

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
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、
シオノギファーマ株式会社に帰属するものであり、
当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用する
ことはできません。

シオノギファーマ株式会社

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

第 1 部

(5) 起原又は発見の経緯及び 開発の経緯

シオノギファーマ株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	3
1.5.1 起原又は発見の経緯.....	3
1.5.2 開発の経緯.....	4
1.5.2.1 海外の開発経緯.....	4
1.5.2.2 国内の開発経緯.....	4
1.5.2.2.1 品質に関する開発の経緯.....	5
1.5.2.2.2 非臨床開発の経緯.....	5
1.5.2.2.3 臨床開発の経緯.....	6
1.5.3 乱用防止製剤の特性.....	7
1.5.4 参考文献.....	9

図

図 1.5-1 オキシコドン塩酸塩水和物の化学構造式.....	3
図 1.5-2 オキシコドン CR とオキシコドン TR の破壊抵抗性の比較 (5 mg 錠, ハンマーで破壊前と破壊後).....	8
図 1.5-3 水に溶解したオキシコドン CR とオキシコドン TR の比較 (5 mg 錠, ■の水に溶解).....	8
図 1.5.4-1 オキシコンチン®TR 錠の開発の経緯図.....	10

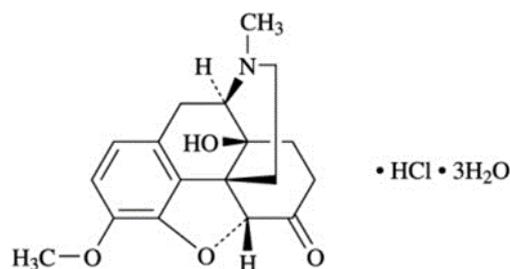
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

オキシコドン塩酸塩は、アヘンアルカロイドの一種であるテバインから半合成されたオピオイド受容体アゴニストであり、モルヒネやフェンタニルと同様オピオイド μ 受容体を介して鎮痛作用を発現する。

オキシコドン塩酸塩は 1916 年にドイツで創製されて以来、欧米においては 100 年余の臨床使用実績があり、モルヒネの代替薬として広く使用されている。

図 1.5-1 オキシコドン塩酸塩水和物の化学構造式



オキシコドン塩酸塩を有効成分とする製剤は、中等度から高度の疼痛などを適応として世界の多くの国で承認されており、経口製剤として速放錠および徐放 (CR) 錠、ならびに非経口製剤がある。

Oxycontin[®]錠は、海外では Purdue Pharma 社が開発し、1995 年に米国で中等度から高度の疼痛を適応として承認されて以降、ヨーロッパ、アジア、南アメリカ、オーストラリアなど世界 60 カ国以上で承認されている。CR 錠の市販製剤には 2 種類あり、普通錠の開発に続き、乱用防止 (TR) 錠が開発された。TR 錠は、米国で 2010 年 4 月に初めて承認され、2010 年 8 月より市販されており、2018 年 12 月時点で、世界 20 カ国以上で承認されている。

本邦では、乱用防止機能を施した Oxycontin[®]の製剤技術を導入したオキシコドン塩酸塩徐放錠 (販売名：オキシコドン[®]TR 錠。以下、オキシコドン TR) が、2017 年 8 月に「中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛」の効能・効果で製造販売承認されている。今回、塩野義製薬株式会社からオキシコドン TR を承継したシオノギファーマ株式会社が「非オピオイド鎮痛薬又は他のオピオイド鎮痛薬で治療困難な中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛」の効能追加を目的とした医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行う。

1.5.2 開発の経緯

1.5.2.1 海外の開発経緯

海外では、Purdue Pharma 社がオキシコドン塩酸塩徐放性製剤である Oxycontin®錠を開発し、1995年に米国で中等度から高度の疼痛を適応として承認された。米国での申請に使用した慢性疼痛を対象とした臨床試験はいずれも投与期間が約2~3週間と短かった。一方、イギリス、ドイツ、フランス、オーストラリアなどの臨床データパッケージは、米国での申請に使用した臨床試験に加えて第3相臨床試験または製造販売後臨床試験として実施した中長期の二重盲検比較試験を加えた臨床試験で構成された。なお、本申請においては、海外で実施したこの中長期の二重盲検比較試験のうち、慢性腰痛、変形性関節症、糖尿病性神経障害性疼痛、および帯状疱疹後神経痛に対する検証試験である、OC96-1002試験、OXCO.CLIN0005試験、OC95-0103試験、OC96-1003試験、OC97-0702試験、014-001試験の6試験を臨床データパッケージの参考資料とした。

また、米国では慢性疼痛へのオピオイド鎮痛薬の使用が拡大してきた1990年代から、処方オピオイド鎮痛薬の誤用・乱用が増加し深刻な社会問題となった。このような状況の中、2012年にFDAはオピオイド徐放性製剤を製造販売する企業に対してオピオイド鎮痛薬のRisk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS：リスク評価・リスク緩和戦略)プログラムの作成を義務づけ、医療者教育プログラムを行うこととなった[1]。さらには、2013年1月に乱用防止機能を施したオピオイドの評価方法と添付文書表記についてガイダンス案を発出した(最新は2015年4月)[2]。

米国におけるこのような社会状況の中、Oxycontin®錠を製造販売しているPurdue Pharma社は、乱用防止機能を施した新製剤のOxycontin®錠を開発し2010年4月に販売承認を取得した。その後、この新製剤を市場に流通させると同時に旧製剤の市場への供給を停止、2013年3月にはPurdue Pharma社は旧製剤の市場からの全面撤退を通知した。新製剤への切替えに伴い、米国におけるOxycontin®錠の乱用は急速に減少していることが報告されており[3~6]、新製剤が承認される以前は増加傾向にあった過量投与による死亡者数も、2011年以降はほぼ横ばいであり、乱用防止機能を施したOxycontin®錠の一定の効果はみられる。しかしながら、逆に不法なヘロインやフェンタニルによる乱用が増加し、オピオイド全体としての乱用や過量投与による死亡は依然として報告されており、社会的な問題となっている[7,8]。

1.5.2.2 国内の開発経緯

開発の経緯図を図1.5.2-4に示す。

本邦において、効能効果が「中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛」であるオキシコドン塩酸塩水和物を有効成分として含有する製剤には、注射剤と経口剤がある。注射剤としては、皮下/静脈内投与であるオキファスト®注が2012年1月に承認され、経口剤としては、徐放性製剤であるオキシコンチン®錠(以下、オキシコドンCR)が2003年4月に、速放性製剤であるオキノーム®散が2006年10月に承認された。オキシコドンTRは、乱用防止機能を施した徐放錠であり、オキシコンチン®錠(以下、オキシコドンCR)の剤形追加として2017年8月

に承認された。これらのオキシコドン製剤は、塩野義製薬株式会社が販売していたが、2019年4月からシオノギファーマ株式会社に承継されている。後発医薬品として、オキシコドン塩酸塩の徐放錠、カプセル、および即放錠が販売されている。

欧米では、オキシコドン塩酸塩はがん性疼痛だけではなく、本邦で承認されていない非がん性疼痛を含めた中等度から高度の痛みに対しても広く使用されている。そのため、2009年に厚生労働省が募集した「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の開発要望」に対し、日本緩和医療学会、日本緩和医療薬学会から非がん性疼痛を含む中等度から高度の疼痛、日本神経学会および日本神経治療学会からは非がん性疼痛に加えて咳嗽や呼吸困難へのオキシコドン塩酸塩の適応拡大が要望された。その後、2010年11月10日開催の「第6回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において、オキシコドン塩酸塩は「中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛」に対して医療上の必要性が高いと判断され、塩野義製薬株式会社に開発が要請された(2010年12月13日 医政研発 1213 第1号, 薬食審査発 1213 第1号)。上述の開発要請に従い、オキシコドン塩酸塩の「中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛」の効能追加を目的とした開発を計画・実施した。

1.5.2.2.1 品質に関する開発の経緯

オキシコドン TR はオキシコドン塩酸塩水和物を有効成分とする乱用防止機能を施した徐放性製剤であり、Mundipharma 社から導入し、塩野義製薬株式会社が開発した剤形追加に係る医薬品である。オキシコドン TR は、慢性疼痛の効能追加に伴い、乱用に対する施策を講じる必要性を考慮し、乱用防止機能を施した徐放性製剤として設計された。前述のとおり、米国では処方オピオイド鎮痛薬の乱用が社会問題となったため、ポリエチレンオキシドを添加物として配合した新製剤を2010年から米国で発売した。ポリエチレンオキシドは、酸化エチレンの非イオン性ホモポリマーであり、水和するとゲル状になる特徴(ゲル化能)を有し、オキシコドン TR の服用後に錠剤表面からポリエチレンオキシドが徐々にゲル化され有効成分を放出することにより徐放性を示す。また、このゲル化能により短時間にかつ溶液の状態でおキシコドン TR の有効成分を抽出することが難しいため注射することは困難であり、乱用防止に寄与している。本邦でもこの技術を導入して製剤化し、乱用に対して抵抗性を有することを確認する規格を設定した。

1.5.2.2.2 非臨床開発の経緯

オキシコドン TR の承認申請にあたり、非臨床薬理試験および薬物動態試験については、オキシコドン CR、オキノーム®散およびオキファスト®注の申請時まで実施した試験で充足しているものと考え、新たに実施していない。一方、毒性試験については、これまでに実施した非臨床試験を含む非臨床試験パッケージの充足性およびラットがん原性試験の計画を確認するために20██年██月に実施した医薬品医療機器総合機構の医薬品████相談(██████)の結果に基づいて、ラットにおけるがん原性試験を実施した。

1.5.2.2.3 臨床開発の経緯

20 年 月に医薬品 相談 (#) を実施した結果、国内第 3 相試験として以下のオキシコドン CR を用いた 3 試験 (V9431 試験, V9432 試験, V9433 試験) を実施した。また、20 年 月に医薬品 相談 (#) を実施した結果、オキシコドン CR からオキシコドン TR への国内第 3 相切替え試験 (V9831 試験) を実施した。

(1) 慢性腰痛症患者を対象とした国内第 3 相試験 (V9431 試験)

V9431 試験は、慢性腰痛症患者 [目標症例数: 用量調節期 180 例, 二重盲検期 126 例 (各群 63 例)] を対象に、オキシコドン CR の有効性および安全性を検討することを目的とした、プラセボ対照二重盲検ランダム化治療中止試験である。用量調節期 (14~28 日間) に非盲検下で先行鎮痛薬の投与量から算出されたオキシコドン CR の初回 1 日投与量を 1 日 2 回分割経口投与から開始し、投与開始 3 日目以降に適宜漸増してオキシコドン CR を 10~80 mg/日の範囲で用量調節した。二重盲検期移行基準を満たした被験者は二重盲検期 (5 週間) に移行後、オキシコドン CR 群またはプラセボ群に無作為に 1:1 で割付けられ、用量調節期で決定した用量のオキシコドン CR またはプラセボを 1 日 2 回投与された。

有効性主要評価項目である FAS-2 における二重盲検期に鎮痛効果不十分と判定されるまでの期間では、オキシコドン CR 群はプラセボ群と比較して有意に長かった ($p = 0.0095$)。鎮痛効果不十分と判定されなかった被験者の割合 [95%信頼区間] は、オキシコドン CR 群で 78.3% [65.5, 86.8]、プラセボ群で 58.2% [45.4, 68.9] であり、オキシコドン CR 群が高かった。また、発現割合の高かった有害事象は、オピオイド鎮痛薬投与時に認められる事象と同様であった。これらのことから、オキシコドン CR 錠は慢性腰痛症に対して有用であると考えられた。

(2) 慢性腰痛症患者を対象とした国内第 3 相継続長期試験 (V9432 試験)

V9432 試験は、V9431 試験を終了しオキシコドン CR の継続投与を希望する日本人慢性腰痛症患者 (目標症例数: 80 例) を対象に、オキシコドン CR の長期投与時の安全性を検討することを目的とした、非盲検非対照の継続長期投与試験である。長期投与期 (52 週間) にオキシコドン CR の 10 mg/日を 1 日 2 回分割経口投与から開始し、用量は増減可能とした。

長期投与時の安全性に大きな問題は認められず、有効性では BPI 疼痛重症度は長期にわたり改善していた。

(3) 慢性疼痛患者を対象とした国内オープンラベル試験 (V9433 試験)

V9433 試験は日本人慢性疼痛 (CP) 全般患者 [目標症例数: 登録例として 130 例 (変形性関節症 30 例, 糖尿病性神経障害性疼痛 10 例, 帯状疱疹後神経痛 10 例を含む), 維持期移行例として 90 例] を対象に、短期および長期のオキシコドン CR の有効性および安全性を検討することを目的とした、非盲検非対照試験である。

用量調節期 (14~28 日間) に先行鎮痛薬の投与量から算出されたオキシコドン CR の初回 1 日投与量を 1 日 2 回分割経口投与から開始し、投与開始 3 日目以降に適宜漸増してオキシコド

ン CR を 10～80 mg/日の範囲で用量調節した。維持期移行基準を満たした被験者は維持期（5 週間）に移行し、開始用量は用量調節期で決定した用量でオキシコドン CR を 1 日 2 回投与され、用量は増減可能とした。維持期を終了し試験継続の意思がある被験者は、長期投与期（46 週間）に移行し、用量は増減可能とした。

主要評価項目である維持期に鎮痛効果不十分と判断されなかった被験者の割合である疼痛コントロール維持率 [95%信頼区間] は、78.9% [69.4, 86.6] であった。また安全性に大きな問題は認められなかった。

(4) 慢性疼痛患者を対象としたオキシコドン CR からオキシコドン TR への国内第 3 相切替え試験 (V9831 試験)

V9831 試験は、日本人 CP 全般患者 [目標症例数：60 例。切替治療期移行例として 40 例 (5, 10, 20 及び 40 mg 錠の投与例が各 1 例以上)] を対象に、オキシコドン CR からオキシコドン TR へ切替えた際の有効性、安全性、および薬物動態を評価することを目的に実施した、非無作為化非盲検試験である。

用量調節期（14～29 日間）に、先行鎮痛薬の投与量から算出されたオキシコドン CR の初回 1 日投与量を 1 日 2 回分割経口投与から開始し、疼痛コントロールが達成される（切替え治療期移行基準を満たす）まで用量調節した。切替え治療期移行基準を満たした被験者は切替え治療期に移行し、用量調節期終了時と同一用量のオキシコドン TR が投与された。

V9831 試験の切替え治療期における疼痛コントロール維持率 [95%信頼区間] は 80.3% [68.2, 89.4] であった。V9431 と V9433 の 2 試験併合での二重盲検期または維持期移行後 2 週間の時点での疼痛コントロール維持率 [95%信頼区間] は 86.6% [80.3, 91.5] であり、V9831 試験の疼痛コントロール維持率とその 95%信頼区間は V9431 および V9433 試験と同程度であった。また、V9831 試験の切替え治療期に鎮痛効果不十分と判定されるまでの期間の Kaplan-Meier 法による解析では、切替え治療期終了時までには鎮痛効果不十分と判定されるイベントが発生しなかった患者の割合（累積残存割合）は 79.9%であり、V9431 および V9433 試験の二重盲検期または維持期移行後 2 週間の時点での割合と同程度であった。また、安全性に大きな問題は認められず、V9431 試験および V9433 試験の二重盲検期または維持期移行後 2 週間時点と比較しても有害事象の発現状況に大きな違いはなかった。

1.5.3 乱用防止製剤の特性

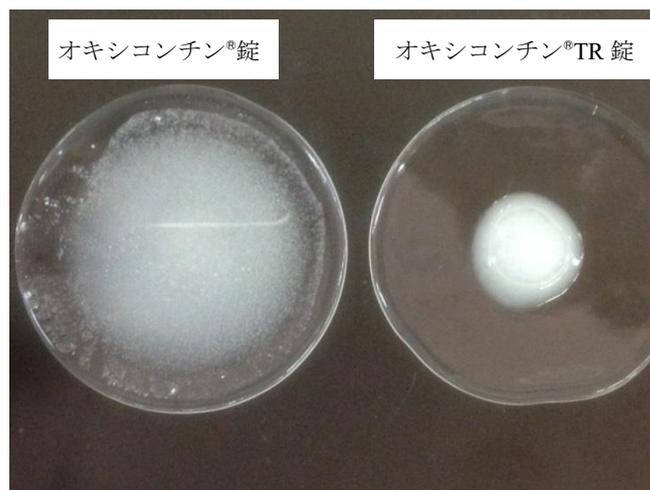
オキシコドン TR は、添加物として非イオン性親水性ポリマーであるポリエチレンオキシドが配合され、ポリエチレンオキシドは [] であるため [] と一緒に服用しても血中濃度は急激に上昇しない。また、ポリエチレンオキシドは [] であり、製造工程で製剤を硬化させることにより破壊抵抗性を高め、粉末の経鼻投与を困難にする (図 1.5-2)。さらに水に触れると粘性の高いゲルを形成するため、注射剤としての投与を困難にする (図 1.5-3 参照)。

図 1.5-2 オキシコドン CR とオキシコドン TR の破壊抵抗性の比較 (5 mg 錠, ハンマーで破壊前と破壊後)



オキシコドン®錠=オキシコドン CR, オキシコドン TR®錠=オキシコドン TR

図 1.5-3 水に溶解したオキシコドン CR とオキシコドン TR の比較 (5 mg 錠, ■の水に溶解)



オキシコドン®錠=オキシコドン CR, オキシコドン TR®錠=オキシコドン TR

1.5.4 参考文献

1. US Food and Drug Administration. Extended-release and long-acting opioid analgesics risk evaluation and mitigation strategy (REMS). 2013.
2. Center for drug evaluation and research (CDER), US Food and Drug administration. Guidance for industry. Abuse-Deterrent Opioids–Evaluation and Labeling, 2015.
3. Coplan PM, Kale H, Sandstrom L, Landau C, Chilcoat HD. Changes in oxycodone and heroin exposures in the National Poison Data System after introduction of extended-release oxycodone with abuse-deterrent characteristics. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013; 22 (12): 1274-82.
4. Severtson SG, Bartelson BB, Davis JM, et al. Reduced abuse, therapeutic errors, and diversion following reformulation of extended-release oxycodone in 2010. *J Pain* 2013; 14 (10): 1122-30.
5. Butler SF, Cassidy TA, Chilcoat H, et al. Abuse rates and routes of administration of reformulated extended-release oxycodone: initial findings from a sentinel surveillance sample of individuals assessed for substance abuse treatment. *J Pain* 2013; 14 (4): 351-8.
6. Severtson SG, Ellis MS, Kurtz SP, et al. Sustained reduction of diversion and abuse after introduction of an abuse deterrent formulation of extended release oxycodone. *Drug Alcohol Depend* 2016; 168: 219-29.
7. 山口 重樹. 特集「オピオイド・クライシスから学ぶ非がん性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬の適正使用」によせて. *ペインクリニック* 2018 ; 39 (12) : 1555-6.
8. 山口 重樹, Taylor RD. 米国のオピオイドクライシスの現状. *ペインクリニック* 2018 ; 39 (12) : 1557-62.

図 1.5.4-1 オキシコドン®TR 錠の開発の経緯図

資料区分	試験項目											添付資料番号
毒性試験	ラットがん原性											4.2.3.4-01
臨床試験	有効性及び安全性評価 (適応症に関する試験)	国内第3相慢性腰痛症患者対象比較試験 (V9431) 10 ————— 6										5.3.5.1-01 ~07 5.3.5.2-01 ~04
		国内第3相慢性腰痛症患者対象継続長期投与試験 (V9432) 12 ————— 6										
		国内第3相慢性疼痛症患者対象オープンラベル試験 (V9433) 5 ————— 6										
		国内第3相非がん性慢性疼痛症患者対象切替え試験 (V9831) 7 — 1										

実線: 評価試験, 破線: 参考試験

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

第 1 部

(6) 外国における使用状況等に
関する資料

シオノギファーマ株式会社

目次

1.6	外国における使用状況等	3
1.6.1	海外での承認状況	3
1.6.2	外国の添付文書	3
1.6.3	企業中核データシート	3

表

表 1.6-1	外国でのオキシコドン塩酸塩錠の主な承認状況および適応症の概略	3
---------	--------------------------------------	---

1.6 外国における使用状況等

1.6.1 海外での承認状況

オキシコドン塩酸塩徐放錠は、1995年に米国で中等度から高度の疼痛を適応症として承認されて以降、EU加盟国を含む60カ国以上で中等度から高度の疼痛などを適応症として承認されている（ただし、EU加盟国の承認は中央審査でない）。このうち、オキシコドン塩酸塩乱用防止徐放錠は、20カ国以上で承認されている（2018年12月時点）。外国での主な承認状況および適応症の概略を表1.6-1に示した。

表 1.6-1 外国でのオキシコドン塩酸塩錠の主な承認状況および適応症の概略

国名	オキシコドン塩酸塩徐放錠	オキシコドン塩酸塩乱用防止徐放錠	適応症
オーストラリア	2003/3/3	2013/10/18	非麻薬性鎮痛薬が無効な中等度から高度の慢性疼痛
フランス	2000/7/11	---	オピオイド鎮痛薬でのみコントロール可能な高度の疼痛、特にかん疼痛
ドイツ	1998/8/18	---	高度から非常に高度の疼痛
イタリア	2000/5/27	---	高度の疼痛（20歳以上の成人に適応）
英国	1999/3/5	---	・中等度から高度のがん疼痛および術後疼痛 ・強オピオイドの使用が必要な高度の疼痛
米国	---	2010/4/5	オピオイド鎮痛薬の使用が長期間必要な、代替治療で不十分な高度の疼痛

1.6.2 外国の添付文書

外国におけるオキシコドン塩酸塩乱用防止徐放錠の最新の添付文書のうち、米国の添付文書の原文、および和訳を添付した。

1.6.3 企業中核データシート

最新の企業中核データシート（CCDS、20■■年■■月改訂第■■版）を添付した。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use OXYCONTIN® safely and effectively. See full prescribing information for OXYCONTIN.

OXYCONTIN® (oxycodone hydrochloride) extended-release tablets, for oral use, CII

Initial U.S. Approval: 1950

WARNING: ADDICTION, ABUSE AND MISUSE; RISK EVALUATION AND MITIGATION STRATEGY (REMS); LIFE-THREATENING RESPIRATORY DEPRESSION; ACCIDENTAL INGESTION; NEONATAL OPIOID WITHDRAWAL SYNDROME; CYTOCHROME P450 3A4 INTERACTION; and RISKS FROM CONCOMITANT USE WITH BENZODIAZEPINES OR OTHER CNS DEPRESSANTS

See full prescribing information for complete boxed warning.

- OXYCONTIN exposes users to risks of addiction, abuse and misuse, which can lead to overdose and death. Assess patient's risk before prescribing and monitor regularly for these behaviors and conditions. (5.1)
- To ensure that the benefits of opioid analgesics outweigh the risks of addiction, abuse, and misuse, the Food and Drug Administration (FDA) has required a Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) for these products. (5.2)
- Serious, life-threatening, or fatal respiratory depression may occur. Monitor closely, especially upon initiation or following a dose increase. Instruct patients to swallow OXYCONTIN tablets whole to avoid exposure to a potentially fatal dose of oxycodone. (5.3)
- Accidental ingestion of OXYCONTIN, especially by children, can result in a fatal overdose of oxycodone. (5.3)
- Prolonged use of OXYCONTIN during pregnancy can result in neonatal opioid withdrawal syndrome, which may be life-threatening if not recognized and treated. If prolonged opioid use is required in a pregnant woman, advise the patient of the risk of neonatal opioid withdrawal syndrome and ensure that appropriate treatment will be available. (5.4)
- Concomitant use with CYP3A4 inhibitors (or discontinuation of CYP3A4 inducers) can result in a fatal overdose of oxycodone. (5.5, 7, 12.3)
- Concomitant use of opioids with benzodiazepines or other central nervous system (CNS) depressants, including alcohol, may result in profound sedation, respiratory depression, coma, and death. Reserve concomitant prescribing for use in patients for whom alternative treatment options are inadequate; limit dosages and durations to the minimum required; and follow patients for signs and symptoms of respiratory depression and sedation. (5.6, 7)

RECENT MAJOR CHANGES

Dosage and Administration (2.9) 10/2019
Warnings and Precautions (5.3, 5.14) 10/2019

INDICATIONS AND USAGE

OXYCONTIN is an opioid agonist indicated for the management of pain severe enough to require daily, around-the-clock, long-term opioid treatment and for which alternative treatment options are inadequate in:

- Adults; and
- Opioid-tolerant pediatric patients 11 years of age and older who are already receiving and tolerate a minimum daily opioid dose of at least 20 mg oxycodone orally or its equivalent.

Limitations of Use

- Because of the risks of addiction, abuse and misuse with opioids, even at recommended doses, and because of the greater risks of overdose and death with extended-release opioid formulations, reserve OXYCONTIN for use in patients for whom alternative treatment options (e.g. non-opioid analgesics or immediate-release opioids) are ineffective, not tolerated, or would be otherwise inadequate to provide sufficient management of pain. (1)
- OXYCONTIN is not indicated as an as-needed (prn) analgesic. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- To be prescribed only by healthcare providers knowledgeable in use of potent opioids for management of chronic pain. (2.1)

- OXYCONTIN 60 mg and 80 mg tablets, a single dose greater than 40 mg, or a total daily dose greater than 80 mg are only for use in patients in whom tolerance to an opioid of comparable potency has been established. (2.1)
- Patients considered opioid-tolerant are those taking, for one week or longer, at least 60 mg oral morphine per day, 25 mcg transdermal fentanyl per hour, 30 mg oral oxycodone per day, 8 mg oral hydromorphone per day, 25 mg oral oxymorphone per day, 60 mg oral hydrocodone per day, or an equianalgesic dose of another opioid. (2.1)
- Use the lowest effective dosage for the shortest duration consistent with individual patient treatment goals (2.1).
- Individualize dosing based on the severity of pain, patient response, prior analgesic experience, and risk factors for addiction, abuse, and misuse. (2.1)
- Instruct patients to swallow tablets intact and not to cut, break, chew, crush, or dissolve tablets (risk of potentially fatal dose). (2.1, 5.1)
- Instruct patients to take tablets one at a time, with enough water to ensure complete swallowing immediately after placing in mouth. (2.1, 5.10)
- Do not abruptly discontinue OXYCONTIN in a physically dependent patient because rapid discontinuation of opioid analgesics has resulted in serious withdrawal symptoms, uncontrolled pain, and suicide. (2.9)

Adults: For opioid-naïve and opioid non-tolerant patients, initiate with 10 mg tablets orally every 12 hours. See full prescribing information for instructions on conversion from opioids to OXYCONTIN, titration and maintenance of therapy. (2.2, 2.3, 2.5)

Pediatric Patients 11 Years of Age and Older

- For use only in pediatric patients 11 years and older already receiving and tolerating opioids for at least 5 consecutive days with a minimum of 20 mg per day of oxycodone or its equivalent for at least two days immediately preceding dosing with OXYCONTIN. (2.4)

- See full prescribing information for instructions on conversion from opioids to OXYCONTIN, titration and maintenance of therapy. (2.4, 2.5)

Geriatric Patients: In debilitated, opioid non-tolerant geriatric patients, initiate dosing at one third to one half the recommended starting dosage and titrate carefully. (2.7, 8.5)

Patients with Hepatic Impairment: Initiate dosing at one third to one half the recommended starting dosage and titrate carefully. (2.8, 8.6)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Extended-release tablets: 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg, and 80 mg. (3)

CONTRAINDICATIONS

- Significant respiratory depression (4)
- Acute or severe bronchial asthma in an unmonitored setting or in absence of resuscitative equipment (4)
- Known or suspected gastrointestinal obstruction, including paralytic ileus (4)
- Hypersensitivity to oxycodone (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- **Life-Threatening Respiratory Depression in Patients with Chronic Pulmonary Disease or in Elderly, Cachectic, or Debilitated Patients:** Monitor closely, particularly during initiation and titration. (5.7)
- **Adrenal Insufficiency:** If diagnosed, treat with physiologic replacement of corticosteroids, and wean patient off of the opioid. (5.8)
- **Severe Hypotension:** Monitor during dosage initiation and titration. Avoid use of OXYCONTIN in patients with circulatory shock. (5.9)
- **Risks of Use in Patients with Increased Intracranial Pressure, Brain Tumors, Head Injury, or Impaired Consciousness:** Monitor for sedation and respiratory depression. Avoid use of OXYCONTIN in patients with impaired consciousness or coma. (5.10)
- **Risk of Obstruction in Patients who have Difficulty Swallowing or have Underlying GI Disorders that may Predispose them to Obstruction:** Consider use of an alternative analgesic. (5.11)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions (incidence >5%) were constipation, nausea, somnolence, dizziness, vomiting, pruritus, headache, dry mouth, asthenia, and sweating. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Purdue Pharma L.P. at 1-888-726-7535 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- CNS Depressants: Concomitant use may cause hypotension, profound sedation, respiratory depression, coma, and death. If co-administration is required and the decision to begin OXYCONTIN is made, start with 1/3 to 1/2 the recommended starting dosage, consider using a lower dosage of the concomitant CNS depressant, and monitor closely. (2.6, 5.6, 7)
- Serotonergic Drugs: Concomitant use may result in serotonin syndrome. Discontinue OXYCONTIN if serotonin syndrome is suspected. (7)
- Mixed Agonist/Antagonist and Partial Agonist Opioid Analgesics: Avoid use with OXYCONTIN because they may reduce analgesic effect of OXYCONTIN or precipitate withdrawal symptoms. (5.14, 7)
- Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOIs): Can potentiate the effects of morphine. Avoid concomitant use in patients receiving MAOIs or within 14 days of stopping treatment with an MAOI. (7)

-----USE IN SPECIFIC POPULATIONS-----

Pregnancy: May cause fetal harm. (8.1)

Lactation: Not recommended. (8.2)

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: ADDICTION, ABUSE AND MISUSE; RISK EVALUATION AND MITIGATION STRATEGY (REMS); LIFE-THREATENING RESPIRATORY DEPRESSION; ACCIDENTAL INGESTION; NEONATAL OPIOID WITHDRAWAL SYNDROME; CYTOCHROME P450 3A4 INTERACTION; and RISKS FROM CONCOMITANT USE WITH BENZODIAZEPINES OR OTHER CNS DEPRESSANTS

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Important Dosage and Administration Instructions
- 2.2 Initial Dosage in Adults who are not Opioid-Tolerant
- 2.3 Conversion from Opioids to OXYCONTIN in Adults
- 2.4 Initial Dosage in Pediatric Patients 11 Years and Older
- 2.5 Titration and Maintenance of Therapy in Adults and Pediatric Patients 11 Years and Older
- 2.6 Dosage Modifications with Concomitant Use of Central Nervous System Depressants
- 2.7 Dosage Modifications in Geriatric Patients who are Debilitated and not Opioid-Tolerant
- 2.8 Dosage Modifications in Patients with Hepatic Impairment
- 2.9 Safe Reduction or Discontinuation of OXYCONTIN

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Addiction, Abuse, and Misuse
- 5.2 Opioid Analgesic Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS)
- 5.3 Life-Threatening Respiratory Depression
- 5.4 Neonatal Opioid Withdrawal Syndrome
- 5.5 Risks of Concomitant Use or Discontinuation of Cytochrome P450 3A4 Inhibitors and Inducers
- 5.6 Risks from Concomitant Use with Benzodiazepines or Other CNS Depressants
- 5.7 Life-Threatening Respiratory Depression in Patients with Chronic Pulmonary Disease or in Elderly, Cachectic, or Debilitated Patients
- 5.8 Adrenal Insufficiency
- 5.9 Severe Hypotension
- 5.10 Risks of Use in Patients with Increased Intracranial Pressure, Brain Tumors, Head Injury, or Impaired Consciousness
- 5.11 Difficulty in Swallowing and Risk for Obstruction in Patients at Risk for a Small Gastrointestinal Lumen
- 5.12 Risks of Use in Patients with Gastrointestinal Conditions
- 5.13 Increased Risk of Seizures in Patients with Seizure Disorders
- 5.14 Withdrawal
- 5.15 Risks of Driving and Operating Machinery
- 5.16 Laboratory Monitoring

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trial Experience
- 6.2 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.3 Females and Males of Reproductive Potential
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Hepatic Impairment
- 8.7 Renal Impairment
- 8.8 Sex Differences

9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

- 9.1 Controlled Substance
- 9.2 Abuse
- 9.3 Dependence

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: ADDICTION, ABUSE AND MISUSE; RISK EVALUATION AND MITIGATION STRATEGY (REMS); LIFE-THREATENING RESPIRATORY DEPRESSION; ACCIDENTAL INGESTION; NEONATAL OPIOID WITHDRAWAL SYNDROME; CYTOCHROME P450 3A4 INTERACTION; and RISKS FROM CONCOMITANT USE WITH BENZODIAZEPINES OR OTHER CNS DEPRESSANTS

Addiction, Abuse, and Misuse

OXYCONTIN[®] exposes patients and other users to the risks of opioid addiction, abuse, and misuse, which can lead to overdose and death. Assess each patient's risk prior to prescribing OXYCONTIN and monitor all patients regularly for the development of these behaviors and conditions [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

Opioid Analgesic Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS):

To ensure that the benefits of opioid analgesics outweigh the risks of addiction, abuse, and misuse, the Food and Drug Administration (FDA) has required a REMS for these products [see *Warnings and Precautions (5.2)*]. Under the requirements of the REMS, drug companies with approved opioid analgesic products must make REMS-compliant education programs available to healthcare providers. Healthcare providers are strongly encouraged to

- complete a REMS-compliant education program,
- counsel patients and/or their caregivers, with every prescription, on safe use, serious risks, storage, and disposal of these products,
- emphasize to patients and their caregivers the importance of reading the Medication Guide every time it is provided by their pharmacist, and
- consider other tools to improve patient, household, and community safety.

Life-Threatening Respiratory Depression

Serious, life-threatening, or fatal respiratory depression may occur with use of OXYCONTIN. Monitor for respiratory depression, especially during initiation of OXYCONTIN or following a dose increase. Instruct patients to swallow OXYCONTIN tablets whole; crushing, chewing, or dissolving OXYCONTIN tablets can cause rapid release and absorption of a potentially fatal dose of oxycodone [see *Warnings and Precautions (5.3)*].

Accidental Ingestion

Accidental ingestion of even one dose of OXYCONTIN, especially by children, can result in a fatal overdose of oxycodone [see *Warnings and Precautions (5.3)*].

Neonatal Opioid Withdrawal Syndrome

Prolonged use of OXYCONTIN during pregnancy can result in neonatal opioid withdrawal syndrome, which may be life-threatening if not recognized and treated, and requires management according to protocols developed by neonatology experts. If opioid use is required for a prolonged period in a pregnant woman, advise the patient of the risk of

neonatal opioid withdrawal syndrome and ensure that appropriate treatment will be available [see *Warnings and Precautions (5.4)*].

Cytochrome P450 3A4 Interaction

The concomitant use of OXYCONTIN with all cytochrome P450 3A4 inhibitors may result in an increase in oxycodone plasma concentrations, which could increase or prolong adverse drug effects and may cause potentially fatal respiratory depression. In addition, discontinuation of a concomitantly used cytochrome P450 3A4 inducer may result in an increase in oxycodone plasma concentration. Monitor patients receiving OXYCONTIN and any CYP3A4 inhibitor or inducer [see *Warnings and Precautions (5.5)*, *Drug Interactions (7)*, *Clinical Pharmacology (12.3)*].

Risks From Concomitant Use With Benzodiazepines Or Other CNS Depressants

Concomitant use of opioids with benzodiazepines or other central nervous system (CNS) depressants, including alcohol, may result in profound sedation, respiratory depression, coma, and death [see *Warnings and Precautions (5.6)*, *Drug Interactions (7)*].

- **Reserve concomitant prescribing of OXYCONTIN and benzodiazepines or other CNS depressants for use in patients for whom alternative treatment options are inadequate.**
- **Limit dosages and durations to the minimum required.**
- **Follow patients for signs and symptoms of respiratory depression and sedation.**

1 INDICATIONS AND USAGE

OXYCONTIN is indicated for the management of pain severe enough to require daily, around-the-clock, long-term opioid treatment and for which alternative treatment options are inadequate in:

- Adults; and
- Opioid-tolerant pediatric patients 11 years of age and older who are already receiving and tolerate a minimum daily opioid dose of at least 20 mg oxycodone orally or its equivalent.

Limitations of Use

- Because of the risks of addiction, abuse, and misuse with opioids, even at recommended doses, and because of the greater risks of overdose and death with extended-release opioid formulations [see *Warnings and Precautions (5.1)*], reserve OXYCONTIN for use in patients for whom alternative treatment options (e.g., non-opioid analgesics or immediate-release opioids) are ineffective, not tolerated, or would be otherwise inadequate to provide sufficient management of pain.
- OXYCONTIN is not indicated as an as-needed (prn) analgesic.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Important Dosage and Administration Instructions

OXYCONTIN should be prescribed only by healthcare professionals who are knowledgeable in the use of potent opioids for the management of chronic pain.

OXYCONTIN 60 mg and 80 mg tablets, a single dose greater than 40 mg, or a total daily dose greater than 80 mg are only for use in patients in whom tolerance to an opioid of comparable potency has been established. Adult patients who are opioid tolerant are those receiving, for one week or longer, at least 60 mg oral morphine per day, 25 mcg transdermal fentanyl per hour, 30 mg oral oxycodone per day, 8 mg oral hydromorphone per day, 25 mg oral oxymorphone per day, 60 mg oral hydrocodone per day, or an equianalgesic dose of another opioid.

- Use the lowest effective dosage for the shortest duration consistent with individual patient treatment goals [*see Warnings and Precautions (5)*].
- Initiate the dosing regimen for each patient individually; taking into account the patient's severity of pain, patient response, prior analgesic treatment experience, and risk factors for addiction, abuse, and misuse [*see Warnings and Precautions (5.1)*].
- Monitor patients closely for respiratory depression, especially within the first 24-72 hours of initiating therapy and following dosage increases with OXYCONTIN and adjust the dosage accordingly [*see Warnings and Precautions (5.3)*].

Instruct patients to swallow OXYCONTIN tablets whole, one tablet at a time, with enough water to ensure complete swallowing immediately after placing in the mouth [*see Patient Counseling Information (17)*]. Instruct patients not to pre-soak, lick, or otherwise wet the tablet prior to placing in the mouth [*see Warnings and Precautions (5.11)*]. Cutting, breaking, crushing, chewing, or dissolving OXYCONTIN tablets will result in uncontrolled delivery of oxycodone and can lead to overdose or death [*see Warnings and Precautions (5.1)*].

OXYCONTIN is administered orally every 12 hours.

2.2 Initial Dosage in Adults who are not Opioid-Tolerant

The starting dosage for patients who are not opioid tolerant is OXYCONTIN 10 mg orally every 12 hours.

Use of higher starting doses in patients who are not opioid tolerant may cause fatal respiratory depression [*see Warnings and Precautions (5.3)*].

2.3 Conversion from Opioids to OXYCONTIN in Adults

Conversion from Other Oral Oxycodone Formulations to OXYCONTIN

If switching from other oral oxycodone formulations to OXYCONTIN, administer one half of the patient's total daily oral oxycodone dose as OXYCONTIN every 12 hours.

Conversion from Other Opioids to OXYCONTIN

Discontinue all other around-the-clock opioid drugs when OXYCONTIN therapy is initiated.

There are no established conversion ratios for conversion from other opioids to OXYCONTIN defined by clinical trials. Initiate dosing using OXYCONTIN 10 mg orally every 12 hours.

It is safer to underestimate a patient's 24-hour oral oxycodone requirements and provide rescue medication (e.g., immediate-release opioid) than to overestimate the 24-hour oral oxycodone dosage and manage an adverse reaction due to an overdose. While useful tables of opioid equivalents are readily available, there is substantial inter-patient variability in the relative potency of different opioids.

Close observation and frequent titration are warranted until pain management is stable on the new opioid. Monitor patients for signs and symptoms of opioid withdrawal and for signs of oversedation/toxicity after converting patients to OXYCONTIN.

Conversion from Methadone to OXYCONTIN

Close monitoring is of particular importance when converting from methadone to other opioid agonists. The ratio between methadone and other opioid agonists may vary widely as a function of previous dose exposure. Methadone has a long half-life and can accumulate in the plasma.

Conversion from Transdermal Fentanyl to OXYCONTIN

Treatment with OXYCONTIN can be initiated after the transdermal fentanyl patch has been removed for at least 18 hours. Although there has been no systematic assessment of such conversion, start with a conservative conversion: substitute 10 mg of OXYCONTIN every 12 hours for each 25 mcg per hour fentanyl transdermal patch. Follow the patient closely during conversion from transdermal fentanyl to OXYCONTIN, as there is limited documented experience with this conversion.

2.4 Initial Dosage in Pediatric Patients 11 Years and Older

The following dosing information is for use only in pediatric patients 11 years and older already receiving and tolerating opioids for at least five consecutive days. For the two days immediately preceding dosing with OXYCONTIN, patients must be taking a minimum of 20 mg per day of oxycodone or its equivalent. OXYCONTIN is not appropriate for use in pediatric patients requiring less than a 20 mg total daily dose. Table 1, based on clinical trial experience, displays the conversion factor when switching pediatric patients 11 years and older (under the conditions described above) from opioids to OXYCONTIN.

Discontinue all other around-the-clock opioid drugs when OXYCONTIN therapy is initiated.

There is substantial inter-patient variability in the relative potency of different opioid drugs and formulations. Therefore, a conservative approach is advised when determining the total daily dosage of OXYCONTIN. It is safer to underestimate a patient's 24-hour oral oxycodone requirements and provide rescue medication (e.g., immediate-release opioid) than to

overestimate the 24-hour oral oxycodone requirements and manage an adverse reaction due to an overdose.

Consider the following when using the information in Table 1.

- This is not a table of equianalgesic doses.
- The conversion factors in this table are only for the conversion from one of the listed oral opioid analgesics to OXYCONTIN.
- The table cannot be used to convert from OXYCONTIN to another opioid. Doing so will result in an over-estimation of the dose of the new opioid and may result in fatal overdose.
- The formula for conversion from prior opioids, including oral oxycodone, to the daily dose of OXYCONTIN is mg per day of prior opioid x factor = mg per day of OXYCONTIN. Divide the calculated total daily dose by 2 to get the every-12-hour OXYCONTIN dose. If rounding is necessary, always round the dose down to the nearest OXYCONTIN tablet strength available.

Table 1: Conversion Factors When Switching Pediatric Patients 11 Years and Older to OXYCONTIN

Prior Opioid	Conversion Factor	
	Oral	Parenteral*
Oxycodone	1	--
Hydrocodone	0.9	--
Hydromorphone	4	20
Morphine	0.5	3
Tramadol	0.17	0.2

*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.

