて塩酸オキシコドン無水物として 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。
 - (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。
 - (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。
 - (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。

1.8.2.4 用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠

1.8.2.4.1 「臨時追加投与（レスキュードーズ）」として本剤を使用する場合について

強オピオイドによる癌疼痛治療では、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、次回の定時投与時まで痛みが増強したり、突発的に痛みが出現した際にはレスキュードーズを行うことが推奨されている²⁾。そのため、国内臨床試験においては、S-8116 散定時投与時あるいは S-8117 錠定時投与時に出現する突発的な疼痛に対して S-8116 散をレスキュードーズとして使用することを規定し、以下の成績を得た。

- 1) 継続投与試験（添付資料：5.3.5-02）において、レスキュードーズの有効性を評価した。レスキュードーズ実施前後の疼痛強度（CAT）を比較した結果、実施後の疼痛強度（CAT）が実施前に比べて有意に軽減した。また、投与 1 時間後の鎮痛効果における有効率（「よく効いた」、「効いた」の占める率）は 80.0%（16/20 例）であった。効果発現時間の平均値は 25.9 分、中央値 30.0 分（10～50 分）であり、表 1.8-4 に示すとおり、15 分以内から効果が認められ、投与 30 分以内に 85%の症例において鎮痛効果が発現した。また、効果発現時間もモルヒネ内用液剤で報告されているものと同程度であった³⁾（2.7.3.3.2 (3)、2.7.6.8 項参照）。

表 1.8-4 効果発現時間の分布

効果発現時間	症例数	累積症例数	累積率(%)
15 分以内	5	5	25.0
15 分超 30 分以内	12	17	85.0
30 分超 45 分以内	2	19	95.0
45 分超 60 分以内	1	20	100.0
効果発現なし	0	20	100.0

- 2) 継続投与試験（添付資料：5.3.5-02）において、S-8116 散によるレスキュードーズ実施症例における副作用、あるいはレスキュードーズ実施から 2 日以内に発現した S-8116 散の副作用を集計したが、S-8117 錠の副作用と比較して、問題となる副作用あるいは発現頻度の増加は認められなかった（2.7.4.2.1 (2) 項参照）。

- 3) 国内臨床試験におけるレスキュードーズの投与量比を表 1.8-5 に示す。国内オープンラベル試験（添付資料：5.3.5-01）においては、S-8116 散投与開始初期では低用量の定時投与例が多かったため、S-8116 散の最小包装単位（2.5 mg）の兼ね合いから、定時 1 日投与量の 1/4 量が多い結果となった。しかし、全体でみると 1/8 ～1/4 量の範囲に 98.4%のレスキュードーズが分布し、直線回帰をあてはめた結果、傾きは約 1/6 であった（2.7.3.3.2 (3) 項参照）。国内オープンラベル試験から休薬期間なく引き続き実施された継続投与試験（添付資料：5.3.5-02）において、S-8117 錠の定時投与時にレスキュードーズが実施された例では、定時 1 日投与量の 1/8～1/4 量の範囲に 94.7%のレスキュードーズが分布し、直線回帰をあてはめた結果、傾きは約 1/6 であった（2.7.3.3.2 (3) 項参照）。

表 1.8-5 S-8116 散及び S-8117 錠の 1 日定時投与量に対するレスキュー1 回用量の比の分布

投与量比	S-8116 散定時投与時 ^{a)}		S-8117 錠定時投与時 ^{b)}	
	回数	構成比 (%)	回数	構成比 (%)
<1/10 (<10.5 ⁻¹)	2	1.6	5	0.5
1/10 (10.5 ⁻¹ ≤ <9.5 ⁻¹)	0	0.0	22	2.3
1/9 (9.5 ⁻¹ ≤ <8.5 ⁻¹)	0	0.0	9	0.9
1/8 (8.5 ⁻¹ ≤ <7.5 ⁻¹)	4	3.3	194	20.5
1/7 (7.5 ⁻¹ ≤ <6.5 ⁻¹)	0	0.0	85	9.0
1/6 (6.5 ⁻¹ ≤ <5.5 ⁻¹)	20	16.3	389	41.0
1/5 (5.5 ⁻¹ ≤ <4.5 ⁻¹)	8	6.5	48	5.1
1/4 (4.5 ⁻¹ ≤ <3.5 ⁻¹)	89	72.4	182	19.2
1/3 (3.5 ⁻¹ ≤ <2.5 ⁻¹)	0	0.0	10	1.1
1/2 (2.5 ⁻¹ ≤ <1.5 ⁻¹)	0	0.0	4	0.4
合計	123	100.0	948	100.0

(%) は合計に対する率を表す。

a) 国内オープンラベル試験における S-8116 散定時投与期間におけるデータ

b) 継続投与試験におけるレスキュードーズ有効性評価期間（開始後 8 週間）におけるデータ

以上の結果より、S-8116 散をレスキュードーズとして使用した場合の有効性及び安全性が確認できたこと、並びに効果発現時間と有効率もレスキュードーズとして用いるのに十分な結果であったことから、「突発性の疼痛が発現した場合には、直ちに本剤の臨時追加投与を行う」ことを設定した。また、臨床試験における実際の投与量から判断し、レスキュードーズとして用いる際の 1 回量は定時 1 日量の 1/8～1/4 と設定した。