Step #1: To calculate the estimated total OXYCONTIN daily dosage using Table 1:

- For pediatric patients taking a single opioid, sum the current total daily dosage of the opioid and then multiply the total daily dosage by the approximate conversion factor to calculate the approximate OXYCONTIN daily dosage.
- For pediatric patients on a regimen of more than one opioid, calculate the approximate oxycodone dose for each opioid and sum the totals to obtain the approximate OXYCONTIN daily dosage.

- For pediatric patients on a regimen of fixed-ratio opioid/non-opioid analgesic products, use only the opioid component of these products in the conversion.

Step #2: If rounding is necessary, always round the dosage down to the nearest OXYCONTIN tablet strength available and initiate OXYCONTIN therapy with that dose. If the calculated OXYCONTIN total daily dosage is less than 20 mg, there is no safe strength for conversion and do not initiate OXYCONTIN.

Example conversion from a single opioid (e.g., hydrocodone) to OXYCONTIN: Using the conversion factor of 0.9 for oral hydrocodone in Table 1, a total daily hydrocodone dosage of 50 mg is converted to 45 mg of oxycodone per day or 22.5 mg of OXYCONTIN every 12 hours. After rounding down to the nearest strength available, the recommended OXYCONTIN starting dosage is 20 mg every 12 hours.

Step #3: Close observation and titration are warranted until pain management is stable on the new opioid. Monitor patients for signs and symptoms of opioid withdrawal or for signs of over-sedation/toxicity after converting patients to OXYCONTIN. [*see Dosage and Administration (2.5)*] for important instructions on titration and maintenance of therapy.

There is limited experience with conversion from transdermal fentanyl to OXYCONTIN in pediatric patients 11 years and older. If switching from transdermal fentanyl patch to OXYCONTIN, ensure that the patch has been removed for at least 18 hours prior to starting OXYCONTIN. Although there has been no systematic assessment of such conversion, start with a conservative conversion: substitute 10 mg of OXYCONTIN every 12 hours for each 25 mcg per hour fentanyl transdermal patch. Follow the patient closely during conversion from transdermal fentanyl to OXYCONTIN.

If using asymmetric dosing, instruct patients to take the higher dose in the morning and the lower dose in the evening.

2.5 Titration and Maintenance of Therapy in Adults and Pediatric Patients 11 Years and Older

Individually titrate OXYCONTIN to a dosage that provides adequate analgesia and minimizes adverse reactions. Continually reevaluate patients receiving OXYCONTIN to assess the maintenance of pain control, signs and symptoms of opioid withdrawal, and adverse reactions, as well as monitoring for the development of addiction, abuse and misuse [*see Warnings and Precautions (5.1)*]. Frequent communication is important among the prescriber, other members of the healthcare team, the patient, and the caregiver/family during periods of changing analgesic requirements, including initial titration. During chronic therapy, periodically reassess the continued need for the use of opioid analgesics.

Patients who experience breakthrough pain may require a dosage adjustment of OXYCONTIN or may need rescue medication with an appropriate dose of an immediate-release analgesic. If the level of pain increases after dose stabilization, attempt to identify the source of increased pain

before increasing the OXYCONTIN dosage. Because steady-state plasma concentrations are approximated in 1 day, OXYCONTIN dosage may be adjusted every 1 to 2 days.

If unacceptable opioid-related adverse reactions are observed, consider reducing the dosage. Adjust the dosage to obtain an appropriate balance between management of pain and opioid-related adverse reactions.

There are no well-controlled clinical studies evaluating the safety and efficacy with dosing more frequently than every 12 hours. As a guideline for pediatric patients 11 years and older, the total daily oxycodone dosage usually can be increased by 25% of the current total daily dosage. As a guideline for adults, the total daily oxycodone dosage usually can be increased by 25% to 50% of the current total daily dosage, each time an increase is clinically indicated.

2.6 Dosage Modifications with Concomitant Use of Central Nervous System Depressants

If the patient is currently taking a central nervous system (CNS) depressant and the decision is made to begin OXYCONTIN, start with one-third to one-half the recommended starting dosage of OXYCONTIN, consider using a lower dosage of the concomitant CNS depressant, and monitor patients for signs of respiratory depression, sedation, and hypotension [*see Warnings and Precautions (5.6), Drug Interactions (7)*].

2.7 Dosage Modifications in Geriatric Patients who are Debilitated and not Opioid-Tolerant

For geriatric patients who are debilitated and not opioid tolerant, start dosing patients at one-third to one-half the recommended starting dosage and titrate the dosage cautiously [*see Use in Specific Populations (8.5)*].

2.8 Dosage Modifications in Patients with Hepatic Impairment

For patients with hepatic impairment, start dosing patients at one-third to one-half the recommended starting dosage and titrate the dosage carefully. Monitor for signs of respiratory depression, sedation, and hypotension [*see Use in Specific Populations, (8.6), Clinical Pharmacology (12.3)*].

2.9 Safe Reduction or Discontinuation of OXYCONTIN

Do not abruptly discontinue OXYCONTIN in patients who may be physically dependent on opioids. Rapid discontinuation of opioid analgesics in patients who are physically dependent on opioids has resulted in serious withdrawal symptoms, uncontrolled pain, and suicide. Rapid discontinuation has also been associated with attempts to find other sources of opioid analgesics, which may be confused with drug-seeking for abuse. Patients may also attempt to treat their pain or withdrawal symptoms with illicit opioids, such as heroin, and other substances.

When a decision has been made to decrease the dose or discontinue therapy in an opioid-dependent patient taking OXYCONTIN, there are a variety of factors that should be considered,

including the dose of OXYCONTIN the patient has been taking, the duration of treatment, the type of pain being treated, and the physical and psychological attributes of the patient. It is important to ensure ongoing care of the patient and to agree on an appropriate tapering schedule and follow-up plan so that patient and provider goals and expectations are clear and realistic. When opioid analgesics are being discontinued due to a suspected substance use disorder, evaluate and treat the patient, or refer for evaluation and treatment of the substance use disorder. Treatment should include evidence-based approaches, such as medication assisted treatment of opioid use disorder. Complex patients with comorbid pain and substance use disorders may benefit from referral to a specialist.

There are no standard opioid tapering schedules that are suitable for all patients. Good clinical practice dictates a patient-specific plan to taper the dose of the opioid gradually. For patients on OXYCONTIN who are physically opioid-dependent, initiate the taper by a small enough increment (e.g., no greater than 10% to 25% of the total daily dose) to avoid withdrawal symptoms, and proceed with dose-lowering at an interval of every 2 to 4 weeks. Patients who have been taking opioids for briefer periods of time may tolerate a more rapid taper.

It may be necessary to provide the patient with lower dosage strengths to accomplish a successful taper. Reassess the patient frequently to manage pain and withdrawal symptoms, should they emerge. Common withdrawal symptoms include restlessness, lacrimation, rhinorrhea, yawning, perspiration, chills, myalgia, and mydriasis. Other signs and symptoms also may develop, including irritability, anxiety, backache, joint pain, weakness, abdominal cramps, insomnia, nausea, anorexia, vomiting, diarrhea, or increased blood pressure, respiratory rate, or heart rate. If withdrawal symptoms arise, it may be necessary to pause the taper for a period of time or raise the dose of the opioid analgesic to the previous dose, and then proceed with a slower taper. In addition, monitor patients for any changes in mood, emergence of suicidal thoughts, or use of other substances.

When managing patients taking opioid analgesics, particularly those who have been treated for a long duration and/or with high doses for chronic pain, ensure that a multimodal approach to pain management, including mental health support (if needed), is in place prior to initiating an opioid analgesic taper. A multimodal approach to pain management may optimize the treatment of chronic pain, as well as assist with the successful tapering of the opioid analgesic [*see Warnings and Precautions (5.14), Drug Abuse and Dependence (9.3)*].

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Extended-release tablets: 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg, and 80 mg.

- 10 mg film-coated extended-release tablets (round, white-colored, bi-convex tablets debossed with OP on one side and 10 on the other)
- 15 mg film-coated extended-release tablets (round, gray-colored, bi-convex tablets debossed with OP on one side and 15 on the other)
- 20 mg film-coated extended-release tablets (round, pink-colored, bi-convex tablets debossed with OP on one side and 20 on the other)

- 30 mg film-coated extended-release tablets (round, brown-colored, bi-convex tablets debossed with OP on one side and 30 on the other)
- 40 mg film-coated extended-release tablets (round, yellow-colored, bi-convex tablets debossed with OP on one side and 40 on the other)
- 60 mg film-coated extended-release tablets (round, red-colored, bi-convex tablets debossed with OP on one side and 60 on the other)
- 80 mg film-coated extended-release tablets (round, green-colored, bi-convex tablets debossed with OP on one side and 80 on the other)

4 CONTRAINDICATIONS

OXYCONTIN is contraindicated in patients with:

- Significant respiratory depression [*see Warnings and Precautions (5.3)*]
- Acute or severe bronchial asthma in an unmonitored setting or in the absence of resuscitative equipment [*see Warnings and Precautions (5.7)*]
- Known or suspected gastrointestinal obstruction, including paralytic ileus [*see Warnings and Precautions (5.12)*]
- Hypersensitivity (e.g., anaphylaxis) to oxycodone [*see Adverse Reactions (6.2)*]

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Addiction, Abuse, and Misuse

OXYCONTIN contains oxycodone, a Schedule II controlled substance. As an opioid, OXYCONTIN exposes users to the risks of addiction, abuse, and misuse. Because extended-release products such as OXYCONTIN deliver the opioid over an extended period of time, there is a greater risk for overdose and death due to the larger amount of oxycodone present [*see Drug Abuse and Dependence (9)*].

Although the risk of addiction in any individual is unknown, it can occur in patients appropriately prescribed OXYCONTIN. Addiction can occur at recommended doses and if the drug is misused or abused.

Assess each patient's risk for opioid addiction, abuse, or misuse prior to prescribing OXYCONTIN, and monitor all patients receiving OXYCONTIN for the development of these behaviors and conditions. Risks are increased in patients with a personal or family history of substance abuse (including drug or alcohol abuse or addiction) or mental illness (e.g., major depression). The potential for these risks should not, however, prevent the proper management of pain in any given patient. Patients at increased risk may be prescribed opioids such as OXYCONTIN, but use in such patients necessitates intensive counseling about the risks and proper use of OXYCONTIN along with intensive monitoring for signs of addiction, abuse, and misuse.

Abuse or misuse of OXYCONTIN by crushing, chewing, snorting, or injecting the dissolved product will result in the uncontrolled delivery of oxycodone and can result in overdose and death [see *Overdosage (10)*].

Opioids are sought by drug abusers and people with addiction disorders and are subject to criminal diversion. Consider these risks when prescribing or dispensing OXYCONTIN. Strategies to reduce these risks include prescribing the drug in the smallest appropriate quantity and advising the patient on the proper disposal of unused drug [see *Patient Counseling Information (17)*]. Contact local state professional licensing board or state-controlled substances authority for information on how to prevent and detect abuse or diversion of this product.

5.2 Opioid Analgesic Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS)

To ensure that the benefits of opioid analgesics outweigh the risks of addiction, abuse, and misuse, the Food and Drug Administration (FDA) has required a Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) for these products. Under the requirements of the REMS, drug companies with approved opioid analgesic products must make REMS-compliant education programs available to healthcare providers. Healthcare providers are strongly encouraged to do all of the following:

- Complete a REMS-compliant education program offered by an accredited provider of continuing education (CE) or another education program that includes all the elements of the FDA Education Blueprint for Health Care Providers Involved in the Management or Support of Patients with Pain.
- Discuss the safe use, serious risks, and proper storage and disposal of opioid analgesics with patients and/or their caregivers every time these medicines are prescribed. The Patient Counseling Guide (PCG) can be obtained at this link: www.fda.gov/OpioidAnalgesicREMSPCG .
- Emphasize to patients and their caregivers the importance of reading the Medication Guide that they will receive from their pharmacist every time an opioid analgesic is dispensed to them.
- Consider using other tools to improve patient, household, and community safety, such as patient-prescriber agreements that reinforce patient-prescriber responsibilities.

To obtain further information on the opioid analgesic REMS and for a list of accredited REMS CME/CE, call 1-800-503-0784, or log on to www.opioidanalgesicrems.com. The FDA Blueprint can be found at www.fda.gov/OpioidAnalgesicREMSBlueprint .

5.3 Life-Threatening Respiratory Depression

Serious, life-threatening, or fatal respiratory depression has been reported with the use of opioids, even when used as recommended. Respiratory depression, if not immediately recognized and treated, may lead to respiratory arrest and death. Management of respiratory depression may include close observation, supportive measures, and use of opioid antagonists, depending on the patient's clinical status [see *Overdosage (10)*]. Carbon dioxide (CO₂) retention from opioid-induced respiratory depression can exacerbate the sedating effects of opioids.

While serious, life-threatening, or fatal respiratory depression can occur at any time during the use of OXYCONTIN, the risk is greatest during the initiation of therapy or following a dosage increase. Monitor patients closely for respiratory depression, especially within the first 24-72 hours of initiating therapy with and following dosage increases of OXYCONTIN.

To reduce the risk of respiratory depression, proper dosing and titration of OXYCONTIN are essential [see *Dosage and Administration (2)*]. Overestimating the OXYCONTIN dosage when converting patients from another opioid product can result in a fatal overdose with the first dose.

Accidental ingestion of even one dose of OXYCONTIN, especially by children, can result in respiratory depression and death due to an overdose of oxycodone.

Opioids can cause sleep-related breathing disorders including central sleep apnea (CSA) and sleep-related hypoxemia. Opioid use increases the risk of CSA in a dose-dependent fashion. In patients who present with CSA, consider decreasing the opioid dosage using best practices for opioid taper [see *Dosage and Administration (2.5)*].

5.4 Neonatal Opioid Withdrawal Syndrome

Prolonged use of OXYCONTIN during pregnancy can result in withdrawal in the neonate. Neonatal opioid withdrawal syndrome, unlike opioid withdrawal syndrome in adults, may be life-threatening if not recognized and treated, and requires management according to protocols developed by neonatology experts. Observe newborns for signs of neonatal opioid withdrawal syndrome and manage accordingly. Advise pregnant women using opioids for a prolonged period of the risk of neonatal opioid withdrawal syndrome and ensure that appropriate treatment will be available [see *Use in Specific Populations (8.1)*, *Patient Counseling Information (17)*].

5.5 Risks of Concomitant Use or Discontinuation of Cytochrome P450 3A4 Inhibitors and Inducers

Concomitant use of OXYCONTIN with a CYP3A4 inhibitor, such as macrolide antibiotics (e.g., erythromycin), azole-antifungal agents (e.g., ketoconazole), and protease inhibitors (e.g., ritonavir), may increase plasma concentrations of oxycodone and prolong opioid adverse reactions, which may cause potentially fatal respiratory depression [see *Warnings and Precautions (5.3)*], particularly when an inhibitor is added after a stable dose of OXYCONTIN is achieved. Similarly, discontinuation of a CYP3A4 inducer, such as rifampin, carbamazepine, and phenytoin, in OXYCONTIN-treated patients may increase oxycodone plasma concentrations and prolong opioid adverse reactions. When using OXYCONTIN with CYP3A4 inhibitors or discontinuing CYP3A4 inducers in OXYCONTIN-treated patients, monitor patients closely at frequent intervals and consider dosage reduction of OXYCONTIN until stable drug effects are achieved [see *Drug Interactions (7)*].

Concomitant use of OXYCONTIN with CYP3A4 inducers or discontinuation of a CYP3A4 inhibitor could decrease oxycodone plasma concentrations, decrease opioid efficacy or, possibly, lead to a withdrawal syndrome in a patient who had developed physical dependence to oxycodone. When using OXYCONTIN with CYP3A4 inducers or discontinuing CYP3A4 inhibitors, monitor patients closely at frequent intervals and consider increasing the opioid

dosage if needed to maintain adequate analgesia or if symptoms of opioid withdrawal occur [see *Drug Interactions (7)*].

5.6 Risks from Concomitant Use with Benzodiazepines or Other CNS Depressants

Profound sedation, respiratory depression, coma, and death may result if OXYCONTIN is used concomitantly with alcohol or other central nervous system (CNS) depressants (e.g., non-benzodiazepines sedatives/hypnotics, anxiolytics, tranquilizers, muscle relaxants, general anesthetics, antipsychotics, and other opioids). Because of these risks, reserve concomitant prescribing of these drugs for use in patients for whom alternative treatment options are inadequate.

Observational studies have demonstrated that concomitant use of opioid analgesics and benzodiazepines increases the risk of drug-related mortality compared to use of opioid analgesics alone. Because of similar pharmacological properties, it is reasonable to expect similar risk with the concomitant use of other CNS depressant drugs with opioid analgesics [see *Drug Interactions (7)*].

If the decision is made to prescribe a benzodiazepine or other CNS depressant concomitantly with an opioid analgesic, prescribe the lowest effective dosages and minimum durations of concomitant use. In patients already receiving an opioid analgesic, prescribe a lower initial dose of the benzodiazepine or other CNS depressant than indicated in the absence of an opioid, and titrate based on clinical response. If an opioid analgesic is initiated in a patient already taking a benzodiazepine or other CNS depressant, prescribe a lower initial dose of the opioid analgesic, and titrate based on clinical response. Follow patients closely for signs and symptoms of respiratory depression and sedation.

Advise both patients and caregivers about the risks of respiratory depression and sedation when OXYCONTIN is used with benzodiazepines or other CNS depressants (including alcohol and illicit drugs). Advise patients not to drive or operate heavy machinery until the effects of concomitant use of the benzodiazepine or other CNS depressant have been determined. Screen patients for risk of substance use disorders, including opioid abuse and misuse, and warn them of the risk for overdose and death associated with the use of additional CNS depressants including alcohol and illicit drugs [see *Drug Interactions (7)*, *Patient Counseling Information (17)*].

5.7 Life-Threatening Respiratory Depression in Patients with Chronic Pulmonary Disease or in Elderly, Cachectic, or Debilitated Patients

The use of OXYCONTIN in patients with acute or severe bronchial asthma in an unmonitored setting or in the absence of resuscitative equipment is contraindicated.

Patients with Chronic Pulmonary Disease: OXYCONTIN-treated patients with significant chronic obstructive pulmonary disease or cor pulmonale, and those with a substantially decreased respiratory reserve, hypoxia, hypercapnia, or pre-existing respiratory depression are at increased risk of decreased respiratory drive including apnea, even at recommended dosages of OXYCONTIN [see *Warnings and Precautions (5.3)*].

Elderly, Cachectic, or Debilitated Patients: Life-threatening respiratory depression is more likely to occur in elderly, cachectic, or debilitated patients because they may have altered pharmacokinetics or altered clearance compared to younger, healthier patients [*see Warnings and Precautions (5.3)*].

Monitor such patients closely, particularly when initiating and titrating OXYCONTIN and when OXYCONTIN is given concomitantly with other drugs that depress respiration [*see Warnings and Precautions (5.3, 5.6)*]. Alternatively, consider the use of non-opioid analgesics in these patients.

5.8 Adrenal Insufficiency

Cases of adrenal insufficiency have been reported with opioid use, more often following greater than one month of use. Presentation of adrenal insufficiency may include non-specific symptoms and signs including nausea, vomiting, anorexia, fatigue, weakness, dizziness, and low blood pressure. If adrenal insufficiency is suspected, confirm the diagnosis with diagnostic testing as soon as possible. If adrenal insufficiency is diagnosed, treat with physiologic replacement doses of corticosteroids. Wean the patient off of the opioid to allow adrenal function to recover and continue corticosteroid treatment until adrenal function recovers. Other opioids may be tried as some cases reported use of a different opioid without recurrence of adrenal insufficiency. The information available does not identify any particular opioids as being more likely to be associated with adrenal insufficiency.

5.9 Severe Hypotension

OXYCONTIN may cause severe hypotension, including orthostatic hypotension and syncope in ambulatory patients. There is an increased risk in patients whose ability to maintain blood pressure has already been compromised by a reduced blood volume or concurrent administration of certain CNS depressant drugs (e.g., phenothiazines or general anesthetics) [*see Drug Interactions (7)*]. Monitor these patients for signs of hypotension after initiating or titrating the dosage of OXYCONTIN. In patients with circulatory shock, OXYCONTIN may cause vasodilation that can further reduce cardiac output and blood pressure. Avoid the use of OXYCONTIN in patients with circulatory shock.

5.10 Risks of Use in Patients with Increased Intracranial Pressure, Brain Tumors, Head Injury, or Impaired Consciousness

In patients who may be susceptible to the intracranial effects of CO₂ retention (e.g., those with evidence of increased intracranial pressure or brain tumors), OXYCONTIN may reduce respiratory drive, and the resultant CO₂ retention can further increase intracranial pressure. Monitor such patients for signs of sedation and respiratory depression, particularly when initiating therapy with OXYCONTIN.

Opioids may also obscure the clinical course in a patient with a head injury. Avoid the use of OXYCONTIN in patients with impaired consciousness or coma.

5.11 Difficulty in Swallowing and Risk for Obstruction in Patients at Risk for a Small Gastrointestinal Lumen

There have been post-marketing reports of difficulty in swallowing OXYCONTIN tablets. These reports included choking, gagging, regurgitation and tablets stuck in the throat. Instruct patients not to pre-soak, lick, or otherwise wet OXYCONTIN tablets prior to placing in the mouth, and to take one tablet at a time with enough water to ensure complete swallowing immediately after placing in the mouth.

There have been rare post-marketing reports of cases of intestinal obstruction, and exacerbation of diverticulitis, some of which have required medical intervention to remove the tablet. Patients with underlying GI disorders such as esophageal cancer or colon cancer with a small gastrointestinal lumen are at greater risk of developing these complications. Consider use of an alternative analgesic in patients who have difficulty swallowing and patients at risk for underlying GI disorders resulting in a small gastrointestinal lumen.

5.12 Risks of Use in Patients with Gastrointestinal Conditions

OXYCONTIN is contraindicated in patients with known or suspected gastrointestinal obstruction, including paralytic ileus.

The oxycodone in OXYCONTIN may cause spasm of the sphincter of Oddi. Opioids may cause increases in the serum amylase. Monitor patients with biliary tract disease, including acute pancreatitis, for worsening symptoms.

5.13 Increased Risk of Seizures in Patients with Seizure Disorders

The oxycodone in OXYCONTIN may increase the frequency of seizures in patients with seizure disorders, and may increase the risk of seizures occurring in other clinical settings associated with seizures. Monitor patients with a history of seizure disorders for worsened seizure control during OXYCONTIN therapy.

5.14 Withdrawal

Do not abruptly discontinue OXYCONTIN in a patient physically dependent on opioids. When discontinuing OXYCONTIN in a physically dependent patient, gradually taper the dosage. Rapid tapering of oxycodone in a patient physically dependent on opioids may lead to a withdrawal syndrome and return of pain [*see Dosage and Administration (2.9), Drug Abuse and Dependence (9.3)*].

Additionally, avoid the use of mixed agonist/antagonist (e.g., pentazocine, nalbuphine, and butorphanol) or partial agonist (e.g., buprenorphine) analgesics in patients who are receiving a full opioid agonist analgesic, including OXYCONTIN. In these patients, mixed agonist/antagonist and partial agonist analgesics may reduce the analgesic effect and/or may precipitate withdrawal symptoms.

5.15 Risks of Driving and Operating Machinery

OXYCONTIN may impair the mental or physical abilities needed to perform potentially hazardous activities such as driving a car or operating machinery. Warn patients not to drive or operate dangerous machinery unless they are tolerant to the effects of OXYCONTIN and know how they will react to the medication [*see Patient Counseling Information (17)*].

5.16 Laboratory Monitoring

Not every urine drug test for “opioids” or “opiates” detects oxycodone reliably, especially those designed for in-office use. Further, many laboratories will report urine drug concentrations below a specified “cut-off” value as “negative”. Therefore, if urine testing for oxycodone is considered in the clinical management of an individual patient, ensure that the sensitivity and specificity of the assay is appropriate, and consider the limitations of the testing used when interpreting results.

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- Addiction, Abuse, and Misuse [*see Warnings and Precautions (5.1)*]
- Life-Threatening Respiratory Depression [*see Warnings and Precautions (5.3)*]
- Neonatal Opioid Withdrawal Syndrome [*see Warnings and Precautions (5.4)*]
- Interactions With Benzodiazepines and Other CNS Depressants [*see Warnings and Precautions (5.6)*]
- Adrenal Insufficiency [*see Warnings and Precautions (5.8)*]
- Severe Hypotension [*see Warnings and Precautions (5.9)*]
- Gastrointestinal Adverse Reactions [*see Warnings and Precautions (5.11, 5.12)*]
- Seizures [*see Warnings and Precautions (5.13)*]
- Withdrawal [*see Warnings and Precautions (5.14)*]

6.1 Clinical Trial Experience

Adult Clinical Trial Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The safety of OXYCONTIN was evaluated in double-blind clinical trials involving 713 patients with moderate to severe pain of various etiologies. In open-label studies of cancer pain, 187 patients received OXYCONTIN in total daily doses ranging from 20 mg to 640 mg per day. The average total daily dose was approximately 105 mg per day.

OXYCONTIN may increase the risk of serious adverse reactions such as those observed with other opioid analgesics, including respiratory depression, apnea, respiratory arrest, circulatory depression, hypotension, or shock [*see Overdosage (10)*].

The most common adverse reactions (>5%) reported by patients in clinical trials comparing OXYCONTIN with placebo are shown in Table 2 below:

TABLE 2: Common Adverse Reactions (>5%)

Adverse Reaction	OXYCONTIN (n=227) (%)	Placebo (n=45) (%)
Constipation	(23)	(7)
Nausea	(23)	(11)
Somnolence	(23)	(4)
Dizziness	(13)	(9)
Pruritus	(13)	(2)
Vomiting	(12)	(7)
Headache	(7)	(7)
Dry Mouth	(6)	(2)
Asthenia	(6)	-
Sweating	(5)	(2)

In clinical trials, the following adverse reactions were reported in patients treated with OXYCONTIN with an incidence between 1% and 5%:

Gastrointestinal disorders: abdominal pain, diarrhea, dyspepsia, gastritis

General disorders and administration site conditions: chills, fever

Metabolism and nutrition disorders: anorexia

Musculoskeletal and connective tissue disorders: twitching

Psychiatric disorders: abnormal dreams, anxiety, confusion, dysphoria, euphoria, insomnia, nervousness, thought abnormalities

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: dyspnea, hiccups

Skin and subcutaneous tissue disorders: rash

Vascular disorders: postural hypotension

The following adverse reactions occurred in less than 1% of patients involved in clinical trials:

Blood and lymphatic system disorders: lymphadenopathy

Ear and labyrinth disorders: tinnitus

Eye disorders: abnormal vision

Gastrointestinal disorders: dysphagia, eructation, flatulence, gastrointestinal disorder, increased appetite, stomatitis

General disorders and administration site conditions: withdrawal syndrome (with and without seizures), edema, peripheral edema, thirst, malaise, chest pain, facial edema

Injury, poisoning and procedural complications: accidental injury

Investigations: ST depression

Metabolism and nutrition disorders: dehydration

Nervous system disorders: syncope, migraine, abnormal gait, amnesia, hyperkinesia, hypoesthesia, hypotonia, paresthesia, speech disorder, stupor, tremor, vertigo, taste perversion

Psychiatric disorders: depression, agitation, depersonalization, emotional lability, hallucination

Renal and urinary disorders: dysuria, hematuria, polyuria, urinary retention

Reproductive system and breast disorders: impotence

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: cough increased, voice alteration

Skin and subcutaneous tissue disorders: dry skin, exfoliative dermatitis

Clinical Trial Experience in Pediatric Patients 11 Years and Older

The safety of OXYCONTIN has been evaluated in one clinical trial with 140 patients 11 to 16 years of age. The median duration of treatment was approximately three weeks. The most frequently reported adverse events were vomiting, nausea, headache, pyrexia, and constipation.

Table 3 includes a summary of the incidence of treatment emergent adverse events reported in $\geq 5\%$ of patients.

Table 3: Incidence of Adverse Reactions Reported in $\geq 5.0\%$ Patients 11 to 16 Years

System Organ Class Preferred Term	11 to 16 Years (N=140) n (%)
Any Adverse Event $\geq 5\%$	71 (51)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	56 (40)
Vomiting	30 (21)
Nausea	21 (15)

Constipation	13 (9)
Diarrhea	8 (6)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	32 (23)
Pyrexia	15 (11)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	9 (6)
Decreased appetite	7 (5)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	37 (26)
Headache	20 (14)
Dizziness	12 (9)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	23 (16)
Pruritus	8 (6)

The following adverse reactions occurred in a clinical trial of OXYCONTIN in patients 11 to 16 years of age with an incidence between $\geq 1.0\%$ and $< 5.0\%$. Events are listed within each System/Organ Class.

Blood and lymphatic system disorders: febrile neutropenia, neutropenia

Cardiac disorders: tachycardia

Gastrointestinal disorders: abdominal pain, gastroesophageal reflux disease

General disorders and administration site conditions: fatigue, pain, chills, asthenia

Injury, poisoning, and procedural complications: procedural pain, seroma

Investigations: oxygen saturation decreased, alanine aminotransferase increased, hemoglobin decreased, platelet count decreased, neutrophil count decreased, red blood cell count decreased, weight decreased

Metabolic and nutrition disorders: hypochloremia, hyponatremia

Musculoskeletal and connective tissue disorders: pain in extremity, musculoskeletal pain

Nervous system disorders: somnolence, hypoesthesia, lethargy, paresthesia

Psychiatric disorders: insomnia, anxiety, depression, agitation

Renal and urinary disorders: dysuria, urinary retention

Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders: oropharyngeal pain

Skin and subcutaneous tissue disorders: hyperhidrosis, rash

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of extended-release oxycodone. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Abuse, addiction, aggression, amenorrhea, cholestasis, completed suicide, death, dental caries, increased hepatic enzymes, hyperalgesia, hypogonadism, hyponatremia, ileus, intentional overdose, mood altered, muscular hypertonia, overdose, palpitations (in the context of withdrawal), seizures, suicidal attempt, suicidal ideation, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, and urticaria.

In addition to the events listed above, the following have also been reported, potentially due to the swelling and hydrogelling property of the tablet: choking, gagging, regurgitation, tablets stuck in the throat and difficulty swallowing the tablet.

Serotonin syndrome: Cases of serotonin syndrome, a potentially life-threatening condition, have been reported during concomitant use of opioids with serotonergic drugs.

Adrenal insufficiency: Cases of adrenal insufficiency have been reported with opioid use, more often following greater than one month of use.

Anaphylaxis: Anaphylaxis has been reported with ingredients contained in OXYCONTIN.

Androgen deficiency: Cases of androgen deficiency have occurred with chronic use of opioids [see *Clinical Pharmacology (12.2)*].

7 DRUG INTERACTIONS

Table 4 includes clinically significant drug interactions with OXYCONTIN.

Table 4: Clinically Significant Drug Interactions with OXYCONTIN

Inhibitors of CYP3A4 and CYP2D6	
<i>Clinical Impact:</i>	The concomitant use of OXYCONTIN and CYP3A4 inhibitors can increase the plasma concentration of oxycodone, resulting in increased or prolonged opioid effects. These effects could be more pronounced with concomitant use of OXYCONTIN and CYP2D6 and CYP3A4 inhibitors, particularly when an inhibitor is added after a stable dose of OXYCONTIN is achieved [see <i>Warnings and Precautions (5.5)</i>]. After stopping a CYP3A4 inhibitor, as the effects of the inhibitor decline, the oxycodone plasma concentration will decrease [see <i>Clinical Pharmacology</i>

	(12.3)], resulting in decreased opioid efficacy or a withdrawal syndrome in patients who had developed physical dependence to oxycodone.
<i>Intervention:</i>	If concomitant use is necessary, consider dosage reduction of OXYCONTIN until stable drug effects are achieved. Monitor patients for respiratory depression and sedation at frequent intervals. If a CYP3A4 inhibitor is discontinued, consider increasing the OXYCONTIN dosage until stable drug effects are achieved. Monitor for signs of opioid withdrawal.
<i>Examples</i>	Macrolide antibiotics (e.g., erythromycin), azole-antifungal agents (e.g. ketoconazole), protease inhibitors (e.g., ritonavir)
CYP3A4 Inducers	
<i>Clinical Impact:</i>	The concomitant use of OXYCONTIN and CYP3A4 inducers can decrease the plasma concentration of oxycodone [see <i>Clinical Pharmacology (12.3)</i>], resulting in decreased efficacy or onset of a withdrawal syndrome in patients who have developed physical dependence to oxycodone [see <i>Warnings and Precautions (5.5)</i>]. After stopping a CYP3A4 inducer, as the effects of the inducer decline, the oxycodone plasma concentration will increase [see <i>Clinical Pharmacology (12.3)</i>], which could increase or prolong both the therapeutic effects and adverse reactions, and may cause serious respiratory depression.
<i>Intervention:</i>	If concomitant use is necessary, consider increasing the OXYCONTIN dosage until stable drug effects are achieved. Monitor for signs of opioid withdrawal. If a CYP3A4 inducer is discontinued, consider OXYCONTIN dosage reduction and monitor for signs of respiratory depression.
<i>Examples:</i>	Rifampin, carbamazepine, phenytoin
Benzodiazepines and Other Central Nervous System (CNS) Depressants	
<i>Clinical Impact:</i>	Due to additive pharmacologic effect, the concomitant use of benzodiazepines or other CNS depressants, including alcohol, can increase the risk of hypotension, respiratory depression, profound sedation, coma, and death.
<i>Intervention:</i>	Reserve concomitant prescribing of these drugs for use in patients for whom alternative treatment options are inadequate. Limit dosages and durations to the minimum required. Follow patients closely for signs of respiratory depression and sedation [see <i>Dosage and Administration (2.6)</i> , <i>Warnings and Precautions (5.6)</i>].
<i>Examples:</i>	Benzodiazepines and other sedatives/hypnotics, anxiolytics, tranquilizers, muscle relaxants, general anesthetics, antipsychotics, other opioids, alcohol.
Serotonergic Drugs	
<i>Clinical Impact:</i>	The concomitant use of opioids with other drugs that affect the serotonergic neurotransmitter system has resulted in serotonin syndrome.
<i>Intervention:</i>	If concomitant use is warranted, carefully observe the patient, particularly during treatment initiation and dose adjustment. Discontinue OXYCONTIN if serotonin syndrome is suspected.
<i>Examples:</i>	Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), tricyclic antidepressants (TCAs), triptans, 5-HT3 receptor antagonists, drugs that affect the serotonin neurotransmitter system (e.g., mirtazapine, trazodone, tramadol), certain muscle relaxants (i.e.,

	cyclobenzaprine, metaxalone), monoamine oxidase (MAO) inhibitors (those intended to treat psychiatric disorders and also others, such as linezolid and intravenous methylene blue).
Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOIs)	
<i>Clinical Impact:</i>	MAOI interactions with opioids may manifest as serotonin syndrome or opioid toxicity (e.g., respiratory depression, coma) [see <i>Warnings and Precautions (5.3)</i>].
<i>Intervention:</i>	The use of OXYCONTIN is not recommended for patients taking MAOIs or within 14 days of stopping such treatment.
<i>Examples:</i>	phenelzine, tranylcypromine, linezolid
Mixed Agonist/Antagonist and Partial Agonist Opioid Analgesics	
<i>Clinical Impact:</i>	May reduce the analgesic effect of OXYCONTIN and/or precipitate withdrawal symptoms.
<i>Intervention:</i>	Avoid concomitant use.
<i>Examples:</i>	butorphanol, nalbuphine, pentazocine, buprenorphine
Muscle Relaxants	
<i>Clinical Impact:</i>	Oxycodone may enhance the neuromuscular blocking action of skeletal muscle relaxants and produce an increased degree of respiratory depression.
<i>Intervention:</i>	Monitor patients for signs of respiratory depression that may be greater than otherwise expected and decrease the dosage of OXYCONTIN and/or the muscle relaxant as necessary.
<i>Examples:</i>	cyclobenzaprine, metaxalone
Diuretics	
<i>Clinical Impact:</i>	Opioids can reduce the efficacy of diuretics by inducing the release of antidiuretic hormone.
<i>Intervention:</i>	Monitor patients for signs of diminished diuresis and/or effects on blood pressure and increase the dosage of the diuretic as needed.
Anticholinergic Drugs	
<i>Clinical Impact:</i>	The concomitant use of anticholinergic drugs may increase risk of urinary retention and/or severe constipation, which may lead to paralytic ileus.
<i>Intervention:</i>	Monitor patients for signs of urinary retention or reduced gastric motility when OXYCONTIN is used concomitantly with anticholinergic drugs.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Prolonged use of opioid analgesics during pregnancy may cause neonatal opioid withdrawal syndrome [see *Warnings and Precautions (5.4)*]. There are no available data with OXYCONTIN in pregnant women to inform a drug-associated risk for major birth defects and miscarriage. In animal reproduction studies, there was no embryo-fetal toxicity when oxycodone hydrochloride was orally administered to rats and rabbits, during the period of

organogenesis, at doses 1.3 to 40 times the adult human dose of 60 mg/day, respectively. In a pre- and postnatal toxicity study, when oxycodone was orally administered to rats, there was transiently decreased pup body weight during lactation and the early post-weaning period at the dose equivalent to an adult dose of 60 mg/day. In several published studies, treatment of pregnant rats with oxycodone hydrochloride at clinically relevant doses and below resulted in neurobehavioral effects in offspring [*see Data*]. Based on animal data, advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Clinical Considerations

Fetal/Neonatal Adverse Reactions

Prolonged use of opioid analgesics during pregnancy for medical or nonmedical purposes can result in physical dependence in the neonate and neonatal opioid withdrawal syndrome shortly after birth.

Neonatal opioid withdrawal syndrome presents as irritability, hyperactivity and abnormal sleep pattern, high pitched cry, tremor, vomiting, diarrhea, and failure to gain weight. The onset, duration, and severity of neonatal opioid withdrawal syndrome vary based on the specific opioid used, duration of use, timing and amount of last maternal use, and rate of elimination of the drug by the newborn. Observe newborns for symptoms of neonatal opioid withdrawal syndrome and manage accordingly [*see Warnings and Precautions (5.4)*].

Labor or Delivery

Opioids cross the placenta and may produce respiratory depression and psycho-physiologic effects in neonates. An opioid antagonist, such as naloxone, must be available for reversal of opioid-induced respiratory depression in the neonate. OXYCONTIN is not recommended for use in women immediately prior to labor, when use of shorter-acting analgesics or other analgesic techniques are more appropriate. Opioid analgesics, including OXYCONTIN, can prolong labor through actions which temporarily reduce the strength, duration, and frequency of uterine contractions. However this effect is not consistent and may be offset by an increased rate of cervical dilatation, which tends to shorten labor. Monitor neonates exposed to opioid analgesics during labor for signs of excess sedation and respiratory depression.

Data

Animal Data

Pregnant rats were treated with 0.5, 2, 4, and 8 mg/kg oxycodone hydrochloride (0.08, 0.3, 0.7, and 1.3 times the human daily dose of 60 mg/day, respectively based on a mg/m² basis) during the period of organogenesis. Oxycodone did not cause adverse effects to the fetus at exposures up to 1.3 times the human dose of 60 mg/day. The high dose produced maternal toxicity characterized by excessive gnawing on forelimbs and decreased body weight gain.

Pregnant rabbits were treated with 1, 5, 25, and 125 mg/kg oxycodone hydrochloride (0.3, 2, 8, and 40 times the human daily dose of 60 mg/day, respectively, based on a mg/m² basis) during the period of organogenesis. Oxycodone did not cause adverse effects to the fetus at exposures up to 40 times the human dose of 60 mg/day. The 25 mg/kg and 125 mg/kg doses high doses produced maternal toxicity characterized by decreased food consumption and body weight gain.

Pregnant rats were treated with 0.5, 2, and 6 mg/kg oxycodone hydrochloride (0.08, 0.32, and 1 times the human daily dose of 60 mg/kg, respective, based on a mg/m² basis, during the period of organogenesis through lactation. Decreased body weight was found during lactation and the early post-weaning phase in pups nursed by mothers given the highest dose used (6 mg/kg/day, equivalent to an adult human dose of 60 mg/day, on a mg/m² basis). However, body weight of these pups recovered.

In published studies, offspring of pregnant rats administered oxycodone hydrochloride during gestation have been reported to exhibit neurobehavioral effects including altered stress responses and increased anxiety-like behavior (2 mg/kg/day IV from Gestation Day 8 to 21 and Postnatal Day 1, 3, and 5; 0.3 times an adult human oral dose of 60 mg/day on a mg/m² basis), and altered learning and memory (15 mg/kg/day orally from breeding through parturition; 2.4 times an adult human oral dose of 60 mg/day on a mg/m² basis).

8.2 Lactation

Oxycodone is present in breast milk. Published lactation studies report variable concentrations of oxycodone in breast milk with administration of immediate-release oxycodone to nursing mothers in the early postpartum period. The lactation studies did not assess breastfed infants for potential adverse reactions. Lactation studies have not been conducted with extended-release oxycodone, including OXYCONTIN, and no information is available on the effects of the drug on the breastfed infant or the effects of the drug on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions, including excess sedation and respiratory depression in a breastfed infant, advise patients that breastfeeding is not recommended during treatment with OXYCONTIN.

Clinical Considerations

Infants exposed to OXYCONTIN through breast milk should be monitored for excess sedation and respiratory depression. Withdrawal symptoms can occur in breast-fed infants when maternal administration of an opioid analgesic is stopped, or when breast-feeding is stopped.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Infertility

Chronic use of opioids may cause reduced fertility in females and males of reproductive potential. It is not known whether these effects on fertility are reversible [*see Adverse Reactions (6.2), Clinical Pharmacology (12.2)*].

8.4 Pediatric Use

The safety and efficacy of OXYCONTIN have been established in pediatric patients ages 11 to 16 years. Use of OXYCONTIN is supported by evidence from adequate and well-controlled trials with OXYCONTIN in adults as well as an open-label study in pediatric patients ages 6 to 16 years. However, there were insufficient numbers of patients less than 11 years of age enrolled in this study to establish the safety of the product in this age group.

The safety of OXYCONTIN in pediatric patients was evaluated in 155 patients previously receiving and tolerating opioids for at least 5 consecutive days with a minimum of 20 mg per day of oxycodone or its equivalent on the two days immediately preceding dosing with OXYCONTIN. Patients were started on a total daily dose ranging between 20 mg and 100 mg depending on prior opioid dose.

The most frequent adverse events observed in pediatric patients were vomiting, nausea, headache, pyrexia, and constipation [*see Dosage and Administration (2.4), Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3) and Clinical Trials (14)*].

8.5 Geriatric Use

In controlled pharmacokinetic studies in elderly subjects (greater than 65 years) the clearance of oxycodone was slightly reduced. Compared to young adults, the plasma concentrations of oxycodone were increased approximately 15% [*see Clinical Pharmacology (12.3)*]. Of the total number of subjects (445) in clinical studies of oxycodone hydrochloride controlled-release tablets, 148 (33.3%) were age 65 and older (including those age 75 and older) while 40 (9.0%) were age 75 and older. In clinical trials with appropriate initiation of therapy and dose titration, no untoward or unexpected adverse reactions were seen in the elderly patients who received oxycodone hydrochloride controlled-release tablets. Thus, the usual doses and dosing intervals may be appropriate for elderly patients. However, a dosage reduction in debilitated, non-opioid-tolerant patients is recommended [*see Dosage and Administration (2.7)*].

Respiratory depression is the chief risk for elderly patients treated with opioids, and has occurred after large initial doses were administered to patients who are not opioid-tolerant or when opioids were co-administered with other agents that depress respiration. Titrate the dosage of OXYCONTIN slowly in these patients and monitor closely for signs of central nervous system and respiratory depression. [*see Warnings and Precautions (5.7)*].

Oxycodone is known to be substantially excreted by the kidney, and the risk of adverse reactions to this drug may be greater in patients with impaired renal function. Because elderly patients are more likely to have decreased renal function, care should be taken in dose selection, and it may be useful to monitor renal function.

8.6 Hepatic Impairment

A study of OXYCONTIN in patients with hepatic impairment demonstrated greater plasma concentrations than those seen at equivalent doses in persons with normal hepatic function [*see Clinical Pharmacology (12.3)*]. Therefore, a dosage reduction is recommended for these patients [*see Dosage and Administration (2.8)*]. Monitor closely for signs of respiratory depression, sedation, and hypotension.

8.7 Renal Impairment

In patients with renal impairment, as evidenced by decreased creatinine clearance (<60 mL/min), the concentrations of oxycodone in the plasma are approximately 50% higher than in subjects with normal renal function [*see Clinical Pharmacology (12.3)*]. Follow a conservative approach to dose initiation and adjust according to the clinical situation.

8.8 Sex Differences

In pharmacokinetic studies with OXYCONTIN, opioid-naïve females demonstrate up to 25% higher average plasma concentrations and greater frequency of typical opioid adverse events than males, even after adjustment for body weight. The clinical relevance of a difference of this magnitude is low for a drug intended for chronic usage at individualized dosages, and there was no male/female difference detected for efficacy or adverse events in clinical trials.

9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

9.1 Controlled Substance

OXYCONTIN contains oxycodone, a Schedule II controlled substance.

9.2 Abuse

OXYCONTIN contains oxycodone, a substance with a high potential for abuse similar to other opioids including fentanyl, hydrocodone, hydromorphone, methadone, morphine, oxymorphone, and tapentadol. OXYCONTIN can be abused and is subject to misuse, addiction, and criminal diversion [*see Warnings and Precautions (5.1)*].

The high drug content in extended-release formulations adds to the risk of adverse outcomes from abuse and misuse.

All patients treated with opioids require careful monitoring for signs of abuse and addiction, because use of opioid analgesic products carries the risk of addiction even under appropriate medical use.

Prescription drug abuse is the intentional non-therapeutic use of a prescription drug, even once, for its rewarding psychological or physiological effects. Drug addiction is a cluster of behavioral, cognitive, and physiological phenomena that develop after repeated substance use and includes: a strong desire to take the drug, difficulties in controlling its use, persisting in its use despite harmful consequences, a higher priority given to drug use than to other activities and obligations, increased tolerance, and sometimes a physical withdrawal.

"Drug-seeking" behavior is very common in persons with substance use disorders. Drug-seeking tactics include emergency calls or visits near the end of office hours, refusal to undergo appropriate examination, testing or referral, repeated "loss" of prescriptions, tampering with prescriptions, and reluctance to provide prior medical records or contact information for other treating healthcare provider(s). "Doctor shopping" (visiting multiple prescribers to obtain additional prescriptions) is common among drug abusers and people suffering from untreated addiction. Preoccupation with achieving adequate pain relief can be appropriate behavior in a patient with poor pain control.

Abuse and addiction are separate and distinct from physical dependence and tolerance. Healthcare providers should be aware that addiction may not be accompanied by concurrent tolerance and symptoms of physical dependence in all addicts. In addition, abuse of opioids can occur in the absence of true addiction.

OXYCONTIN, like other opioids, can be diverted for non-medical use into illicit channels of distribution. Careful record-keeping of prescribing information, including quantity, frequency, and renewal requests, as required by state and federal law, is strongly advised.

Proper assessment of the patient, proper prescribing practices, periodic reevaluation of therapy, and proper dispensing and storage are appropriate measures that help to limit abuse of opioid drugs.

Risks Specific to Abuse of OXYCONTIN

OXYCONTIN is for oral use only. Abuse of OXYCONTIN poses a risk of overdose and death. The risk is increased with concurrent use of OXYCONTIN with alcohol and other central nervous system depressants. Taking cut, broken, chewed, crushed, or dissolved OXYCONTIN enhances drug release and increases the risk of overdose and death.

With parenteral abuse, the inactive ingredients in OXYCONTIN can be expected to result in local tissue necrosis, infection, pulmonary granulomas, increased risk of endocarditis, valvular

heart injury, embolism, and death. Cases of thrombotic microangiopathy (a condition characterized clinically by thrombocytopenia and microangiopathic hemolytic anemia) associated with parenteral abuse have been reported.

Parenteral drug abuse is commonly associated with transmission of infectious diseases, such as hepatitis and HIV.

Abuse Deterrence Studies

OXYCONTIN is formulated with inactive ingredients intended to make the tablet more difficult to manipulate for misuse and abuse. For the purposes of describing the results of studies of the abuse-deterrent characteristics of OXYCONTIN resulting from a change in formulation, in this section, the original formulation of OXYCONTIN, which is no longer marketed, will be referred to as “original OxyContin” and the reformulated, currently marketed product will be referred to as “OXYCONTIN”.

In Vitro Testing

In vitro physical and chemical tablet manipulation studies were performed to evaluate the success of different extraction methods in defeating the extended-release formulation. Results support that, relative to original OxyContin, there is an increase in the ability of OXYCONTIN to resist crushing, breaking, and dissolution using a variety of tools and solvents. The results of these studies also support this finding for OXYCONTIN relative to an immediate-release oxycodone. When subjected to an aqueous environment, OXYCONTIN gradually forms a viscous hydrogel (i.e., a gelatinous mass) that resists passage through a needle.

Clinical Studies

In a randomized, double-blind, placebo-controlled 5-period crossover pharmacodynamic study, 30 recreational opioid users with a history of intranasal drug abuse received intranasally administered active and placebo drug treatments. The five treatment arms were finely crushed OXYCONTIN 30 mg tablets, coarsely crushed OXYCONTIN 30 mg tablets, finely crushed original OxyContin 30 mg tablets, powdered oxycodone HCl 30 mg, and placebo. Data for finely crushed OXYCONTIN, finely crushed original OxyContin, and powdered oxycodone HCl are described below.

Drug liking was measured on a bipolar drug liking scale of 0 to 100 where 50 represents a neutral response of neither liking nor disliking, 0 represents maximum disliking and 100 represents maximum liking. Response to whether the subject would take the study drug again was also measured on a bipolar scale of 0 to 100 where 50 represents a neutral response, 0 represents the strongest negative response (“definitely would not take drug again”) and 100 represents the strongest positive response (“definitely would take drug again”).

Twenty-seven of the subjects completed the study. Incomplete dosing due to granules falling from the subjects’ nostrils occurred in 34% (n = 10) of subjects with finely crushed OXYCONTIN, compared with 7% (n = 2) of subjects with finely crushed original OxyContin and no subjects with powdered oxycodone HCl.

The intranasal administration of finely crushed OXYCONTIN was associated with a numerically lower mean and median drug liking score and a lower mean and median score for take drug again, compared to finely crushed original OxyContin or powdered oxycodone HCl as summarized in Table 5.

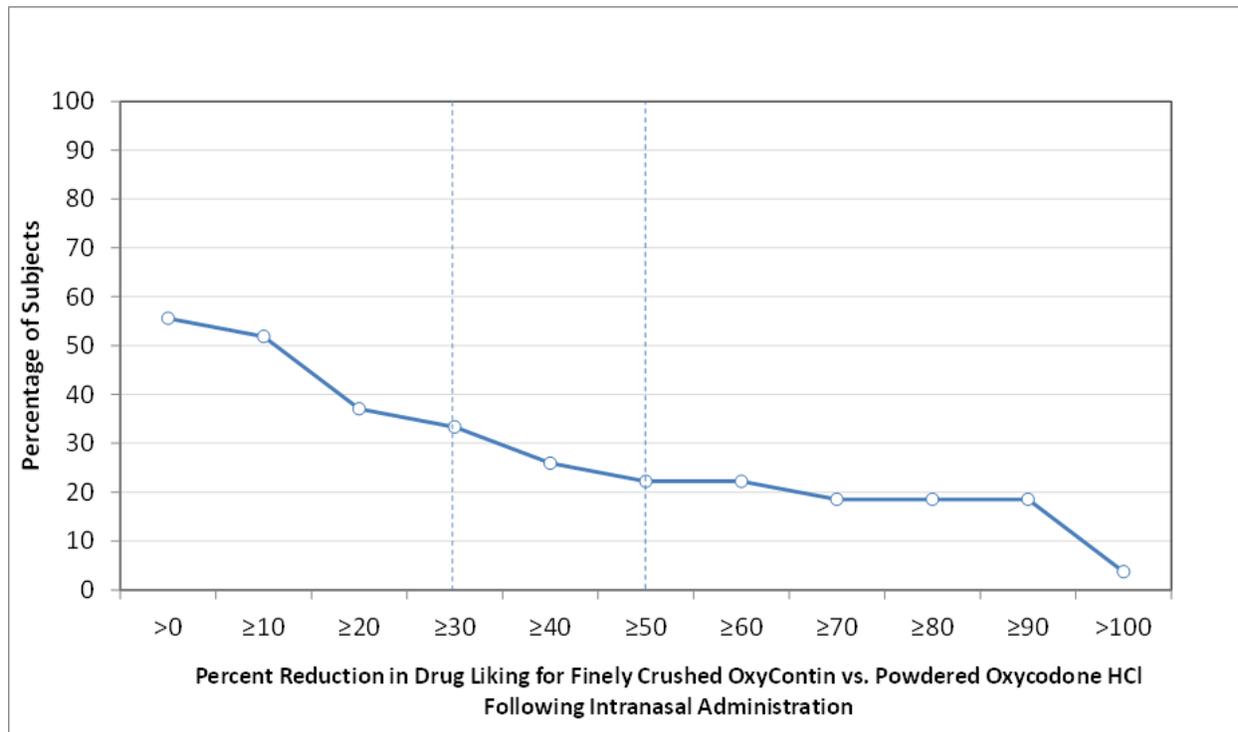
Table 5: Summary of Maximum Drug Liking (E_{max}) Data Following Intranasal Administration

VAS Scale (100 mm)*		OXYCONTIN (finely crushed)	Original OxyContin (finely crushed)	Oxycodone HCl (powdered)
Drug Liking	Mean (SE)	80.4 (3.9)	94.0 (2.7)	89.3 (3.1)
	Median (Range)	88 (36-100)	100 (51-100)	100 (50-100)
Take Drug Again	Mean (SE)	64.0 (7.1)	89.6 (3.9)	86.6 (4.4)
	Median (Range)	78 (0-100)	100 (20-100)	100 (0-100)

* Bipolar scales (0 = maximum negative response, 50 = neutral response, 100 = maximum positive response)

Figure 1 demonstrates a comparison of drug liking for finely crushed OXYCONTIN compared to powdered oxycodone HCl in subjects who received both treatments. The Y-axis represents the percent of subjects attaining a percent reduction in drug liking for OXYCONTIN vs. oxycodone HCl powder greater than or equal to the value on the X-axis. Approximately 44% (n = 12) had no reduction in liking with OXYCONTIN relative to oxycodone HCl. Approximately 56% (n = 15) of subjects had some reduction in drug liking with OXYCONTIN relative to oxycodone HCl. Thirty-three percent (n = 9) of subjects had a reduction of at least 30% in drug liking with OXYCONTIN compared to oxycodone HCl, and approximately 22% (n = 6) of subjects had a reduction of at least 50% in drug liking with OXYCONTIN compared to oxycodone HCl.

Figure 1: Percent Reduction Profiles for E_{max} of Drug Liking VAS for OXYCONTIN vs. oxycodone HCl, N=27 Following Intranasal Administration



The results of a similar analysis of drug liking for finely crushed OXYCONTIN relative to finely crushed original OxyContin were comparable to the results of finely crushed OXYCONTIN relative to powdered oxycodone HCl. Approximately 43% (n = 12) of subjects had no reduction in liking with OXYCONTIN relative to original OxyContin. Approximately 57% (n = 16) of subjects had some reduction in drug liking, 36% (n = 10) of subjects had a reduction of at least 30% in drug liking, and approximately 29% (n = 8) of subjects had a reduction of at least 50% in drug liking with OXYCONTIN compared to original OxyContin.

Summary

The *in vitro* data demonstrate that OXYCONTIN has physicochemical properties expected to make abuse via injection difficult. The data from the clinical study, along with support from the *in vitro* data, also indicate that OXYCONTIN has physicochemical properties that are expected to reduce abuse via the intranasal route. However, abuse of OXYCONTIN by these routes, as well as by the oral route, is still possible.

Additional data, including epidemiological data, when available, may provide further information on the impact of the current formulation of OXYCONTIN on the abuse liability of the drug. Accordingly, this section may be updated in the future as appropriate.

OXYCONTIN contains oxycodone, an opioid agonist and Schedule II controlled substance with an abuse liability similar to other opioid agonists, legal or illicit, including fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, and oxymorphone. OXYCONTIN can be abused and is

subject to misuse, addiction, and criminal diversion [*see Warnings and Precautions (5.1) and Drug Abuse and Dependence (9.1)*].

9.3 Dependence

Both tolerance and physical dependence can develop during chronic opioid therapy. Tolerance is the need for increasing doses of opioids to maintain a defined effect such as analgesia (in the absence of disease progression or other external factors). Tolerance may occur to both the desired and undesired effects of drugs, and may develop at different rates for different effects.

Physical dependence is a physiological state in which the body adapts to the drug after a period of regular exposure, resulting in withdrawal symptoms after abrupt discontinuation or a significant dosage reduction of a drug. Withdrawal also may be precipitated through the administration of drugs with opioid antagonist activity (e.g., naloxone, nalmefene), mixed agonist/antagonist analgesics (e.g., pentazocine, butorphanol, nalbuphine), or partial agonists (e.g., buprenorphine). Physical dependence may not occur to a clinically significant degree until after several days to weeks of continued opioid usage.

Do not abruptly discontinue OXYCONTIN in a patient physically dependent on opioids. Rapid tapering of OXYCONTIN in a patient physically dependent on opioids may lead to serious withdrawal symptoms, uncontrolled pain, and suicide. Rapid discontinuation has also been associated with attempts to find other sources of opioid analgesics, which may be confused with drug-seeking for abuse.

When discontinuing OXYCONTIN, gradually taper the dosage using a patient specific plan that considers the following: the dose of OXYCONTIN the patient has been taking, the duration of treatment, and the physical and psychological attributes of the patient. To improve the likelihood of a successful taper and minimize withdrawal symptoms, it is important that the opioid tapering schedule is agreed upon by the patient. In patients taking opioids for a long duration at high doses, ensure that a multimodal approach to pain management, including mental health support (if needed), is in place prior to initiating an opioid analgesic taper [*see Dosage and Administration (2.5), Warnings and Precautions (5.14)*].

Infants born to mothers physically dependent on opioids will also be physically dependent and may exhibit respiratory difficulties and withdrawal signs [*see Use in Specific Populations (8.1)*].

10 OVERDOSAGE

Clinical Presentation

Acute overdose with OXYCONTIN can be manifested by respiratory depression, somnolence progressing to stupor or coma, skeletal muscle flaccidity, cold and clammy skin, constricted pupils, and in some cases, pulmonary edema, bradycardia, hypotension, partial or complete airway obstruction, atypical snoring, and death. Marked mydriasis rather than miosis may be seen with hypoxia in overdose situations.

Treatment of Overdose

In case of overdose, priorities are the reestablishment of a patent and protected airway and institution of assisted or controlled ventilation, if needed. Employ other supportive measures (including oxygen, vasopressors) in the management of circulatory shock and pulmonary edema as indicated. Cardiac arrest or arrhythmias will require advanced life support techniques.

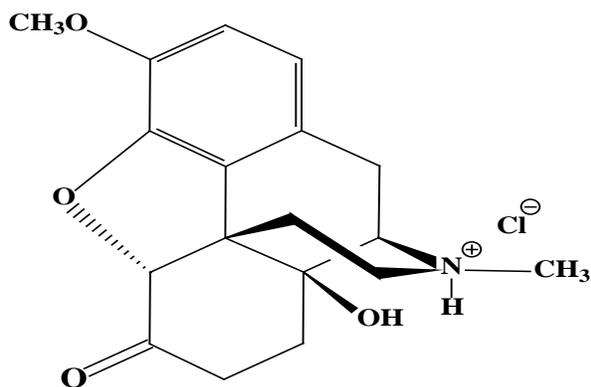
The opioid antagonists, naloxone or nalmefene, are specific antidotes to respiratory depression resulting from opioid overdose. For clinically significant respiratory or circulatory depression secondary to oxycodone overdose, administer an opioid antagonist. Opioid antagonists should not be administered in the absence of clinically significant respiratory or circulatory depression secondary to oxycodone overdose.

Because the duration of reversal is expected to be less than the duration of action of oxycodone in OXYCONTIN, carefully monitor the patient until spontaneous respiration is reliably reestablished. OXYCONTIN will continue to release oxycodone and add to the oxycodone load for 24 to 48 hours or longer following ingestion, necessitating prolonged monitoring. If the response to an opioid antagonist is suboptimal or only brief in nature, administer additional antagonist as directed by the product's prescribing information.

In an individual physically dependent on opioids, administration of the recommended usual dosage of the antagonist will precipitate an acute withdrawal syndrome. The severity of the withdrawal symptoms experienced will depend on the degree of physical dependence and the dose of the antagonist administered. If a decision is made to treat serious respiratory depression in the physically dependent patient, administration of the antagonist should be initiated with care and by titration with smaller than usual doses of the antagonist.

11 DESCRIPTION

OXYCONTIN[®] (oxycodone hydrochloride) extended-release tablets is an opioid agonist supplied in 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg, and 80 mg tablets for oral administration. The tablet strengths describe the amount of oxycodone per tablet as the hydrochloride salt. The structural formula for oxycodone hydrochloride is as follows:



C₁₈ H₂₁ NO₄ • HCl

MW 351.83

The chemical name is 4, 5 α -epoxy-14-hydroxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6-one hydrochloride.

Oxycodone is a white, odorless crystalline powder derived from the opium alkaloid, thebaine. Oxycodone hydrochloride dissolves in water (1 g in 6 to 7 mL). It is slightly soluble in alcohol (octanol water partition coefficient 0.7).

The 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg and 80 mg tablets contain the following inactive ingredients: butylated hydroxytoluene (BHT), hypromellose, polyethylene glycol 400, polyethylene oxide, magnesium stearate, titanium dioxide.

The 10 mg tablets also contain hydroxypropyl cellulose.

The 15 mg tablets also contain black iron oxide, yellow iron oxide, and red iron oxide.

The 20 mg tablets also contain polysorbate 80 and red iron oxide.

The 30 mg tablets also contain polysorbate 80, red iron oxide, yellow iron oxide, and black iron oxide.

The 40 mg tablets also contain polysorbate 80 and yellow iron oxide.

The 60 mg tablets also contain polysorbate 80, red iron oxide and black iron oxide.

The 80 mg tablets also contain hydroxypropyl cellulose, yellow iron oxide and FD&C Blue #2/Indigo Carmine Aluminum Lake.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Oxycodone is a full opioid agonist and is relatively selective for the mu receptor, although it can bind to other opioid receptors at higher doses. The principal therapeutic action of oxycodone is analgesia. Like all full opioid agonists, there is no ceiling effect to analgesia for oxycodone. Clinically, dosage is titrated to provide adequate analgesia and may be limited by adverse reactions, including respiratory and CNS depression.

The precise mechanism of the analgesic action is unknown. However, specific CNS opioid receptors for endogenous compounds with opioid-like activity have been identified throughout the brain and spinal cord and are thought to play a role in the analgesic effects of this drug.

12.2 Pharmacodynamics

Effects on the Central Nervous System

Oxycodone produces respiratory depression by direct action on brain stem respiratory centers. The respiratory depression involves a reduction in the responsiveness of the brain stem respiratory centers to both increases in CO₂ tension and electrical stimulation.

Oxycodone causes miosis, even in total darkness. Pinpoint pupils are a sign of opioid overdose but are not pathognomonic (e.g., pontine lesions of hemorrhagic or ischemic origin may produce similar findings). Marked mydriasis rather than miosis may be seen with hypoxia in overdose situations [*see Overdosage (10)*].

Effects on the Gastrointestinal Tract and Other Smooth Muscle

Oxycodone causes a reduction in motility associated with an increase in smooth muscle tone in the antrum of the stomach and duodenum. Digestion of food in the small intestine is delayed and propulsive contractions are decreased. Propulsive peristaltic waves in the colon are decreased, while tone may be increased to the point of spasm, resulting in constipation. Other opioid-induced effects may include a reduction in biliary and pancreatic secretions, spasm of sphincter of Oddi, and transient elevations in serum amylase.

Effects on the Cardiovascular System

Oxycodone produces peripheral vasodilation which may result in orthostatic hypotension or syncope. Manifestations of histamine release and/or peripheral vasodilation may include pruritus, flushing, red eyes, sweating, and/or orthostatic hypotension.

Effects on the Endocrine System

Opioids inhibit the secretion of adrenocorticotropic hormone (ACTH), cortisol, and luteinizing hormone (LH) in humans [*see Adverse Reactions (6.2)*]. They also stimulate prolactin, growth hormone (GH) secretion, and pancreatic secretion of insulin and glucagon.

Chronic use of opioids may influence the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, leading to androgen deficiency that may manifest as low libido, impotence, erectile dysfunction, amenorrhea, or infertility. The causal role of opioids in the clinical syndrome of hypogonadism is unknown because the various medical, physical, lifestyle, and psychological stressors that may influence gonadal hormone levels have not been adequately controlled for in studies conducted to date [*see Adverse Reactions (6.2)*].

Effects on the Immune System

Opioids have been shown to have a variety of effects on components of the immune system in in vitro and animal models. The clinical significance of these findings is unknown. Overall, the effects of opioids appear to be modestly immunosuppressive.

Concentration –Efficacy Relationships

Studies in normal volunteers and patients reveal predictable relationships between oxycodone dosage and plasma oxycodone concentrations, as well as between concentration and certain expected opioid effects, such as pupillary constriction, sedation, overall subjective “drug effect”, analgesia and feelings of relaxation.

The minimum effective analgesic concentration will vary widely among patients, especially among patients who have been previously treated with potent agonist opioids. The minimum effective analgesic concentration of oxycodone for any individual patient may increase over time due to an increase in pain, the development of a new pain syndrome, and/or the development of analgesic tolerance [*see Dosage and Administration (2.1, 2.5)*].

Concentration –Adverse Reaction Relationships

There is a relationship between increasing oxycodone plasma concentration and increasing frequency of dose-related opioid adverse reactions such as nausea, vomiting, CNS effects, and respiratory depression. In opioid-tolerant patients, the situation may be altered by the development of tolerance to opioid-related adverse reactions [*see Dosage and Administration (2.1, 2.5)*].

12.3 Pharmacokinetics

The activity of OXYCONTIN is primarily due to the parent drug oxycodone. OXYCONTIN is designed to provide delivery of oxycodone over 12 hours.

Cutting, breaking, chewing, crushing or dissolving OXYCONTIN impairs the controlled-release delivery mechanism and results in the rapid release and absorption of a potentially fatal dose of oxycodone.

Oxycodone release from OXYCONTIN is pH independent. The oral bioavailability of oxycodone is 60% to 87%. The relative oral bioavailability of oxycodone from OXYCONTIN to that from immediate-release oral dosage forms is 100%. Upon repeated dosing with OXYCONTIN in healthy subjects in pharmacokinetic studies, steady-state levels were achieved within 24-36 hours. Oxycodone is extensively metabolized and eliminated primarily in the urine as both conjugated and unconjugated metabolites. The apparent elimination half-life ($t_{1/2}$) of oxycodone following the administration of OXYCONTIN was 4.5 hours compared to 3.2 hours for immediate-release oxycodone.

Absorption

About 60% to 87% of an oral dose of oxycodone reaches the central compartment in comparison to a parenteral dose. This high oral bioavailability is due to low pre-systemic and/or first-pass metabolism.

Plasma Oxycodone Concentration over Time

Dose proportionality has been established for OXYCONTIN 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg, and 80 mg tablet strengths for both peak plasma concentrations (C_{max}) and extent of absorption (AUC) (see Table 6). Given the short elimination $t_{1/2}$ of oxycodone, steady-state plasma concentrations of oxycodone are achieved within 24-36 hours of initiation of dosing with OXYCONTIN. In a study comparing 10 mg of OXYCONTIN every 12 hours to 5 mg of immediate-release oxycodone every 6 hours, the two treatments were found to be equivalent for AUC and C_{max} , and similar for C_{min} (trough) concentrations.

TABLE 6

Mean [% coefficient of variation]

Regimen	Dosage Form	AUC (ng·hr/mL)*	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)
Single Dose†	10 mg	136 [27]	11.5 [27]	5.11 [21]
	15 mg	196 [28]	16.8 [29]	4.59 [19]
	20 mg	248 [25]	22.7 [25]	4.63 [22]
	30 mg	377 [24]	34.6 [21]	4.61 [19]
	40 mg	497 [27]	47.4 [30]	4.40 [22]
	60 mg	705 [22]	64.6 [24]	4.15 [26]
	80 mg	908 [21]	87.1 [29]	4.27 [26]

* for single-dose AUC = AUC_{0-inf}

† data obtained while subjects received naltrexone, which can enhance absorption

Food Effects

Food has no significant effect on the extent of absorption of oxycodone from OXYCONTIN.

Distribution

Following intravenous administration, the steady-state volume of distribution (V_{ss}) for oxycodone was 2.6 L/kg. Oxycodone binding to plasma protein at 37°C and a pH of 7.4 was about 45%. Once absorbed, oxycodone is distributed to skeletal muscle, liver, intestinal tract, lungs, spleen, and brain. Oxycodone has been found in breast milk [see *Use in Specific Populations* (8.4)].

Elimination

Metabolism

Oxycodone is extensively metabolized by multiple metabolic pathways to produce noroxycodone, oxymorphone and noroxymorphone, which are subsequently glucuronidated. Noroxycodone and noroxymorphone are the major circulating metabolites. CYP3A mediated *N*-demethylation to noroxycodone is the primary metabolic pathway of oxycodone with a lower contribution from CYP2D6 mediated *O*-demethylation to oxymorphone. Therefore, the formation of these and related metabolites can, in theory, be affected by other drugs [*see Drug Interactions (7)*].

Noroxycodone exhibits very weak anti-nociceptive potency compared to oxycodone, however, it undergoes further oxidation to produce noroxymorphone, which is active at opioid receptors. Although noroxymorphone is an active metabolite and present at relatively high concentrations in circulation, it does not appear to cross the blood-brain barrier to a significant extent. Oxymorphone is present in the plasma only at low concentrations and undergoes further metabolism to form its glucuronide and noroxymorphone. Oxymorphone has been shown to be active and possessing analgesic activity but its contribution to analgesia following oxycodone administration is thought to be clinically insignificant. Other metabolites (α - and β -oxycodol, noroxycodol and oxymorphol) may be present at very low concentrations and demonstrate limited penetration into the brain as compared to oxycodone. The enzymes responsible for keto-reduction and glucuronidation pathways in oxycodone metabolism have not been established.

Excretion

Oxycodone and its metabolites are excreted primarily via the kidney. The amounts measured in the urine have been reported as follows: free and conjugated oxycodone 8.9%, free noroxycodone 23%, free oxymorphone less than 1%, conjugated oxymorphone 10%, free and conjugated noroxymorphone 14%, reduced free and conjugated metabolites up to 18%. The total plasma clearance was approximately 1.4 L/min in adults.

Specific Populations

Age: Geriatric Population

The plasma concentrations of oxycodone are only nominally affected by age, being 15% greater in elderly as compared to young subjects (age 21-45).

Age: Pediatric Population

In the pediatric age group of 11 years of age and older, systemic exposure of oxycodone is expected to be similar to adults at any given dose of OXYCONTIN.

Sex

Across individual pharmacokinetic studies, average plasma oxycodone concentrations for female subjects were up to 25% higher than for male subjects on a body weight-adjusted basis. The reason for this difference is unknown [*see Use in Specific Populations (8.9)*].

Hepatic Impairment

Data from a study involving 24 patients with mild to moderate hepatic dysfunction show peak plasma oxycodone and noroxycodone concentrations 50% and 20% higher, respectively, than healthy subjects. AUC values are 95% and 65% higher, respectively. Oxymorphone peak plasma concentrations and AUC values are lower by 30% and 40%. These differences are accompanied by increases in some, but not other, drug effects. The mean elimination $t_{1/2}$ for oxycodone increased by 2.3 hours.

Renal Impairment

Data from a pharmacokinetic study involving 13 patients with mild to severe renal dysfunction (creatinine clearance <60 mL/min) showed peak plasma oxycodone and noroxycodone concentrations 50% and 20% higher, respectively, and AUC values for oxycodone, noroxycodone, and oxymorphone 60%, 50%, and 40% higher than normal subjects, respectively. This was accompanied by an increase in sedation but not by differences in respiratory rate, pupillary constriction, or several other measures of drug effect. There was an increase in mean elimination $t_{1/2}$ for oxycodone of 1 hour.

Drug Interaction Studies

CYP3A4 Inhibitors

CYP3A4 is the major isoenzyme involved in noroxycodone formation. Co-administration of OXYCONTIN (10 mg single dose) and the CYP3A4 inhibitor ketoconazole (200 mg BID) increased oxycodone AUC and C_{max} by 170% and 100%, respectively [*see Drug Interactions (7)*].

CYP3A4 Inducers

A published study showed that the co-administration of rifampin, a drug metabolizing enzyme inducer, decreased oxycodone AUC and C_{max} values by 86% and 63%, respectively [*see Drug Interactions (7)*].

CYP2D6 Inhibitors

Oxycodone is metabolized in part to oxymorphone via CYP2D6. While this pathway may be blocked by a variety of drugs such as certain cardiovascular drugs (e.g., quinidine) and antidepressants (e.g., fluoxetine), such blockade has not been shown to be of clinical significance with OXYCONTIN [*see Drug Interactions (7)*].

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

Long-term studies in animals to evaluate the carcinogenic potential of oxycodone have not been conducted.

Mutagenesis

Oxycodone was genotoxic in the in vitro mouse lymphoma assay. Oxycodone was negative when tested at appropriate concentrations in the in vitro chromosomal aberration assay, the in vitro bacterial reverse mutation assay (Ames test), and the in vivo bone marrow micronucleus assay in mice.

Impairment of Fertility

In a study of reproductive performance, rats were administered a once daily gavage dose of the vehicle or oxycodone hydrochloride (0.5, 2, and 8 mg/kg/day). Male rats were dosed for 28 days before cohabitation with females, during the cohabitation and until necropsy (2-3 weeks post-cohabitation). Females were dosed for 14 days before cohabitation with males, during cohabitation and up to Gestation Day 6. Oxycodone hydrochloride did not affect reproductive function in male or female rats at any dose tested (up to 8 mg/kg/day), up to 1.3 times a human dose of 60 mg/day.

14 CLINICAL STUDIES

Adult Clinical Study

A double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, parallel group, two-week study was conducted in 133 patients with persistent, moderate to severe pain, who were judged as having inadequate pain control with their current therapy. In this study, OXYCONTIN 20 mg, but not 10 mg, was statistically significant in pain reduction compared with placebo.

Pediatric Clinical Study

OXYCONTIN has been evaluated in an open-label clinical trial of 155 opioid-tolerant pediatric patients with moderate to severe chronic pain. The mean duration of therapy was 20.7 days (range 1 to 43 days). The starting total daily doses ranged from 20 mg to 100 mg based on the patient's prior opioid dose. The mean daily dose was 33.30 mg (range 20 to 140 mg/day). In an extension study, 23 of the 155 patients were treated beyond four weeks, including 13 for 28 weeks. Too few patients less than 11 years were enrolled in the clinical trial to provide meaningful safety data in this age group.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

OXYCONTIN (oxycodone hydrochloride) extended-release tablets 10 mg are film-coated, round, white-colored, bi-convex tablets debossed with OP on one side and 10 on the other and are supplied as child-resistant closure, opaque plastic bottles of 100 (**NDC 59011-410-10**) and unit dose packaging with 10 individually numbered tablets per card; two cards per glue end carton (**NDC 59011-410-20**).

OXYCONTIN (oxycodone hydrochloride) extended-release tablets 15 mg are film-coated, round, gray-colored, bi-convex tablets debossed with OP on one side and 15 on the other and are supplied as child-resistant closure, opaque plastic bottles of 100 (**NDC 59011-415-10**) and unit dose packaging with 10 individually numbered tablets per card; two cards per glue end carton (**NDC 59011-415-20**).

OXYCONTIN (oxycodone hydrochloride) extended-release tablets 20 mg are film-coated, round, pink-colored, bi-convex tablets debossed with OP on one side and 20 on the other and are supplied as child-resistant closure, opaque plastic bottles of 100 (**NDC 59011-420-10**) and unit dose packaging with 10 individually numbered tablets per card; two cards per glue end carton (**NDC 59011-420-20**).

OXYCONTIN (oxycodone hydrochloride) extended-release tablets 30 mg are film-coated, round, brown-colored, bi-convex tablets debossed with OP on one side and 30 on the other and are supplied as child-resistant closure, opaque plastic bottles of 100 (**NDC 59011-430-10**) and unit dose packaging with 10 individually numbered tablets per card; two cards per glue end carton (**NDC 59011-430-20**).

OXYCONTIN (oxycodone hydrochloride) extended-release tablets 40 mg are film-coated, round, yellow-colored, bi-convex tablets debossed with OP on one side and 40 on the other and are supplied as child-resistant closure, opaque plastic bottles of 100 (**NDC 59011-440-10**) and unit dose packaging with 10 individually numbered tablets per card; two cards per glue end carton (**NDC 59011-440-20**).

OXYCONTIN (oxycodone hydrochloride) extended-release tablets 60 mg are film-coated, round, red-colored, bi-convex tablets debossed with OP on one side and 60 on the other and are supplied as child-resistant closure, opaque plastic bottles of 100 (**NDC 59011-460-10**) and unit dose packaging with 10 individually numbered tablets per card; two cards per glue end carton (**NDC 59011-460-20**).

OXYCONTIN (oxycodone hydrochloride) extended-release tablets 80 mg are film-coated, round, green-colored, bi-convex tablets debossed with OP on one side and 80 on the other and are supplied as child-resistant closure, opaque plastic bottles of 100 (**NDC 59011-480-10**) and unit dose packaging with 10 individually numbered tablets per card; two cards per glue end carton (**NDC 59011-480-20**).

Store at 25°C (77°F); excursions permitted between 15°-30°C (59°-86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

Store OXYCONTIN securely and dispose of properly [*see Patient Counseling Information (17)*].

Dispense in tight, light-resistant container.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Storage and Disposal:

Because of the risks associated with accidental ingestion, misuse, and abuse, advise patients to store OXYCONTIN securely, out of sight and reach of children, and in a location not accessible by others, including visitors to the home [*see Warnings and Precautions (5.1, 5.3), Drug Abuse and Dependence (9.2)*]. Inform patients that leaving OXYCONTIN unsecured can pose a deadly risk to others in the home.

Advise patients and caregivers that when medicines are no longer needed, they should be disposed of promptly. Expired, unwanted, or unused OXYCONTIN should be disposed of by flushing the unused medication down the toilet if a drug take-back option is not readily available. Inform patients that they can visit www.fda.gov/drugdisposal for a complete list of medicines recommended for disposal by flushing, as well as additional information on disposal of unused medicines.

Addiction, Abuse and Misuse

Inform patients that the use of OXYCONTIN, even when taken as recommended, can result in addiction, abuse, and misuse, which can lead to overdose and death [*see Warnings and Precautions (5.1)*]. Instruct patients not to share OXYCONTIN with others and to take steps to protect OXYCONTIN from theft or misuse.

Life-Threatening Respiratory Depression

Inform patients of the risk of life-threatening respiratory depression, including information that the risk is greatest when starting OXYCONTIN or when the dosage is increased, and that it can occur even at recommended dosages [*see Warnings and Precautions (5.3)*]. Advise patients how to recognize respiratory depression and to seek medical attention if breathing difficulties develop.

To guard against excessive exposure to OXYCONTIN by young children, advise caregivers to strictly adhere to recommended OXYCONTIN dosing.

Accidental Ingestion

Inform patients that accidental ingestion, especially by children, may result in respiratory depression or death [*see Warnings and Precautions (5.3)*].

Interactions with Benzodiazepines or Other CNS Depressants

Inform patients and caregivers that potentially fatal additive effects may occur if OXYCONTIN is used with benzodiazepines or other CNS depressants, including alcohol, and not to use these concomitantly unless supervised by a healthcare provider [*see Warnings and Precautions (5.6), Drug Interactions (7)*].

Serotonin Syndrome

Inform patients that opioids could cause a rare but potentially life-threatening condition resulting from concomitant administration of serotonergic drugs. Warn patients of the symptoms of serotonin syndrome and to seek medical attention right away if symptoms develop. Instruct patients to inform their healthcare provider if they are taking, or plan to take serotonergic medications [*see Drug Interactions (7)*].

MAOI Interaction

Inform patients to avoid taking OXYCONTIN while using any drugs that inhibit monoamine oxidase. Patients should not start MAOIs while taking OXYCONTIN [*see Drug Interactions (7)*].

Adrenal Insufficiency

Inform patients that opioids could cause adrenal insufficiency, a potentially life-threatening condition. Adrenal insufficiency may present with non-specific symptoms and signs such as nausea, vomiting, anorexia, fatigue, weakness, dizziness, and low blood pressure. Advise patients to seek medical attention if they experience a constellation of these symptoms [*see Warnings and Precautions (5.8)*].

Important Administration Instructions

Instruct patients how to properly take OXYCONTIN, including the following:

- OXYCONTIN is designed to work properly only if swallowed intact. Taking cut, broken, chewed, crushed, or dissolved OXYCONTIN tablets can result in a fatal overdose [*see Dosage and Administration (2.1)*].
- OXYCONTIN tablets should be taken one tablet at a time [*see Dosage and Administration (2.1)*].
- Do not pre-soak, lick, or otherwise wet the tablet prior to placing in the mouth [*see Dosage and Administration (2.1)*].
- Take each tablet with enough water to ensure complete swallowing immediately after placing in the mouth [*see Dosage and Administration (2.1)*].

Important Discontinuation Instructions

In order to avoid developing withdrawal symptoms, instruct patients not to discontinue OXYCONTIN without first discussing a tapering plan with the prescriber [*see Dosage and Administration (2.5)*].

Hypotension

Inform patients that OXYCONTIN may cause orthostatic hypotension and syncope. Instruct patients how to recognize symptoms of low blood pressure and how to reduce the risk of serious consequences should hypotension occur (e.g., sit or lie down, carefully rise from a sitting or lying position) [*see Warnings and Precautions (5.9)*].

Anaphylaxis

Inform patients that anaphylaxis has been reported with ingredients contained in OXYCONTIN. Advise patients how to recognize such a reaction and when to seek medical attention [*see Contraindications (4), Adverse Reactions (6)*].

Pregnancy

Neonatal Opioid Withdrawal Syndrome

Inform female patients of reproductive potential that prolonged use of OXYCONTIN during pregnancy can result in neonatal opioid withdrawal syndrome, which may be life-threatening if not recognized and treated [*see Warnings and Precautions (5.4), Use in Specific Populations (8.1)*].

Embryo-Fetal Toxicity

Inform female patients of reproductive potential that OXYCONTIN can cause fetal harm and to inform their healthcare provider of a known or suspected pregnancy [*see Use in Specific Populations (8.1)*].

Lactation:

Advise patients that breastfeeding is not recommended during treatment with OXYCONTIN [*see Use in Specific Populations (8.2)*].

Infertility

Inform patients that chronic use of opioids may cause reduced fertility. It is not known whether these effects on fertility are reversible [*see Use in Specific Populations (8.3)*].

Driving or Operating Heavy Machinery

Inform patients that OXYCONTIN may impair the ability to perform potentially hazardous activities such as driving a car or operating heavy machinery. Advise patients not to perform such tasks until they know how they will react to the medication [*see Warnings and Precautions (5.15)*].

Constipation

Advise patients of the potential for severe constipation, including management instructions and when to seek medical attention [*see Adverse Reactions (6)*].

Healthcare professionals can telephone Purdue Pharma's Medical Services Department (1-888-726-7535) for information on this product.

Purdue Pharma L.P.
Stamford, CT 06901-3431

©2019, Purdue Pharma L.P.

U.S. Patent Numbers 7,129,248; 8,309,060; 8,808,741; 8,821,929; 8,894,987; 8,894,988;
9,060,976; 9,073,933; 9,492,389, 9,492,391, 9,492,392, 9,492,393 ; 9,522,919 ; 9,675,610 ;
9,763,886; 9,763,933; 9,770,416; 9,775,808; 9,775,810; 9,775,811; 9,777,011, and 10,130,591.

Medication Guide

OXYCONTIN® (ox-e-KON-tin) (oxycodone hydrochloride) extended-release tablets, CII

OXYCONTIN is:

- A strong prescription pain medicine that contains an opioid (narcotic) that is used to manage pain severe enough to require daily around-the-clock, long-term treatment with an opioid, when other pain treatments such as non-opioid pain medicines or immediate-release opioid medicines do not treat your pain well enough or you cannot tolerate them.
- A long-acting (extended-release) opioid pain medicine that can put you at risk for overdose and death. Even if you take your dose correctly as prescribed you are at risk for opioid addiction, abuse, and misuse that can lead to death.
- Not for use to treat pain that is not around-the-clock.
- Not for use in children less than 11 years of age and who are not already using opioid pain medicines regularly to manage pain severe enough to require daily around-the-clock long-term treatment of pain with an opioid.