1.8.2.4.2 定時投与時について

「用法・用量の設定根拠」に記載のとおり、S-8116 散服用後、鎮痛効果は投与 6 時間後まで持続し、また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、及び「WHO 方式がん疼痛治療法」において強オピオイドによる疼痛治療では定時服用が原則とされている¹⁾ことを勘案し、本剤の定時投与について注意を促すと共に投与間隔について具体的に示すため、「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」と設定した。

1.8.2.4.3 オピオイド系鎮痛剤非使用例に対する初回投与について

1) オピオイド系鎮痛剤非使用例に対して、初回投与量として S-8116 散 2.5 mg 又は 5 mg を、1 日 4 回投与（10 又は 20 mg/日）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（表 1.8-3 参照）。また、疼痛がコントロールされた症例の 77.3%（17/22 例）が切り替えた投与量から用量調節することなく疼痛コントロールを達成した（2.7.6.7 (4) 2) g) 項参照）。

- 2) オピオイド系鎮痛剤非使用例に対して、S-8116 散 2.5 mg あるいは 5 mg 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後 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 (2.7.2.2.4, 2.7.6.7 項参照)。

以上のことから、オピオイド系鎮痛剤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) とすることが望ましいと設定した。

1.8.2.4.4 経口モルヒネ製剤使用例に対する初回投与について

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 3 分の 2 量を 4 分割した量を目安として S-8116 散の初回投与量を設定し、疼痛コントロール達成率を検討した。その結果、90.7% (39/43 例) の症例が疼痛コントロールを達成した (「1.8.1.2 効能・効果の設定根拠」の項、表 1.8-1 参照)。また、疼痛がコントロールされた症例の 71.8% (28/39 例) が切り替えた投与量から用量調節することなく疼痛コントロールを達成した (2.7.3.3.2, 2.7.6.7 項参照)。

以上のことから、経口モルヒネ製剤を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 3 分の 2 量を目安として S-8116 散の 1 日投与量を設定し、これを 4 分割して初回投与量とすることが望ましいとした。

1.8.2.4.5 フェンタニル貼付剤使用例に対する初回投与について

フェンタニル貼付剤から経口オキシコドン製剤へ切り替えるための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。しかしながら、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 時間以上かかるため、剥離直後に S-8116 散に切り替えた場合には過量となるおそれがある。このため、フェンタニル貼付剤投与例に対しては、過量とならないよう安全性に配慮して、オキシコンチン®錠 (1.7「同種同効品一覧表」参照) やデュロテップ®パッチ⁴⁾ 等、国内のオピオイド製剤の添付文書を参考に、本剤への切り替え時の注意を喚起するため記載した。

1.8.2.4.6 増量について

「WHO 方式がん疼痛治療法」においては適切な増減量により副作用の発現や過量投与を防止しつつ患者ごとに至適投与量を決定することが原則とされている¹⁾。実際、国内オープンラベル試験 (添付資料 : 5.3.5-01) では、以下に示した増量法により用量調節を行った。

- 増量 : 過去 24 時間の疼痛強度が「中等度 (痛い)」以上の場合、あるいは突発的な疼痛が頻発し、レスキュードーズが 1 日あたり 3 回以上必要な場合には、1 回量として 2.5, 5, 7.5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 mg の順に 1~2 段階増量する。

本条件で増量を行った結果、経口モルヒネ製剤使用例及びオピオイド系鎮痛剤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 (1.8.1.2「効能・効果の設定根拠」の項、表 1.8-1 参照)。

以上のことから、S-8116 散の「WHO 方式がん疼痛治療法」¹⁾に則った使用法を徹底するために、増量法に関する規定を設定した。増量の目安は、オキシコンチン®錠の添付文書に基づき設定した(1.7「同種同効品一覧表」参照)。

1.8.2.4.7 減量及び投与の中止について

S-8116 散はオピオイド系鎮痛薬であり、連用することにより身体依存性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事項を、オキシコンチン®錠の添付文書を参考に設定した(1.7「同種同効品一覧表」参照)。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

本剤の使用上の注意（案）は「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（薬発第 606 号，薬安第 59 号，平成 9 年 4 月 25 日）および「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」（薬発第 607 号，平成 9 年 4 月 25 日）に準拠し，本剤の臨床試験成績，国内オキシコンチン®錠（塩酸オキシコドン徐放錠）の添付文書の記載等に基づき設定した。（なお，オキシコンチン®錠の添付文書は厚生労働省安全対策課並びに医薬品医療機器総合機構安全部と協議の上，2004 年 6 月に改訂済みであり，本剤の使用上の注意（案）も改訂した添付文書に基づき設定している。）

使用上の注意（案）	設定根拠
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 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。] 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。] 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。] 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。] 5. 麻痺性イレウスの患者 [消化管運動を抑制する。] 6. 急性アルコール中毒の患者 [呼吸抑制を増強する。] 7. アヘンアルカロイドに対し過敏症の患者 8. 出血性大腸炎の患者 [腸管出血性大腸菌（O 157 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。]	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 1 ～ 8：国内オキシコンチン®錠の添付文書に基づき記載した。
【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが，特に必要とする場合には慎重に投与すること）】 細菌性下痢のある患者 [治療期間の延長を来すおそれがある。]	【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが，特に必要とする場合には慎重に投与すること）】 国内オキシコンチン®錠の添付文書に基づき記載した。
【使用上の注意】 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 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) 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。] (3) 肝・腎機能障害のある患者 [代謝・排泄が遅延し副作用があらわれるおそれがある。（「薬物動態」の項参照）]	【使用上の注意】 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) ～ (17) 国内オキシコンチン®錠の添付文書に基づき記載した。