Important information about OXYCONTIN:

- **Get emergency help right away if you take too much OXYCONTIN (overdose).** When you first start taking OXYCONTIN, when your dose is changed, or if you take too much (overdose), serious or life-threatening breathing problems that can lead to death may occur.
- Taking **OXYCONTIN** with other opioid medicines, benzodiazepines, alcohol, or other central nervous system depressants (including street drugs) can cause severe drowsiness, decreased awareness, breathing problems, coma, and death.
- Never give anyone else your OXYCONTIN. They could die from taking it. Selling or giving away OXYCONTIN is against the law.
- Store OXYCONTIN securely, out of sight and reach of children, and in a location not accessible by others, including visitors to the home.

Do not take OXYCONTIN if you have:

- severe asthma, trouble breathing, or other lung problems.
- a bowel blockage or have narrowing of the stomach or intestines.

Before taking OXYCONTIN, tell your healthcare provider if you have a history of:

- head injury, seizures
- problems urinating
- abuse of street or prescription drugs, alcohol addiction, or mental health problems.
- liver, kidney, thyroid problems
- pancreas or gallbladder problems

Tell your healthcare provider if you are:

- **pregnant or planning to become pregnant.** Prolonged use of OXYCONTIN during pregnancy can cause withdrawal symptoms in your newborn baby that could be life-threatening if not recognized and treated.
- **breastfeeding.** Not recommended during treatment with OXYCONTIN. It may harm your baby.
- taking prescription or over-the-counter medicines, vitamins, or herbal supplements. Taking OXYCONTIN with certain other medicines can cause serious side effects that could lead to death.

When taking OXYCONTIN:

- Do not change your dose. Take OXYCONTIN exactly as prescribed by your healthcare provider. Use the lowest dose possible for the shortest time needed.
- Take your prescribed dose every 12 hours at the same time every day. Do not take more than your prescribed dose in 12 hours. If you miss a dose, take your next dose at your usual time.
- Swallow OXYCONTIN whole. Do not cut, break, chew, crush, dissolve, snort, or inject OXYCONTIN because this may cause you to overdose and die.
- OXYCONTIN should be taken 1 tablet at a time. Do not pre-soak, lick, or wet the tablet before placing in your mouth to avoid choking on the tablet.
- **Call your healthcare provider if the dose you are taking does not control your pain.**
- **Do not stop taking OXYCONTIN without talking to your healthcare provider.**

Dispose of expired, unwanted, or unused OXYCONTIN by promptly flushing down the toilet, if a drug take-back option is not readily available. Visit www.fda.gov/drugdisposal for additional information on disposal of unused medicines.

While taking OXYCONTIN DO NOT:

- Drive or operate heavy machinery until you know how OXYCONTIN affects you. OXYCONTIN can make you sleepy, dizzy, or lightheaded.
- Drink alcohol, or use prescription or over-the-counter medicines that contain alcohol. Using products containing alcohol during treatment with OXYCONTIN may cause you to overdose and die.

The possible side effects of OXYCONTIN are:

- constipation, nausea, sleepiness, vomiting, tiredness, headache, dizziness, abdominal pain. Call your healthcare provider if you have any of these symptoms and they are severe.

Get emergency medical help if you have:

- trouble breathing, shortness of breath, fast heartbeat, chest pain, swelling of your face, tongue, or throat, extreme drowsiness, light-headedness when changing positions, feeling faint, agitation, high body temperature, trouble walking, stiff muscles, or mental changes such as confusion.

These are not all the possible side effects of OXYCONTIN. Call your doctor for medical advice about side effects.

You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088. **For more information go to dailymed.nlm.nih.gov**

Manufactured by: Purdue Pharma L.P., Stamford, CT 06901-3431, www.purduepharma.com or call 1-888-726-7535

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Revised: 10/2019

OXYCONTIN® II
(OXYCODONE HCl) EXTENDED-RELEASE TABLETS

警告：依存、乱用及び誤用、リスク評価・リスク緩和戦略（REMS）、生命を脅かす呼吸抑制、誤飲、新生児オピオイド離脱症候群、チトクロム P450 3A4 相互作用、ベンゾジアゼピン又は他の CNS 抑制剤との併用によるリスク

依存、乱用及び誤用

オキシコンチン®（以下、本剤）は、患者やその他の使用者をオピオイド依存、乱用及び誤用のリスクにさらし、それにより過量投与や死亡が生じるおそれがある。本剤を処方する前に、各患者のリスクを評価し、すべての患者に対して、こうした行動や状態の発現を定期的に観察すること [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]。

オピオイド鎮痛剤のリスク評価・リスク緩和戦略（REMS）：

オピオイド鎮痛剤による利益が確実に依存、乱用及び誤用のリスクに勝るよう、米国食品医薬品局（FDA）はそれらの製剤に対する REMS を義務付けている [警告及び使用上の注意 (5.2) 参照]。REMS の要件に従い、オピオイド鎮痛剤の承認を受けている製薬会社は REMS に対応した教育プログラムを医療提供者が利用できるようにしなければならない。医療提供者には、以下の事項を強く奨励する。

- REMS に対応した教育プログラムを完了すること、
- すべての処方に対し、それらの製剤の安全な投与、重大なリスク、保管及び廃棄について患者及び/又は介護者へのカウンセリングを行うこと、
- 患者及び介護者に対し、患者向け医薬品ガイド（Medication Guide）を薬剤師から提供されるたびに読むことの重要性を強調すること、並びに
- 患者、家庭及び地域社会の安全を確保するため、他の手段を検討すること。

生命を脅かす呼吸抑制

本剤の投与により、重篤な、生命を脅かす又は致命的な呼吸抑制を来すおそれがある。特に本剤の投与開始時や増量後は呼吸抑制の発現に注意すること。本錠剤は、かまわずにそのまま服用するよう患者に指示すること。本錠剤を砕いたり、かみ砕いたり、あるいは溶かして服用すると、致命的な用量のオキシコドンが急速に放出され、吸収されるおそれがある [警告及び使用上の注意 (5.3) 参照]。

誤飲

本剤を 1 回分でも誤飲すると（特に小児）、オキシコドンの致命的な過量投与に至るおそれがある [警告及び使用上の注意 (5.3) 参照]。

新生児オピオイド離脱症候群

妊娠中に本剤を長期投与すると、新生児オピオイド離脱症候群に至る可能性があり、気付かず未治療のまま放置すると生命を脅かすおそれがあるため、新生児専門医によって策定された治療計画に沿った管理が必要となる。妊婦への長期オピオイド投与が必要な場合は、新生児オピオイド離脱症候群のリスクについて患者に助言し、適切な治療が利用できることを確認すること [警告及び使用上の注意 (5.4) 参照]。

チトクロム P450 3A4 相互作用

本剤とチトクロム P450 3A4 阻害作用を有するすべての薬剤を併用すると、オキシコドンの血漿中濃度が上昇し、それにより有害作用が増大又は延長される可能性や、致命的な呼吸抑制を来すおそれがある。また、チトクロム P450 3A4 誘導作用を有する併用薬を中止すると、オキシコドンの血漿中濃度が上昇する可能性がある。本剤と CYP3A4 阻害作用又は誘導作用を有する薬剤を併用している患者は、十分に観察すること [警告及び使用上の注意 (5.5)、薬物相互作用 (7)、臨床薬理 (12.3) 参照]。

ベンゾジアゼピン又は他の CNS 抑制剤との併用によるリスク

オピオイドをベンゾジアゼピン又はアルコールなどの他の中枢神経 (CNS) 抑制剤と併用すると、顕著な鎮静、呼吸抑制、昏睡及び死亡に至るおそれがある [警告及び使用上の注意 (5.6)、薬物相互作用 (7) 参照]。

- 本剤とベンゾジアゼピン又は他の CNS 抑制剤との併用処方、他の治療法が不十分な患者にのみ行うこと。
- 用量及び期間は必要最小限にとどめること。
- 患者に呼吸抑制と鎮静の徴候・症状が発現しないか観察すること。

1 効能・効果

本剤は、連日の連続した長期のオピオイド投与が必要なほど高度で、他の治療法では不十分な、以下の患者の疼痛の管理を適応とする。

- 成人、及び
- 一日 20 mg 以上の経口オキシコドン又はそれに相当するオピオイド投与を既に受けており、オピオイド耐容性のある 11 歳以上の小児患者

使用制限

- オピオイドは推奨用量で投与した場合にも依存、乱用及び誤用のリスクを伴うこと、また、徐放性オピオイド製剤では過量投与や死亡のリスクが高いことから [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]、他の治療法 (例：非オピオイド鎮痛剤や即放性オピオイド) が無効、不耐容、あるいはその他の理由で疼痛が十分に管理できない患者にのみ本剤を投与すること。
- 本剤を、必要時投与 (PRN) のための鎮痛剤として使用しないこと。

2 用法・用量

2.1 用法・用量に関連する重要な基本的注意

本剤は、慢性疼痛を管理するための強オピオイドの使用に関して十分な知識を有する医療専門家が処方すること。

本剤の 60 及び 80 mg 錠の投与、一回の投与量が 40 mg を超える投与あるいは一日

総投与量が 80 mg を超える投与は、同程度の効力のオピオイドに対する耐容性が確立されている患者にのみ行うこと。オピオイド耐容の成人患者とは、1 週間以上にわたって、経口モルヒネ 60 mg/日以上、経皮フェンタニル 25 µg/時以上、経口オキシコドン 30 mg/日以上、経口ヒドロモルフォン 8 mg/日以上、経口オキシモルフォン 25 mg/日以上、経口ヒドロコドン 60 mg/日以上又はその他の等鎮痛用量のオピオイドの投与を受けている患者とする。

- 個々の患者の治療目標と矛盾しない最も低い有効用量を最も短い期間、投与すること [警告及び使用上の注意 (5) 参照]。
- 各患者の疼痛の重症度、反応、鎮痛剤の投与歴や依存、乱用及び誤用のリスクファクターを考慮して、各患者への投与計画を個別に開始すること [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]。
- 本剤の投与を開始してから及び増量してから特に最初の 24~72 時間は呼吸抑制の発現に十分に注意し、適切に用量を調節すること [警告及び使用上の注意 (5.3) 参照]。

本錠剤は、一度に 1 錠を、口に入れた後すぐにすべて飲み込めるだけの十分な量の水と一緒に、かまずにそのまま服用するよう患者に指示すること [患者カウンセリング情報 (17) 参照]。口に入れる前に水に浸けたり、舐めたり、あるいはその他の方法で錠剤を濡らさないよう患者に指示すること [警告及び使用上の注意 (5.11) 参照]。本錠剤を切ったり、割ったり、砕いたり、かみ砕いたり、あるいは溶かして服用すると、オキシコドンの放出が制御されず、過量投与や死亡に至るおそれがある [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]。

本剤は 12 時間ごとに経口投与する。

2.2 オピオイド耐容でない成人への初期投与

オピオイド耐容でない患者への開始用量は、本剤 10 mg の 12 時間ごとの経口投与である。

オピオイド耐容でない患者にこれよりも高い開始用量で投与すると、致命的な呼吸抑制を来すおそれがある [警告及び使用上の注意 (5.3) 参照]。

2.3 成人のオピオイドから本剤への変更

他の経口オキシコドン製剤から本剤へ変更する場合

他の経口オキシコドン製剤から本剤へ変更する場合は、その患者の経口オキシコドン一日総投与量の半分を、本剤の用量として 12 時間ごとに投与すること。

他のオピオイドから本剤へ変更する場合

本剤の投与を開始する場合は、連続投与されている他のすべてのオピオイド薬を中止すること。

臨床試験によって定義された、他のオピオイドから本剤へ変更する場合の確立され

た換算比は存在しない。本剤 10 mg の 12 時間ごとの経口投与から開始すること。

患者の経口オキシコドンの 24 時間所要量を過小に見積もって、レスキュー薬（例：即放性オピオイド）を提供する方が、経口オキシコドンの 24 時間投与量を過大に見積もって、過量投与による副作用を管理するより安全である。オピオイドに関する有用な等価換算表も広く公開されているが、各種オピオイドの相対効力には、患者間にかんがりのばらつきがある。

新たに開始したオピオイドによる疼痛管理が安定するまでは、十分な観察と頻繁な用量調節が必要である。本剤への変更後は、オピオイド離脱徴候・症状、過鎮静/毒性の徴候の発現に注意すること。

メタドンから本剤へ変更する場合

メタドンから他のオピオイド作動薬へ変更する場合は、十分な観察がとりわけ重要である。メタドンと他のオピオイド作動薬の換算比は、それまでの薬物曝露量に応じて大きく変化すると考えられる。メタドンの半減期は長く、血漿中に蓄積する可能性がある。

経皮フェンタニルから本剤へ変更する場合

本剤の投与は、経皮フェンタニル貼付剤の剥離後 18 時間以上経過してから開始することが望ましい。こうした変更に関する系統的な評価は行われていないが、最初は保守的な変更から行うこと。すなわち、25 µg/時の経皮フェンタニル貼付剤を 1 枚投与する代わりに、本剤 10 mg を 12 時間ごとに投与する。こうした変更の経験が報告されている文献は限られているため、経皮フェンタニルから本剤へ変更する際には、患者を十分に観察すること。

2.4 11 歳以上の小児患者への初期投与

下記の投与情報は、連続 5 日以上のおピオイド投与を既に受けており、耐容する 11 歳以上の小児患者にのみ適用される。本剤投与直前の 2 日間、患者は 20 mg/日以上のおキシコドン又はそれと等価の薬剤の投与を受けていなければならない。本剤は、必要な一日総投与量が 20 mg 未満の小児患者には適していない。臨床試験の経験に基づいて、11 歳以上の小児患者（前述の条件を満たすこと）においてオピオイドから本剤へ変更する場合の換算係数を表 1 に示す。

本剤の投与を開始する場合は、連続投与されている他のすべてのオピオイド薬を中止すること。

各種オピオイド薬及び処方相対効力には、患者間にかんがりのばらつきがある。そのため、本剤の一日総投与量を決定するときは保守的な方法を取るよう推奨する。患者の経口オキシコドンの 24 時間所要量を過小に見積もって、レスキュー薬（例：即放性オピオイド）を提供する方が、経口オキシコドンの 24 時間所要量を過大に見積もって、過量投与による副作用を管理するよりも安全である。

表 1 の情報を用いる場合は、以下の事項を考慮すること。

- この表は、等鎮痛用量を示した表ではない。
- この表に示した換算係数は、記載されている経口オピオイド鎮痛剤のいずれかから本剤へ変更する場合にのみ適用できる。
- 本剤から別のオピオイドへ変更する際に、この表を用いてはならない。この表に従って換算した場合、新たに開始するオピオイドの投与量が過大に算出され、致命的な過量投与に至るおそれがある。
- 前投与のオピオイド（経口オキシコドンを含む）の投与量から、本剤の一日投与量を計算するための式は、前投与のオピオイドの投与量（mg/日）×換算係数＝本剤の投与量（mg/日）となる。算出された一日総投与量を2で割って、12時間ごとの本剤の投与量を得る。丸める必要が生じた場合は、利用できる最も近い錠剤含量に用量を切り下げること。

表 1：11歳以上の小児患者の本剤への変更時の換算係数

Prior Opioid	Conversion Factor	
	Oral	Parenteral*
Oxycodone	1	--
Hydrocodone	0.9	--
Hydromorphone	4	20
Morphine	0.5	3
Tramadol	0.17	0.2

* 高用量の非経口オピオイドの投与を受けている患者では、より保守的な換算が必要である。例として、高用量の非経口モルヒネの場合は、3ではなく1.5を乗じる。

ステップ #1：本剤の推定一日総投与量を、表1を用いて計算する。

- 単剤のオピオイドが投与されている小児患者の場合は、現在投与されているオピオイドの一日総投与量を合計し、一日総投与量におおよその換算係数を乗じて、本剤のおおよその一日投与量を計算する。
- 複数のオピオイドの投与を受けている小児患者の場合は、各オピオイドに対するおおよそのオキシコドン用量を計算し、その合計から本剤のおおよその一日投与量を得る。
- 固定比のオピオイド/非オピオイド鎮痛剤の投与を受けている小児患者の場合は、それらの製剤のオピオイド成分のみを用いて換算する。

ステップ #2：丸める必要が生じた場合は、利用できる最も近い錠剤含量に用量を切り下げ、その用量で本剤の投与を開始する。算出された本剤の一日総投与量が20 mg未滿となる場合は、変更できる安全な含量が存在しないため、本剤の投与を開始しないこと。

単剤のオピオイド（例：ヒドロコドン）から本剤への換算例：表 1 に示されている経口ヒドロコドンの換算係数 0.9 を用いると、ヒドロコドン一日総投与量が 50 mg の場合は、オキシコドン 45 mg/日、すなわち本剤 22.5 mg の 12 時間ごとの投与となる。利用できる最も近い含量に切り下げると、推奨される本剤の開始用量は 12 時間ごとに 20 mg となる。

ステップ #3：新たに開始したオピオイドによる疼痛管理が安定するまでは、十分な観察と用量調節が必要である。本剤への変更後は、オピオイド離脱徴候・症状、過鎮静/毒性の徴候の発現に注意すること。用量調節や治療の維持に関する重要な基本的注意は、**[用法・用量 (2.5)]** を参照すること。

11 歳以上の小児患者において、経皮フェンタニルから本剤へ変更した経験は限られている。経皮フェンタニル貼付剤から本剤へ変更する場合は、本剤の投与を開始する 18 時間以上前に、貼付剤が剥離されたことを確認すること。こうした変更に関する系統的な評価は行われていないが、最初は保守的な変更から行うこと。すなわち、25 µg/時の経皮フェンタニル貼付剤 1 枚を投与する代わりに、本剤 10 mg を 12 時間ごとに投与する。経皮フェンタニルから本剤へ変更する際には、患者を十分に観察すること。

朝晩で異なる用量を使用する場合は、朝に高い方の用量を服用し、晩に低い方の用量を服用するよう患者に指示すること。

2.5 成人及び 11 歳以上の小児患者の用量調節及び治療の維持

本剤の用量は、適切な鎮痛効果が得られ、副作用が最小限となる用量に個別に調節すること。疼痛コントロールの維持やオピオイド離脱徴候・症状、副作用を評価し、依存、乱用及び誤用の発現を観察するため、本剤服用中の患者を継続して再評価すること **[警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]**。初回の用量調節時を含め、鎮痛剤の所要量を変更する期間中は、処方者、処方者以外の医療チームメンバー、患者及び介護者/家族間の頻繁なコミュニケーションが重要である。長期投与中は、オピオイド鎮痛剤の投与が引き続き必要であるかどうか、定期的に再評価すること。

突出痛が発現した患者では、本剤の用量調節や、適切な用量の即放性鎮痛剤を用いたレスキュー治療が必要となる場合がある。用量が安定した後に疼痛の程度が増大した場合は、本剤を増量する前に、疼痛悪化の原因の特定を試みる。定常状態の血漿中濃度付近には 1 日で到達するため、本剤の用量は 1~2 日ごとに調節することができる。

オピオイドに関連する許容できない副作用が観察された場合は、減量を検討すること。疼痛管理とオピオイドに関連する副作用の間で適切なバランスが得られるように用量を調節すること。

12 時間ごとを超える頻度で投与したときの安全性及び有効性を評価した、よく管理された臨床試験は行われていない。11 歳以上の小児患者に対する指針としては、オキシコドンの一日総投与量は、通常、現在の一日総投与量の 25%を増量することが

できる。成人に対する指針としては、オキシコドンの一日総投与量は、通常、増量が臨床的に必要となった各時点で、現在の一日総投与量の25%～50%を増量することができる。

2.6 中枢神経抑制剤併用時の用量調節

中枢神経（CNS）抑制剤が投与されている患者に対して本剤の投与開始を決定した場合は、本剤の推奨開始用量の1/3～1/2から開始し、併用するCNS抑制剤のより低い用量での投与を検討し、呼吸抑制、鎮静及び低血圧の徴候の発現に注意すること〔警告及び使用上の注意（5.6）、薬物相互作用（7）参照〕。

2.7 オピオイド耐容でない衰弱高齢患者の用量調節

オピオイド耐容でない衰弱高齢患者に対しては、推奨開始用量の1/3～1/2から投与を開始し、慎重に用量を調節すること〔特殊集団への投与（8.5）参照〕。

2.8 肝障害を有する患者の用量調節

肝障害を有する患者に対しては、推奨開始用量の1/3～1/2から投与を開始し、慎重に用量を調節すること。呼吸抑制、鎮静及び低血圧の徴候の発現に注意すること〔特殊集団への投与（8.6）、臨床薬理（12.3）参照〕。

2.9 本剤の安全な減量又は投与中止

オピオイドの身体依存の可能性がある患者では、本剤を急に中止しないこと。オピオイドの身体依存の患者でオピオイド鎮痛薬を急速に中止すると、重篤な離脱症状、コントロール不良の疼痛、及び自殺が生じる。急な中止により、患者は乱用目的の薬物探索行動と同じようにオピオイド鎮痛薬の代替物を手に入れようとする可能性がある。患者はまた、ヘロインなどの違法オピオイドやその他の物質で、痛みや離脱症状の治療を試みるかもしれない。

本剤を服用しているオピオイド依存症の患者において、減量や中止の決定がなされた場合には、服用中の本剤の用量、治療期間、痛みの種類、患者の身体的・心理的特性など、考慮すべきさまざまな要因がある。患者の継続的な治療を保証し、適切な漸減スケジュールとフォローアップ計画について患者と合意し、それにより患者と医療提供者にとって目標や期待が明確で現実的となるようにすることが重要である。物質使用障害が疑われるためにオピオイド鎮痛薬を中止する場合は、その患者を評価し治療する。さもなければ物質使用障害の評価と治療をすすめる。治療には、オピオイド使用障害の投薬支援治療など、エビデンスに基づいたアプローチを含めるべきである。疼痛および物質使用障害が併存する複雑な患者では、専門医への紹介が有益となる場合がある。

すべての患者に適した標準的なオピオイド漸減スケジュールはない。臨床現場での規範として、患者ごとにオピオイドの漸減スケジュールを決めることが要求されている。オピオイドの身体依存の患者には、離脱症状を避けるために、十分に少しずつ漸減を開始し（例えば、1日総投与量の10～25%以下）、2～4週間ごとの間隔で

減量を進める。オピオイドの服用期間が短い患者では、より急速な漸減も許容する。

漸減を成功させるためには、より低用量の製剤が必要かもしれない。疼痛および離脱症状が出現した場合には、それらを管理するため患者を頻繁に再評価する。一般的な離脱症状には、落ち着きのなさ、流涙、鼻漏、あくび、発汗、悪寒、筋肉痛、および散瞳がある。易刺激性、不安、腰痛、関節痛、脱力感、腹部痙攣、不眠、悪心、食欲不振、嘔吐、下痢、血圧上昇、呼吸数増加、または心拍数増加など、他の徴候および症状も発現することがある。離脱症状が発現した場合には、一定期間漸減を中断するか、またはオピオイド鎮痛剤の投与を前回の用量に増やした後、より緩徐に漸減することが必要となることがある。さらに、気分の変化、自殺思考の出現、または他の物質使用について患者をモニタリングする。

オピオイド鎮痛薬を服用している患者、特に慢性疼痛に対して長期間及び／又は高用量で治療する場合は、オピオイド鎮痛薬の漸減を開始する前に、メンタルヘルスサポート(必要な場合)を含めた疼痛管理に対する集学的アプローチが実施されていることを確認する。疼痛管理に対する集学的アプローチは、慢性疼痛の治療を最適化するとともに、オピオイド鎮痛薬の漸減を成功させるのに役立つ可能性がある
[警告及び使用上の注意 (5.14)、薬物乱用及び依存 (9.3) 参照]。

3 剤形及び含量

徐放錠：10 mg、15 mg、20 mg、30 mg、40 mg、60 mg 及び 80 mg。

- 10 mg フィルムコーティング徐放錠 (片面に OP、反対面に 10 と刻印された円形の白色の両凸錠)
- 15 mg フィルムコーティング徐放錠 (片面に OP、反対面に 15 と刻印された円形の灰色の両凸錠)
- 20 mg フィルムコーティング徐放錠 (片面に OP、反対面に 20 と刻印された円形のピンク色の両凸錠)
- 30 mg フィルムコーティング徐放錠 (片面に OP、反対面に 30 と刻印された円形の茶色の両凸錠)
- 40 mg フィルムコーティング徐放錠 (片面に OP、反対面に 40 と刻印された円形の黄色の両凸錠)
- 60 mg フィルムコーティング徐放錠 (片面に OP、反対面に 60 と刻印された円形の赤色の両凸錠)
- 80 mg フィルムコーティング徐放錠 (片面に OP、反対面に 80 と刻印された円形の緑色の両凸錠)

4 禁忌

次の患者には投与しないこと。

- 重大な呼吸抑制がみられる患者 [警告及び使用上の注意 (5.3) 参照]
- 観察下でない、又は蘇生装置が利用できない、急性又は重度の気管支喘息患者 [警告及び使用上の注意 (5.7) 参照]

- ・ 麻痺性イレウスを含む胃腸管閉塞がある患者又はその疑いのある患者 [警告及び使用上の注意 (5.12) 参照]
- ・ オキシコドンに対する過敏症 (例：アナフィラキシー) を有する患者 [副作用 (6.2) 参照]

5 警告及び使用上の注意

5.1 依存、乱用及び誤用

本剤は、スケジュール II の規制物質であるオキシコドンを含有する。本剤はオピオイドであるため、使用者は依存、乱用及び誤用のリスクにさらされる。本剤のような徐放性製剤は、オピオイドが長時間にわたって放出されるため、多量のオキシコドンが存在することによる過量投与や死亡のリスクが高くなる [薬物乱用及び依存 (9) 参照]。

特定の個人における依存のリスクは不明であるが、本剤が適切に処方された患者にも、依存が生じる可能性がある。依存は、推奨用量で投与した場合にも、誤用又は乱用された場合にも、発現するおそれがある。

本剤を処方する前に、各患者のオピオイド依存、乱用又は誤用のリスクを評価し、本剤を投与するすべての患者に対して、こうした行動や状態の発現を観察すること。物質乱用 (薬物やアルコールの乱用、依存を含む) 又は精神疾患 (例：大うつ病) の既往歴又は家族歴を有する患者では、リスクがより高くなる。ただし、こうしたリスクの可能性があるからといって、特定の患者の適切な疼痛管理が妨げられてはならない。高リスク患者に本剤のようなオピオイドを処方することは可能であるが、こうした患者に投与する場合は、本剤のリスク及び適正使用に関する集中的なカウンセリングと、依存、乱用及び誤用の徴候に対する集中的な観察が必要となる。

本剤を砕いたり、かみ砕いたり、鼻から吸ったり、あるいは溶かして注射するなどの乱用又は誤用は、オキシコドンの放出が制御されず、過量投与や死亡に至るおそれがある [過量投与 (10) 参照]。

オピオイドは、薬物乱用者及び依存障害の患者が欲し、犯罪に転用される可能性がある。本剤の処方又は投薬に際しては、こうしたリスクを考慮すること。こうしたリスクを軽減するための方策としては、適切な最小投与量で処方し、未使用薬は適切に廃棄するように患者に助言するなどの方法がある [患者カウンセリング情報 (17) 参照]。本剤の乱用や転用を防止及び検出するための方法に関する情報については、各州の専門家許可委員会や州の規制物質当局に連絡すること。

5.2 オピオイド鎮痛剤のリスク評価・リスク緩和戦略 (REMS)

オピオイド鎮痛剤による利益が確実に依存、乱用及び誤用のリスクに勝るよう、米国食品医薬品局 (FDA) はそれらの製剤に対するリスク評価・リスク緩和戦略 (REMS) を義務付けている。REMS の要件に従い、オピオイド鎮痛剤の承認を受けている製薬会社は REMS に対応した教育プログラムを医療提供者が利用できるよ

うにしなければならない。医療提供者には、以下の事項をすべて実施するよう強く奨励する。

- 継続的な教育（CE）の認定された者が提供する REMS に対応した教育プログラム 又は FDA Education Blueprint for Health Care Providers Involved in the Management or Support of Patients with Pain（疼痛患者の管理又は支援に関わる医療提供者向けの教育に関する FDA による基本的枠組み）の要素すべてを含む別の教育プログラムを完了すること。
- オピオイド鎮痛剤を処方するたびに、安全な投与、重大なリスク並びに適正な保管と廃棄について患者及び/又は介護者と話し合うこと。Patient Counseling Guide (PCG : 患者カウンセリングガイド) を以下のリンクから入手できる：
www.fda.gov/OpioidAnalgesicREMSPCG。
- 患者及び介護者に対し、オピオイド鎮痛剤が投薬されるたびに薬剤師から受け取る医薬品ガイドを読むことの重要性を強調すること。
- 患者、家庭及び地域社会の安全を確保するため、他の手段の利用を検討すること。例えば、患者と処方者間での合意により、患者と処方者間での責務に説得力をもたせること。

オピオイド鎮痛剤の REMS と認定を受けた REMS の CME/CE の一覧についてこれ以上の情報を入手するには、1-800-503-0784 に電話するか、又は www.opioidanalgesicrems.com にログオンすること。FDA による基本的枠組みは、www.fda.gov/OpioidAnalgesicREMSBlueprint で入手できる。

5.3 生命を脅かす呼吸抑制

オピオイドは、推奨通りに投与した場合にも、重篤な、生命を脅かす又は致命的な呼吸抑制が発現することが報告されている。呼吸抑制は、直ちに気付いて治療を行わなければ、呼吸停止や死亡に至るおそれがある。呼吸抑制を管理するための方法としては、患者の臨床状態に応じて、十分な観察、対症療法、オピオイド拮抗剤の投与などの方法がある [過量投与 (10) 参照]。オピオイドによって誘発された呼吸抑制による二酸化炭素 (CO₂) の蓄積は、オピオイドの鎮静作用を悪化させるおそれがある。

本剤の投与中は、常に重篤な、生命を脅かす又は致命的な呼吸抑制が発現するおそれがあるが、リスクが最大となるのは投与開始時や増量後である。本剤の投与を開始してから及び増量してから特に最初の 24～72 時間は、呼吸抑制の発現に十分に注意すること。

呼吸抑制のリスクを減らすためには、本剤を適切に投与し、用量調節することが不可欠である [用法・用量 (2) 参照]。別のオピオイド製剤から本剤へ治療を変更する際に本剤の用量を過大に見積もると、初回投与時に致命的な過量投与が生じるおそれがある。

本剤を 1 回分でも誤飲すると（特に小児）、オキシコドンの過量投与による呼吸抑制や死亡に至るおそれがある。

オピオイドは、中枢性睡眠時無呼吸（CSA）および睡眠関連低酸素血症を含む睡眠関連呼吸障害を引き起こしうる。オピオイドの使用は用量依存的に CSA のリスクを増大させる。CSA を持つ患者では、オピオイド漸減の最良の方法を用いてオピオイドの減量を考慮すること [用法・用量 (2.5) 参照]。

5.4 新生児オピオイド離脱症候群

妊娠中に本剤を長期投与すると、新生児に離脱が生じるおそれがある。新生児オピオイド離脱症候群は、成人のオピオイド離脱症候群とは異なり、気付いて治療を行わなければ生命を脅かすおそれがあるため、新生児専門医によって策定された治療計画に沿った管理が必要となる。新生児に対しては新生児オピオイド離脱症候群の徴候の発現に注意し、適切に管理すること。オピオイドを長期間投与される妊婦に新生児オピオイド離脱症候群のリスクについて助言し、適切な治療が利用できることを確認すること [特殊集団への投与 (8.1)、患者カウンセリング情報 (17) 参照]。

5.5 チトクロム P450 3A4 阻害作用又は誘導作用を有する薬剤の併用又は中止によるリスク

本剤とマクロライド系抗生物質（例：エリスロマイシン）、アゾール系抗真菌剤（例：ケトコナゾール）、プロテアーゼ阻害剤（例：リトナビル）などの CYP3A4 阻害剤を併用すると、オキシコドンの血漿中濃度が上昇してオピオイド副作用が長期化することがあり、それにより致命的な呼吸抑制を来すおそれがある [警告及び使用上の注意 (5.3) 参照]。本剤の用量が安定した後に阻害剤を追加した場合、特にそのおそれがある。同様に、本剤投与患者においてリファンピン、カルバマゼピン、フェニトインなどの CYP3A4 誘導作用を有する薬剤を中止すると、オキシコドンの血漿中濃度が上昇してオピオイド副作用が長期化することがある。本剤投与患者において本剤を CYP3A4 阻害剤と併用する場合又は CYP3A4 誘導作用を有する薬剤を中止する場合は、患者を頻繁かつ十分に観察し、薬剤の作用が安定するまでは本剤の減量を検討すること [薬物相互作用 (7) 参照]。

本剤を CYP3A4 誘導作用を有する薬剤と併用した場合や CYP3A4 阻害剤を中止した場合、オキシコドンの血漿中濃度が低下したりオピオイドの有効性が欠如したりする可能性があり、また場合によっては、オキシコドンに対する身体依存が形成された患者に離脱症候群が発現するおそれがある。本剤を CYP3A4 誘導作用を有する薬剤と併用する場合や CYP3A4 阻害剤を中止する場合は、患者を頻繁かつ十分に観察し、適切な鎮痛効果を維持する必要がある場合やオピオイドの離脱症状が発現した場合は、オピオイドの増量を検討すること [薬物相互作用 (7) 参照]。

5.6 ベンゾジアゼピン又は他の CNS 抑制剤との併用によるリスク

本剤をアルコールなどの中枢神経（CNS）抑制剤（例：非ベンゾジアゼピン系の鎮静剤/催眠剤、抗不安剤、精神安定剤、筋弛緩剤、全身麻酔剤、抗精神病剤、他のオピオイド）と併用すると、顕著な鎮静、呼吸抑制、昏睡及び死亡に至るおそれがある。こうしたリスクがあるため、他の治療法では不十分な患者にのみ、これらの薬剤を併用処方すること。

観察研究では、オピオイド鎮痛剤とベンゾジアゼピンを併用するとオピオイド鎮痛剤の単独投与に比べて薬剤関連の死亡リスクが高くなることが実証されている。薬理学的特性が類似するため、他の CNS 抑制剤をオピオイド鎮痛剤と併用することで同様のリスクが予想されることは妥当である [薬物相互作用 (7) 参照]。

ベンゾジアゼピン又は他の CNS 抑制剤とオピオイド鎮痛剤との併用処方を選定した場合は、最も低い有効用量を最も短い併用期間で処方すること。既にオピオイド鎮痛剤を投与している患者には、処方時のベンゾジアゼピンや他の CNS 抑制剤の開始用量をオピオイドがない場合の指示より低くし、臨床反応に基づいて用量を調節すること。既にベンゾジアゼピンや他の CNS 抑制剤とオピオイド鎮痛剤を投与されている患者においてオピオイド鎮痛剤を開始する場合は、処方時のオピオイド鎮痛剤の開始用量をより低くし、臨床反応に基づいて用量を調節すること。患者に呼吸抑制と鎮静の徴候・症状が発現しないか、十分に観察すること。

本剤をベンゾジアゼピンや他の CNS 抑制剤（アルコール及び違法薬物を含む）と併用する場合の呼吸抑制と鎮静のリスクについて、患者及び介護者の双方に助言すること。患者には、ベンゾジアゼピンや他の CNS 抑制剤の併用による影響が明らかになるまで自動車の運転や重機の操作をしないよう助言すること。オピオイドの乱用及び誤用を含めた物質使用障害のリスクについて患者をスクリーニングし、アルコールと違法薬物を含めた CNS 抑制剤の追加投与に伴う過量投与と死亡のリスクについて患者に警告すること [薬物相互作用 (7)、患者カウンセリング情報 (17) 参照]。

5.7 慢性肺疾患を有する患者、高齢患者、悪液質患者又は衰弱患者における生命を脅かす呼吸抑制

観察下にはないか又は蘇生装置が利用できない急性又は重症の気管支喘息患者には、本剤の投与は禁忌である。

慢性肺疾患を有する患者：本剤投与患者が重大な慢性閉塞性肺疾患又は肺性心を有する場合、並びに呼吸予備力が大幅に低下している場合、低酸素症を有する場合、高炭酸ガス血症を有する場合又は呼吸抑制の既往を有する場合は、本剤を推奨用量で投与しても、無呼吸などの呼吸ドライブの低下リスクが高くなる [警告及び使用上の注意 (5.3) 参照]。

高齢患者、悪液質患者又は衰弱患者：高齢患者、悪液質患者又は衰弱患者では、若齢の健康な患者に比べて、薬物動態やクリアランスが変化している場合があるため、生命を脅かす呼吸抑制が発現しやすい [警告及び使用上の注意 (5.3) 参照]。

こうした患者は、特に本剤の投与開始及び用量調節時、また本剤と呼吸抑制作用を有する他の薬剤を併用する際には、十分に注意すること [警告及び使用上の注意 (5.3、5.6) 参照]。代わりに、こうした患者に対しては、非オピオイド鎮痛剤の使用を検討すること。

5.8 副腎機能不全

オピオイド投与に対する副腎機能不全の症例が複数報告されており、その頻度は投与が1か月を超えた後に高くなる。副腎機能不全の症状としては、悪心、嘔吐、食欲不振、疲労、脱力、浮動性めまい及び低血圧などの非特異的な症状と徴候などがある。副腎機能不全が疑われる場合は、できるだけ早く診断検査で診断を確認すること。副腎機能不全と診断された場合は、生理的補充量のコルチコステロイドを投与すること。副腎機能が回復できるよう患者をオピオイドから離脱させ、副腎機能が回復するまでコルチコステロイドの投与を継続すること。一部の症例では別のオピオイドを投与すると副腎機能不全が再発しないことが報告されたため、他のオピオイドを試用してもよい。入手できた情報からは、副腎機能不全と関連する可能性が高い特定のオピオイドは確認されていない。

5.9 重度の低血圧

本剤は、歩行可能患者に対して、起立性低血圧や失神などの重度の低血圧を引き起こすおそれがある。血液量の減少や特定の CNS 抑制剤（例：フェノチアジンや全身麻酔剤）の併用によって血圧維持能が既に低下している患者では、リスクはさらに高くなる [薬物相互作用 (7) 参照]。こうした患者は、本剤の投与開始又は用量調節後の低血圧の徴候の発現に注意すること。循環性ショックの患者に本剤を投与すると、血管拡張が生じ、それにより心拍出量や血圧がさらに低下するおそれがある。循環性ショックの患者への本剤の投与は避けること。

5.10 頭蓋内圧亢進、脳腫瘍、頭部外傷又は意識障害を有する患者への投与によるリスク

CO₂蓄積による頭蓋内の影響を受けやすいと考えられる患者（例：頭蓋内圧亢進の形跡が認められる患者や脳腫瘍患者）では、本剤により呼吸ドライブが低下する可能性があり、その結果として生じる CO₂蓄積により、頭蓋内圧がさらに亢進するおそれがある。こうした患者は、特に本剤投与開始時に、鎮静と呼吸抑制の徴候の発現に注意すること。

また、オピオイドは、頭部外傷患者の臨床経過を不明瞭にする可能性もある。意識障害又は昏睡患者への本剤の投与は避けること。

5.11 胃腸管腔狭小化のリスクを有する患者の嚥下困難及び閉塞リスク

市販後の報告で、本錠剤の嚥下困難が報告されている。これらの報告には、息詰まり、空嘔吐、吐き戻し、咽頭内薬剤残留などが含まれていた。本剤は、口に入れる前に水に浸けたり、舐めたり、あるいはその他の方法で錠剤を濡らしてはならず、口に入れた後すぐにすべて飲み込めるだけの十分な量の水と一緒に、一度に1錠服用するよう患者に指示すること。

市販後の報告で、腸閉塞及び憩室炎の悪化がまれに報告されており、一部の症例では、錠剤を取り除くための医学的介入が必要であった。胃腸管腔が狭小化している食道癌や結腸癌などの胃腸障害の基礎疾患を有する患者は、こうした合併症が発現

するリスクが高い。嚥下困難の患者や胃腸管腔狭小化を来す胃腸障害の基礎疾患のリスクを有する患者に対しては、別の鎮痛剤の投与を検討すること。

5.12 胃腸症状を有する患者への投与によるリスク

麻痺性イレウスを含む胃腸管閉塞がある患者又はその疑いのある患者には、本剤の投与は禁忌である。

本剤に含まれるオキシコドンは、オッディ括約筋の痙攣を引き起こすおそれがある。オピオイドは、血清アミラーゼを増加させるおそれがある。急性膵炎を含む胆道疾患を有する患者に本剤を投与する場合は、症状の悪化に注意すること。

5.13 発作障害を有する患者における発作リスクの増加

本剤に含まれるオキシコドンは、発作障害を有する患者の発作頻度を増加させるおそれがあり、発作と関連のある他の臨床状況で発現する発作のリスクを増加させるおそれがある。発作障害の既往を有する患者に本剤を投与する場合は、投与中、発作コントロールの悪化に注意すること。

5.14 離脱

オピオイドの身体依存患者では、本剤を急に中止しないこと。身体依存のある患者で本剤を中止する場合は、徐々に用量を漸減すること。オピオイドの身体依存患者でオキシコドンを急速に漸減すると、離脱症候群と疼痛の再発につながる可能性がある [用法・用量 (2.9)、薬物乱用及び依存 (9.3) 参照]。

さらに、本剤を含むオピオイド完全作動性鎮痛剤を投与中の患者に対して、作動性/拮抗性の混合型鎮痛剤（例：ペンタゾシン、ナルブフィン及びブトルファノール）又は部分作動性鎮痛剤（例：ブプレノルフィン）の投与は避けること。こうした患者に作動性/拮抗性の混合型鎮痛剤や部分作動性鎮痛剤を投与すると、鎮痛効果の低下及び/又は離脱症状が生じるおそれがある。

5.15 自動車の運転や機械の操作によるリスク

本剤は、自動車の運転や機械の操作などの危険を伴う作業を遂行するために必要な精神又は身体能力を低下させる可能性がある。本剤の作用に耐容し、本剤にどう対応すれば良いか分かっている患者を除いて、患者には自動車の運転や危険を伴う機械の操作をしないよう指導すること [患者カウンセリング情報 (17) 参照]。

5.16 臨床検査によるモニタリング

「オピオイド」や「アヘン」に関する尿中薬物検査、特に医療機関外で使用できるように設計された検査は、必ずしもオキシコドンを確実に検出できるとは限らない。さらに、多くの検査機関では、特定の「カットオフ」値よりも低い尿中薬物濃度は「陰性」として報告される。そのため、個々の患者の臨床管理にオキシコドンの尿検査を検討する場合は、その測定法の感度及び特異性が適切であることを確認