使用上の注意（案）	設定根拠
(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。〕 (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。〕 (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。〕 (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。〕 (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) 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。〕 (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。〕 (11) 高齢者〔「5. 高齢者への投与」の項参照〕 (12) 衰弱者〔呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている。〕 (13) 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。〕 (14) 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。〕 (15) 痙攣の既往歴のある患者〔痙攣を誘発するおそれがある。〕 (16) 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。〕 (17) 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。〕	
2. 重要な基本的注意 (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。〔「4. 副作用」の項参照〕 (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。 (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。	2. 重要な基本的注意 (1) ～ (5) 国内オキシコンチン[®]錠の添付文書に基づき記載した。 なお、オキシコンチン[®]錠添付文書に記載されている「かまずに服用すること」等の徐放性製剤に関する注意は削除した。

使用上の注意（案）			設定根拠
(4) 本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。 (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。 [「9. 適用上の注意」の項参照]			
3. 相互作用 (1) 併用注意（併用に注意すること）			3. 相互作用 国内オキシコンチン®錠の添付文書に基づき記載した。
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	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	
抗コリン作用を有する薬剤	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。	
4. 副作用 承認時における安全性評価対象例 71 例中，副作用は 45 例（63％）に認められた。主なものは便秘 19 例（27％），嘔気 12 例（17％），嘔吐 7 例（10％），眠気 12 例（17％），傾眠 7 例（10％）等であった。 (1) 重大な副作用 1) ショック，アナフィラキシー様症状（頻度不明※）：ショック，アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので，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。 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少ないし投与の中止により，あくび，く			4. 副作用 本剤の申請時における国内臨床試験結果及び国内オキシコンチン®錠の添付文書に基づき記載した。 (1) 重大な副作用 申請時における国内臨床試験成績に基づき，発現頻度を区分して記載した。 本試験で報告のあった「譫妄」については，発現頻度を記載した。なお，報告がなかった副作用については，

使用上の注意（案）				設定根拠
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。 3) 呼吸抑制（頻度不明[※]）：呼吸抑制があらわれることがあるので、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。 4) 錯乱（頻度不明[※]）、譫妄（2% 未満）：錯乱、譫妄があらわれることがあるので、このような場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 5) 無気肺、気管支痙攣、喉頭浮腫（頻度不明[※]）：無気肺、気管支痙攣、喉頭浮腫があらわれるとの報告がある。 6) 麻痺性イレウス、中毒性巨大結腸（頻度不明[※]）：麻痺性イレウスがあらわれることがある。また、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ので、これらの症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。				「頻度不明」に分類した。
(2) その他の副作用				
種類\頻度	5% 以上	5% 未満	頻度不明 [※]	申請時における国内臨床試験成績に基づき、発現頻度を区分して記載した。
過敏症 ^{注1}			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、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	
消化器	便秘、嘔気、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	
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1：症状があらわれた場合には投与を中止すること。				
※：塩酸オキシコドン経口製剤で報告されている副作用				

使用上の注意（案）	設定根拠
5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しており，特に呼吸抑制の感受性が高いため，患者の状態を観察しながら，慎重に投与すること。	5. 高齢者への投与 国内オキシコンチン®錠の添付文書に基づき記載した。
6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，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性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）で催奇形性作用が報告されている。] (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。 (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。 (4) 授乳中の婦人には，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。]	6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 国内オキシコンチン®錠の添付文書に基づき記載した。
7. 小児等への投与 新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。	7. 小児等への投与 国内オキシコンチン®錠の添付文書に基づき記載した。
8. 過量投与 徴候・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。 処置： 過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。 (1) 投与を中止し，気道確保，補助呼吸及び調節呼吸により適切な呼吸管理を行う。 (2) 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。 (3) 必要に応じて，補液，昇圧剤等の投与又は他の補助療法を行う。	8. 過量投与 国内オキシコンチン®錠の添付文書に基づき記載した。
9. 適用上の注意 患者等に対する指導 (1) 本剤の投与にあたっては，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。	9. 適用上の注意 国内オキシコンチン®錠の添付文書に基づき，乱用および誤用を防止するために記載した。

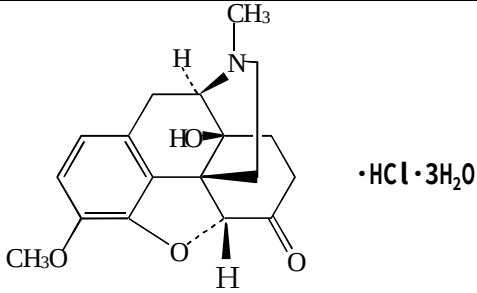
使用上の注意（案）	設定根拠
(2) 本剤が不要となった場合には、病院又は薬局へ返納するなどの処 置について適切に指導すること。	

1.8.4 引用文献

- 1) 世界保健機関編集 武田文和訳. がんの痛みからの解放 -WHO 方式がん疼痛治療法- 第 2 版 金原出版; 1996. p.1-41.
- 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集. Evidence-Based Medicine に則った がん疼痛治療ガイドライン 真興交易 (株) 医書出版部; 2000. p.2-11, p.54-67.
- 3) 檀健二郎, 武田文和, 平賀一陽. がん患者の疼痛治療における AN-982 (塩酸モルヒネ内用液剤) の臨床評価 -第Ⅲ相臨床試験- Pain Research 2003; 18: 91-103.
- 4) デュロテップ®パッチ添付文書

現行

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	(5 <i>R</i>)-4,5-エポキシ-14-ヒドロキシ-3-メトキシ-17-メチルモルフィナン-6-オン（別名：オキシコドン），その塩類及びその製剤
構造式	 ・HCl・3H₂O
効能・効果	【経口剤】オキシコンチン錠（塩酸オキシコドン徐放錠） ・中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛 【注射剤】単味剤は承認されておらず，配合剤(2品目)のみ承認されている。 ①日本薬局方 複方オキシコドン注射液（複方ヒコデノン注射液） ・激しい疼痛時における鎮痛・鎮静 ・激しい咳嗽発作における鎮咳 ・麻酔前投薬 ②日本薬局方 複方オキシコドン・アトロピン注射液（ヒコアト注射液） ・激しい疼痛時における鎮痛・鎮静・鎮痙 ・激しい咳嗽発作における鎮咳 ・麻酔前投薬
用法・用量	【経口剤】オキシコンチン錠（塩酸オキシコドン徐放錠） ・通常，成人には塩酸オキシコドン無水物として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． 【注射剤】単味剤は承認されておらず，配合剤(2品目)のみ承認されている。 ①日本薬局方 複方オキシコドン注射液（複方ヒコデノン注射液） ・通常，成人には塩酸オキシコドンとして1回3～10mg(本剤0.375～1.25mL)を皮下に注射する．なお，年齢，症状により適宜増減する． ②日本薬局方 複方オキシコドン・アトロピン注射液（ヒコアト注射液） ・通常，成人には塩酸オキシコドンとして1回3～8mg(本剤0.375～1mL)を皮下に注射する．なお，年齢，症状により適宜増減する．
劇薬等の指定	原体：毒薬，指定医薬品，麻薬 製剤：劇薬，指定医薬品，麻薬

市販名及び 有効成分・分量	原体：塩酸オキシコドン 製剤： 【経口剤】 ・オキシコンチン錠 5mg (1 錠中塩酸オキシコドン 5.77mg(塩酸オキシコドン無水物として 5mg に相当)含有) ・オキシコンチン錠 10mg (1 錠中塩酸オキシコドン 11.54mg(塩酸オキシコドン無水物として 10mg に相当)含有) ・オキシコンチン錠 20mg (1 錠中塩酸オキシコドン 23.07mg(塩酸オキシコドン無水物として 20mg に相当)含有) ・オキシコンチン錠 40mg (1 錠中塩酸オキシコドン 46.14mg(塩酸オキシコドン無水物として 40mg に相当)含有) 【注射剤】単味剤は承認されておらず，配合剤(2 品目)のみ承認されている。 ①日本薬局方 複方オキシコドン注射液（複方ヒコデノン注射液） 市販名：パピナル注「タケダ」 有効成分・分量：1 管(1mL)中 塩酸オキシコドン 8mg 塩酸ヒドロコタルニン 2mg ②日本薬局方 複方オキシコドン・アトロピン注射液（ヒコアト注射液） 市販名：パピナル・アトロピン注「タケダ」 有効成分・分量：1 管(1mL)中 塩酸オキシコドン 8mg 塩酸ヒドロコタルニン 2mg 硫酸アトロピン 0.3mg																																																					
毒性	原体：日局には日局 6 (昭和 26 年)から継続して収載されており，毒性所見については公表文献は見当たらない。 製剤： <table><tr><th>単回</th><th>動物種</th><th>雌雄</th><th>投与経路</th><th>概略の致死量 (mg/kg)</th><th></th></tr><tr><td rowspan="4"></td><td rowspan="2">ラット</td><td>♂</td><td>経口</td><td>80</td><td rowspan="2"></td></tr><tr><td>♀</td><td>経口</td><td>50</td></tr><tr><td rowspan="2">イヌ</td><td>♂</td><td>経口</td><td>>300</td><td rowspan="2"></td></tr><tr><td>♀</td><td>経口</td><td>>300</td></tr></table> <table><tr><th>反復</th><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量 (mg/kg/日)</th><th>無毒性量 (mg/kg/日)</th><th>主な所見</th></tr><tr><td rowspan="4"></td><td rowspan="2">ラット</td><td>1ヵ月</td><td>経口</td><td>1.8, 4.4, 11.1, 27.8</td><td>4.4</td><td>苦悶，活動性低下，前肢の自咬，過敏，硬直，体重増加抑制</td></tr><tr><td>3ヵ月</td><td>経口</td><td>1.8, 4.4, 11.1, 27.8</td><td>♂ 1.8 ♀<1.8</td><td>活動性低下，前肢の自咬，体重増加抑制</td></tr><tr><td rowspan="2">イヌ</td><td>1ヵ月</td><td>経口</td><td>1.11, 4.44, 8.89, 22.2/8.89</td><td>♂ 1.11 ♀<1.11</td><td>投与忌避，活動性低下，流涎，歩行失調，歯肉の増殖，硬直，体重増加抑制</td></tr><tr><td>3ヵ月</td><td>経口</td><td>0.33, 1.11, 4.44, 8.88</td><td>1.11</td><td>活動性低下，嘔吐，流涎，体重増加抑制</td></tr></table>	単回	動物種	雌雄	投与経路	概略の致死量 (mg/kg)			ラット	♂	経口	80		♀	経口	50	イヌ	♂	経口	>300		♀	経口	>300	反復	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見		ラット	1ヵ月	経口	1.8, 4.4, 11.1, 27.8	4.4	苦悶，活動性低下，前肢の自咬，過敏，硬直，体重増加抑制	3ヵ月	経口	1.8, 4.4, 11.1, 27.8	♂ 1.8 ♀<1.8	活動性低下，前肢の自咬，体重増加抑制	イヌ	1ヵ月	経口	1.11, 4.44, 8.89, 22.2/8.89	♂ 1.11 ♀<1.11	投与忌避，活動性低下，流涎，歩行失調，歯肉の増殖，硬直，体重増加抑制	3ヵ月	経口	0.33, 1.11, 4.44, 8.88	1.11	活動性低下，嘔吐，流涎，体重増加抑制
単回	動物種	雌雄	投与経路	概略の致死量 (mg/kg)																																																		
	ラット	♂	経口	80																																																		
		♀	経口	50																																																		
	イヌ	♂	経口	>300																																																		
		♀	経口	>300																																																		
反復	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見																																																
	ラット	1ヵ月	経口	1.8, 4.4, 11.1, 27.8	4.4	苦悶，活動性低下，前肢の自咬，過敏，硬直，体重増加抑制																																																
		3ヵ月	経口	1.8, 4.4, 11.1, 27.8	♂ 1.8 ♀<1.8	活動性低下，前肢の自咬，体重増加抑制																																																
	イヌ	1ヵ月	経口	1.11, 4.44, 8.89, 22.2/8.89	♂ 1.11 ♀<1.11	投与忌避，活動性低下，流涎，歩行失調，歯肉の増殖，硬直，体重増加抑制																																																
		3ヵ月	経口	0.33, 1.11, 4.44, 8.88	1.11	活動性低下，嘔吐，流涎，体重増加抑制																																																