し、結果を解釈する際には使用した検査法の限界を考慮すること。

6 副作用

以下の重篤な副作用については、本書の他の項に記載されている。

- 依存、乱用及び誤用 [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]
- 生命を脅かす呼吸抑制 [警告及び使用上の注意 (5.3) 参照]
- 新生児オピオイド離脱症候群 [警告及び使用上の注意 (5.4) 参照]
- ベンゾジアゼピン及び他の CNS 抑制剤との相互作用 [警告及び使用上の注意 (5.6) 参照]
- 副腎機能不全 [警告及び使用上の注意 (5.8) 参照]
- 重度の低血圧 [警告及び使用上の注意 (5.9) 参照]
- 胃腸の副作用 [警告及び使用上の注意 (5.11、5.12) 参照]
- 痙攣性又は発作障害 [警告及び使用上の注意 (5.13) 参照]
- 離脱 [警告及び使用上の注意 (5.14) 参照]

6.1 臨床試験の経験

成人を対象とした臨床試験の経験

臨床試験はさまざまな条件で実施されているため、ある薬剤の臨床試験で観察された副作用の発現率は、別の薬剤の臨床試験で観察された発現率とは直接比較できず、また、臨床現場で観察される発現率を反映していない可能性がある。

さまざまな原因による中等度～高度の疼痛患者 713 例を対象とした二重盲検臨床試験で、本剤の安全性を評価した。癌疼痛の非盲検試験では、患者 187 例に本剤を一日総投与量 20～640 mg/日の範囲で投与した。一日総投与量の平均は約 105 mg/日であった。

本剤は、呼吸抑制、無呼吸、呼吸停止、循環抑制、低血圧、ショックなど、他のオピオイド鎮痛剤でも認められている重篤な副作用のリスクを増加させる可能性がある [過量投与 (10) 参照]。

本剤とプラセボを比較した臨床試験において患者が報告した最も高頻度の副作用 (5%超) を、以下の表 2 に示す。

表 2：高頻度の副作用 (5%超)

Adverse Reaction	OXYCONTIN (n=227) (%)	Placebo (n=45) (%)
Constipation	(23)	(7)
Nausea	(23)	(11)
Somnolence	(23)	(4)
Dizziness	(13)	(9)
Pruritus	(13)	(2)
Vomiting	(12)	(7)

Headache	(7)	(7)
Dry Mouth	(6)	(2)
Asthenia	(6)	-
Sweating	(5)	(2)

臨床試験で本剤を投与した患者の1%~5%に報告された副作用は、以下の通りである。

胃腸障害：腹痛、下痢、消化不良、胃炎

一般・全身障害および投与部位の状態：悪寒、発熱

代謝および栄養障害：食欲不振

筋骨格系および結合組織障害：攣縮

精神障害：異常な夢、不安、錯乱、不快気分、多幸症、不眠症、神経過敏、異常思考

呼吸器、胸郭および縦隔障害：呼吸困難、しゃっくり

皮膚および皮下組織障害：発疹

血管障害：体位性低血圧

臨床試験に参加した患者の1%未満に発現した副作用は以下の通りである。

血液およびリンパ系障害：リンパ節症

耳および迷路障害：耳鳴

眼障害：視覚異常

胃腸障害：嚥下障害、おくび、鼓腸、胃腸障害、食欲亢進、口内炎

一般・全身障害および投与部位の状態：離脱症候群（発作の有無を問わない）、浮腫、末梢性浮腫、口渇、倦怠感、胸痛、顔面浮腫

傷害、中毒および処置合併症：事故による外傷

臨床検査：ST下降

代謝および栄養障害：脱水

神経系障害：失神、片頭痛、異常歩行、健忘、運動過多、感覚鈍麻、筋緊張低下、錯感覚、会話障害、昏迷、振戦、回転性めまい、味覚倒錯

精神障害：うつ病、激越、離人症、情動不安定、幻覚

腎および尿路障害：排尿困難、血尿、多尿、尿閉

生殖系および乳房障害：インポテンス

呼吸器、胸郭および縦隔障害：咳嗽増加、音声変調

皮膚および皮下組織障害：皮膚乾燥、剥脱性皮膚炎

11歳以上の小児患者を対象とした臨床試験の経験

11～16歳の患者140例を対象とした臨床試験1試験で、本剤の安全性を評価した。投与期間の中央値は約3週間であった。最も高頻度に報告された有害事象は、嘔吐、悪心、頭痛、発熱及び便秘であった。

患者の5%以上に報告された、治験薬投与下で発現した有害事象の発現率の要約を表3に示す。

表 3：11～16 歳の患者の 5.0%以上に報告された副作用の発現率

System Organ Class Preferred Term	11 to 16 Years (N=140) n (%)
Any Adverse Event \geq 5%	71 (51)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	
Vomiting	30 (21)
Nausea	21 (15)
Constipation	13 (9)
Diarrhea	8 (6)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	
Pyrexia	15 (11)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	
Decreased appetite	7 (5)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	
Headache	20 (14)
Dizziness	12 (9)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	
Pruritus	8 (6)

11～16 歳の患者を対象とした本剤の臨床試験において、発現率が 1.0%以上 5.0%未満であった副作用を以下に示す。事象は器官別大分類に従って記載した。

血液およびリンパ系障害：発熱性好中球減少症、好中球減少症

心臓障害：頻脈

胃腸障害：腹痛、胃食道逆流性疾患

一般・全身障害および投与部位の状態：疲労、疼痛、悪寒、無力症

傷害、中毒および処置合併症：処置による疼痛、漿液腫

臨床検査：酸素飽和度低下、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、ヘモグロビン減少、血小板数減少、好中球数減少、赤血球数減少、体重減少

代謝および栄養障害：低クロール血症、低ナトリウム血症

筋骨格系および結合組織障害：四肢痛、筋骨格痛

神経系障害：傾眠、感覚鈍麻、嗜眠、錯感覚

精神障害：不眠症、不安、うつ病、激越

腎および尿路障害：排尿困難、尿閉

呼吸器、胸郭および縦隔障害：口腔咽頭痛

皮膚および皮下組織障害：多汗症、発疹

6.2 市販後の経験

徐放性オキシコドンの承認後の使用では、以下の副作用が確認されている。これらの副作用は大きさが不確かな集団から自発的に報告されるため、その頻度を確実に推定したり薬物曝露との因果関係を立証したりすることが常に可能なわけではない。

乱用、依存、攻撃性、無月経、胆汁うっ滞、自殺既遂、死亡、齲歯、肝酵素上昇、痛覚過敏、性腺機能低下、低ナトリウム血症、イレウス、企図的過量投与、気分変化、筋緊張亢進、過量投与、動悸（離脱に関連する）、発作、自殺企図、自殺念慮、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群、蕁麻疹。

上記の事象に加えて、錠剤の膨張及びヒドロゲル化によるものと考えられる以下の事象も報告されている：息詰まり、空嘔吐、吐き戻し、咽頭内薬剤残留、錠剤の嚥下困難。

セロトニン症候群：生命を脅かす状態になるおそれのあるセロトニン症候群の症例が複数、オピオイドとセロトニン作動薬との併用中に報告されている。

副腎機能不全：オピオイド投与に対する副腎機能不全の症例が複数報告されており、これは投与が1か月を超えた後に多くなる。

アナフィラキシー：本剤に含まれる成分に対するアナフィラキシーが報告されている。

アンドロゲン欠乏症：オピオイドの連用に対するアンドロゲン欠乏症の症例が複数、発現している [臨床薬理 (12.2) 参照]。

7 薬物相互作用

本剤との臨床的に重要な薬物相互作用を表4に示す。

表 4：本剤との臨床的に重要な薬物相互作用

CYP3A4及びCYP2D6阻害作用を有する薬剤	
臨床的な影響：	<p>本剤とCYP3A4阻害剤との併用によりオキシコドンの血漿中濃度が上昇することがあり、それによりオピオイドの作用が増大又は延長される可能性がある。こうした作用は、本剤とCYP2D6阻害剤及びCYP3A4阻害剤を併用した場合、特に本剤の用量が安定した後に阻害剤を追加すると、より顕著になる [警告及び使用上の注意 (5.5) 参照]。</p> <p>CYP3A4阻害剤を中止すると、阻害剤の作用が低下するため、オキシコドンの血漿中濃度が低下し [臨床薬理 (12.3) 参照]、それによりオキシコドンに対する身体依存が形成された患者にオピオイドの有効性低下又は離脱症候群が発現する。</p>
介入：	<p>併用が必要な場合は、薬剤の作用が安定するまでは本剤の減量を検討すること。患者の呼吸抑制や鎮静の発現を頻繁に観察すること。</p> <p>CYP3A4阻害剤を中止する場合は、薬剤の作用が安定するまでは本剤の増量を検討すること。オピオイド離脱の徴候を観察すること。</p>
例：	<p>マクロライド系抗生物質（例：エリスロマイシン）、アゾール系抗真菌剤（例：ケトコナゾール）、プロテアーゼ阻害剤（例：リトナビル）</p>
CYP3A4誘導作用を有する薬剤	
臨床的な影響：	<p>本剤とCYP3A4誘導作用を有する薬剤との併用によりオキシコドンの血漿中濃度が低下することがあり [臨床薬理 (12.3) 参照]、それにより、オキシコドンに対する身体依存が形成された患者において有効性が低下したり離脱症候群が発現したりする [警告及び使用上の注意 (5.5) 参照]。</p> <p>CYP3A4誘導作用を有する薬剤を中止すると、誘導剤の作用が低下するため、オキシコドンの血漿中濃度が上昇し [臨床薬理 (12.3) 参照]、それにより治療効果と副作用の両方が増大又は延長され、重篤な呼吸抑制を来すおそれがある。</p>
介入：	<p>併用が必要な場合は、薬剤の作用が安定するまでは本剤の増量を検討すること。オピオイド離脱の徴候を観察すること。</p> <p>CYP3A4誘導作用を有する薬剤を中止する場合は、本剤の減量を検討し、呼吸抑制の徴候を観察すること。</p>
例：	<p>リファンピン、カルバマゼピン、フェニトイン</p>
ベンゾジアゼピン及び他の中枢神経（CNS）抑制剤	
臨床的な影響：	<p>相加的な薬理作用のため、ベンゾジアゼピンやアルコールなど他のCNS抑制剤を併用すると、低血圧、呼吸抑制、顕著な鎮静、昏睡及び死亡のリスクが増加するおそれがある。</p>
介入：	<p>これらの薬剤の併用処方、他の治療法では不十分な患者にのみ行うこと。用量及び期間は必要最小限にとどめること。患者に呼吸抑制と鎮静の徴候が発現しないか、十分に観察すること [用法・用量 (2.6)、警告及び使用上の注意 (5.6) 参</p>

	照]
例：	ベンゾジアゼピン及び他の鎮静剤/催眠剤、抗不安剤、精神安定剤、筋弛緩剤、全身麻酔剤、抗精神病剤、他のオピオイド、アルコール
セロトニン作動薬	
臨床的な影響：	これまでに、オピオイドをセロトニン作動性神経伝達物質系に影響を及ぼす他の薬剤と併用することにより、セロトニン症候群が発現している。
介入：	併用が必要となる場合は、特に投与開始時及び用量調節時に、患者を注意深く観察すること。セロトニン症候群が疑われる場合は、本剤を中止すること。
例：	選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）、セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害剤（SNRI）、三環系抗うつ剤（TCA）、トリプタン系薬剤、5-HT ₃ 受容体拮抗剤、セロトニン性神経伝達物質系に影響を及ぼす薬剤（例：ミルタザピン、トラゾドン、トラマドール）、特定の筋弛緩薬（シクロベンザプリン、メタキサロン）、モノアミンオキシダーゼ（MAO）阻害剤（精神障害などの治療を意図したもの、例えばリネゾリド及び静注用メチレンブルー）
モノアミンオキシダーゼ阻害剤（MAOI）	
臨床的な影響：	MAOIとオピオイドとの相互作用が、セロトニン症候群やオピオイド毒性として発現するおそれがある（例：呼吸抑制、昏睡） [警告及び使用上の注意（5.3）参照]。
介入：	MAOIを使用中の患者又はこうした治療を中止してから14日以内の患者には、本剤の投与は推奨しない。
例：	フェネルジン、トラニルシプロミン、リネゾリド
作動性/拮抗性の混合型オピオイド鎮痛剤及び部分作動性オピオイド鎮痛剤	
臨床的な影響：	本剤の鎮痛効果の減弱及び/又は離脱症状を引き起こすおそれがある。
介入：	併用を避ける。
例：	ブトルファノール、ナルブフィン、ペンタゾシン、ブプレノルフィン
筋弛緩剤	
臨床的な影響：	オキシドンは、骨格筋弛緩剤の神経筋遮断作用を増強し、呼吸抑制の程度を増大させるおそれがある。
介入：	患者に予想を超える呼吸抑制の徴候が発現しないか注意し、必要に応じて本剤及び/又は筋弛緩剤を減量すること。
例：	シクロベンザプリン、メタキサロン
利尿剤	
臨床的な影響：	オピオイドは、抗利尿ホルモンの放出を誘導することで、利尿剤の有効性を低下させる可能性がある。
介入：	患者に利尿の減少及び/又は血圧への作用減弱の徴候が発現しないか注意し、必要に応じて利尿剤を増量すること。

抗コリン剤	
臨床的な影響：	抗コリン剤を併用すると、尿閉及び/又は重度の便秘のリスクが高まり、それにより麻痺性イレウスが生じるおそれがある。
介入：	本剤と抗コリン剤を併用する患者では、尿閉や胃運動低下の徴候に注意すること。

8 特殊集団への投与

8.1 妊婦への投与

リスクの概要

妊娠中にオピオイド鎮痛剤を長期使用すると、新生児オピオイド離脱症候群を引き起こすおそれがある [警告及び使用上の注意 (5.4) 参照]。妊婦への本剤投与について入手できたデータに、薬剤に関連した深刻な先天性欠損及び流産のリスクに影響を及ぼすものはない。動物生殖毒性試験では、ラット及びウサギの器官形成期にオキシコドン塩酸塩をそれぞれ成人用量 60 mg/日の 1.3～40 倍経口投与したところ、胚胎仔毒性はなかった。出生前及び出生後の毒性試験では、ラットにオキシコドンを経口投与したところ、成人用量 60 mg/日に相当する用量で、授乳中及び離乳後初期の期間中、仔ラットの体重が一過性に減少していた。公表されている数件の試験では、妊娠中のラットにオキシコドン塩酸塩を臨床的に問題となる用量以下で投与したところ、仔ラットに神経行動学的な作用が発現した [データ参照]。動物データに基づいて、妊婦には胎児への潜在的リスクについて助言すること。

指定された集団での深刻な先天性欠損と流産の推定背景リスクは不明である。いかなる妊娠にも、先天性欠損や死亡などの有害転帰の背景リスクがある。米国の一般集団では、臨床的に認知された妊娠における先天性欠損と流産の推定背景リスクがそれぞれ 2～4%及び 15～20%である。

臨床的考察

胎児/新生児への副作用

医療目的又は医療以外の目的で妊娠中にオピオイド鎮痛剤を長期使用すると、新生児の身体依存や生後間もなく新生児オピオイド離脱症候群が発現するおそれがある。

新生児オピオイド離脱症候群では、易刺激性、運動亢進及び異常な睡眠パターン、高調号泣、振戦、嘔吐、下痢、体重増加不良が認められる。新生児オピオイド離脱症候群の発現、持続期間及び重篤度は、使用したオピオイドの種類、使用期間、母親が最後に使用した時点及び使用量、新生児による薬物の排泄速度によって異なる。新生児に対しては、新生児オピオイド離脱症候群の症状の発現に注意し、適切に管理すること [警告及び使用上の注意 (5.4) 参照]。

産婦への投与

オピオイドは胎盤を通過し、新生児に呼吸抑制と精神生理学的作用を引き起こすおそれがある。新生児をオピオイド誘発性の呼吸抑制から回復させるため、ナロキソンなどのオピオイド拮抗剤が利用できないなければならない。短時間作用型の鎮痛剤や他の鎮痛手段の使用がより適切な場合は、出産直前の女性への本剤の投与は推奨されない。本剤などのオピオイド鎮痛剤は、子宮収縮の強度、持続時間及び頻度を一時的に低下させる作用を介して、分娩時間を延長させるおそれがある。ただし、この作用に一貫性はなく、分娩時間を短縮する傾向がある子宮頸管の拡張速度の増加によって相殺される可能性がある。分娩中にオピオイド鎮痛剤に曝露する新生児は、過度の鎮静と呼吸抑制の徴候の発現に注意すること。

データ

動物データ

妊娠中のラットに、オキシコドン塩酸塩 0.5、2、4 及び 8 mg/kg (mg/m^2 基準で、それぞれヒト 1 日用量 60 mg/日の 0.08、0.3、0.7 及び 1.3 倍) を器官形成期に投与した。ヒト用量 60 mg/日の 1.3 倍までの曝露では、胎仔にオキシコドンによる有害作用はなかった。高用量では、母動物に前肢の過度のかみつき行動と体重増加の減少を特徴とする毒性が引き起こされた。

妊娠中のウサギに、オキシコドン塩酸塩 1、5、25 及び 125 mg/kg (mg/m^2 基準で、それぞれヒト 1 日用量 60 mg/日の 0.3、2、8 及び 40 倍) を器官形成期に投与した。ヒト用量 60 mg/日の 40 倍までの曝露では、胎仔にオキシコドンによる有害作用はなかった。高用量の 25 mg/kg 及び 125 mg/kg では、母動物に摂餌量と体重増加の減少を特徴とする毒性が引き起こされた。

妊娠中のラットに、オキシコドン塩酸塩 0.5、2 及び 6 mg/kg (mg/m^2 基準で、それぞれヒト 1 日用量 60 mg/kg の 0.08、0.32 及び 1 倍) を器官形成期から授乳までの間投与した。授乳中及び離乳後の初期の期間中、最も高用量 (6 mg/kg/日、 mg/m^2 基準で成人用量 60 mg/日に相当) を投与した母動物によって授乳された仔ラットに、体重減少が認められた。ただし、これらの仔動物の体重は回復した。

公表されている複数の試験では、妊娠中のラットにオキシコドン塩酸塩を投与したところ、その仔ラットが、ストレス反応の変化と不安様行動の増加 (妊娠 8 日目から 21 日目までと出生後 1、3 及び 5 日目に 2 mg/kg/日を IV 投与 ; mg/m^2 基準で成人経口用量 60 mg/日の 0.3 倍) 並びに学習と記憶の変化 (繁殖から分娩まで 15 mg/kg/日を経口投与 ; mg/m^2 基準で成人経口用量 60 mg/日の 2.4 倍) などの神経行動学的作用を示すことが報告されている。

8.2 授乳期の投与

オキシコドンは母乳中に存在する。公表されている複数の授乳期試験では、分娩後初期の授乳中の母動物に速放性オキシコドンを投与した場合の母乳中オキシコドン濃度の報告値にむらがある。授乳期試験では、授乳される乳仔の潜在的な副作用を

評価しなかった。徐放性オキシコドンを用いた授乳期試験は本剤を含めて実施されておらず、授乳される乳仔に対する薬剤の作用や乳汁分泌に対する薬剤の作用に関する情報は入手できない。授乳される乳児に過度の鎮静及び呼吸抑制などの重篤な副作用が発現する可能性があるため、患者には本剤投与中の授乳が推奨されないことを助言すること。

臨床的考察

母乳を通じて本剤に曝露する乳児は、過度の鎮静と呼吸抑制の徴候の発現に注意すること。母親に対するオピオイド鎮痛剤の投与を中止するか、授乳を中止すると、授乳される乳児に離脱徴候があらわれるおそれがある。

8.3 生殖能を有する男女への投与

不妊症

オピオイドの連用により、生殖能を有する男女の受胎能が低下するおそれがある。受胎能に対するこの作用が可逆性かどうかは不明である [副作用 (6.2)、臨床薬理 (12.2) 参照]。

8.4 小児への投与

11～16歳の小児患者に対する本剤の安全性及び有効性は確立されている。本剤の投与は、成人を対象とした適正な、よく管理された本剤の試験のほか、6～16歳の小児患者を対象とした非盲検試験で得られたエビデンスによって裏付けられている。ただし、この試験に登録された11歳未満の患者数は不十分であったため、この年齢層に対する本剤の安全性は確立されていない。

小児患者に対する本剤の安全性は、過去に連続5日以上オピオイドの投与を受けて耐容し、本剤投与直前の2日間はオキシコドン20 mg/日以上又はそれと等価の投与を受けた患者155例を対象として評価した。前投与のオピオイドの用量に応じて、一日総投与量20～100 mgから投与を開始した。

小児患者に認められた最も高頻度の有害事象は、嘔吐、悪心、頭痛、発熱及び便秘であった [用法・用量 (2.4)、副作用 (6.1)、臨床薬理 (12.3)、臨床試験 (14) 参照]。

8.5 高齢者への投与

高齢者（65歳超）を対象に管理された薬物動態試験で、オキシコドンのクリアランスは軽度に低下した。若齢成人に比べて、オキシコドンの血漿中濃度は約15%増加した [臨床薬理 (12.3) 参照]。オキシコドン塩酸塩放出制御錠の臨床試験の全被験者（445例）のうち、148例（33.3%）が65歳以上（75歳以上の被験者も含む）、40例（9.0%）が75歳以上であった。適切に治療を開始し用量調節を行った臨床試験では、オキシコドン塩酸塩放出制御錠を投与した高齢患者に、好ましくない又は予測できない副作用は観察されなかった。したがって、高齢患者にも通常の用量及び投与間隔が適切であると考えられる。ただし、オピオイド耐容でない衰弱

患者に対しては、用量の減量を推奨する [用法・用量 (2.7) 参照]。

呼吸抑制はオピオイドを投与される高齢患者にとって主なリスクとなり、これまでのところ、オピオイド耐容でない患者に高用量の開始用量で投与した後か、又はオピオイドと呼吸抑制作用を有する他の薬剤を併用した場合に発現している。こうした患者では本剤の用量をゆっくりと調節し、中枢神経系と呼吸に抑制徴候が発現しないか十分に注意すること [警告及び使用上の注意 (5.7) 参照]。

オキシコドンは腎臓からかなり排泄されることが知られており、腎機能障害の患者ではこの薬剤に対する副作用のリスクが高くなるおそれがある。高齢患者は腎機能が低下している可能性が高いため、用量選択は慎重に行うこととし、腎機能を監視することが有用と考えられる。

8.6 肝障害者への投与

肝障害患者に本剤を投与した試験で、肝機能正常者に同等の用量を投与したときよりも高い血漿中濃度が認められた。 [臨床薬理 (12.3) 参照]。したがって、肝障害患者には用量の減量を推奨する [用法・用量 (2.8) 参照]。呼吸抑制、鎮静及び低血圧の徴候の発現に十分に注意すること。

8.7 腎障害者への投与

クレアチニンクリアランスが低下 (60 mL/分未満) している腎障害患者で、オキシコドンの血漿中濃度が腎機能正常者よりも約 50%高い [臨床薬理 (12.3) 参照]。保守的な方法で投与を開始し、臨床状況に応じて用量を調節すること

8.8 性差

本剤の薬物動態試験で、オピオイド未投与の女性は、体重補正後も平均血漿中濃度が男性よりも最大 25%高く、典型的なオピオイド有害事象の発現頻度も高かった。用量を個別に調節して長期投与する薬剤としては、この程度の差の臨床上的重要性は低く、臨床試験では、有効性や有害事象に関する男女差は認められなかった。

9 薬物乱用及び依存

9.1 規制物質

本剤は、スケジュール II の規制物質であるオキシコドンを含む。

9.2 乱用

本剤は、フェンタニル、ヒドロコドン、ヒドロモルフォン、メタドン、モルヒネ、オキシモルフォン、タペンタドールなどの他のオピオイドと同様の高い乱用可能性を有する物質であるオキシコドンを含む。本剤は乱用される可能性があり、誤用、依存及び犯罪への転用のおそれがある [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]。

徐放性製剤中の高い薬物含量により、乱用及び誤用による有害転帰のリスクはさらに高まる。

オピオイド鎮痛剤の使用は、適切な医療目的で使用した場合にも依存のリスクを伴うため、オピオイドを投与するすべての患者に対して、乱用や依存の徴候の発現を慎重に観察する必要がある。

処方薬乱用とは、精神的又は生理的な報酬効果のために、一度であっても処方薬を治療以外の目的で意図的に使用することである。薬物依存とは、物質を繰り返し使用した後に生じる一連の行動、認知及び生理現象のことであり、その薬物が欲しいという強い願望、薬物の使用をコントロールすることが難しくなる、有害な影響があるにもかかわらず薬物の使用に固執する、他の活動や義務よりも薬物の使用を優先する、耐性が増大する、さらに場合によっては身体的離脱なども含まれる。

物質使用障害の者には「薬物探索」行動がみられることが多い。薬物探索の方策としては、受付時間終了間際に緊急に電話又は来院する、適切な診察、検査又は照会を受けることを拒否する、処方箋を繰り返し「なくす」、処方箋を書き換える、他の治療提供者に過去の医療記録や連絡先情報を提供することを嫌がるなどがある。薬物乱用者や未治療の依存者では、追加の処方箋を得るための「ドクターショッピング」（複数の処方者への訪問）がよくみられる。疼痛コントロールが十分でない患者では、適切な疼痛緩和を達成することへの執着が適切な行動であると考えられる。

乱用や依存は、身体依存や耐性とは別の異なる概念である。医療提供者はすべての依存者において、依存に耐性や身体依存の症状が併発するとは限らないことに留意する必要がある。また、真の依存が発現していなくても、オピオイドの乱用が起こることがある。

他のオピオイドと同様、本剤は医療以外の目的に転用されて、違法な流通ルートに流れる可能性がある。州法及び連邦法に従って、数量、頻度及び更新要求を含む処方情報を注意深く記録管理することが強く奨励される。

患者の適正な評価、適正な処方業務、治療の定期的な再評価、適正な投薬及び保管が、オピオイド薬の乱用を制限するために役立つ適切な手段である。

本剤の乱用に特有のリスク

本剤は経口投与以外の経路で使用してはならない。本剤を乱用すると、過量投与や死亡のリスクが生じる。本剤とアルコールやその他の中枢神経抑制剤と併用すると、リスクはさらに高くなる。本剤を切ったり、割ったり、かみ砕いたり、砕いたり、あるいは溶かして服用すると、薬物の放出が増大し、過量投与や死亡のリスクが高くなる。

非経口経路で乱用すると、本剤の非活性成分によって局所組織壊死、感染症、肺肉芽腫並びに心内膜炎及び弁膜性心疾患、塞栓症、および死亡のリスクの増加が予測できる。非経口経路での乱用に伴う血栓性微小血管症（臨床的に血小板減少症およ

び微小血管症性溶血性貧血を特徴とする状態) の症例が報告されている。

非経口経路での薬物乱用は、一般的に、肝炎や HIV などの感染性疾患の伝播とも関連する。

乱用防止試験

本剤は、錠剤が誤用や乱用のために加工されることを困難にする非活性成分を使用して処方設計されている。処方設計の変更に伴う本剤の乱用防止についての本剤の特徴に関する試験結果を記述するため、本項では、現在は市販されていない変更前の製剤を「変更前の本剤」、現在市販されている処方変更後の製剤を「変更後の本剤」と呼ぶこととする。

In vitro 試験

異なる抽出方法で徐放性製剤を処理できるかどうか評価するため、*in vitro* の物理的及び化学的錠剤加工試験を実施した。その結果、変更後の本剤は、変更前の本剤に比べて、さまざまな道具や溶媒を用いた破砕、崩壊及び溶解に対する抵抗性が増した。これらの試験において、変更後の本剤は、即放性オキシコドンとの比較でも同様の結果を示した。変更後の本剤は、水性環境にさらすと、針を通過しにくい粘性のヒドロゲル（ゼリー状の塊）を徐々に形成する。

臨床試験

無作為化二重盲検プラセボ対照 5 期クロスオーバー薬力学試験で、鼻腔内使用による薬物乱用歴のある娯楽的オピオイド使用者 30 例に、実薬及びプラセボを鼻腔内投与した。5 群に対して、細かく砕いた変更後の本剤 30 mg 錠、粗く砕いた変更後の本剤 30 mg 錠、細かく砕いた変更前の本剤 30 mg 錠、粉末化したオキシコドン塩酸塩 30 mg 及びプラセボを投与した。細かく砕いた変更後の本剤、細かく砕いた変更前の本剤及び粉末化したオキシコドン塩酸塩のデータを以下に示す。

薬物嗜好性を、50 を好きでも嫌いでもない中立的な反応、0 を最も嫌いな状態、100 を最も好きな状態とし、0 から 100 までの二極性の薬物嗜好尺度を用いて測定した。被験者が治験薬を再度使用したいと思うかどうかの反応も、50 を中立的な反応、0 を最も強い否定的な反応（「二度と使用したくない」）、100 を最も強い肯定的な反応（「また使用したい」）とし、0 から 100 までの二極尺度を用いて測定した。

27 例の被験者が試験を完了した。被験者の鼻孔から顆粒が落下することによる不完全な投与が、細かく砕いた変更後の本剤では被験者の 34%（10 例）に生じたのに対して、細かく砕いた変更前の本剤では 7%（2 例）に生じ、粉末化したオキシコドン塩酸塩を投与した被験者では生じなかった。

細かく砕いた変更後の本剤の鼻腔内投与は、細かく砕いた変更前の本剤や粉末化したオキシコドン塩酸塩に比べて、薬物嗜好性スコアおよび薬物再度使用スコアの平均値及び中央値が数値的に低かった。結果の要約を表 5 に示す。

表 5：鼻腔内投与による最大薬物嗜好性（E_{max}）データの要約

VAS Scale (100 mm)*		OXYCONTIN (finely crushed)	Original OxyContin (finely crushed)	Oxycodone HCl (powdered)
Drug Liking	Mean (SE)	80.4 (3.9)	94.0 (2.7)	89.3 (3.1)
	Median (Range)	88 (36-100)	100 (51-100)	100 (50-100)
Take Drug Again	Mean (SE)	64.0 (7.1)	89.6 (3.9)	86.6 (4.4)
	Median (Range)	78 (0-100)	100 (20-100)	100 (0-100)

* 二極尺度（0＝最大の否定的反応、50＝中立的反応、100＝最大の肯定的反応）

細かく砕いた変更後の本剤と粉末化したオキシコドン塩酸塩の両方を投与した被験者の薬物嗜好性の比較を図 1 に示す。Y 軸は、粉末オキシコドン塩酸塩と比較して、変更後の本剤に対する薬物嗜好性が X 軸の値以上の低下率となった被験者の割合を示す。被験者の約 44%（12 例）は、オキシコドン塩酸塩に比べて変更後の本剤に対する嗜好性が低下しなかった。被験者の約 56%（15 例）は、オキシコドン塩酸塩に比べて変更後の本剤に対する薬物嗜好性が低下した。被験者の 33%（9 例）は、オキシコドン塩酸塩に比べて変更後の本剤に対する薬物嗜好性が 30%以上低下し、被験者の約 22%（6 例）は、オキシコドン塩酸塩に比べて変更後の本剤に対する薬物嗜好性が 50%以上低下した。

図 1：鼻腔内投与による変更後の本剤とオキシコドン塩酸塩を比較した薬物嗜好性 VAS の E_{max} の低下率のプロファイル（27 例）



細かく砕いた変更後の本剤と細かく砕いた変更前の本剤を比較した、同様の薬物嗜好性解析の結果は、細かく砕いた変更後の本剤と粉末化したオキシコドン塩酸塩を比較した結果とほぼ同じであった。被験者の約 43%（12 例）は、変更前の本剤に比べて変更後の本剤に対する嗜好性が低下しなかった。被験者の約 57%（16 例）は、変更前の本剤と比べて変更後の本剤に対する薬物嗜好性が低下し、被験者の 36%

(10例)は30%以上、被験者の約29%(8例)は50%以上薬物嗜好性が低下した。

要約

In vitro データより、本剤は、注射による乱用を困難にすると予想される物理化学的性質を有することが示された。*In vitro* のデータに加えて、臨床試験のデータからも、本剤は鼻腔内経路による乱用を減らすと予想される物理化学的性質を有することが示された。ただし、これらの経路や経口経路による本剤の乱用の可能性は依然として存在する。

疫学データを含む追加のデータが得られた時点で、本剤の現在の処方設計が薬剤の乱用可能性に及ぼす影響に関して、さらなる情報が得られる可能性がある。それに応じて、本項は今後適宜更新される可能性がある。

本剤は、オピオイド作動薬で、スケジュールIIの規制物質であり、フェンタニル、ヒドロモルフォン、メタドン、モルヒネ、オキシモルフォンなどの他の合法又は違法オピオイド作動薬と同様の乱用可能性があるオキシコドンを含有する。本剤は乱用される可能性があり、誤用、依存及び犯罪への転用のおそれがある〔警告及び使用上の注意(5.1)、薬物乱用及び依存(9.1)参照〕。

9.3 依存

長期オピオイド投与中には、耐性と身体依存の両方が発現する可能性がある。耐性とは、鎮痛などの規定の効果を維持するために(疾患進行やその他の外的要因がない状態で)、オピオイドを増量しなければならないことを指す。耐性は、薬剤の望ましい作用と望ましくない作用の両方に対して生じる可能性があり、異なる作用に対して異なる速度で発現すると考えられる。

身体依存は、一定期間の定期的な曝露の後、身体が薬物に適応し、薬剤の投与を突然中止するか、大幅に減量した後に、離脱症状を生じる生理的状态である。離脱は、オピオイド拮抗作用を有する薬剤(例：ナロキソン、ナルメフェン)、作動性拮抗性の混合型鎮痛剤(例：ペンタゾシン、ブトルファノール、ナルブフィン)、又は部分作動薬(例：ブプレノルフィン)の投与によっても生じる可能性がある。身体依存は、数日～数週間連続してオピオイドを使用するまでは、臨床上重要な程度には至らないであろう。

オピオイドの身体依存患者では、本剤を急に中止しないこと。オピオイドの身体依存患者で本剤を急速に漸減すると、重篤な離脱症状、コントロール不良の疼痛、及び自殺につながる可能性がある。急な中止により、患者は乱用目的の薬物探索行動と同じようにオピオイド鎮痛薬の代替物を手に入れようとする可能性がある。

本剤を中止する場合は、服用中の本剤の用量、治療期間、患者の身体的・心理的特性を考慮した患者ごとの計画を用いて、徐々に用量を漸減する。漸減を成功させ、離脱症状を最小限に抑えるためには、オピオイドの漸減スケジュールを患者ごとに同意することが重要である。高用量で長期間オピオイドを服用している患者では、オピオイド鎮痛薬の漸減を開始する前に、メンタルヘルスサポート(必要な場合)を含めた疼痛管理に対する集学的アプローチを確実に実施すること〔用法・用量

(2.5)、警告及び使用上の注意 (5.14) 参照]。

オピオイドに対する身体依存が形成された母親から生まれた乳幼児も身体依存となり、呼吸困難や離脱徴候が生じるおそれがある [特殊集団への投与 (8.1) 参照]。

10 過量投与

徴候・症状

本剤の急性過量投与は、呼吸抑制、昏迷又は昏睡に進行する傾眠、骨格筋弛緩、皮膚冷湿、瞳孔収縮、さらに場合によっては、肺水腫、徐脈、低血圧、部分的又は完全な気道閉塞、異常ないびき及び死亡を来すおそれがある。過量投与では、低酸素症とともに、縮瞳でなく顕著な散瞳が認められる場合がある。

過量投与時の処置

過量投与が生じた場合に優先すべきことは、保護された開放気道を再確保し、必要に応じて補助呼吸又は調節呼吸を使用することである。状況に応じて、循環性ショックや肺水腫を管理するために他の対症療法（酸素、昇圧剤など）を採用すること。心停止や不整脈が発現した場合は、高度な生命維持法が必要となる。

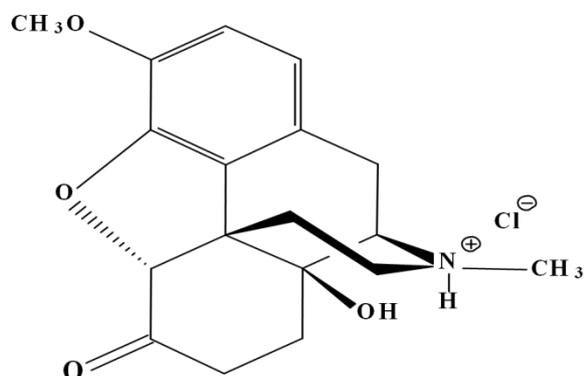
オピオイド拮抗剤であるナロキソンやナルメフェンは、オピオイドの過量投与による呼吸抑制に対する特異的な解毒剤である。オキシコドンの過量投与による臨床的に重要な呼吸又は循環抑制に対しては、オピオイド拮抗剤を投与すること。オキシコドンの過量投与による臨床的に重要な呼吸又は循環抑制が生じていない場合は、オピオイド拮抗剤を投与すべきでない。

逆転の持続時間は、本剤に含まれるオキシコドンの作用時間よりも短いと予想されることから、自発呼吸の再確保が確実となるまでは、患者を慎重に観察すること。本剤はオキシコドンを継続して放出し、服用後 24～48 時間以上にわたってオキシコドン量を増加させるため、長時間の観察が必要である。オピオイド拮抗剤への反応が不十分であるか事実上短時間にとどまる場合は、追加の拮抗剤を製剤の処方情報に従って投与すること。

オピオイドに対する身体依存が形成された患者では、通常推奨用量の拮抗剤を投与した場合にも急性離脱症候群が発現する。発現する離脱症状の重篤度は、身体依存の程度及び投与した拮抗剤の用量に依存する。身体依存が形成された患者に対して重篤な呼吸抑制を治療することを決定した場合は、通常用量よりも低い用量で調節し、慎重に拮抗剤の投与を開始すべきである。

11 性状

本剤は、10、15、20、30、40、60 及び 80 mg 錠として供給される経口オピオイド作動薬である。錠剤の含量は、塩酸塩としての 1 錠あたりのオキシコドンの含有量を表す。オキシコドン塩酸塩の構造式を以下に示す。



$C_{18}H_{21}NO_4 \cdot HCl$

MW 351.83

化学名は 4, 5 α -epoxy-14-hydroxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6-one hydrochloride である。

オキシコドンは、アヘンアルカロイドであるテバインに由来する、白色、無臭の結晶性粉末である。オキシコドン塩酸塩は水に溶ける（6～7 mL に 1 g）が、アルコールには溶けにくい（オクタノール/水分配係数：0.7）。

10、15、20、30、40、60 及び 80 mg 錠は、非活性成分としてブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）、ヒプロメロース、ポリエチレングリコール 400、ポリエチレンオキシド、ステアリン酸マグネシウム、二酸化チタンを含有する。

10 mg 錠は、ヒドロキシプロピルセルロースも含有する。

15 mg 錠は、黒色酸化鉄、黄色酸化鉄及び赤色酸化鉄も含有する。

20 mg 錠は、ポリソルベート 80 及び赤色酸化鉄も含有する。

30 mg 錠は、ポリソルベート 80、赤色酸化鉄、黄色酸化鉄及び黒色酸化鉄も含有する。

40 mg 錠は、ポリソルベート 80 及び黄色酸化鉄も含有する。

60 mg 錠は、ポリソルベート 80、赤色酸化鉄及び黒色酸化鉄も含有する。

80 mg 錠は、ヒドロキシプロピルセルロース、黄色酸化鉄及び FD&C Blue #2/インジゴカルミンアルミニウムレーキも含有する。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

オキシコドンは、オピオイドの完全作動薬で、 μ 受容体に対して比較的選択的であるが、高用量では他のオピオイド受容体にも結合できる。オキシコドンの主な治療作用は鎮痛である。すべてのオピオイド完全作動薬と同様、オキシコドンも鎮痛に対する天井効果はない。臨床では、適切な鎮痛効果を得るために用量を調節し、呼吸や CNS 抑制などの副作用による制約を受けることがある。

鎮痛作用の正確な機序は不明である。ただし、オピオイド様活性を有する内因性化合物に対する特異的な CNS オピオイド受容体が脳及び脊髄全体で確認されており、本剤の鎮痛作用に関与すると考えられている。

12.2 薬力学

中枢神経系への作用

オキシコドンは、脳幹の呼吸中枢に直接作用して呼吸抑制を引き起こす。呼吸抑制は、CO₂分圧上昇と電気刺激の両方に対する脳幹の呼吸中枢の反応性の低下を伴う。

オキシコドンは、完全な暗闇においても縮瞳を引き起こす。針穴瞳孔は、オピオイド過量投与の徴候ではあるが、特徴的なものではない（例：出血性又は虚血性の橋病変でも類似の所見が認められることがある）。過量投与では、低酸素症とともに、縮瞳でなく顕著な散瞳が認められる場合がある [過量投与 (10) 参照]。

胃腸管及びその他の平滑筋への作用

オキシコドンは、胃や十二指腸の洞部において、平滑筋の緊張増加を伴う運動低下を引き起こす。小腸内の食物の消化が遅延し、推進性収縮が減少する。結腸内の推進性蠕動波が減少する一方、緊張が痙攣状態まで増大して便秘を来すことがある。オピオイドによって誘発されるその他の作用としては、胆汁及び膵液分泌の減少、オッディ括約筋の痙攣、血清アミラーゼの一過性の増加などがある。

心血管系への作用

オキシコドンは、起立性低血圧又は失神につながるおそれのある末梢血管拡張を引き起こす。ヒスタミン放出及び/又は末梢血管拡張の症状としては、そう痒症、潮紅、眼の赤み、発汗及び/又は起立性低血圧などがある。

内分泌系への作用

オピオイドは、ヒトの副腎皮質刺激ホルモン (ACTH)、コルチゾール及び黄体形成ホルモン (LH) の分泌を阻害する [副作用 (6.2) 参照]。また、プロラクチン、成長ホルモン (GH) 分泌、インスリン及びグルカゴンの膵分泌を刺激する。

オピオイドの連用は視床下部－下垂体－性腺軸に影響を及ぼすことがあり、このためアンドロゲン欠乏症に至るおそれがある。アンドロゲン欠乏症の症状としては、リビドー減退、インポテンス、勃起不全、無月経又は不妊症が考えられる。現在までに実施された試験では性腺ホルモンの値に影響を及ぼす可能性のあるさまざまな医学的、身体的、生活習慣的及び心理学的ストレスが十分にコントロールされていないため、性腺機能低下を呈する臨床症候群におけるオピオイドの因果的役割は不明である [副作用 (6.2) 参照]。

免疫系への作用

オピオイドは、*in vitro* 及び動物モデルにおいて、免疫系の成分に対してさまざまな作用を及ぼすことが示されている。これらの知見の臨床上的重要性は不明である。全体としては、オピオイドの作用は、やや免疫抑制的であると考えられている。

濃度と有効性の関係

正常ボランティア及び患者を対象とした試験では、オキシコドンの用量とオキシコドンの血漿中濃度の間や、濃度と瞳孔収縮、鎮静、全体の主観的な「薬物作用」、鎮痛、ゆったり感などの予想される特定のオピオイド作用の間に、予測可能な関係が認められている。