副作用	【経口剤】 オキシコンチン錠（塩酸オキシコドン徐放錠） 副作用発現率* 231/302=76.5% <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th><th>例数</th></tr> </thead> <tbody> <tr><td>眠気</td><td>160</td></tr> <tr><td>便秘</td><td>116</td></tr> <tr><td>嘔気</td><td>116</td></tr> <tr><td>嘔吐</td><td>56</td></tr> <tr><td>食欲不振</td><td>12 等</td></tr> </tbody> </table> *：臨床検査異常変動も含む 臨床検査値異常変動発現率* 93/257=36.2% <table border="1"> <thead> <tr> <th>臨床検査値異常変動の種類</th><th>例数</th></tr> </thead> <tbody> <tr><td>リンパ球減少（症）</td><td>6</td></tr> <tr><td>GOT上昇</td><td>5</td></tr> <tr><td>尿中WBC増加</td><td>5</td></tr> <tr><td>GPT上昇</td><td>4</td></tr> <tr><td>顕微鏡的血尿</td><td>4</td></tr> <tr><td>蛋白尿</td><td>4 等</td></tr> </tbody> </table> *：有害事象を対象とする 【注射剤】 単味剤は承認されておらず，配合剤(2品目)のみ承認されている。 日本薬局方 複方オキシコドン注射液（複方ヒコデノン注射液） 日本薬局方 複方オキシコドン・アトロピン注射液（ヒコアト注射液） 2品目とも使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。（再審査対象外）。	副作用の種類	例数	眠気	160	便秘	116	嘔気	116	嘔吐	56	食欲不振	12 等	臨床検査値異常変動の種類	例数	リンパ球減少（症）	6	GOT上昇	5	尿中WBC増加	5	GPT上昇	4	顕微鏡的血尿	4	蛋白尿	4 等
副作用の種類	例数																										
眠気	160																										
便秘	116																										
嘔気	116																										
嘔吐	56																										
食欲不振	12 等																										
臨床検査値異常変動の種類	例数																										
リンパ球減少（症）	6																										
GOT上昇	5																										
尿中WBC増加	5																										
GPT上昇	4																										
顕微鏡的血尿	4																										
蛋白尿	4 等																										
会社	製剤： 【経口剤】 オキシコンチン錠（塩酸オキシコドン徐放錠） 塩野義製薬株式会社：製造 【注射剤】 単味剤は承認されておらず，配合剤(2品目)のみ承認されている。 日本薬局方 複方オキシコドン注射液（複方ヒコデノン注射液） 日本薬局方 複方オキシコドン・アトロピン注射液（ヒコアト注射液） 武田薬品工業株式会社：製造																										

追加

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名																									
構造式																									
効能・効果																									
用法・用量	通常，成人にはオキシコドン塩酸塩（無水物）として1日10～80mg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。																								
劇薬等の指定	製剤：劇薬，指定医薬品，麻薬																								
市販名及び有効成分・分量	製剤： オキノーム散 0.5%（1g 中オキシコドン塩酸塩水和物として 5.77 mg（無水物として 5 mg に相当）含有）																								
毒性																									
副作用	副作用発現率* 45/71=63.4% <table> <tr> <th>副作用の種類</th><th>例数</th></tr> <tr> <td>便秘</td><td>19</td></tr> <tr> <td>眠気</td><td>12</td></tr> <tr> <td>嘔気</td><td>12</td></tr> <tr> <td>嘔吐</td><td>7</td></tr> <tr> <td>傾眠</td><td>7 等</td></tr> </table> *：臨床検査異常変動も含む 臨床検査値異常変動発現率 12/71=16.9% <table> <tr> <th>臨床検査値異常変動の種類</th><th>例数</th></tr> <tr> <td>GOT上昇</td><td>3</td></tr> <tr> <td>BUN上昇</td><td>3</td></tr> <tr> <td>ヘモグロビン減少</td><td>3</td></tr> <tr> <td>白血球減少（症）</td><td>2</td></tr> <tr> <td>赤血球減少</td><td>2 等</td></tr> </table> ただし，オープンラベル試験（添付資料：5.3.5-01）の S-8116 散治療期（S-8116 散定時投与）における副作用のみ記載した。	副作用の種類	例数	便秘	19	眠気	12	嘔気	12	嘔吐	7	傾眠	7 等	臨床検査値異常変動の種類	例数	GOT上昇	3	BUN上昇	3	ヘモグロビン減少	3	白血球減少（症）	2	赤血球減少	2 等
副作用の種類	例数																								
便秘	19																								
眠気	12																								
嘔気	12																								
嘔吐	7																								
傾眠	7 等																								
臨床検査値異常変動の種類	例数																								
GOT上昇	3																								
BUN上昇	3																								
ヘモグロビン減少	3																								
白血球減少（症）	2																								
赤血球減少	2 等																								
会社	塩野義製薬株式会社 製剤：製造																								

3.2 データ又は報告書
3.2.S 原薬(塩酸オキシコドン, 塩野義製薬)

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
3.2.S-01	塩酸オキシコドンの一般情報	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	—	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.S-02	塩酸オキシコドンの製造	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	—	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.S-03	塩酸オキシコドンの容器及び施栓系	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	—	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料

3.2 データ又は報告書

3.2.P 製剤(塩酸オキシコドン散0.5%, 散剤)

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
3.2.P-01	塩酸オキシコドン散0.5%の処方	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	200■年■月～ 200■年■月	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.P-02	塩酸オキシコドン散0.5%の開発 の経緯	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	200■年■月～ 200■年■月	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.P-03	塩酸オキシコドン散0.5%の製造	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	200■年■月～ 200■年■月	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.P-04	塩酸オキシコドン散0.5%の添加 剤の管理	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	—	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.P-05	塩酸オキシコドン散0.5%の管理	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	200■年■月～ 200■年■月	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.P-06	塩酸オキシコドン散0.5%の標準 品又は標準物質	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	—	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.P-07	塩酸オキシコドン散0.5%の容器 及び施栓系	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	200■年■月～ 200■年■月	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.P-08	塩酸オキシコドン散0.5%の安定 性	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	200■年■月～ 200■年■月	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
	塩酸オキシコドン散0.5%の安定 性(補遺)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	200■年■月～ 200■年■月	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.P-09	S-8116散0.5%の安定性試験(長 期保存試験)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	200■年■月～ 200■年■月	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
	S-8116散0.5%の安定性試験(長 期保存試験)(補遺)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	200■年■月～ 200■年■月	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.P-10	S-8116散0.5%の安定性試験(加 速試験)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	200■年■月～ 200■年■月	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.P-11	S-8116散0.5%の安定性試験(光 安定性試験, 苛酷試験)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	200■年■月～ 200■年■月	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.P-12	S-8116散0.5%の安定性試験(苛 酷試験)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	200■年■月～ 200■年■月	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料

3.2 データ又は報告書

3.2.A その他

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
該当資料なし							

3.2 データ又は報告書

3.2.R 各極の要求資料

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
該当資料なし							

3.3 参考文献

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
該当資料なし							

4.2 試験報告書
4.2.1 薬理試験

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
該当資料なし							

4.2 試験報告書
4.2.2 薬物動態試験

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
該当資料なし							

4.2 試験報告書

4.2.3 毒性試験

資料番号	タイトル	著者(著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.7-01	塩酸オキシコドン強制劣化品のラットにおける2週間反復経口投与毒性試験 (S-8116-TB-511-L)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	200■年■月～ 200■年■月	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.3.7-02	塩酸オキシコドン強制劣化品の細菌を用いる復帰突然変異試験 (S-8116-TB-513-L)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	200■年■月～ 200■年■月	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.3.7-03	塩酸オキシコドン強制劣化品のヒトリンパ球培養細胞を用いる染色体異常試験 (S-8116-TB-514-L)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	200■年■月～ 200■年■月	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料