最小有効鎮痛濃度は、特に強作動性オピオイドの投与歴を有する患者では、患者間で大きく異なる。個々の患者に対するオキシコドンの最小有効鎮痛濃度は、疼痛の増大、新たな疼痛症候群の発現及び/又は鎮痛に対する耐容の発現により、時間に伴って上昇する可能性がある [用法・用量 (2.1、2.5) 参照]。

濃度と副作用の関係

オキシコドンの血漿中濃度の上昇と、悪心、嘔吐、CNS 作用、呼吸抑制などの用量に関連するオピオイド副作用の発現頻度の増加の間には関係がある。オピオイド耐容患者では、オピオイドに関連する副作用に対する耐性の発現によって、状況が変化する可能性がある [用法・用量 (2.1、2.5) 参照]。

12.3 薬物動態

本剤の活性は、主に親化合物であるオキシコドンによるものである。本剤は、12時間かけてオキシコドンを送達できるように設計されている。

本剤を切ったり、割ったり、かみ砕いたり、砕いたり、あるいは溶かして服用すると、放出が制御された送達メカニズムが損なわれ、その結果、急速に放出されて致命的な用量のオキシコドンが吸収されるおそれがある。

本剤からのオキシコドンの放出は pH に依存しない。オキシコドンの経口バイオアベイラビリティは 60%～87% である。本剤を即放性の経口製剤と比較したときのオキシコドンの相対経口バイオアベイラビリティは 100% である。薬物動態試験にお

いて健康被験者に本剤を反復投与したところ、24～36時間以内に定常状態の濃度に達した。オキシコドンは広範に代謝され、代謝物は抱合体及び非抱合体として、主に尿中に排泄される。本剤投与後のオキシコドンの見かけの消失半減期 ($t_{1/2}$) は4.5時間、即放性オキシコドンでは3.2時間であった。

吸収

非経口投与と比較して、経口投与ではオキシコドンの約60%～87%が中央コンパートメントに到達する。この高い経口バイオアベイラビリティは、全身循環以前の代謝が低いこと及び/又は初回通過代謝が低いことによるものである。

オキシコドンの血漿中濃度の経時変化

本剤10、15、20、30、40、60及び80mgの錠剤含量では、最高血漿中濃度 (C_{max}) と吸収の程度 (AUC) の両方に対して、用量比例性が立証されている (表6参照)。オキシコドンの $t_{1/2}$ は短いため、本剤投与開始後24～36時間以内に、オキシコドンの定常状態の血漿中濃度に到達する。本剤10mgを12時間ごとに投与した場合と即放性オキシコドン5mgを6時間ごとに投与した場合を比較した試験では、両治療のAUC及び C_{max} は同等で、 C_{min} (トラフ) 濃度も同程度であった。

表6：平均 [変動係数%]

Regimen	Dosage Form	AUC (ng•hr/mL)*	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)
Single Dose†	10 mg	136 [27]	11.5 [27]	5.11 [21]
	15 mg	196 [28]	16.8 [29]	4.59 [19]
	20 mg	248 [25]	22.7 [25]	4.63 [22]
	30 mg	377 [24]	34.6 [21]	4.61 [19]
	40 mg	497 [27]	47.4 [30]	4.40 [22]
	60 mg	705 [22]	64.6 [24]	4.15 [26]
	80 mg	908 [21]	87.1 [29]	4.27 [26]

* 単回投与のAUC = AUC_{0-inf}

†吸収を増大させる可能性があるナルトレキソンを被験者に投与中に得られたデータ

食事の影響

本剤からのオキシコドンの吸収の程度に及ぼす、有意な食事の影響はない。

分布

静脈内投与後のオキシコドンの定常状態の分布容積 (V_{ss}) は2.6 L/kgであった。37°C、pH 7.4におけるオキシコドンの血漿蛋白結合率は約45%であった。オキシコドンは、吸収後、骨格筋、肝臓、腸管、肺、脾臓及び脳に分布する。オキシコドンは乳汁中へ移行することが示されている [特殊集団への投与 (8.4) 参照]。

消失

代謝

オキシコドンは、複数の代謝経路によって広範に代謝されて、ノルオキシコドン、オキシモルフォン及びノルオキシモルフォンを産生し、これらはその後グルクロン酸抱合を受ける。ノルオキシコドン及びノルオキシモルフォンが主要な循環代謝物である。CYP3A を介したノルオキシコドンへの *N*-脱メチル化が、オキシコドンの主要な代謝経路であり、CYP2D6 を介したオキシモルフォンへの *O*-脱メチル化の寄与はそれに比べて小さい。したがって、これらの代謝物及び関連代謝物の生成は、理論的には、他の薬剤の影響を受ける可能性がある [薬物相互作用 (7) 参照]。

ノルオキシコドンは、オキシコドンに比べて極めて弱い抗侵害受容作用を示すが、さらに酸化されて、オピオイド受容体に活性を示すノルオキシモルフォンを産生する。ノルオキシモルフォンは活性代謝物で、循環中に比較的高い濃度で存在するが、血液脳関門はほとんど通過しないと考えられている。

オキシモルフォンは、血漿中に低い濃度でのみ存在し、さらに代謝されてそのグルクロン酸抱合体及びノルオキシモルフォンを生成する。オキシモルフォンは活性があり、鎮痛作用を有することが示されているが、オキシコドン投与後の鎮痛への寄与は、臨床上重要でないと考えられている。他の代謝物 (α -及び β -オキシコドール、ノルオキシコドール及びオキシモルフォール) は、極めて低い濃度で存在すると考えられ、オキシコドンに比べて脳移行性は限定的であることが示されている。オキシコドンの代謝におけるケト還元及びグルクロン酸抱合経路に関する酵素については、確立されていない。

排泄

オキシコドンとその代謝物は、主に腎臓を介して排泄される。尿中の測定量は、遊離オキシコドン及びオキシコドン抱合体が 8.9%、遊離ノルオキシコドンが 23%、遊離オキシモルフォンが 1%未満、オキシモルフォン抱合体が 10%、遊離ノルオキシモルフォン及びノルオキシモルフォン抱合体が 14%、還元型遊離代謝物及び代謝物抱合体が最大 18%であると報告されている。成人の総血漿クリアランスは約 1.4 L/分であった。

特殊集団

年齢：高齢者集団

オキシコドンの血漿中濃度は、ごくわずかに年齢の影響を受け、高齢者では若齢被験者 (21~45 歳) に比べて 15%高い。

年齢：小児集団

11 歳以上の小児におけるオキシコドンの全身曝露量は、本剤の任意の用量を投与した成人と同程度であると予想される。

性差

薬物動態試験全体では、女性被験者のオキシコドンの平均血漿中濃度は、体重補正後、男性被験者よりも最大 25%高かった。この差の理由は不明である [特殊集団への投与 (8.9) 参照]。

肝障害者への投与

軽度～中等度の肝障害患者 24 例を対象とした試験のデータから、オキシコドン及びノルオキシコドンの C_{max} は、健康被験者よりもそれぞれ 50%及び 20%高いことが示された。AUC はそれぞれ 95%及び 65%高かった。オキシモルフォンの C_{max} 及び AUC は 30%及び 40%低かった。これらの差に伴って、一部の薬物作用の増大が認められたが、他の薬物作用の増大は認められなかった。オキシコドンの $t_{1/2}$ は 2.3 時間延長した。

腎障害者への投与

軽度～高度の腎障害患者（クレアチニンクリアランス：60 mL/分未満）13 例を対象とした薬物動態試験のデータから、オキシコドン及びノルオキシコドンの C_{max} は、健康被験者よりもそれぞれ 50%及び 20%高く、オキシコドン、ノルオキシコドン及びオキシモルフォンの AUC は、それぞれ 60%、50%及び 40%高いことが示された。これに伴って鎮静作用の増強が認められたが、呼吸数、瞳孔収縮又はその他のいくつかの薬物作用の評価指標には、差は認められなかった。オキシコドンの $t_{1/2}$ は 1 時間延長した。

薬物相互作用試験

CYP3A4 阻害作用を有する薬剤

CYP3A4 は、ノルオキシコドンの生成に関与する主要なアイソザイムである。本剤（10 mg 単回投与）と CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾール（200 mg 1 日 2 回投与）を併用投与すると、オキシコドンの AUC 及び C_{max} がそれぞれ 170%及び 100%増加した [薬物相互作用 (7) 参照]。

CYP3A4 誘導作用を有する薬剤

公表されている試験によれば、CYP3A4 誘導作用を有するリファンピンの併用投与で、オキシコドンの AUC 及び C_{max} はそれぞれ 86%及び 63%減少した [薬物相互作用 (7) 参照]。

CYP2D6 阻害作用を有する薬剤

オキシコドンは、CYP2D6 を介して部分的にオキシモルフォンに代謝される。この代謝経路は、特定の心血管剤（例：キニジン）や抗うつ剤（例：フルオキセチン）などのさまざまな薬剤によって遮断される可能性があるが、こうした遮断の

本剤に関する臨床上の重要性は示されていない [薬物相互作用 (7) 参照]。

13 非臨床毒性

13.1 がん原性、変異原性、受胎能低下

がん原性

動物において、オキシコドンのがん原性を評価した長期試験は行われていない。

変異原性

オキシコドンは、*in vitro* マウスリンフォーマ試験で遺伝毒性を示した。オキシコドンは、*in vitro* 染色体異常試験、*in vitro* 細菌復帰突然変異試験 (Ames 試験) 及び *in vivo* マウス骨髄小核試験において、適切な試験濃度で陰性であった。

受胎能低下

生殖能試験では、ラットに溶媒又はオキシコドン塩酸塩 (0.5、2 及び 8 mg/kg/日) を 1 日 1 回強制経口投与した。雄ラットには、雌との共同飼育の 28 日前から、共同飼育中及び剖検 (共同飼育の 2~3 週間後) まで投与した。雌ラットには、雄との共同飼育の 14 日前から、共同飼育中及び最長で妊娠 6 日目まで投与した。オキシコドン塩酸塩は、いずれの試験用量 (8 mg/kg/日以下、ヒト用量 60 mg/日の 1.3 倍以下) においても、雄又は雌ラットの生殖機能に影響しなかった。

14 臨床試験

成人を対象とした臨床試験

現在の治療では疼痛コントロールが不十分であると判断された、持続性の中等度~高度の疼痛を有する患者 133 例を対象として、2 週間の二重盲検プラセボ対照固定用量並行群間試験を実施した。この試験では、本剤 20 mg はプラセボに比べて統計学的に有意な疼痛緩和を示したが、10 mg では統計学的に有意な疼痛緩和は認められなかった。

小児を対象とした臨床試験

本剤を、中等度~高度の慢性疼痛を有するオピオイド耐容小児患者 155 例を対象とした非盲検臨床試験において評価した。平均投与期間は 20.7 日 (1~43 日) であった。開始時の一日総投与量は、患者の前投与のオピオイドの用量に基づいて、20~100 mg の範囲であった。平均一日投与量は 33.30 mg (範囲: 20~140 mg/日) であった。継続試験では、155 例中 23 例に 4 週間を超える投与を行い、これには 28 週間投与した 13 例が含まれていた。臨床試験に登録された 11 歳未満の患者数が少なかったため、この年齢層に対する意義のある安全性データは得られなかった。

16 供給/保管及び取扱い方法

本剤（オキシコドン塩酸塩）の 10 mg 徐放錠は、片面に OP、反対面に 10 と刻印された、円形、白色、両凸のフィルムコーティング錠であり、100 錠入りの不透明のチャイルド・レジスタントキャップ付プラスチックボトル（NDC 59011-410-10）及び個別に錠剤番号が振られた 1 シート 10 錠入り（端が糊付けされたカートン 1 箱あたりシート 2 枚入り）の単位用量パッケージ（NDC 59011-410-20）として供給される。

本剤（オキシコドン塩酸塩）の 15 mg 徐放錠は、片面に OP、反対面に 15 と刻印された、円形、灰色、両凸のフィルムコーティング錠であり、100 錠入りの不透明のチャイルド・レジスタントキャップ付プラスチックボトル（NDC 59011-415-10）及び個別に錠剤番号が振られた 1 シート 10 錠入り（端が糊付けされたカートン 1 箱あたりシート 2 枚入り）の単位用量パッケージ（NDC 59011-415-20）として供給される。

本剤（オキシコドン塩酸塩）の 20 mg 徐放錠は、片面に OP、反対面に 20 と刻印された、円形、ピンク色、両凸のフィルムコーティング錠であり、100 錠入りの不透明のチャイルド・レジスタントキャップ付プラスチックボトル（NDC 59011-420-10）及び個別に錠剤番号が振られた 1 シート 10 錠入り（端が糊付けされたカートン 1 箱あたりシート 2 枚入り）の単位用量パッケージ（NDC 59011-420-20）として供給される。

本剤（オキシコドン塩酸塩）の 30 mg 徐放錠は、片面に OP、反対面に 30 と刻印された、円形、茶色、両凸のフィルムコーティング錠であり、100 錠入りの不透明のチャイルド・レジスタントキャップ付プラスチックボトル（NDC 59011-430-10）及び個別に錠剤番号が振られた 1 シート 10 錠入り（端が糊付けされたカートン 1 箱あたりシート 2 枚入り）の単位用量パッケージ（NDC 59011-430-20）として供給される。

本剤（オキシコドン塩酸塩）の 40 mg 徐放錠は、片面に OP、反対面に 40 と刻印された、円形、黄色、両凸のフィルムコーティング錠であり、100 錠入りの不透明のチャイルド・レジスタントキャップ付プラスチックボトル（NDC 59011-440-10）及び個別に錠剤番号が振られた 1 シート 10 錠入り（端が糊付けされたカートン 1 箱あたりシート 2 枚入り）の単位用量パッケージ（NDC 59011-440-20）として供給される。

本剤（オキシコドン塩酸塩）の 60 mg 徐放錠は、片面に OP、反対面に 60 と刻印された、円形、赤色、両凸のフィルムコーティング錠であり、100 錠入りの不透明のチャイルド・レジスタントキャップ付プラスチックボトル（NDC 59011-460-10）及び個別に錠剤番号が振られた 1 シート 10 錠入り（端が糊付けされたカートン 1 箱あたりシート 2 枚入り）の単位用量パッケージ（NDC 59011-460-20）として供給される。

本剤（オキシコドン塩酸塩）の 80 mg 徐放錠は、片面に OP、反対面に 80 と刻印された、円形、緑色、両凸のフィルムコーティング錠であり、100 錠入りの不透明の

チャイルド・レジスタントキャップ付プラスチックボトル（NDC 59011-480-10）及び個別に錠剤番号が振られた1シート10錠入り（端が糊付けされたカートン1箱あたりシート2枚入り）の単位用量パッケージ（NDC 59011-480-20）として供給される。

本剤は25°C（77°F）で保管する。許容温度範囲は15°C～30°C（59°F～86°F）。

〔USPの管理室温（Controlled Room Temperature）参照〕。

本剤は安全に保管し、適切に処分すること〔患者カウンセリング情報（17）参照〕。

遮光気密容器に調剤すること。

17 患者カウンセリング情報

FDAが承認した患者向けラベリング（患者向け医薬品ガイド）を読むよう、患者に助言すること。

保管及び廃棄

誤飲、誤用、乱用によるリスクがあるため、患者に対し、本剤を子供の目や手の届かないところ、家庭への訪問者を含む他人がアクセスできない場所で、安全に保管するよう指導すること〔警告及び使用上の注意（5.1、5.3）、薬物乱用及び依存（9.2）参照〕。本剤を安全でないままにしておくと、家庭内の他者に致命的なリスクをもたらす可能性があることを患者に伝えること。

医薬品が不要になった場合は、速やかに廃棄するよう患者および介護者に助言すること。期限切れ、不要、又は未使用の本剤は、返却がすぐにできない場合、使用していない本剤をトイレに流して（フラッシング）廃棄すること。フラッシングによる廃棄が推奨される全医薬品のリストのほか、未使用医薬品の廃棄に関する追加情報については、www.fda.gov/drugdisplaseで確認できることを患者に伝えること。

依存、乱用及び誤用

本剤は、推奨通り投与した場合でも依存、乱用及び誤用につながる可能性があり、これにより過量投与及び死亡に至るおそれがあることを、患者に知らせること〔警告及び使用上の注意（5.1）参照〕。本剤を患者以外の者と共用しないことと盗難又は誤用のないよう適切な措置を講じることを、患者に指示すること。

生命を脅かす呼吸抑制

生命を脅かす呼吸抑制のリスクについて患者に知らせ、その際、本剤開始時や増量時にリスクが最も高いことと推奨用量であっても生命を脅かす呼吸抑制発現のおそれがあることを知らせること〔警告及び使用上の注意（5.3）参照〕。どのように呼吸抑制を認識すれば良いかと呼吸困難が発現した場合にどのように医師の診察を受ければ良いかについて、患者に助言すること。

幼い小児を本剤への過度の曝露から守るため、推奨される本剤の投与方法を厳守するよう介護者に助言すること。

誤飲

誤飲は特に小児において呼吸抑制又は死亡につながるおそれがあることを、患者に知らせること [警告及び使用上の注意 (5.3) 参照]。

ベンゾジアゼピン又は他の CNS 抑制剤との相互作用

本剤をベンゾジアゼピン又はアルコールなどの他の CNS 抑制剤と併用した場合、致命的になるおそれのある相乗作用が発現する可能性があることと、医療提供者による監督下以外でこれらを併用してはならないことを、患者及び介護者に知らせること [警告及び使用上の注意 (5.6) 、薬物相互作用 (7) 参照]。

セロトニン症候群

オピオイドはセロトニン作動薬との併用によりまれながら生命を脅かす状態になるおそれがあることを、患者に知らせること。セロトニン症候群の症状についてと、症状が発現したら直ちに医師の診察を受けることについて、患者に警告すること。患者がセロトニン作動薬を投与されている場合や投与される予定の場合は、医療提供者に知らせるよう患者に指示すること [薬物相互作用 (7) 参照]。

MAOI との相互作用

モノアミンオキシダーゼ阻害剤の投与中は本剤の使用を避けるよう、患者に知らせること。本剤投与中の患者には、MAOI の投与を開始すべきではない [薬物相互作用 (7) 参照]。

副腎機能不全

オピオイドにより生命を脅かすおそれのある副腎機能不全が引き起こされる可能性があることを、患者に知らせること。副腎機能不全は、悪心、嘔吐、食欲不振、疲労、脱力、浮動性めまい及び低血圧などの非特異的な症状・徴候を伴って発現すると考えられる。これらの症状が一群となって発現した場合は医師の診察を受けるよう、患者に助言すること [警告及び使用上の注意 (5.8) 参照]。

投与に関する重要な基本的注意

本剤の適切な服用方法について、以下の事項を含めて患者に指示すること。

- 本剤は無傷のものを飲み込んだ場合にのみ適切に作用するよう設計されている。本剤の錠剤を切ったり、割ったり、かみ砕いたり、砕いたり、あるいは溶かして服用すると、薬物の放出が増大し、致命的な過量投与につながるおそれがある [用法・用量 (2.1) 参照]。
- 本剤は一度に 1 錠服用すること [用法・用量 (2.1) 参照]。

- 口に入れる前に水に浸けたり、舐めたり、あるいはその他の方法で錠剤を濡らしてはならない [用法・用量 (2.1) 参照]。
- 口に入れた後すぐにすべて飲み込めるだけの十分な量の水と一緒に、1錠をそのまま服用すること [用法・用量 (2.1) 参照]。

投与中止についての重要な指示

離脱症状の発現を避けるため、初めに処方者と漸減計画について話し合うことなしに患者に本剤を中止しないよう、指導すること [用法・用量 (2.5) 参照]。

低血圧

本剤が起立性低血圧と失神を引き起こすおそれがあることを、患者に知らせること。どのように低血圧の症状を認識すれば良いかと、万一低血圧が発現した場合に、重篤な結果となるリスクをどのように減らせば良いか（例：腰を下ろすか横になる、座位から慎重に立ち上がるか仰臥位から慎重に起き上がる）を、患者に指示すること [警告及び使用上の注意 (5.9) 参照]。

アナフィラキシー

本剤に含まれる成分に対するアナフィラキシーが報告されていることを、患者に知らせること。こうした反応を認識するための方法と、医師の診察を受けるべき時期を、患者に助言すること [禁忌 (4)、副作用 (6) 参照]。

妊婦への投与

新生児オピオイド離脱症候群

妊娠中に本剤を長期投与すると新生児オピオイド離脱症候群に至る可能性があり、気付かず未治療のまま放置すると生命を脅かすおそれがあることを、生殖能を有する女性患者に知らせること [警告及び使用上の注意 (5.4)、特殊集団への投与 (8.1) 参照]。

胎児毒性

本剤が胎児に有害となるおそれがあることと、妊娠が分かっている場合や疑われる場合は医療提供者に報告することを、生殖能を有する女性患者に知らせること [特殊集団への投与 (8.1) 参照]。

授乳期の投与：

本剤投与中の授乳は推奨されないことを、患者に助言すること [特殊集団への投与 (8.2) 参照]。

不妊症

オピオイドの連用により受胎能が低下するおそれがあることを、患者に知らせること。受胎能に対するこの作用が可逆性かどうかは不明である [特殊集団への投与 (8.3) 参照]。

自動車の運転や重機の操作

本剤により自動車の運転や重機の操作などの危険を伴う作業を遂行する能力が低下する可能性があることを、患者に知らせること。本人が薬剤への反応の仕方を知るまでそのような作業を行わないよう、患者に助言すること [警告及び使用上の注意 (5.15) 参照]。

便秘

重度の便秘となる可能性があることと管理指示について、また医師の診察を受けるべき時期について、患者に助言すること [副作用 (6) 参照]。

医療専門家の方々は、Purdue Pharma の医療サービス部門 (Medical Services Department : 1-888-726-7535) に電話すれば、本剤の情報を得ることができる。

Purdue Pharma L.P.
Stamford, CT 06901-3431

©2019, Purdue Pharma L.P.

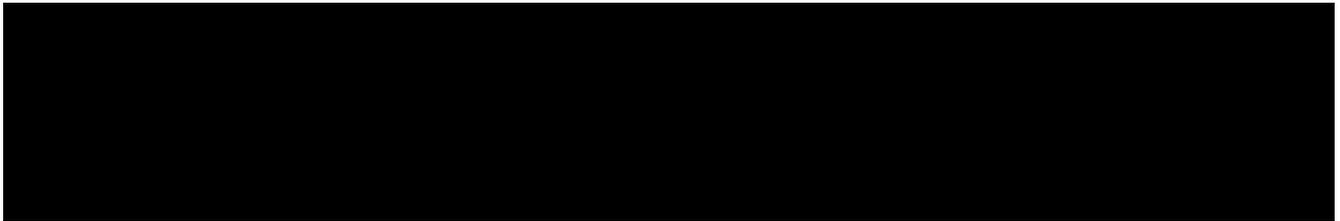
米国特許番号

7,129,248、8,309,060、8,808,741、8,821,929、8,894,987、8,894,988、9,060,976、
9,073,933、9,492,389、9,492,391、9,492,392、9,492,393、9,522,919、9,675,610、
9,763,886、9,763,933、9,770,416、9,775,808、9,775,810、9,775,811、9,777,011 及び
10,130,591



Company Core Data Sheet

OXYCODONE HYDROCHLORIDE



Date and Version Number

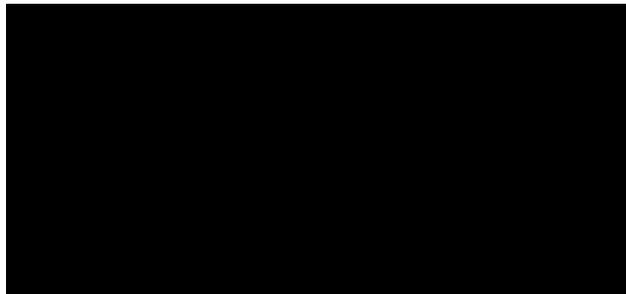
Date: 

Version 

Supersedes

Date: 

Version 



Date

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

第 1 部

(7) 同種同効品一覧表

シオノギファーマ株式会社

一般的名称	オキシコドン塩酸塩水和物	オキシコドン塩酸塩水和物	フェンタニル	トラマドール塩酸塩
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	オキシコンチン®錠 5mg オキシコンチン®錠 10mg オキシコンチン®錠 20mg オキシコンチン®錠 40mg	ワンデュロ®パッチ 0.84mg ワンデュロ®パッチ 1.7mg ワンデュロ®パッチ 3.4mg ワンデュロ®パッチ 5mg ワンデュロ®パッチ 6.7mg	ワントラム®錠 100mg
会社名	シオノギファーマ株式会社	シオノギファーマ株式会社	ヤンセンファーマ株式会社	日本新薬株式会社
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	中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛	非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記における鎮痛(ただし、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合に限る。) 中等度から高度の疼痛を伴う各種癌 中等度から高度の慢性疼痛	非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記における鎮痛 疼痛を伴う各種癌 慢性疼痛
添付文書の作成・改訂日	---	2020年2月改訂(第14版)	2018年2月改訂(第6版)	2018年9月改訂(第3版)

**2020年2月改訂（第14版、禁忌・使用上の注意の項の自主改訂）
*2019年4月改訂

貯法：5mg, 10mg, 20mg—気密容器・室温保存

40mg—遮光・気密容器・室温保存

使用期限：5mg—外箱等に表示（使用期間2年6ヵ月）

10mg, 20mg, 40mg—外箱等に表示（使用期間5年）

日本標準商品分類番号
878119

持続性癌疼痛治療剤

劇薬、麻薬、処方箋医薬品^{注1)}

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

オキシコドン塩酸塩水和物徐放錠

OXYCONTIN[®]

	5mg	10mg
承認番号	21500AMZ00396	21500AMZ00397
薬価収載	2003年6月	2003年6月
販売開始	2003年7月	2003年7月
再審査結果	2010年6月	2010年6月
国際誕生	1995年12月	1995年12月

	20mg	40mg
承認番号	21500AMZ00398	21500AMZ00399
薬価収載	2003年6月	2003年6月
販売開始	2003年7月	2003年7月
再審査結果	2010年6月	2010年6月
国際誕生	1995年12月	1995年12月

シオノギ製薬

【禁忌（次の患者には投与しないこと）**

- 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。〕
- 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。〕
- 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。〕
- 痙攣状態（てんかん重積症、破傷風、ストリクニーネ中毒）にある患者〔脊髄の刺激効果があらわれる。〕
- 麻痺性イレウスの患者〔消化管運動を抑制する。〕
- 急性アルコール中毒の患者〔呼吸抑制を増強する。〕
- アヘンアルカロイドに対し過敏症の患者
- 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。〕
- 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〔「相互作用」の項参照〕

【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	オキシコンチン錠5mg	オキシコンチン錠10mg	オキシコンチン錠20mg	オキシコンチン錠40mg
有効成分（1錠中）	オキシコドン塩酸塩水和物 5.77mg （無水物として5mgに相当）	オキシコドン塩酸塩水和物 11.54mg （無水物として10mgに相当）	オキシコドン塩酸塩水和物 23.07mg （無水物として20mgに相当）	オキシコドン塩酸塩水和物 46.14mg （無水物として40mgに相当）

販売名	オキシコンチン錠5mg	オキシコンチン錠10mg	オキシコンチン錠20mg	オキシコンチン錠40mg
添加物	乳糖水和物、ポビドン、アンモニオアルキルメタクリレートコポリマー、ソルビン酸、水酸化ナトリウム、トリアセチン、ステアリルアルコール、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール4000、三酸化鉄、黄色三酸化鉄	乳糖水和物、ポビドン、アンモニオアルキルメタクリレートコポリマー、ソルビン酸、水酸化ナトリウム、トリアセチン、ステアリルアルコール、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール4000	乳糖水和物、ポビドン、アンモニオアルキルメタクリレートコポリマー、ソルビン酸、水酸化ナトリウム、トリアセチン、ステアリルアルコール、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール4000、三酸化鉄	乳糖水和物、ポビドン、アンモニオアルキルメタクリレートコポリマー、ソルビン酸、水酸化ナトリウム、トリアセチン、ステアリルアルコール、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール4000、黄色三酸化鉄、青色1号アルミニウムレーキ

2. 性状

販売名	オキシコンチン錠5mg	オキシコンチン錠10mg	オキシコンチン錠20mg	オキシコンチン錠40mg
性状・剤形	うすいだいだい色の円形のフィルムコーティング錠で、 においはないか、わずかに特異なにおいがある。	白色の円形のフィルムコーティング錠で、 においはないか、わずかに特異なにおいがある。	淡赤色の円形のフィルムコーティング錠で、 においはないか、わずかに特異なにおいがある。	淡黄緑色の円形のフィルムコーティング錠で、 においはないか、わずかに特異なにおいがある。
外形	表面  裏面  側面 	表面  裏面  側面 	表面  裏面  側面 	表面  裏面  側面 
大きさ	直径 約7.1mm 厚さ 約3.3mm	直径 約7.1mm 厚さ 約3.3mm	直径 約7.1mm 厚さ 約3.3mm	直径 約7.1mm 厚さ 約3.3mm
重量	約0.130g	約0.130g	約0.130g	約0.130g
識別コード	Ⓧ 913:5	Ⓧ 914:10	Ⓧ 915:20	Ⓧ 916:40

【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

【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1) 注意—医師等の処方箋により使用すること

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

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、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。
- (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。
- (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. 疼痛増強時
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。
3. 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。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。
4. 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。
5. 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) 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に指示すること。
- (2) 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〕
- (3) 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。
- (4) 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。
- (5) 本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。
- (6) 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

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。〔「薬物動態」の項参照〕

(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	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。〔「禁忌」の項参照〕	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。
セリンクロ		

(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	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。
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	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。

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	本剤の血中濃度が低下し、作用が减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。

4. 副作用

承認時における安全性評価対象例 302 例中、副作用は 231 例 (76.5%) に認められた。主なものは眠気 160 例 (53.0%)、便秘 116 例 (38.4%)、嘔気 116 例 (38.4%)、嘔吐 56 例 (18.5%)、食欲不振 12 例 (4.0%)、眩暈 10 例 (3.3%)、そう痒感 10 例 (3.3%) 等であった。

再審査終了時における安全性評価対象例 1189 例中、副作用は 446 例 (37.51%) に認められた。主なものは、便秘 256 例 (21.53%)、悪心 158 例 (13.29%)、傾眠 71 例 (5.97%)、嘔吐 63 例 (5.30%) であった。

(副作用の発現頻度は承認時、再審査終了時の成績に基づく。)

(1) 重大な副作用

- ショック、アナフィラキシー (頻度不明^{*}) : ショック、アナフィラキシー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。
- 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行うこと。
- 呼吸抑制 (0.1~1%未満) : 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。
- 錯乱 (頻度不明^{*})、譫妄 (0.1~1%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。
- 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。
- 麻痺性イレウス (0.1~1%未満)、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。
- 肝機能障害 (0.1~1%未満) : AST (GOT)、ALT (GPT)、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。

(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			不整脈、血圧変動、低血圧、起立性低血圧、失神
精神神経系	眠気、傾眠	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、視調節障害、不眠、抑うつ、感情不安定	興奮、縮瞳、神経過敏、感覚異常、痙攣、振戦、筋緊張亢進、健忘、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、鼓腸	おくび、味覚異常、嚥下障害

種類\頻度	5%以上	5%未満	頻度不明 [*]
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、頭蓋内圧の亢進、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。

※ : 自発報告又は国外において報告されている副作用のため頻度不明

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。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。[「薬物動態」の項参照]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 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) で催奇形作用が報告されている。]
- 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。
- 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。
- 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。

- 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。
- 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。
- 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

- 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。
- 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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)
- 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。
- 製剤残渣 : 本剤のマトリックス基剤 (抜け殻) が人工肛門あるいは糞便中に排泄される場合があること、その場合本剤の成分は既に吸収されているため、臨床的に問題はないことを患者に説明すること。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(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⁾。

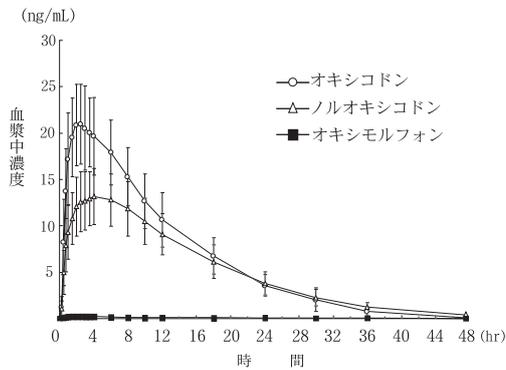


図1 経口投与時の血漿中オキシコドン、ノルオキシコドン並びにオキシモルフォンの濃度推移

表1 薬物動態パラメータ

	n	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) (mean±S. D.)

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。

(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徐放錠の体内薬物動態には食事の影響がほとんどみられなかった²⁾。しかし、160mg 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 25% 増加したとの報告がある³⁾。(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⁴⁾。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⁵⁾。(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、Cmax 並びに AUC が、いずれも男性より約 1.4 倍高かった⁶⁾。(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⁶⁾。(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 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、薬学的評価項目を増強させる傾向がみられた⁷⁾。(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⁸⁾。(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⁹⁾。

(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¹⁰⁾。(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。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¹¹⁾。

(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¹¹⁾。

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±2.5% (mean±S. D.) 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⁾。(外国人によるデータ)

5. 薬物相互作用

(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⁾。(外国人によるデータ)

(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⁾。(外国人によるデータ)

(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⁾。(外国人によるデータ)

(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は下表のとおりであった¹⁷⁾。

1. 本剤投与による疼痛コントロール達成状況から有効性を評価した。

表2 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 (%)
オピオイド系鎮痛剤非使用例	18/20	90.0

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 (%)
オピオイド系鎮痛剤	使用例	27/30	90.0
	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. 本剤投与による全般改善度から有効性を評価した。

表3 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
オピオイド系鎮痛剤非使用例	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量の薬剤に切り替えた。

【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¹⁸⁾。

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】

一般名: オキシコドン塩酸塩水和物 (JAN) [日局]

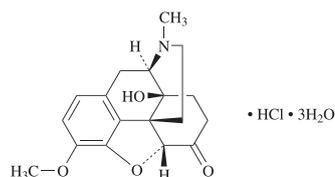
Oxycodone Hydrochloride Hydrate

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

分子式: C₁₈H₂₁N₄ · 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い。

光によって変化する。

【包装】

オキシコンチン錠 5mg: PTP20 錠 (10 錠 × 2),
PTP100 錠 (10 錠 × 10)
オキシコンチン錠 10mg: PTP20 錠 (10 錠 × 2),
PTP100 錠 (10 錠 × 10)
オキシコンチン錠 20mg: PTP20 錠 (10 錠 × 2),
PTP100 錠 (10 錠 × 10)
オキシコンチン錠 40mg: PTP20 錠 (10 錠 × 2),
PTP100 錠 (10 錠 × 10)

【主要文献】

[文献請求番号]

- 社内資料 (単回投与試験) [200200864]
- 社内資料 (食事の影響試験) [200200972]
- 社内資料 (高脂肪食の影響) [200300108]
- Pöyhiä, R. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 1992, 33(6), 617 [200200714]
- Leow, K. P. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 1992, 52(5), 487 [200200096]
- 社内資料 (高齢者における薬物動態) [200200893]
- 社内資料 (肝機能障害者における薬物動態) [200200891]
- 社内資料 (腎機能障害者における薬物動態) [200200892]
- 社内資料 (ラットにおける組織分布) [200200801]
- Marx, C. M. et al. : Drug Intell. Clin. Pharm., 1986, 20, 474 [200200817]
- 社内資料 (肝代謝酵素) [200200896]
- 社内資料 (国内第3相試験, 有効性及び安全性の概要 (注射剤)) [201101502]
- Hagelberg, N. M. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 2009, 65(3), 263 [201000805]
- Nieminen, T. H. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 2010, 66(10), 977 [201400539]
- Liukas, A. et al. : J. Clin. Psychopharmacol., 2011, 31(3), 302 [201300014]
- Nieminen, T. H. et al. : Anesthesiology, 2009, 110(6), 1371 [201400540]
- 社内資料 (第3相試験, MS コンチン錠との交叉比較試験) [200200866] ほか
- 社内資料 (マウス, ラットにおける鎮痛作用) [200200799]

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきまして下記にご請求ください。

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
FAX 06-6202-1541
<http://www.shionogi.co.jp/med/>

【投薬期間制限医薬品に関する情報】

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。

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

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

提携



ムンディファーマ B.V.

経皮吸収型 持続性疼痛治療剤

劇薬
麻薬
処方箋医薬品*ワンデュロ[®]パッチ 0.84mg
ワンデュロ[®]パッチ 1.7mg
ワンデュロ[®]パッチ 3.4mg
ワンデュロ[®]パッチ 5mg
ワンデュロ[®]パッチ 6.7mgOneDuro[®] Patch
フェンタニル経皮吸収型製剤

*注意-医師等の処方箋により使用すること

※※

	0.84mg	1.7mg	3.4mg	5mg	6.7mg
承認番号	22200AMX00950000	22200AMX00951000	22200AMX00952000	22200AMX00953000	22200AMX00954000
薬価収載	2010年12月				
販売開始	2011年 2月				
国際誕生	2010年10月				
効能追加	2013年12月				
再審査結果	2017年 6月				

【警告】

本剤貼付部位の温度が上昇するとフェンタニルの吸収量が増加し、過量投与になり、死に至るおそれがある。本剤貼付中は、外部熱源への接触、熱い温度での入浴等を避けること。発熱時には患者の状態を十分に観察し、副作用の発現に注意すること。[「重要な基本的注意」の項参照]

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症のある患者

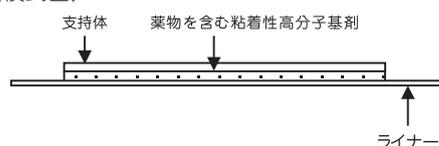
【組成・性状】

本剤は、フェンタニルをアクリル酸2-エチルヘキシル・酢酸ビニル・アクリル酸2-ヒドロキシエチルコポリマーに溶解、固化し、成形した半透明で角が丸い長方形の経皮吸収型製剤である。本剤には、含量の異なる5製剤があり、単位面積あたりの放出速度はいずれも同一である。

販売名	ワンデュロパッチ 0.84mg	ワンデュロパッチ 1.7mg	ワンデュロパッチ 3.4mg	ワンデュロパッチ 5mg	ワンデュロパッチ 6.7mg
成分・含量(1枚中)	フェンタニル0.84mgを含有	フェンタニル1.7mgを含有	フェンタニル3.4mgを含有	フェンタニル5mgを含有	フェンタニル6.7mgを含有
大きさ(縦×横mm)	20.5×20.0	25.5×31.8	45.5×36.9	45.5×54.5	45.5×72.1
面積(cm ²)	4	8	16	24	32
添加物	アクリル酸2-エチルヘキシル・酢酸ビニル・アクリル酸2-ヒドロキシエチルコポリマー(基剤) ポリエステル/エチレン酢酸ビニル(支持体) ポリエチレンテレフタレートセパレータ(ライナー)				

外形

断面図(模式図)



【効能・効果】

非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記における鎮痛(ただし、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合には限る。)

中等度から高度の疼痛を伴う各種癌

中等度から高度の慢性疼痛

《効能・効果に関連する使用上の注意》

1. 本剤は、他のオピオイド鎮痛剤が一定期間投与され、忍容性が確認された患者で、かつオピオイド鎮痛剤の継続的な投与を必要とする癌性疼痛及び慢性疼痛の管理にのみ使用すること。
2. 慢性疼痛の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、本剤の投与の適否を慎重に判断すること。

【用法・用量】

本剤は、オピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する。通常、成人に対し胸部、腹部、上腕部、大腿部等に貼付し、1日(約24時間)毎に貼り替えて使用する。初回貼付用量は本剤投与前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法・用量を勘案して、0.84mg、1.7mg、3.4mg、5mgのいずれかの用量を選択する。その後の貼付用量は患者の症状や状態により適宜増減する。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

1. 初回貼付用量

初回貼付用量として、ワンデュロパッチ6.7mgは推奨されない(初回貼付用量として5mgを超える使用経験はない)。

初回貼付用量を選択する下記換算表は、経口モルヒネ量90mg/日(坐剤の場合45mg/日)、経口オキシコドン量60mg/日、経口コデイン量270mg/日以上、トラマドール塩酸塩/アセトアミノフェン配合錠(6~8錠)、フェンタニル経皮吸収型製剤(3日貼付型製剤)4.2mg(25μg/hr; フェンタニル0.6mg/日)に対して本剤1.7mgへ切り替えるものとして設定している。

なお、初回貼付用量は換算表に基づく適切な用量を選択し、過量投与にならないよう注意すること。

換算表(オピオイド鎮痛剤1日使用量に基づく推奨貼付用量)

【癌性疼痛における切り替え】

ワンデュロパッチ貼付用量	0.84mg	1.7mg	3.4mg	5mg
定常状態における推定平均吸収量*(mg/日)	0.3	0.6	1.2	1.8
	↑	↑	↑	↑
モルヒネ経口剤(mg/日)	<45	45~134	135~224	225~314
モルヒネ坐剤(mg/日)	<30	30~69	70~112	113~157
オキシコドン経口剤(mg/日)	<30	30~89	90~149	150~209
フェンタニル経皮吸収型製剤(3日貼付型製剤; 貼付用量mg)	2.1	4.2	8.4	12.6
[定常状態における推定平均吸収量(mg/日)]	[0.3]	[0.6]	[1.2]	[1.8]

【慢性疼痛における切り替え】

ワンデュロパッチ 貼付用量	0.84mg	1.7mg	3.4mg	5mg
定常状態における推定平均 吸収量*(mg/日)	0.3	0.6	1.2	1.8
	↑	↑	↑	↑
モルヒネ経口剤(mg/日)	<45	45~134	135~224	225~314
コデイン経口剤(mg/日)	<270	270~	-	-
トラマドール/アセトアミノ フェン配合錠**(錠/日) [トラ マドール塩酸塩の用量(mg)]	4~5 [150~187.5]	6~8 [225~300]	-	-
フェンタニル経皮吸収型製剤 (3日貼付型製剤; 貼付用量mg) [定常状態における推定平均 吸収量(mg/日)]	2.1 [0.3]	4.2 [0.6]	8.4 [1.2]	12.6 [1.8]

*ワンデュロパッチ6.7mgは、初回貼付用量としては推奨されないが、定常状態における推定平均吸収量は2.4mg/日に相当する。

**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を含有する。

2. 初回貼付時

本剤初回貼付後少なくとも2日間は増量を行わないこと。[本剤の血中濃度が定常状態に達するには時間を要することから、この時点での増量は過量投与となる可能性がある(「薬物動態」の項参照)。]

他のオピオイド鎮痛剤から本剤に初めて切り替えた場合、フェンタニルの血中濃度が徐々に上昇するため、鎮痛効果が得られるまで時間を要する。そのため、下記の「使用方法例」を参考に、切り替え前に使用していたオピオイド鎮痛剤の投与を行うことが望ましい。