4.3 参考文献

資料番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種 類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
2.4 1)	The intrinsic antinociceptive effects of oxycodone appear to be κ -opioid receptor mediated.	Ross FB, Smith MT.	—	—	海外	Pain 1997; 73: 151-7.	—
2.4 2)	Comparisons of the analgesic effects of oral and intramuscular oxymorphone and of intramuscular oxymorphone and morphine in patients with cancer.	Beaver WT, Wallenstein SL, Houde RW, Rogers A.	—	—	海外	J Clin Pharmacol 1977; 17: 186-98.	—
2.4 3)	The effect of narcotic analgesics and their antagonists on conditioned avoidance in the rat.	Reynoldson JA, Bentley GA.	—	—	海外	Clin Exp Pharmacol Physiol 1974; 1: 503-18.	—
2.6.2 1)	The intrinsic antinociceptive effects of oxycodone appear to be κ -opioid receptor mediated.	Ross FB, Smith MT.	—	—	海外	Pain 1997; 73: 151-7.	—
2.6.2 2)	Comparisons of the analgesic effects of oral and intramuscular oxymorphone and of intramuscular oxymorphone and morphine in patients with cancer.	Beaver WT, Wallenstein SL, Houde RW, Rogers A.	—	—	海外	J Clin Pharmacol 1977; 17: 186-98.	—
2.6.2 3)	The effect of narcotic analgesics and their antagonists on conditioned avoidance in the rat.	Reynoldson JA, Bentley GA.	—	—	海外	Clin Exp Pharmacol Physiol 1974; 1: 503-18.	—

5.2 臨床試験一覧表

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
—	臨床試験一覧表	—	—	—	—	—	—

5.3 試験報告書及び関連情報

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
5.3.1-01	オキシコドン関連化合物及びモルヒネ関連化合物のヒト生体試料分析法の設定(第3報)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	200■■年■■月～ 200■■年■■月	■■■■■ ■■■■■	国内	—	評価資料
5.3.1-02	Dose titration and pharmacokinetic assessment of controlled-release oxycodone hydrochloride tablets and immediate-release oxycodone hydrochloride powder in renal impaired cancer pain patients who have difficulty incontinuing the treatment with oral oxycodone LC-MS/MS method for the determination of oxycodone, noroxycodone, oxymorphone in human plasma (EDTA)	■■■■■	200■■年■■月～ 200■■年■■月	米国 ■■■■■ ■■■■■	海外	—	参考資料
5.3.3-01	A single dose pharmacokinetic study in healthy adult males of one (1) oxycodone controlled-release 10 mg tablet, two (2) immediate-release oxycodone 5 mg tablets and immediate-release oxycodone oral solution 10 mg	■■■■■ ■■■■■	199■■年■■月～ 199■■年■■月	オーストラリア ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	海外	—	参考資料
5.3.3-02	Characterization and validation of a pharmacokinetic model for controlled-release oxycodone	Mandema JW, Kaiko RF, Oshlack B, Reder RF, Stanski DR	—	—	海外	Br J Clin Pharmacol 1996; 42: 747-56.	参考資料
5.3.3-03	Steady-state bioavailability of controlled-release oxycodone in normal subjects	Reder RF, Oshlack B, Miotto JB, Benziger DD, Kaiko RF	—	米国 Medical and Technical Research Associates, Inc.	海外	Clin Ther 1996; 18: 95-105.	参考資料
5.3.3-04	A single-dose, fve-way, randomized, crossover, open-label, pharmacokinetic/pharmacodynamic comparison study of one (1) oxycodone controlled-release 20 mg tablet in fasted normal volunteers, one (1) controlled-release oxycodone 40 mg tablet in fed and fasted normal volunteers and immediate-release oxycodone oral solution 20 mg in fed and fasted normal volunteers	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	199■■年■■月～ 199■■年■■月	米国 ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	海外	—	参考資料
5.3.3-05	An open-label, randomized, crossover comparison of plasma oxycodone concentrations in children after the administration of single doses of controlled-release oxycodone (OxyContin®) and immediate-release oxycodone	■■■■■ ■■■■■	199■■年■■月～ 199■■年■■月	米国 ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ 他	海外	—	参考資料
5.3.3-06	癌疼痛患者に対するS-8117のPK/PD試験	■■■■■ ■■■■■	200■■年■■月～ 200■■年■■月	■■■■■ ■■■■■ 他	国内	—	参考資料