【使用方法例】

使用していたオピオイド 鎮痛剤*の投与回数	オピオイド鎮痛剤の使用方法例
1日1回投与	投与12時間後に本剤の貼付を開始する。
1日2~3回投与	本剤の貼付開始と同時に1回量を投与する。
1日4~6回投与	本剤の貼付開始と同時に4~6時間後に1回量を投与する。

*経皮吸収型製剤を除く。

患者により上記表の「使用方法例」では、十分な鎮痛効果が得られない場合がある。患者の状態を観察し、本剤の鎮痛効果が得られるまで、適時オピオイド鎮痛剤の追加投与(レスキュー)により鎮痛をはかること。1回の追加投与量として、本剤の切り替え前に使用していたオピオイド鎮痛剤が経口剤又は坐剤の場合は1日投与量の1/6量を目安として投与すること。この場合、速効性のオピオイド鎮痛剤を使用することが望ましい。

3. 用量調整と維持

1) 疼痛増強時における処置

本剤貼付中に痛みが増強した場合や疼痛が管理されている患者で突出痛(一時的にあらわれる強い痛み)が発現した場合には、直ちにオピオイド鎮痛剤の追加投与(レスキュー)により鎮痛をはかること。1回の追加投与量として、本剤の切り替え前に使用していたオピオイド鎮痛剤が経口剤又は坐剤の場合は1日投与量の1/6量を、注射剤の場合は1/12量を目安として投与すること。この場合、速効性のオピオイド鎮痛剤を使用することが望ましい。

2) 増量

本剤初回貼付後及び増量後少なくとも2日間は増量を行わないこと。[連日の増量を行うことによって呼吸抑制が発現することがある。]

鎮痛効果が得られるまで各患者毎に用量調整を行うこと。鎮痛効果が十分得られない場合は、追加投与(レスキュー)されたオピオイド鎮痛剤の1日投与量及び疼痛程度を考慮し、0.84mgから1.7mgへの増量の場合を除き、貼付用量の25~50%を目安として貼り替え時に増量する。

なお、本剤の1回の貼付用量が20.1mgを超える場合は、他の方法を考慮すること。

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、十分に観察を行いながら慎重に減量すること。

4) 投与の継続

慢性疼痛患者において、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、投与の継続の必要性について検討すること。

4. 投与の中止

- 1) 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。
- 2) 本剤の投与を中止し、他のオピオイド鎮痛剤に変更する場合は、本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から、他のオピオイド鎮痛剤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。

【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) 慢性肺疾患等の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。]
- 2) 喘息患者[気管支収縮を起こすおそれがある。]
- 3) 徐脈性不整脈のある患者[徐脈を助長させるおそれがある。]
- 4) 肝・腎機能障害のある患者[代謝・排泄が遅延し、副作用があらわれやすくなるおそれがある。(「薬物動態」の項参照)]
- 5) 頭蓋内圧の亢進、意識障害・昏睡、脳腫瘍等の脳に器質的障害のある患者[呼吸抑制を起こすおそれがある。]
- 6) 40℃以上の発熱が認められる患者[本剤からのフェンタニル放出量の増加により、薬理作用が増強するおそれがある。]
- 7) 薬物依存の既往歴のある患者[依存性を生じやすい。]
- 8) 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]

2. 重要な基本的注意

- 1) 本剤を **中等度から高度の癌性疼痛又は慢性疼痛以外の管理に使用しない**こと。
- 2) 本剤の使用開始にあたっては、主な副作用、具体的な使用方法、使用時の注意点、保管方法等を患者等に対して十分に説明し、理解を得た上で使用を開始すること。特に**呼吸抑制、意識障害**等の症状がみられた場合には**速やかに主治医に連絡**するよう指導すること。また、本剤使用中に本剤が他者に付着しないよう患者等に指導すること。[「適用上の注意」の項参照]
- 3) **重篤な呼吸抑制が認められた場合には、本剤を剥離し、呼吸管理を行う**。呼吸抑制に対しては麻薬拮抗剤(ナロキソン、レバロルフファン等)が有効であるが、麻薬拮抗剤の作用持続時間は本剤より短いので、観察を十分に行い麻薬拮抗剤の繰り返し投与を考慮すること。
- 4) 他のオピオイド鎮痛剤から本剤への切り替え直後に、悪心、嘔吐、傾眠、浮動性めまい等の副作用が多く認められることがあるため、切り替え時には観察を十分に行い、慎重に投与すること。なお、これらの副作用は経時的に減少する傾向がみられる。
- 5) 他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えた場合には、患者によっては、あくび、悪心、嘔吐、下痢、不安、振戦、悪寒等の**退薬症候**があらわれることがあるので、患者の状態を観察しながら必要に応じ適切な処置を行うこと。
- 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) 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、乱用や誤用により過量投与や死亡に至る可能性があるため、これらを防止するため観察を十分行うこと。

- 8) 連用中における投与量の急激な減量は、**退薬症候**があらわれることがあるので行わないこと。
- 9) 重篤な副作用が発現した患者については、本剤剥離後のフェンタニルの血中動態を考慮し、本剤剥離から最低でも24時間観察を継続すること。
- 10) 本剤貼付中に発熱又は激しい運動により体温が上昇した場合、本剤貼付部位の温度が上昇しフェンタニル吸収量が増加するため、過量投与になり、死に至るおそれがあるので、患者の状態に注意すること。また、本剤貼付後、貼付部位が電気パッド、電気毛布、加温ウォーターベッド、赤外線灯、集中的な日光浴、サウナ、湯たんぼ等の**熱源に接しない**ようにすること。本剤を貼付中に入浴する場合は、熱い温度での入浴は避けさせるようにすること。
- 11) CYP3A4阻害作用を有する薬剤を併用している患者では、血中濃度が高くなる可能性があるため、観察を十分に行い慎重に投与すること。〔「相互作用」の項参照〕
- 12) 眠気、めまい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**よう注意すること。
- 13) 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。

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4で代謝される。

※※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 フェノチアジン系薬剤 ベンゾジアゼピン系薬剤 バルビツール酸系薬剤 等 全身麻酔剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 三環系抗うつ剤 骨格筋弛緩剤 鎮静性抗ヒスタミン剤 アルコール オピオイド系薬剤	呼吸抑制、低血圧、めまい、口渇及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがあるので、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が増強する。
セロトニン作用薬 選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI) セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI) モノアミン酸化酵素阻害剤等	セロトニン症候群(不安、焦燥、興奮、錯乱、発熱、発汗、頻脈、振戦、ミオクローヌス等)があらわれるおそれがある。	相加的にセロトニン作用が増強するおそれがある。
CYP3A4阻害作用を有する薬剤 リトナビル イトラコナゾール アミオダロン クラリスロマイシン シルチアゼム フルボキサミン等	本剤のAUCの増加、血中半減期の延長が認められたとの報告がある。呼吸抑制等の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。	肝CYP3A4に対する阻害作用により、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 フェノバルビタール フェントイン等	本剤の血中濃度が低下し、治療効果が減弱するおそれがある。必要に応じて本剤の用量調整を行うこと。CYP3A4誘導作用を有する薬剤の中止後、本剤の血中濃度が上昇し、重篤な呼吸抑制等の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。	肝CYP3A4に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。

4. 副作用

<癌性疼痛承認時>

癌性疼痛の患者を対象に、オピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えた臨床試験において、66例中54例(81.8%)に副作用(臨床検査値異常を含む)がみられた。主なものは便秘(47.0%)、傾眠(47.0%)、悪心(25.8%)、嘔吐(21.2%)等であった。

<慢性疼痛承認時>

慢性疼痛の患者を対象に、オピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えた臨床試験において、113例中95例(84.1%)に副作用(臨床検査値異常を含む)がみられた。主なものは傾眠(36.3%)、便秘(36.3%)、悪心(36.3%)等であった。

※※<癌性疼痛再審査終了時>

癌性疼痛患者を対象とした使用成績調査において、534例中72例(13.5%)に副作用(臨床検査値異常を含む)がみられた。主なものは傾眠23例(4.3%)、便秘19例(3.6%)、悪心16例(3.0%)等であった。

1) 重大な副作用

- 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。連用中に投与量の急激な減量ないし中止により退薬症候があらわれることがある。また、乱用や誤用により過量投与や死亡に至る可能性があるため、これらを防止するため観察を十分行うこと。
- 呼吸抑制(0.9%*)**: 呼吸抑制があらわれることがあるので、無呼吸、呼吸困難、呼吸異常、呼吸緩慢、不規則な呼吸、換気低下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)が有効である。
- 意識障害(頻度不明[※])**: 意識レベルの低下、意識消失等の意識障害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。
- ショック、アナフィラキシー(頻度不明[※])**: ショック、アナフィラキシー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。
- 痙攣(頻度不明[※])**: 間代性、大発作型等の痙攣があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

*慢性疼痛患者を対象とした国内臨床試験における発現頻度

2) その他の副作用

①癌性疼痛患者における副作用

	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明 [※]
循環器			高血圧、低血圧、頻脈、徐脈、チアノーゼ、動悸
精神神経系	傾眠・眠気	不眠症、頭痛	不穏、健忘、めまい、いらいら感、幻覚、多幸症、錯乱、せん妄、うつ病、不安、激越、振戦、錯感覚、感覚鈍麻、回転性めまい、無感情、注意力障害、味覚異常、記憶障害、錐体外路障害
皮膚	貼付部位のそう痒感、貼付部位の紅斑	そう痒、汗疹	発疹、紅斑、皮膚炎(接触性皮膚炎、アレルギー性皮膚炎を含む)、湿疹、貼付部位反応(発疹、湿疹、皮膚炎、小水疱)
消化器	便秘、悪心、嘔吐、下痢		口渇、胃部不快感、消化不良、イレウス、腹痛、痔核、口内炎
肝臓		肝機能異常	
泌尿器		排尿困難	尿閉
眼障害			縮瞳、霧視、結膜炎、複視

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明 ^{注)}
感染症			鼻咽頭炎、膀胱炎、帯状疱疹
臨床検査		白血球数減少、血中カリウム減少	血小板数減少、ALT(GPT)増加、蛋白尿、AST(GOT)増加、血中ビリルビン増加、尿糖陽性、総蛋白減少、体重減少、白血球数増加、血中Al-P増加、血中尿素窒素上昇
その他		発熱、体熱感	倦怠感、発汗、しゃっくり、食欲不振、性機能不全、勃起不全、無力症、筋痙縮、疲労、末梢性浮腫、インフルエンザ様疾患、冷感、体温変動感、薬剤離脱症候群、貧血、白血球増加症、食欲減退、耳鳴、背部痛、筋骨格痛、四肢痛、不正子宮出血、胸部不快感、胸痛、悪寒、異常感

②慢性疼痛患者における副作用

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明 ^{注)}
循環器		低血圧	高血圧、頻脈、徐脈、チアノーゼ、動悸
精神神経系	傾眠、めまい、不眠症	頭痛、味覚異常	健忘、幻覚、多幸症、錯乱、うつ病、不安、激越、振戦、錯感覚、感覚鈍麻、回転性めまい、無感情、注意力障害、記憶障害、錐体外路障害、不穏、せん妄、いらいら感
皮膚	貼付部位のそう痒感、そう痒	発疹、皮膚炎(接触性皮膚炎、アレルギー性皮膚炎を含む)、湿疹、貼付部位皮膚炎、貼付部位の紅斑	紅斑、貼付部位反応(発疹、湿疹、小水疱)、汗疹
消化器	便秘、悪心、嘔吐、下痢	腹痛、口渇、口内炎	胃部不快感、消化不良、イレウス、痔核
肝臓		肝機能異常	
泌尿器		排尿困難	尿閉
眼障害		複視	縮瞳、結膜炎、霧視
感染症		鼻咽頭炎	膀胱炎、帯状疱疹
臨床検査		ALT(GPT)増加、AST(GOT)増加、白血球数減少、血中Al-P増加	蛋白尿、血中ビリルビン増加、尿糖陽性、総蛋白減少、白血球数増加、血中尿素窒素上昇、血小板数減少、血中カリウム減少

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明 ^{注)}
その他	倦怠感、食欲減退	薬剤離脱症候群、末梢性浮腫、発汗、悪寒、異常感、背部痛、筋骨格痛、無力症、胸部不快感、胸痛	発熱、食欲不振、性機能不全、勃起不全、筋痙縮、疲労、インフルエンザ様疾患、冷感、体温変動感、貧血、白血球増加症、耳鳴、四肢痛、不正子宮出血、しゃっくり、体熱感

注)フェンタニル経皮吸収型製剤での市販後の国内報告、デュロテップMTパッチの国内臨床試験又は使用成績調査、あるいは外国で報告された副作用を頻度不明とした。なお、「その他の副作用」については、各適応症以外の国内臨床試験で報告された副作用も頻度不明とした。

5.高齢者への投与

高齢者には副作用の発現に注意し、慎重に投与すること。
[高齢者ではフェンタニルのクリアランスが低下し、血中濃度消失半減期の延長がみられ、若年者に比べ感受性が高いことが示唆されている。]¹⁾

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のみ投与すること。[フェンタニルクエン酸塩注射液において、分娩時の投与により新生児に呼吸抑制、分娩時を含む妊娠中の投与により胎児に徐脈があらわれたとの報告がある。妊娠中の本剤投与により、新生児に退薬症候がみられることがある。動物実験(ラット静脈内投与試験)で胎児死亡が報告されている。]

2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒトで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

小児等に対する安全性は確立されていない(使用経験がない)。

8.過量投与

1) 症状

フェンタニルの過量投与時の症状として、薬理作用の増強により重篤な換気低下を示す。

2) 処置

過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。

- 換気低下が起きたら、直ちに本剤を剥離し、患者をゆり動かしたり、話しかけたりして目をさまさせておく。
- 麻薬拮抗剤(ナロキソン、レバロルフアン等)の投与を行う。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本剤の作用時間より短いので、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。
- 臨床的に処置可能な状況であれば、患者の気道を確保し、酸素吸入し、呼吸を補助又は管理する。必要があれば咽頭エアウェイ又は気管内チューブを使用する。これらにより、適切な呼吸管理を行う。
- 適切な体温の維持と水分摂取を行う。
- 重度かつ持続的な低血圧が続けば、循環血液量減少の可能性があるため、適切な輸液療法を行う。

9.適用上の注意

1) 交付時

- オピオイド鎮痛剤が投与されていた患者であることを確認した上で本剤を交付すること。
- 包装袋を開封せず交付すること。
- 本剤の使用開始にあたっては、患者等に対して具体的な使用方法、使用時の注意点、保管方法等(下記の「2) 貼付部位」、「3) 貼付時」、「4) 貼付期間中」、「5) 保管方法」の項参照)を患者向けの説明書を用いるなどの方法によって指導すること。
- 患者等に対して、本剤を指示された目的以外に使用してはならないことを指導すること。
- 患者等に対して、本剤を他人へ譲渡してはならないことを指導すること。

2) 貼付部位

- (1) 体毛のない部位に貼付することが望ましいが、体毛のある部位に貼付する場合は、創傷しないようにハサミを用いて除毛すること。本剤の吸収に影響を及ぼすため、カミソリや除毛剤等は使用しないこと。
- (2) 貼付部位の皮膚を拭い、清潔にしてから本剤を貼付すること。清潔にする場合には、本剤の吸収に影響を及ぼすため、石鹸、アルコール、ローション等は使用しないこと。また、貼付部位の水分は十分に取り除くこと。
- (3) 皮膚刺激を避けるため、毎回貼付部位を変えることが望ましい。
- (4) 活動性皮膚疾患、創傷面等がみられる部位及び放射線照射部位は避けて貼付すること。

3) 貼付時

- (1) 本剤を使用するまでは包装袋を開封せず、開封後は速やかに貼付すること。
- (2) 包装袋は手で破り開封し、本剤を取り出すこと。手で破ることが困難な場合は、ハサミ等で包装袋の端に切り込みを入れ、そこから手で破り本剤を取り出すこと。
- (3) 本剤をハサミ等で切って使用しないこと。また、傷ついたパッチは使用しないこと。
- (4) 本剤を使用する際には、ライナーを剥がして使用すること。
- (5) 貼付後、約30秒間手のひらでしっかり押え、本剤の縁の部分が皮膚面に完全に接着するようにすること。

4) 貼付期間中

- (1) 本剤が他者に付着しないよう注意すること。本剤の他者への付着に気付いたときは、直ちに剥離し、付着部位を水で洗い流し、異常が認められた場合には受診すること。[海外において、オピオイド貼付剤を使用している患者と他者(特に小児)が同じ寝具で就寝するなど身体が接触した際に、誤って他者に付着し有害事象が発現したとの報告がある。]
- (2) 本剤が皮膚から一部剥離した場合は、再度手で押しつけて剥離部を固定するが、粘着力が弱くなった場合はパッチを剥離し、直ちに同用量の新たなパッチに貼り替えて、剥がれた製剤の貼り替え予定であった時間まで貼付すること。なお、貼り替え後血清中フェンタニル濃度が一過性に上昇することがあるので注意すること。
- (3) 使用済み製剤は粘着面を内側にして貼り合わせた後、安全に処分すること。未使用製剤は病院又は薬局に返却すること。

5) 保管方法

本剤を子供の手の届かない、高温にならない所に保管すること。

【薬物動態】

1. 血中濃度

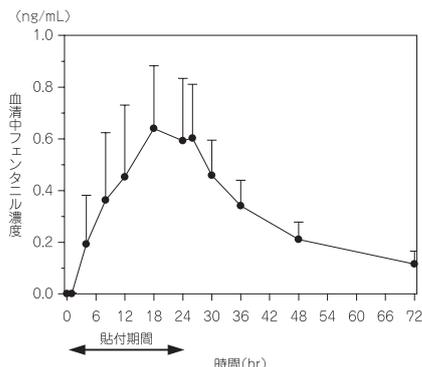
1-1) 単回貼付時²⁾

健康成人に本剤3.4mgを単回貼付したとき、血清中フェンタニル濃度は貼付開始18.0時間後にC_{max}に達した。剥離後の消失半減期は21.3時間であった。

貼付用量	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^{注1)} (hr)	t _{1/2} ^{注2)} (hr)	AUC _∞ (ng・hr/mL)
3.4mg	0.71±0.25	18.0(8.0~26.0)	21.3±4.8	26.5±8.7

平均値±標準偏差

注1)中央値(範囲)、注2)剥離後の値



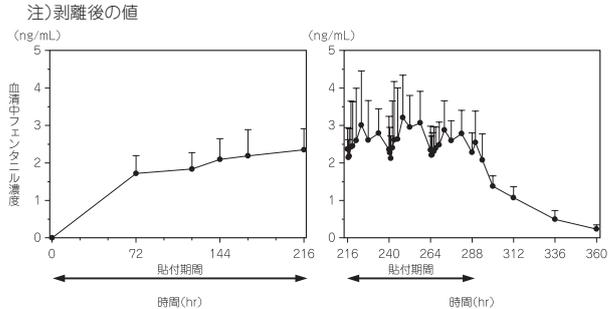
本剤3.4mgを単回貼付中及び剥離後の血清中濃度推移 (平均値+標準偏差)

1-2) 反復貼付時

健康成人に本剤6.7mgを1日毎に12日間反復貼付したとき、血清中フェンタニル濃度は貼付開始6~9日後には定常状態に達し、剥離後の消失半減期は21.5時間であった³⁾。最終貼付時のC_{max}は、単回貼付したときの2.2倍であった。癌性疼痛患者に本剤を反復貼付したときの最終貼付時の血清中フェンタニルのトラフ濃度は、初回貼付したときに比して、2.5倍(中央値)であった。本剤を健康成人に単回貼付したときのデータから、反復貼付時の血清中フェンタニル濃度をシミュレーションした結果、貼付開始1日目及び2日目のC_{max}は、定常状態時に比して、それぞれ54及び79%であった。

貼付用量	C _{max, 216-288hr} (ng/mL)	C _{min, 216-288hr} (ng/mL)	t _{1/2} ^{注)} (hr)	AUC _{216-288hr} (ng・hr/mL)
6.7mg	3.43±0.76	1.78±0.29	21.5±5.9	183.6±36.4

平均値±標準偏差



本剤6.7mgを1日毎に12日間反復貼付中及び剥離後の血清中濃度推移 (平均値+標準偏差、左図：0~216時間(トラフ濃度)、右図：216~360時間)

1-3) 用量と血中濃度との関係

健康成人に本剤0.95mg、3.8mg及び7.6mg^{注)}を単回貼付したときのC_{max}及びAUC_∞は用量比例性を示した⁴⁾。また、癌性疼痛患者に本剤0.84mg~8.4mgを反復貼付したときの血清中フェンタニルのトラフ濃度は、用量に比例する傾向がみられた⁵⁾、⁶⁾。

注)治験製剤を用いた試験であるため、本剤とは含有量が異なる。

2) 高齢者における血中動態(外国人：デュロテップMTパッチの成績)⁷⁾

健康な高齢者(65~81歳)にデュロテップMTパッチ16.8mg(100µg/hr)1枚を72時間単回貼付したとき、t_{1/2}は34.4時間であり、健康成人(18~33歳)に比して、約10時間の延長が認められた。

3) 肝障害患者における血中動態(外国人：デュロテップパッチの成績)⁸⁾

肝硬変合併術後疼痛患者(39~66歳)にデュロテップパッチ5mg(50µg/hr)1枚を72時間単回貼付したとき、対照群(30~65歳)に比して、C_{max}は1.35倍、AUC₀₋₁₄₄は1.73倍高く、T_{max}及びt_{1/2}にほとんど相違は認められなかった。

2. 分布

1) 組織への分布(参考：ラット)⁹⁾

ラットに³H-フェンタニルを皮下投与したとき、膀胱内尿及び小腸(十二指腸)内容物に高い放射能が認められた。肺、肝臓、腎臓、脾臓、膵臓、鼻粘膜、生殖器及び骨髄など多くの組織に放射能が認められた。

2) 胎児移行性(参考：ラット)¹⁰⁾

妊娠ラットに³H-フェンタニルを皮下投与したとき、胎児内放射能濃度は母動物の血液中放射能濃度の約1.5~2.0倍高く推移した。

3) 乳汁移行性(外国人)¹¹⁾

分娩時にフェンタニルクエン酸塩を静脈内投与したとき、フェンタニルの乳汁移行が確認された。

4) 血漿蛋白結合率¹²⁾

84.4%(*in vitro*、平衡透析法、10ng/mL)

3. 代謝(参考：ラット¹⁰⁾、*in vitro*¹³⁾)

フェンタニルは肝臓で主に代謝され、その主代謝物の一つはピペリジン環の酸化的N-脱アルキル化により生じるノルフェンタニルである。ヒト肝ミクロソームを用いた検討により、ノルフェンタニルへの代謝にはCYP3A4が関与していることが報告されている。

4. 排泄(外国人)¹⁴⁾

健康成人に³H-フェンタニルを静脈内投与したとき、72時間までに投与量の76±3%が尿中に排泄され、そのほとんどが代謝物であり、未変化体は投与量の6.4±1.2%であった。糞中には投与量の1.2±0.3%が未変化体として、7.8±1.0%が代謝物として排泄された。

【臨床成績】

1. 癌性疼痛患者を対象とした臨床試験

1) オピオイド鎮痛剤使用患者を対象とした臨床試験⁵⁾

一定量のオピオイド鎮痛剤(モルヒネ製剤、オキシコドン経口剤、フェンタニル製剤)を投与されている日本人癌性疼痛患者66例を対象に、本剤の初回貼付用量へ切り替え10日間貼付したところ、主要評価項目である10日間貼付終了時又は中止時における疼痛コントロール達成率^{注)}は81.8%(54/66例)であった。

注)疼痛コントロール達成率(%)=以下の条件を満たした例数/評価対象例数×100

- ・ 治験薬貼付期終了(中止)前3日間におけるVAS平均値と治験薬貼付期開始前3日間におけるVAS平均値からの変化量が+15mm以下である。
- ・ 治験薬貼付期終了(中止)前3日間の各日のレスキュー投与回数は2回以下とし、治験薬貼付期終了(中止)前3日間の平均レスキュー投与回数と、治験薬貼付期開始前3日間における1日あたりの平均レスキュー投与回数との差(増加分)が1.0以下である。

項目	例数(%)
疼痛コントロール達成率 95%CI	54/66 (81.8%) [70.4~90.2%]
VAS平均値の変化量が+15mm以下 平均レスキュー投与回数の差が1.0以下	61/66 (92.4%) 56/66 (84.8%)

2) デュロテップMTパッチを対照とした二重盲検比較試験⁶⁾

日本人癌性疼痛患者155例を対象に本剤で用量調節した後、本剤群又はデュロテップMTパッチ群に割り付け10日間貼付したところ、主要評価項目である10日間貼付終了時又は中止時におけるVAS平均変化量の差から本剤群のデュロテップMTパッチ群に対する非劣性が検証された。

	本剤群	デュロテップMTパッチ群
例数	54	60
用量調節期終了前3日間のVAS平均値±標準偏差	18.4±9.05	20.6±8.58
二重盲検期終了(中止)前3日間のVAS平均値±標準偏差	17.2±16.41	18.0±12.60
VAS平均変化量±標準偏差	-1.1±14.82	-2.5±11.32
VAS平均変化量の差 95%CI		1.4 [-3.50~6.23]

単位：例数を除き、mm

2. 慢性疼痛患者を対象とした臨床試験

1) 第Ⅲ相臨床試験¹⁵⁾

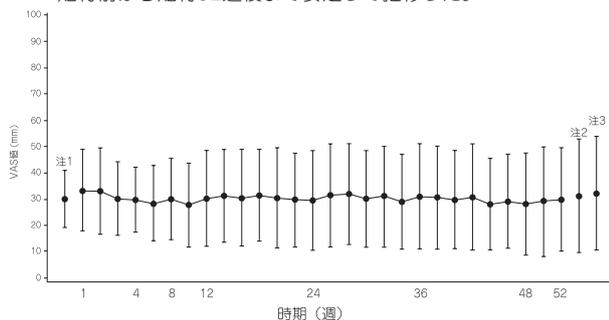
一定量のオピオイド鎮痛剤(モルヒネ経口剤、コデイン経口剤、フェンタニル経皮吸収型製剤、トラマドール/アセトアミノフェン配合錠、ブプレノルフィン経皮吸収型製剤)の投与によって慢性疼痛がコントロールされている日本人慢性疼痛患者77例を対象に、本剤の初回貼付用量へ切り替え52週間(Ⅰ期：1~4週、Ⅱ期：5~52週)貼付したところ、主要評価項目である4週後の疼痛コントロール維持率^{注)}は92.6%(63/68例)であった。

注)疼痛コントロール維持率(%)=以下の条件を満たした例数/評価対象例数×100

- ・ 用量固定評価期7日間の治験薬投与量が一定である。
- ・ 用量固定評価期7日間のVAS平均値のベースライン(治験薬貼付開始前7日間のVAS平均値)からの変化量が+15mm以下である。
- ・ 用量固定評価期7日間の各日のレスキュー投与回数が2回以下、かつ用量固定評価期7日間の平均レスキュー投与回数のベースライン(治験薬貼付開始前7日間における平均レスキュー投与回数)からの差が+1.0回以下であること。

項目	例数(%)
疼痛コントロール維持率 95%CI	63/68(92.6%) [86.4~98.9]
治験薬投与量が一定 VAS平均値の変化量が+15mm以下 平均レスキュー投与回数の差が+1.0回以下	66/68(97.1%) 65/68(95.6%) 67/68(98.5%)

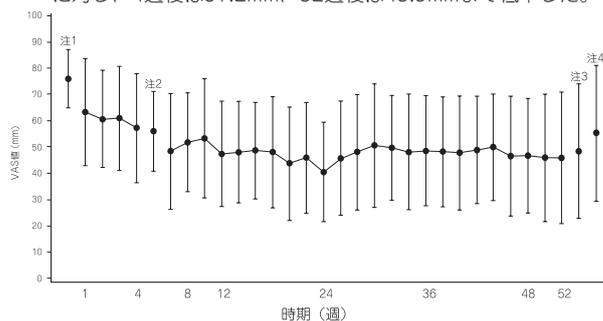
また、本剤貼付前後のVAS平均値は、本剤貼付開始前7日間で30.1mm、4週後が29.7mm、52週後が29.9mmであり、本剤貼付前から貼付52週後まで安定して推移した。



注1：治験薬貼付開始前7日間、注2：Ⅱ期最終評価時、注3：最終評価時

2) 長期投与試験¹⁶⁾

一定量のオピオイド鎮痛剤(モルヒネ製剤、コデイン製剤)の投与で十分な鎮痛効果が得られていない日本人慢性疼痛患者36例を対象に、本剤の初回貼付用量へ切り替え52週間(貼付期①：1~4週、貼付期②：5~52週)貼付したところ、本剤貼付前後のVAS平均値は、前観察期終了前3日間で76.2mmであったのに対し、4週後は57.2mm、52週後は45.9mmまで低下した。



注1：前観察期終了前3日間、注2：貼付期①終了前3日間、注3：貼付期②最終評価時、注4：最終評価時

【薬効薬理】

1. 鎮痛作用^{17)、18)、19)}

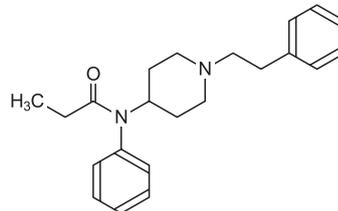
- 1) 機械的侵害刺激法の一つであるマウス尾根部のピンチによる発痛に対して、フェンタニル(皮下投与)は鎮痛作用を示し、ED₅₀は0.07mg/kgであった。モルヒネ硫酸塩水和物(皮下投与)のED₅₀は9mg/kgであった。
- 2) 化学的侵害刺激法の一つであるラットのブラジキニン発痛法において、フェンタニルは皮下投与15分後に最大作用を示し、そのED₅₀は0.010mg/kgであった。フェンタニルの鎮痛活性は、モルヒネ硫酸塩水和物(皮下投与後30~60分にED₅₀が2~3mg/kg)に比べて、約200倍強い効力比を示した。
- 3) 電氣的侵害刺激法のウサギ歯髄刺激誘発脳波覚醒反応試験において、デュロテップパッチ(2.5mg(25μg/hr))は1回の貼付で3~72時間まで持続的な鎮痛作用を示した。
- 4) 神経障害性疼痛モデルの一つであるスナネズミの絞扼性神経損傷モデルにおいて、フェンタニルは0.04mg/kg以上の皮下投与で冷のアロディニアを有意に抑制した。

2. 作用機序(in vitro)^{20)、21)}

受容体結合試験の結果、フェンタニルはヒト・クローン化μ(ミュー)オピオイド受容体に対してKi=1.02nmol/L、δ(デルタ)オピオイド受容体に対してKi=1530nmol/L及びκ(カッパ)オピオイド受容体に対してKi=1080nmol/Lの親和性を示した。また、モルモット全脳膜組織を用いた検討では、フェンタニルはμオピオイド受容体に対してKi=2.11nmol/L、δオピオイド受容体に対してKi=109nmol/L及びκオピオイド受容体に対してKi=308nmol/Lの親和性を示した。これらの結果から、フェンタニルはμオピオイド受容体に対して選択的に高い親和性を示した。したがって、フェンタニルはμオピオイド受容体を介してアゴニストとして作用し、強力な鎮痛作用を示すものと考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：フェンタニル(JAN)、fentanyl(JAN、INN)
 化学名：*N*-(1-phenethylpiperidin-4-yl)-*N*-phenylpropanamide
 分子式：C₂₂H₂₈N₂O
 分子量：336.47
 化学構造式：



性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。
 溶解性：メタノール、エタノール(95)に極めて溶けやすく、アセトニトリルに溶けやすく、0.1mol/L塩酸試液にやや溶けにくく、0.01mol/L硫酸試液に溶けにくく、水にほとんど溶けない。
 融点：85~87℃
 分配係数：logP=2.96(1-オクタノール/pH7.4緩衝溶液)

【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ずること。

【包装】

ワンデュロパッチ0.84mg	: 7枚(1枚×7)
ワンデュロパッチ1.7mg	: 7枚(1枚×7)
ワンデュロパッチ3.4mg	: 7枚(1枚×7)
ワンデュロパッチ5mg	: 7枚(1枚×7)
ワンデュロパッチ6.7mg	: 7枚(1枚×7)

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) Bentley, J. B., et al.: Anesth. Analg., **61**, 968, 1982
- 2) Thippawong, J., : 日本人におけるデュロテップMTパッチとの薬物動態比較(社内資料)
- 3) Thippawong, J., : 日本人におけるデュロテップMTパッチとの定常状態時の薬物動態比較(社内資料)
- 4) Thippawong, J., : 日本人における用量比例性の検討(社内資料)
- 5) 赤堀勇: JNS020QDの癌性疼痛に対する第Ⅲ相試験(社内資料)
- 6) 赤堀勇: JNS020QDの癌性疼痛に対する第Ⅱ/Ⅲ相試験(社内資料)
- 7) Albrecht, D. F., : JNS005の民族間及び年齢層間での薬物動態の比較(社内資料)
- 8) Levron, J. C., et al.: フェンタニルパッチの肝障害患者における薬物動態の検討(社内資料)
- 9) フェンタニルの薬物動態試験(社内資料)
- 10) 大塚宏之, 他: 薬理と治療, **29**, 865, 2001
- 11) Leuschen, M. P., : Clin. Pharmacy, **9**, 336, 1990
- 12) Meuldermans, W. E. G., et al.: Arch. Int. Pharmacodyn., **257**, 4, 1982
- 13) Feerman D. E., : Drug Metab. Dispos., **24**, 932, 1996
- 14) McClain, D. A., et al.: Clin. Pharmacol. Ther., **28**, 106, 1980
- 15) JNS020QDの慢性疼痛患者を対象とした第Ⅲ相試験(社内資料JPN-N04)
- 16) JNS020QDの慢性疼痛患者を対象とした長期投与試験(社内資料JPN-N03)
- 17) フェンタニルの一般薬理作用(社内資料)
- 18) 塩崎静男, 他: 薬理と治療, **29**, 849, 2001
- 19) Vissers, K., et al.: Anesth. Analg., **101**, 457, 2005
- 20) フェンタニルのオピオイド受容体に対する親和性(社内資料)
- 21) Maguire, P., et al.: Eur. J. Pharmacol., **213**, 219, 1992

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ヤンセンファーマ株式会社 ヤンセンコールセンター

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2
フリーダイヤル 0120-183-275
FAX 0120-275-831
受付時間 9:00~17:40(土・日・祝日および会社休日を除く)

製造販売元
ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2
JP503053HN



日本標準商品分類番号	
8 7 1 1 4 9	
承認番号	22700AMX00648000
薬価収載	2015年5月
販売開始	2015年6月



貯 法：気密容器、
室温保存
使用期限：外箱に表示

劇薬
処方箋医薬品*

持続性がん疼痛・慢性疼痛治療剤
ワントラム[®]錠100mg
Onetram[®] Tablets 100mg
＜トラマドール塩酸塩徐放錠＞

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

Z

禁 忌 (次の患者には投与しないこと)

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. アルコール、睡眠剤、鎮痛剤、オピオイド鎮痛剤又は向精神薬による急性中毒患者 [中枢神経抑制及び呼吸抑制を悪化させるおそれがある。]
3. モノアミン酸化酵素阻害剤を投与中の患者、又は投与中止後14日以内の患者 (「相互作用」の項参照)
4. 治療により十分な管理がされていないてんかん患者 [症状が悪化するおそれがある。]
5. 高度な腎障害又は高度な肝障害のある患者 [高い血中濃度が持続し、作用及び副作用が増強するおそれがある。]

組成・性状

1. 組成

ワントラム錠100mg

1錠中にトラマドール塩酸塩100mgを含有する。

添加物としてヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプン、軽質無水ケイ酸、硬化油、ステアリン酸マグネシウム、キサンタンガム、酢酸ビニル樹脂30%分散液、ポビドン、ポリビニルアルコール (部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール、タルクを含有する。

2. 製剤の性状

ワントラム錠100mgは白色～灰白色の円形のフィルムコーティング錠である。

表	裏	側面	識別コード	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
			134	9.7	5.2	362.25

効能・効果

非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記における鎮痛
疼痛を伴う各種痛
慢性疼痛

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

慢性疼痛患者においては、その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、本剤の投与の適否を慎重に判断すること。

用法・用量

通常、成人にはトラマドール塩酸塩として100～300mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。ただし、1日400mgを超えないこととする。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 初回投与量

本剤を初回投与する場合は、1日100mgから開始することが望ましい。なお、トラマドール塩酸塩即放性製剤から切り替える場合は、即放性製剤の1日投与量、鎮痛効果及び副作用を考慮して、本剤の初回投与量を設定すること。

2. 投与間隔

本剤の定時投与（1日1回）はできるだけ同じ時間帯に服用すること。

3. 増量及び減量

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。増量・減量の目安は、1日100mgずつ行うことが望ましい。

4. がん疼痛患者における疼痛増強時の臨時追加投与（レスキュー・ドーズ）

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出痛が発現した場合は、直ちにトラマドール塩酸塩即放性製剤の臨時追加投与を行って鎮痛を図ること。臨時追加投与の1回投与量は、定時投与中の本剤の1日量の1/8～1/4を経口投与すること。ただし、トラマドール塩酸塩としての1日総投与量は400mgを超えないこと。

5. 投与の継続

慢性疼痛患者において、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、投与の継続の必要性について検討すること。

6. 投与の中止

(1) 本剤の投与を必要としなくなった場合は、退薬症候の発現を防ぐために徐々に減量すること。

(2) がん疼痛患者において、本剤の1日の定時投与量が300mgで鎮痛効果が不十分となった場合、本剤の投与を中止し、モルヒネ等の強オピオイド鎮痛剤への変更を考慮すること。その場合には、定時投与量の1/5の用量の経口モルヒネを初回投与量の目安とすることが望ましい。また、経口モルヒネ以外の強オピオイド鎮痛剤に変更する場合は、経口モルヒネとの換算で投与量を求めることが望ましい。

7. 高齢者への投与

75歳以上の高齢者では、本剤の血中濃度が高い状態で持続し、作用及び副作用が増強するおそれがあるため、1日300mgを超えないことが望ましい (「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) オピオイド鎮痛剤を投与中の患者 [痙攣閾値の低下や呼吸抑制の増強を来すおそれがある (「相互作用」の項参照)。]
- (2) 腎障害又は肝障害のある患者 [高い血中濃度が持続するおそれがある (「薬物動態」の項参照)。]
- (3) てんかんのある患者、痙攣発作を起こしやすい患者又は痙攣発作の既往歴のある患者 [痙攣発作を誘発することがあるので、本剤投与中は観察を十分に行うこと。]
- (4) 薬物乱用又は薬物依存傾向のある患者 [依存性を生じやすい。]

- (5)呼吸抑制状態にある患者〔呼吸抑制を増強するおそれがある。〕
- (6)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来すおそれがある。〕
- (7)オピオイド鎮痛剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- (8)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。〕
- (9)高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

※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。
- (2)本剤を投与した際に、悪心、嘔吐、便秘等の症状があらわれることがある。悪心・嘔吐に対する対策として制吐剤の併用を、便秘に対する対策として緩下剤の併用を考慮し、本剤投与時の副作用の発現に十分注意すること。
- (3)眠気、めまい、意識消失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注意すること。なお、意識消失により自動車事故に至った例も報告されている。
- (4)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。
- (5)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、砕いたり又はかみ砕いたりしないように指示すること。

- ※(6)重篤な呼吸抑制があらわれるおそれがあるので、12歳未満の小児には投与しないこと（「小児等への投与」の項参照）。
- ※(7)重篤な呼吸抑制のリスクが増加するおそれがあるので、18歳未満の肥満、閉塞性睡眠時無呼吸症候群又は重篤な肺炎患者を有する患者には投与しないこと。

3.相互作用

本剤は主として肝代謝酵素CYP2D6及びCYP3A4により代謝される。

※※(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
モノアミン酸化酵素阻害剤 セレギリン塩酸塩 エフピー ラサギリンメシル酸塩 アジレクト	外国において、セロトニン症候群（錯乱、激越、発熱、発汗、運動失調、反射異常亢進、ミオクローヌス、下痢等）を含む中枢神経系（攻撃的行動、固縮、痙攣、昏睡、頭痛）、呼吸器系（呼吸抑制）及び心血管系（低血圧、高血圧）の重篤な副作用が報告されている。モノアミン酸化酵素阻害剤を投与中の患者及び投与中止後14日以内の患者には投与しないこと。また、本剤投与中止後にモノアミン酸化酵素阻害剤の投与を開始する場合には、2～3日間の間隔をあけることが望ましい。	相加的に作用が増強され、また、中枢神経のセロトニンが蓄積すると考えられる。

※(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
オピオイド鎮痛剤 中枢神経抑制剤 フェノチアジン系薬剤、催眠鎮静剤等	痙攣閾値の低下や呼吸抑制の増強を来すおそれがある。	本剤と相加的に作用が増強されると考えられる。

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 セロトニン作用薬 選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）等	セロトニン症候群（錯乱、激越、発熱、発汗、運動失調、反射異常亢進、ミオクローヌス、下痢等）があらわれる	相加的に作用が増強され、また、中枢神経のセロトニンが蓄積すると考えられる。
リネゾリド	おそれがある。 また、痙攣発作の危険性を増大させるおそれがある。	リネゾリドの非選択的、可逆的モノアミン酸化酵素阻害作用により、相加的に作用が増強され、また、中枢神経のセロトニンが蓄積すると考えられる。
アルコール	呼吸抑制が生じるおそれがある。	本剤と相加的に作用が増強されると考えられる。
カルバマゼピン	同時あるいは前投与で本剤の鎮痛効果を下げ作用時間を短縮させる可能性がある。	本剤の代謝酵素が誘導されるため。
キニジン	相互に作用が増強するおそれがある。	機序不明
ジゴキシン	外国において、ジゴキシン中毒が発現したとの報告がある。	機序不明
※クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	出血を伴うプロトロンビン時間の延長、斑状出血等の抗凝血作用への影響がみられたとの報告がある。	機序不明
オンダンセトロン塩酸塩水和物	本剤の鎮痛作用を減弱させるおそれがある。	本剤の中枢におけるセロトニン作用が抑制されると考えられる。
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おそれがある。 また、退薬症候を起こすおそれがある。	本剤が作用するμ-オピオイド受容体の部分アゴニストであるため。

4.副作用

がん疼痛を対象としたトラマドール塩酸塩カプセルから本剤に切り替えた臨床試験における安全性評価対象例115例中、副作用は45例（39.1%）に認められた。主なものは、便秘（12.2%）、悪心（10.4%）及び嘔吐（6.1%）であった。慢性疼痛を対象とした安全性評価対象例646例中、副作用は585例（90.6%）に認められた。主なものは、便秘（61.9%）、悪心（51.9%）、傾眠（28.2%）、嘔吐（22.6%）、浮動性めまい（18.4%）、口渇（6.5%）、食欲減退（5.7%）及び頭痛（5.0%）であった。