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.5-01	癌疼痛患者に対するS-8116 のオープンラベル試験	■■■■■ ■■■■■	200■■年■■月～ 200■■年■■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ 他	国内	—	評価資料
5.3.5-02	癌疼痛患者に対するS-8116 及びS-8117 の継続投与試験	■■■■■ ■■■■■	200■■年■■月～ 200■■年■■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ 他	国内	—	評価資料
5.3.5-03	Can a controlled-release oral dose form of oxycodone be used as readily as an immediate-release form for the purpose of titrating to stable pain control?	Salzman RT, Roberts MS, Wild J, Fabian C, Reder RF, Goldenheim PD	—	米国 Harris Cancer Program 他	海外	J Pain Symptom Manage 1999; 18: 271-9.	参考資料
5.3.5-04	The use of controlled-release oxycodone for the treatment of chronic cancer pain: a randomized, double-blind study	Parris WCV, Johnson BW, Croghan MK, Moore MR, Khojasteh A, Reder RF et al.	—	米国 Long Island Jewish Medical Center 他	海外	J Pain Symptom Manage 1998; 16: 205-11.	参考資料
5.3.5-05	Comparison of controlled-release and immediate-release oxycodone tablets in patients with cancer pain	Kaplan R, Parris WCV, Citron ML, Zhukovsky D, Reder RF et al.	—	米国 Texas Oncology 他	海外	J Clin Oncol 1998; 16: 3230-7.	参考資料
5.3.5-06	中間報告(第二報)「癌疼痛患者における経口モルヒネ製剤投与継続困難例を対象とした塩酸オキシコドン徐放錠及びS-8116の用量調節試験」	■■■■■ ■■■■■	200■■年■■月～ 200■■年■■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ 他	国内	—	参考資料
5.3.5-07	中間報告(第二報)「腎機能障害を合併した癌疼痛患者における経口モルヒネ製剤投与継続困難例を対象とした塩酸オキシコドン徐放錠及びS-8116の用量調節試験」	■■■■■ ■■■■■	200■■年■■月～ 200■■年■■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ 他	国内	—	参考資料
5.3.5-08	癌疼痛患者における経口モルヒネ製剤投与継続困難例を対象とした塩酸オキシコドン徐放錠及びS-8116の用量調節試験	■■■■■ ■■■■■	200■■年■■月～ 200■■年■■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ 他	国内	—	参考資料
5.3.5-09	腎機能障害を合併した癌疼痛患者における経口モルヒネ製剤投与継続困難例を対象とした塩酸オキシコドン徐放錠及びS-8116の用量調節試験	■■■■■ ■■■■■	200■■年■■月～ 200■■年■■月	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ 他	国内	—	参考資料
5.3.6-01	安全性定期報告書(第2回)	塩野義製薬株式会社	2003年6月～ 2003年12月	—	国内	—	参考資料
5.3.6-02	安全性定期報告書(第5回)	塩野義製薬株式会社	2004年12月～ 2005年12月	—	国内	—	参考資料

5.4 参考文献

資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種 類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
—	治験相談記録(200■年■月■日, ■■■■■)	—	—	—	—	—	—
2.5 1)	Über die Umwandlung von Thebain in Oxycodion und dessen Derivate	Freund M, Speyer E	—	—	海外	J Prakt Chem 1916; 94: 135-78	—
2.5 2)	国民衛生の動向 2003年	財団法人 厚生統計協会編集	—	—	国内	財団法人 厚生統計協会; 2003	—
2.5 3)	Evidence-Based Medicine に則った がん疼痛治療ガイドライン 第1版	日本緩和医療学会「がん疼痛治療ガイドライン」作成委員会編集	—	—	国内	真興交易(株) 医学出版部; 2000	—
2.5 4)	がんの痛みからの解放 -WHO方式がん疼痛治療法- 第2版	世界保健機関編集 武田文和訳	—	—	—	金原出版; 1996	—
2.5 5)	Disappearance of morphine-induced hyperalgesia after discontinuing or substituting morphine with other opioid agonists	Sjögren P, Jensen NH, Jensen TS.	—	—	海外	Pain 1994; 59: 313-6.	—
2.5 6)	Opioid rotation for cancer pain	Mercadante S.	—	—	海外	Cancer 1999; 86: 1856-66.	—
2.5 7)	Strategies to manage the adverse effect of oral morphine: an evidence-based report	Cherny N, Ripamonti C, Pereira J, Davis C, Fallon M, McQuay H, et al.	—	—	海外	J Clin Oncol 2001; 19: 2542-54.	—
2.5 8)	Morphine intoxication in renal failure : the role of morphine-6-glucuronide	Osborne R J, Joel S P, Slevin M L.	—	—	海外	Br Med J 1986; 292: 1548-1549.	—
2.5 9)	The pharmacokinetics of morphine glucuronides in kidney failure	Osborne R, Joel S, Grebenik K, Trew D, Slevin M.	—	—	海外	Clin Pharmacol Ther 1993; 54: 158-67	—
2.5 10)	Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of controlled-release oxycodone	Kaiko R F, Benziger D P, Fitzmartin R D, Burke B E, Reder R F, Goldenheim P D.	—	—	海外	Clin Pharmacol Ther 1996; 59: 52-61	—
2.5 11)	Pharmacokinetics and pharmacodynamics of controlled-release opioids	Kaiko R F.	—	—	海外	Acta Anaesthesiol Scand 1997; 41: 166-74	—
2.5 12)	Controlled-release oxycodone and morphine in cancer related pain	Heiskanen T, Kalso E.	—	—	海外	Pain 1997; 73: 37-45	—
2.5 13)	Controlled-release oxycodone compared with controlled-release morphine in the treatment of cancer pain: a randomized, double-blind, parallel-group study	Mucci-LoRusso P, Berman B S, Silberstein P T, Citron M L, Bressler L, Weinstein S M, Kaiko R F, et al.	—	—	海外	Eur J Pain 1998; 2: 239-49	—
2.5 14)	がん患者の疼痛治療におけるAN-982 (塩酸モルヒネ内用液剤) の臨床評価 -第Ⅲ相臨床試験-	檀健二郎, 武田文和, 平賀一陽	—	—	国内	Pain Research 2003; 18: 91-103	—