（承認時）

(1)重大な副作用

- 1)ショック、アナフィラキシー（頻度不明*）
ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、気管支痙攣、喘鳴、血管神経性浮腫等）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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2)呼吸抑制（0.1%）
呼吸抑制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本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと（「過量投与」の項参照）。

3) 痙攣（頻度不明*）

痙攣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本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) 依存性（頻度不明*）

長期使用時に、耐性、精神的依存及び身体的依存が生じることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止すること。本剤の中止又は減量時において、激越、不安、神経過敏、不眠症、運動過多、振戦、胃腸症状、パニック発作、幻覚、錯感覚、耳鳴等の退薬症候が生じることがあるので、適切な処置を行うこと。また、薬物乱用又は薬物依存傾向のある患者では、厳重な医師の管理下に、短期間に限って投与すること。

5) 意識消失（頻度不明*）

意識消失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し、適切な処置を行うこと。

*：トラマドール塩酸塩カプセル・注射液又は海外で認められた副作用であるため頻度不明。

(2) その他の副作用

種類	頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*
呼吸器				口腔咽頭不快感、発声障害	呼吸困難、口腔咽頭痛、咽喉乾燥
循環器				血圧上昇、ほてり、血圧低下、動悸、起立性低血圧、高血圧	不整脈、蒼白、胸内苦悶、頻脈、徐脈
血液凝固系				好中球増加、好酸球増加、リンパ球減少、ヘモグロビン減少、赤血球減少、白血球増加	好酸球減少、ヘマトクリット減少、血小板減少
精神神経系	傾眠、浮動性めまい	頭痛、振戦、不眠症	譫妄、睡眠障害、感覚鈍麻、味覚異常、健忘、回転性めまい、耳鳴、悪夢、落ち着きのなさ、不安、活動性低下、異常行動、無感情、不快気分		幻覚、鎮静、体位性めまい、不随意性筋収縮、記憶障害、ジスキネジー、眼振、疲労、気分動揺、うつ病、頭重感、激越、抑うつ気分、両手のしびれ感、ふらつき感、不快感、錯感覚、協調運動異常、失神、錯乱、精神運動亢進、錯覚、言語障害
消化器	悪心、嘔吐、便秘、食欲減退	腹部不快感	下痢、上腹部痛、口内乾燥、口内炎、消化不良、腹痛、胃炎、口唇炎、胃食道逆流性疾患、腹部膨満感、おくび		口の錯感覚、胃腸音異常

種類	頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*
肝臓				AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加、LDH増加、肝機能異常、ビリルビン増加	Al-P増加
皮膚			多汗症、そう痒症	湿疹、発疹、全身性そう痒症、蕁麻疹、薬疹、冷汗、寝汗	
腎臓及び尿路系				排尿困難、尿糖陽性、尿蛋白陽性、尿潜血陽性、クレアチニン増加、BUN増加、頻尿・夜間頻尿、尿量減少、膀胱炎	尿閉
代謝異常				尿酸増加	トリグリセリド増加
その他	口渇	倦怠感、異常感、浮腫	無力症、CK (CPK) 増加、脱水、関節痛、四肢痛、筋骨格硬直、易刺激性、末梢性浮腫、胸部不快感、転倒、悪寒、発熱、冷感、視調節障害、心電図QT延長、体重減少		熱感、視力障害、背部痛、疼痛、霧視、散瞳

*：トラマドール塩酸塩カプセル・注射液又は海外で認められた副作用であるため頻度不明。

5. 高齢者への投与

高齢者では、生理機能が低下していることが多く、代謝・排泄が遅延し副作用があらわれやすいので、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。[妊婦、新生児に対する安全性は確立されていない。また、胎盤関門を通過し、退薬症候が新生児に起こる可能性がある。なお、動物実験で、器官形成、骨化及び出生児の生存に影響を及ぼすことが報告されている。]

(2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止すること。[静脈内投与（国内未承認）の場合、0.1%が乳汁中に移行することが知られている。]

※7. 小児等への投与

※(1) 12歳未満の小児には投与しないこと。[海外において、12歳未満の小児で死亡を含む重篤な呼吸抑制のリスクが高いとの報告がある。]

※(2) 12歳以上の小児への投与に関する安全性は確立されていない（使用経験がない）。

8. 過量投与

徴候、症状：中毒による典型的な症状は、縮瞳、嘔吐、心血管虚脱、昏睡に至る意識障害、痙攣、呼吸停止に至る呼吸抑制等が報告されている。

処置：緊急処置として、気道を確保し、症状に応じた呼吸管理と循環の管理を行うこと。本剤摂取後2時間以内の場合、胃内容物の吸引、胃洗浄あるいは活性炭投与等の処置が有効である。また、呼吸抑制に対してはナロキシソンの投与、痙攣に対してはジアゼパムの静脈内投与を行うこと（ナロキシソンは動物実験で痙攣を増悪させるとの報告がある）。本剤は透析によってはほとんど除去されず、急性中毒に対して、解毒のための血液透析、あるいは血液濾過のみの治療は不適切である。

※9. 適用上の注意

(1) 薬剤交付時：

- 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をしないように指導するとともに、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) 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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

※(2) 有効成分放出後の基剤（抜け殻）が糞便中に排泄されることがある。

※10. その他の注意

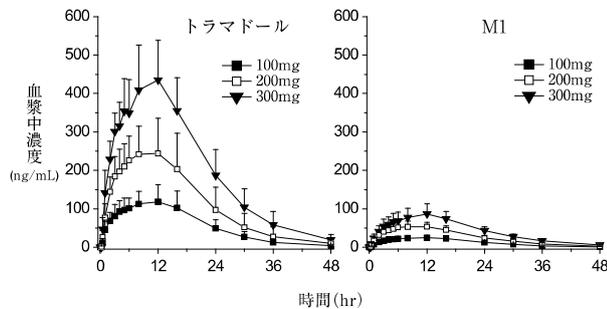
遺伝的にCYP2D6の活性が過剰であることが判明している患者（Ultra-rapid Metabolizer）では、トラマドールの活性代謝物の血中濃度が上昇し、呼吸抑制等の副作用が発現しやすくなるおそれがある。

薬物動態

1. 血中濃度

(1) 健康成人

1) 健康成人男性10例にトラマドール塩酸塩徐放錠を空腹時に単回経口投与したとき、トラマドール及び活性代謝物モノ-O-脱メチル体（M1）の血漿中濃度は投与後9～12時間でC_{max}に達した後、6～8時間のt_{1/2,β}で低下した。血漿中トラマドール及びM1のC_{max}及びAUC_{0-∞}はいずれも用量に比例して増加した¹⁾。



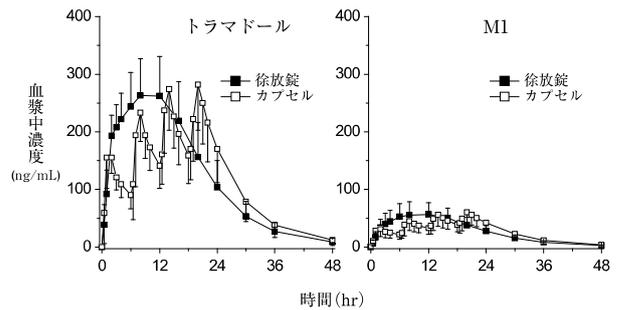
トラマドール塩酸塩徐放錠を単回経口投与後のトラマドール及びM1の血漿中濃度推移

トラマドール塩酸塩徐放錠を投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ	トラマドール		
	100mg	200mg	300mg
C _{max} (ng/mL)	123 ± 39	257 ± 89	444 ± 117
t _{max} (hr)	9.5 ± 2.8	9.6 ± 3.2	11.6 ± 1.3
t _{1/2,β} (hr)	6.44 ± 1.07	6.63 ± 1.99	6.97 ± 1.08
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	2640 ± 1020	5500 ± 2480	9720 ± 2820
パラメータ	M1		
	100mg	200mg	300mg
C _{max} (ng/mL)	25.9 ± 5.9	56.1 ± 13.8	86.6 ± 26.1
t _{max} (hr)	11.5 ± 4.0	9.6 ± 3.6	12.0 ± 0.0
t _{1/2,β} (hr)	7.02 ± 1.37	7.34 ± 1.89	7.93 ± 1.51
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	610 ± 159	1290 ± 260	2090 ± 520

平均値 ± 標準偏差 (n=10)

2) 健康成人男性24例に、トラマドール塩酸塩徐放錠（200mg）を単回又はトラマドール塩酸塩カプセル（50mg）を1日4回、空腹時に経口投与したときのトラマドール及びM1の血漿中濃度推移を比較した。両製剤を投与したときのトラマドール及びM1のC_{max}及びAUC_{0-∞}に差は認められなかった¹⁾。



トラマドール塩酸塩徐放錠を単回経口投与又はトラマドール塩酸塩カプセルを1日4回経口投与後のトラマドール及びM1の血漿中濃度推移

トラマドール塩酸塩徐放錠又はトラマドール塩酸塩カプセルを投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ	トラマドール	
	徐放錠 200mg	カプセル 50mg × 4回
C _{max} (ng/mL)	283 ± 66	308 ± 67
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	5880 ± 1660	5810 ± 1770
パラメータ	M1	
	徐放錠 200mg	カプセル 50mg × 4回
C _{max} (ng/mL)	59.8 ± 23.0	63.6 ± 21.8
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	1370 ± 450	1370 ± 400

平均値 ± 標準偏差 (n=24)

3) 健康成人男性9例にトラマドール塩酸塩徐放錠（200及び300mg）を1日1回5日間食後経口投与したとき、投与2日目から最終投与日のトラフ値はいずれの用量においてもほぼ一定の値を示し、投与3日目には定常状態に達しているものと推察された¹⁾。

(2) 食事の影響

1) 標準食

健康成人男性12例にトラマドール塩酸塩徐放錠（200mg）を空腹時及び食後30分に単回経口投与したとき、血漿中トラマドール及びM1濃度推移に差はなく、食事の影響は認められなかった¹⁾。

2) 高脂肪高カロリー食

健康成人男性29例にトラマドール塩酸塩徐放錠（200mg）を空腹時及び食後に単回経口投与したとき、食後の血漿中トラマドール及びM1のC_{max}は空腹時と比べて約50%上昇したが、AUC_{0-∞}は変わらなかった。（外国人によるデータ）

(3) 高齢者

健康高齢者20例（66～82歳）にトラマドール塩酸塩カプセル50mgを経口投与したときの血清中トラマドール濃度は、健康非高齢者8例（22～47歳）の結果と同様の推移を示した。一方、75歳以上（8例）では、65歳以上75歳未満（12例）に比べて血清中トラマドールのC_{max}、AUC_{0-∞}及び尿中排泄量が30～50%増加し、t_{1/2,β}及びMRTが約1時間延長した。（外国人によるデータ）

(4) 肝硬変患者

肝硬変患者12例にトラマドール塩酸塩カプセル50mgを経口投与したとき、健康成人と比較して血清中トラマドールのC_{max}及びAUC_{0-∞}は顕著に増加し、t_{1/2,β}は約2.6倍に延長した。（外国人によるデータ）

(5) 腎障害患者

腎障害患者21例（クレアチニンクリアランス：80mL/min以下）にトラマドール塩酸塩100mgを静脈内投与したとき、血清中トラマドールのt_{1/2,β}及びAUC_{0-∞}は健康成人のそれぞれ最大で1.5倍及び2倍であった。（外国人によるデータ）



2. 分布

(1) 組織への移行 (ラット)

¹⁴C-トラマドール塩酸塩を雄性ラットに30mg/kg経口投与した後、放射能濃度はほとんどの組織で投与後1~2時間で最高値に達した。投与後1時間の組織中濃度は肝臓、腎臓及び肺で高く、それぞれ血漿中濃度の約15、13及び11倍であった。脳内の放射能濃度は血漿の約2倍高かった。各組織からの放射能の消失は血漿と同様に速やかであり、放射能濃度は投与後24時間で最高値の10%以下に低下した³⁾。

(2) 血漿タンパク結合 (平衡透析法)

¹⁴C-トラマドール塩酸塩の血漿タンパク結合率は、0.2~10µg/mLの範囲で19.5~21.5%であり、結合率に濃度依存性は認められなかった³⁾。

3. 代謝

(1) トラマドールの主な代謝経路は、O-及びN-脱メチル化 (第一相反応) 並びにそれらの代謝物のグルクロン酸又は硫酸抱合 (第二相反応) であった⁴⁾。

(2) トラマドールのO-脱メチル化反応にはCYP2D6が、N-脱メチル化反応にはCYP3A4が主に関与していた⁵⁾。

4. 排泄

健康成人男性6例にトラマドール塩酸塩カプセル25、50又は100mgを空腹時に単回経口投与したとき、投与後24時間までの尿中排泄率に用量間で差はなく、投与量の12~16%が未変化体として、12~15%がモノ-O-脱メチル体 (M1)、15~18%がM1の抱合体として排泄された⁶⁾。

臨床成績

1. がん疼痛

(1) 二重盲検並行群間比較試験 (国内第Ⅲ相)⁷⁾

観察期中にトラマドール塩酸塩カプセル100、200又は300mg/日で疼痛コントロールされているがん疼痛患者121例を対象とし、観察期のトラマドール塩酸塩カプセルと同一の1日用量で本剤を1日1回又は対照薬 (トラマドール塩酸塩カプセル) を1日4回、7日間 (投与期) 投与した。

過去24時間以内の平均的な痛みの程度 (VAS) を指標とし、主要評価項目である投与期終了日前3日間と観察期終了日前3日間のVAS平均値の変化量について、本剤群の対照薬群に対する非劣性が検証された。

VAS平均値とその変化量及び群間差

投与群	本剤群	対照薬群
評価例数	61	60
観察期終了日前3日間のVAS平均値 (mm) ^{a)}	9.43 ± 7.56	9.42 ± 7.47
投与期終了日前3日間のVAS平均値 (mm) ^{a)}	8.53 ± 8.33	8.81 ± 8.72
VAS平均値の変化量 (mm) ^{a)}	-0.90 ± 6.11	-0.61 ± 5.33
本剤群と対照薬群のVAS平均値の変化量の差 (mm) (95%信頼区間)	-0.29 (-2.35~1.78)	

a) 平均値 ± 標準偏差

(2) 非盲検継続投与試験 (国内第Ⅲ相)⁸⁾

二重盲検並行群間比較試験 (国内第Ⅲ相) を終了したがん疼痛患者107例を対象とし、本剤100~400mgを1日1回、最長24週間投与した。本剤投与が継続可能な患者では、主要評価項目である疼痛コントロール状況は試験期間を通して概ね「良好」であった。

疼痛コントロール状況及び疼痛コントロール良好率

	評価例数	疼痛コントロール状況 ^{a)}			疼痛コントロール良好率 ^{b)} (95%信頼区間)
		良好 例数 (%)	ほぼ良好 例数 (%)	不良 例数 (%)	
2週後	107	73 (68.2)	19 (17.8)	15 (14.0)	68.2% (58.5~76.9%)
8週後	88	63 (71.6)	14 (15.9)	11 (12.5)	71.6% (61.0~80.7%)
24週後	43	33 (76.7)	5 (11.6)	5 (11.6)	76.7% (61.4~88.2%)

a) 二重盲検並行群間比較試験 (国内第Ⅲ相) の投与期終了日前3日間のVAS平均値を基準値とし、各規定来院時のVAS値の推移より以下のとおり判定した。

良好 : 「基準値+10mm」以内で推移している

ほぼ良好 : 「基準値+20mm」以内で推移している

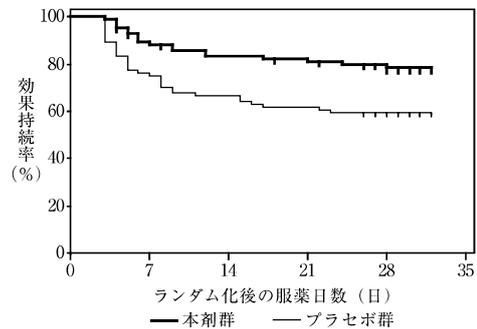
不良 : 「基準値+20mm」を超えて推移している

b) 「良好」を示す患者の割合を疼痛コントロール良好率 (%) とした。

2. 慢性疼痛

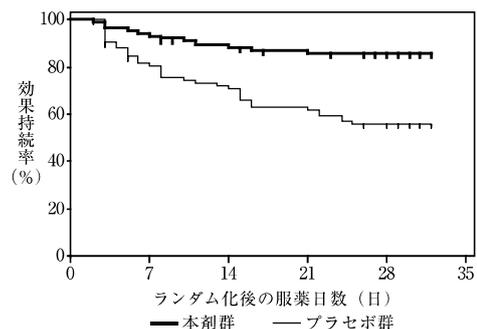
(1) ランダム化治療中止プラセボ対照二重盲検比較試験 (国内第Ⅲ相)^{9), 10)}

1) 変形性関節症と診断され、非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs) の経口投与により十分な鎮痛効果が得られない慢性疼痛患者を対象とし、非盲検下で1~5週間かけて100~400mg/日の範囲で適宜増減した後、二重盲検期への移行基準を満たした患者171例に、本剤又はプラセボをランダム化割付けし4週間投与した (本剤群87例、プラセボ群84例)。二重盲検下での鎮痛効果不十分をイベントとしたイベント発生までの期間は、プラセボ群と比較し本剤群で有意に長かった (ログランク検定: P=0.0047)。



Kaplan-Meier法による鎮痛効果持続率

2) 帯状疱疹後神経痛と診断され、非オピオイド鎮痛剤 (NSAIDs、プレガバリン他) の経口投与により十分な鎮痛効果が得られない慢性疼痛患者を対象とし、非盲検下で1~5週間かけて100~400mg/日の範囲で適宜増減した後、二重盲検期への移行基準を満たした患者172例に、本剤又はプラセボをランダム化割付けし4週間投与した (本剤群88例、プラセボ群84例)。二重盲検下での鎮痛効果不十分をイベントとしたイベント発生までの期間は、プラセボ群と比較し本剤群で有意に長かった (ログランク検定: P<0.0001)。



Kaplan-Meier法による鎮痛効果持続率

(2)非盲検長期投与試験（国内第Ⅲ相）¹¹⁾

各種疾患（変形性関節症、腰痛症、関節リウマチ、脊柱管狭窄症、帯状疱疹後神経痛、有病性糖尿病性神経障害、複合性局所疼痛症候群、線維筋痛症）に伴う慢性疼痛を有し、非オピオイド鎮痛剤（NSAIDs、プレガバリン他）の経口投与により十分な鎮痛効果が得られない患者171例を対象とし、本剤を1日1回、100～400mgの範囲で適宜増減して最長52週間投与した。

VAS値の平均値は、投与前の61.4mmに対して、6週後には30.8mmに低下し、その後52週まではほぼ一定の値で推移した。

薬効薬理

1.薬理作用に関する検討（*in vivo*）^{12)~14)}

(1)マウス及びラットを用いたライシング法、ホットプレート法及びテールフリック法による侵害刺激実験において、トラマドール塩酸塩は経口、腹腔内又は皮下投与で鎮痛効果を示した。代謝物M1の塩酸塩をラットに静脈内投与した場合、テールフリック法による侵害刺激反応をトラマドール塩酸塩よりも低用量から抑制した。

(2)マウスを用いたテールフリック法による侵害刺激法において、トラマドール塩酸塩を腹腔内投与した時の鎮痛作用はオピオイド受容体拮抗薬であるナロキソン塩酸塩で抑制された。一方、 α -アドレナリン受容体拮抗薬であるヨヒンビン塩酸塩及びセロトニン2型受容体拮抗薬であるリタンセリンは、マウスにトラマドール塩酸塩をくも膜下腔内に投与した時の鎮痛作用を抑制した。

(3)ラットの坐骨神経を部分結紮した神経障害性疼痛モデルにおいて、トラマドール塩酸塩は経口投与で抗アロディニア作用を示した。

2.作用点に関する検討（*in vitro*）¹⁵⁾

(1)ラット脳を用いた受容体結合実験において、トラマドール塩酸塩は δ 及び κ -オピオイド受容体よりも μ -オピオイド受容体に高い結合親和性を示した。M1塩酸塩のラット μ -オピオイド受容体に対する結合親和性は、モルヒネ塩酸塩に劣るもののトラマドール塩酸塩より高かった。

(2)ラット脳を用いた取り込み実験において、トラマドール塩酸塩はノルアドレナリン及びセロトニンの再取り込み系を抑制した。これらの再取り込み系に対するM1塩酸塩の抑制作用は、トラマドール塩酸塩と同程度あるいは弱かった。

有効成分に関する理化学的知見

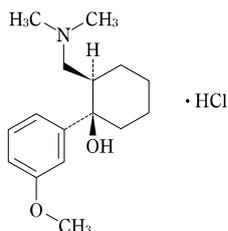
一般名：トラマドール塩酸塩（Tramadol Hydrochloride）（JAN）

化学名：(1*RS*, 2*RS*)-2-[(Dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexanol monohydrochloride

分子式：C₁₆H₂₅NO₂・HCl

分子量：299.84

化学構造式：



及び鏡像異性体

性状：本品は白色の結晶性の粉末である。

本品は水に極めて溶けやすく、メタノール、エタノール

(95)又は酢酸(100)に溶けやすい。

本品の水溶液(1→20)は旋光性を示さない。

融点：180～184℃

本品は結晶多形が認められる。

承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

包装

ワントラム錠100mg：PTP100錠、500錠

主要文献

- 1)古家英寿ほか：臨床医薬, 31(5), 431(2015)
- 2)トラマドール塩酸塩の組織分布試験(日本新薬社内資料)
- 3)トラマドール塩酸塩の血漿タンパク結合試験(日本新薬社内資料)
- 4)トラマドール塩酸塩のヒト尿中代謝物の検討(日本新薬社内資料)
- 5)トラマドール塩酸塩の*in vitro*代謝試験(日本新薬社内資料)
- 6)大熊誠太郎ほか：臨床医薬, 26(8), 497(2010)
- 7)小川節郎ほか：臨床医薬, 31(5), 453(2015)
- 8)小川節郎ほか：臨床医薬, 31(5), 469(2015)
- 9)小川節郎ほか：臨床医薬, 31(5), 485(2015)
- 10)小川節郎ほか：臨床医薬, 31(5), 503(2015)
- 11)小川節郎ほか：臨床医薬, 31(5), 523(2015)
- 12)Raffa R. B. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 260(1), 275(1992)
- 13)Hennies H. H. et al. : Arzneimittelforschung, 38(II), 877(1988)
- 14)Kaneko K. et al. : Neurosci Lett., 562(Mar 6), 28(2014)
- 15)Frink M. C. et al. : Arzneimittelforschung, 46(II), 1029(1996)

文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ファイザー株式会社 製品情報センター

〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7

学術情報ダイヤル 0120-664-467

FAX 03-3379-3053

製造販売元

日本新薬株式会社

京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14



販売提携先

ファイザー株式会社

東京都渋谷区代々木3-22-7

Licensed by



最新の添付文書を参照する

**2020年10月改訂（第4版、医薬品製造販売承認事項一部変更承認に基づく効能・効果の項等の改訂）
*2020年2月改訂

日本標準商品分類番号
878119

貯法：気密容器・室温保存
使用期限：外箱等に表示

**持続性疼痛治療剤

劇薬、麻薬、処方箋医薬品^{注1)}

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

オキシコドン塩酸塩水和物徐放錠

OXYCONTIN[®]

	5mg	10mg
承認番号	22900AMX00751	22900AMX00752
薬価収載	2017年12月	2017年12月
販売開始	2017年12月	2017年12月
効能追加	2020年10月	2020年10月
国際誕生	1995年12月	1995年12月
	20mg	40mg
承認番号	22900AMX00753	22900AMX00754
薬価収載	2017年12月	2017年12月
販売開始	2017年12月	2017年12月
効能追加	2020年10月	2020年10月
国際誕生	1995年12月	1995年12月

 シオノギ製薬

【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。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】*

- 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。]
- 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。]
- 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。]
- 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。]
- 麻痺性イレウスの患者 [消化管運動を抑制する。]
- 急性アルコール中毒の患者 [呼吸抑制を増強する。]
- アヘンアルカロイドに対し過敏症の患者
- 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。]
- 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 [「相互作用」の項参照]

【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	オキシコンチン TR錠 5mg	オキシコンチン TR錠 10mg	オキシコンチン TR錠 20mg	オキシコンチン TR錠 40mg
有効成分（1錠中）	オキシコドン塩酸塩水和物 5.77mg（無水物として5mgに相当）	オキシコドン塩酸塩水和物 11.54mg（無水物として10mgに相当）	オキシコドン塩酸塩水和物 23.07mg（無水物として20mgに相当）	オキシコドン塩酸塩水和物 46.14mg（無水物として40mgに相当）
添加物	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、黄色三酸化鉄	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

注1) 注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 性状

販売名	オキシコンチン TR錠 5mg	オキシコンチン TR錠 10mg	オキシコンチン TR錠 20mg	オキシコンチン TR錠 40mg
性状・剤形	うすいだいだい色の円形のフィルムコーティング錠	白色の円形のフィルムコーティング錠	淡赤色の円形のフィルムコーティング錠	微黄白色～淡黄色の円形のフィルムコーティング錠
外形	表面  裏面  側面 	表面  裏面  側面 	表面  裏面  側面 	表面  裏面  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
重量	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

【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

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞**

慢性疼痛に用いる場合
慢性疼痛の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。

【用法・用量】**

- 癌性疼痛に用いる場合
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。
- 慢性疼痛に用いる場合
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。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞**

- 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、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。
- (1) 癌性疼痛に用いる場合
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。
- 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。

(2) 慢性疼痛に用いる場合

- 1) 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。
- 2) 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】

オキシコドン TR 錠 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]
ブプレノルフィン貼付剤 [7日貼付用量 (mg)]	5	10, 20	-	-
経口トラマドール製剤 (mg/日)	<150	≥150	-	-
トラマドール/アセトアミノフェン配合錠* (錠/日)	<4	≥4	-	-

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

(3) 癌性疼痛、慢性疼痛に用いる場合共通

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. 疼痛増強時

癌性疼痛において、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。

慢性疼痛においては、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。

3. 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。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。ただし、慢性疼痛において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。

4. 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。

5. 投与の継続

慢性疼痛において、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。

6. 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. 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。【「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) 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) 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。
- (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。
- (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。【「副作用」の項参照】
- (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。
- (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。
- (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) 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】
- (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。

3. 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。【「薬物動態」の項参照】

(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	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。【「禁忌」の項参照】	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。
セリンクロ		

(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	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。
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	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 リファンピシム、カル バマゼピン、フェント イン等	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。

4. 副作用

＜癌性疼痛＞

オキシコンチン錠の承認時における安全性評価対象例 302 例中、副作用は 231 例 (76.5%) に認められた。主なものは眠気 160 例 (53.0%)、便秘 116 例 (38.4%)、嘔気 116 例 (38.4%)、嘔吐 56 例 (18.5%)、食欲不振 12 例 (4.0%)、眩暈 10 例 (3.3%)、そう痒感 10 例 (3.3%) 等であった。

オキシコンチン錠の再審査終了時における安全性評価対象例 1189 例中、副作用は 446 例 (37.51%) に認められた。主なものは、便秘 256 例 (21.53%)、悪心 158 例 (13.29%)、傾眠 71 例 (5.97%)、嘔吐 63 例 (5.30%) であった。

＜慢性疼痛＞

本剤の承認時における安全性評価対象例 399 例中、副作用は 339 例 (85.0%) に認められた。主なものは便秘 181 例 (45.4%)、悪心 161 例 (40.4%)、傾眠 129 例 (32.3%)、嘔吐 60 例 (15.0%)、浮動性めまい 31 例 (7.8%)、倦怠感 22 例 (5.5%)、そう痒症 21 例 (5.3%)、食欲減退 20 例 (5.0%) 等であった。

(副作用の発現頻度は承認時、再審査終了時の成績に基づく。)

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー (頻度不明※)：ショック、アナフィラキシー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行うこと。
- 3) 呼吸抑制 (0.1~1%未満)：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 (0.1~1%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 (0.1~1%未満)、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。
- 7) 肝機能障害 (0.1~1%未満)：AST (GOT)、ALT (GPT)、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。

(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、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、視調節障害、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
消化器	便秘、嘔気、嘔吐	下痢、食欲不振、胃不快感、口渇、腹痛、鼓腸、味覚異常	おくび、嚥下障害
その他		そう痒感、発熱、脱力感、倦怠感、胸部圧迫感、血管拡張障害 (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1：症状があらわれた場合には投与を中止すること。

※：自発報告又は国外において報告されている副作用のため頻度不明

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。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。〔「薬物動態」の項参照〕

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) 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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)
- (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。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(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じた¹⁾。

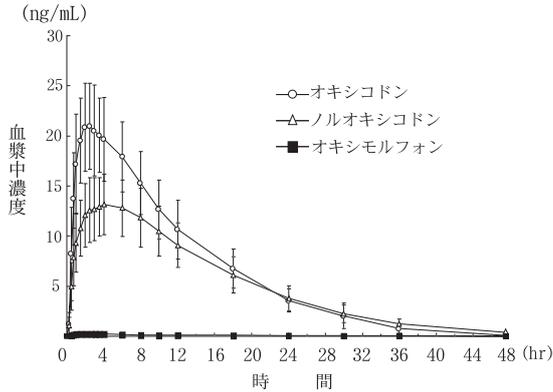


図1 経口投与時の血漿中オキシコドン、ノルオキシコドン並びにオキシモルフォンの濃度推移

表1 薬物動態パラメータ

	n	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) (mean ± S. D.)

- 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。

(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	n	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) (mean ± S. D.)

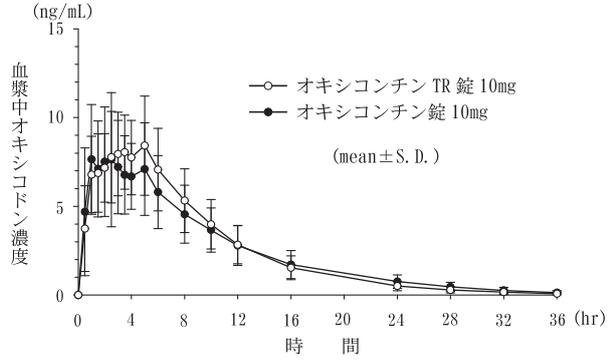


図2 10mg 錠 空腹時経口投与時の血漿中オキシコドンの濃度推移

- 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	n	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) (mean ± S. D.)

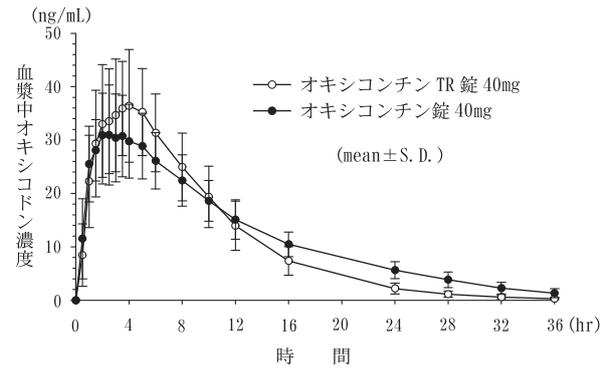


図3 40mg 錠 空腹時経口投与時の血漿中オキシコドンの濃度推移

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	n	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) (mean ± S. D.)

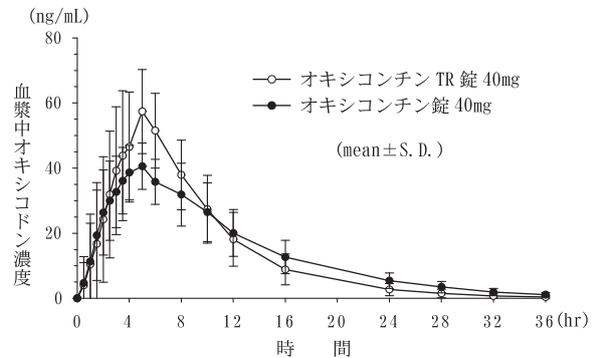


図4 40mg 錠 食後(高脂肪食)経口投与時の血漿中オキシコドンの濃度推移

(3) 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⁾。
- 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⁾。

(4) 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、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⁵⁾。(外国人によるデータ)

(5) 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⁶⁾。(外国人によるデータ)

(6) 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⁶⁾。(外国人によるデータ)

(7) 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⁷⁾。(外国人によるデータ)

(8) 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⁸⁾。(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⁹⁾。

(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¹⁰⁾。(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。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⁾。

(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¹¹⁾。

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±2.5%(mean±S.D.)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⁾。(外国人によるデータ)

5. 薬物相互作用

(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⁾。(外国人によるデータ)

(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⁾。(外国人によるデータ)

(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⁾。(外国人によるデータ)

(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⁾。(外国人によるデータ)

【臨床成績】**

1. 癌性疼痛を対象とした臨床試験(オキシコドン錠)¹⁷⁾

(1) 疼痛コントロール達成状況から有効性を評価した。

表5 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	90.0
	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。

表6 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

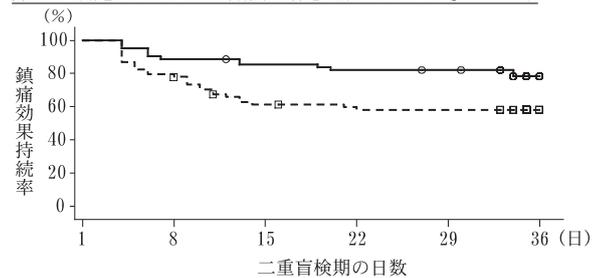
改善率(%)=(著明改善+改善)/全般改善度評価対象例数×100

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。

2. 慢性疼痛を対象とした臨床試験(オキシコドン錠)

(1) ランダム化治療中止試験¹⁸⁾

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^{*1}と判定されるまでの期間は有意に長かった。(p=0.0095)



— オキシコドン錠 ○○○ オキシコドン錠(打ち切り例)
- - - プラセボ □□□ プラセボ(打ち切り例)

図5 Kaplan-Meier法による鎮痛効果不十分^{*1}と判定されるまでの期間

(2) 非盲検試験¹⁹⁾

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^{*2}は表7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。

表7 疼痛コントロール維持率^{*2}

対象疾患	n	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]

3. 慢性疼痛を対象とした臨床試験(本剤)

切替え試験²⁰⁾

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^{*2}は表8のとおりであった。

表8 本剤に切替えて2週間の疼痛コントロール維持率^{*2}

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

※1: 鎮痛効果不十分

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
※2：疼痛コントロール維持率

鎮痛効果不十分と判定されなかった患者の割合

【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²⁾。

表9 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]

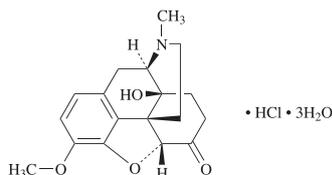
Oxycodone Hydrochloride Hydrate

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

分子式：C₁₈H₂₁N₀₄・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い。
光によって変化する。

【承認条件】**

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 慢性疼痛の診断、治療に精通した医師によってのみ処方・使用されるとともに、本剤のリスク等についても十分に管理・説明できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ用いられ、それら薬局においては調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

【包装】

- オキシコンチン TR 錠 5mg：PTP20 錠 (10 錠×2),
PTP100 錠 (10 錠×10)
オキシコンチン TR 錠 10mg：PTP20 錠 (10 錠×2),
PTP100 錠 (10 錠×10)
オキシコンチン TR 錠 20mg：PTP20 錠 (10 錠×2),
PTP100 錠 (10 錠×10)
オキシコンチン TR 錠 40mg：PTP20 錠 (10 錠×2),
PTP100 錠 (10 錠×10)

【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)

【主要文献】**

[文献請求番号]

- 1) 社内資料 (単回投与試験) [200200864]
- 2) 社内資料 (10mg 錠の生物学的同等性試験) [201700246]
- 3) 社内資料 (40mg 錠の生物学的同等性試験) [201700319]
- 4) Pöyhkä, R. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 1992, 33(6), 617

[200200714]

- 5) Leow, K. P. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 1992, 52(5), 487 [200200096]
- 6) 社内資料 (高齢者における薬物動態) [200200893]
- 7) 社内資料 (肝機能障害者における薬物動態) [200200891]
- 8) 社内資料 (腎機能障害者における薬物動態) [200200892]
- 9) 社内資料 (ラットにおける組織分布) [200200801]
- 10) Marx, C. M. et al. : Drug Intell. Clin. Pharm., 1986, 20, 474 [200200817]
- 11) 社内資料 (肝代謝酵素) [200200896]
- 12) 社内資料 (国内第3相試験, 有効性及び安全性の概要 (注射剤)) [201101502]
- 13) Hagelberg, N. M. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 2009, 65(3), 263 [201000805]
- 14) Nieminen, T. H. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 2010, 66(10), 977 [201400539]
- 15) Liukas, A. et al. : J. Clin. Psychopharmacol., 2011, 31(3), 302 [201300014]
- 16) Nieminen, T. H. et al. : Anesthesiology, 2009, 110(6), 1371 [201400540]
- 17) 社内資料 (第3相試験, MS コンチン錠との交叉比較試験) [200200866] ほか
- 18) Kawamata, M. et al. : J Pain Res, 2019, 12, 363 (doi:10.2147/JPR.S179110) [201900024]
- 19) Kawamata, M. et al. : J Pain Res, 2019, 12, 3423 (doi:10.2147/JPR.S210502) [202000062]
- 20) 社内資料 (慢性疼痛を対象とした国内第3相切替試験) [201900269]
- 21) 社内資料 (マウス, ラットにおける鎮痛作用) [200200799]

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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
FAX 06-6202-1541
http://www.shionogi.co.jp/med/

【投薬期間制限医薬品に関する情報】

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。

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

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

提携



ムンディファーマ B.V.

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

第 1 部

(8) 添付文書 (案) の設定根拠

シオノギファーマ株式会社

目次

1.8	添付文書(案)の設定根拠.....	3
1.8.1	効能・効果(案)およびその設定根拠.....	3
1.8.1.1	効能・効果(案).....	3
1.8.1.2	設定根拠.....	3
1.8.2	効能・効果に関連する使用上の注意(案)および設定根拠.....	6
1.8.2.1	効能・効果に関連する使用上の注意(案).....	6
1.8.2.2	設定根拠.....	6
1.8.3	用法・用量(案)および設定根拠.....	6
1.8.3.1	用法・用量(案).....	6
1.8.3.2	設定根拠.....	6
1.8.4	用法・用量に関連する使用上の注意(案)および設定根拠.....	8
1.8.5	使用上の注意(案)及びその設定根拠.....	12
1.8.6	参考文献.....	26

表

表 1.8.3-1	国内評価試験で規定された用法・用量の概略.....	8
表 1.8.3-2	国内評価試験における1日投与量.....	8
表 1.8.4-1	オピオイド鎮痛薬からオキシコドンへの換算用量の設定根拠.....	9
表 1.8.4-2	国内評価試験で用いたオピオイド鎮痛薬からオキシコドンへの換算表.....	10
表 1.8.5-1	使用上の注意(案)及びその設定根拠.....	12
表 1.8.5-3	慢性疼痛患者を対象とした国内評価試験でみられた副作用の発現割合 (V9431 試験, V9432 試験, V9433 試験, V9831 試験).....	22

1.8 添付文書(案)の設定根拠

オキシコンチン TR 錠(以下、本剤)は、乱用防止機能を施したオキシコドン塩酸塩水和物を有効成分とする徐放性製剤である。

本剤は「中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛」に対して製造販売承認されており、今回の承認申請における申請区分は「新効能医薬品」および「新用量医薬品」である。本剤の添付文書(案)は、本剤の添付文書(第3版, 2020年2月改訂)をもとに作成した。

1.8.1 効能・効果(案)およびその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果(案)

今回申請する効能・効果(案)では、本剤で承認されている「中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛」に「非オピオイド鎮痛薬又は他のオピオイド鎮痛薬で治療困難な中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛」を追加した。

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

下線部：本剤の添付文書(第3版, 2020年2月改訂)からの変更箇所

1.8.1.2 設定根拠

侵害受容性疼痛に対しては、慢性腰痛患者を対象とした V9431 試験、変形性関節症患者を含む慢性疼痛全般患者を対象とした V9433 試験で評価した。神経障害性疼痛に対しては、糖尿病性神経障害性疼痛患者および帯状疱疹後神経痛患者を含む慢性疼痛全般患者を対象とした V9433 試験で評価した。長期投与時の安全性および有効性は、慢性腰痛患者を対象とした V9432 試験および慢性疼痛全般患者を対象とした V9433 試験で評価した。また、これらの試験はオキシコンチン®錠(以下、オキシコドン CR)を用いた試験であったため、オキシコドン CR と本剤が慢性疼痛において治療学的に大きく変わらないことを国内切替え試験(V9831)で評価した。

各試験における対象患者の痛みの強度は、V9431 試験、V9432 試験、V9433 試験、および V9831 試験のすべてで、非オピオイド鎮痛薬又はオピオイド鎮痛薬で治療中にもかかわらず 11 段階数値評価尺度(Numeric Rating Scale : NRS)である BPI 疼痛重症度(平均の痛み)が 4 以上(ただし、V9433 試験では、強オピオイド鎮痛薬が投与されていた患者では疼痛の程度は問わない)とした。これは中等度以上の疼痛に相当するとされていることから [1~3]、すべての試験で中等度から高度の疼痛を対象とした。

慢性腰痛に関しては、慢性腰痛患者を対象とした V9431 試験において、主要評価項目の二重盲検期に鎮痛効果不十分と判定されるまでの期間は、オキシコドン CR 群はプラセボ群と比較して有意に長かった ($p=0.0095$)。また、累積残存割合(鎮痛効果不十分と判定されなかった被験者の割合) [95%信頼区間] は、オキシコドン CR 群で 78.3% [65.5%, 86.8%]、プラセボ群で 58.2% [45.4%, 68.9%] であり、オキシコドン CR 群で高かった。副次評価項目の二重盲検期の

鎮痛効果不十分率ならびに鎮痛効果不十分および有害事象による中止率でも、オキシコドン CR 群はプラセボ群と比較して有意に低かった ($p=0.0136$ および $p=0.0190$)。さらに、用量調節期に組入れられた患者では、BPI 疼痛重症度 (平均の痛み, 最大の痛み, 最小の痛み, 現在の痛み) の投与開始前から用量調節期終了時までの変化量は $-2.2\sim-0.9$ であり, すべての項目で投与開始前と比較して用量調節期終了時のスコアは改善していた。これらの結果から、オキシコドン CR は慢性腰痛に対して鎮痛効果を示すと考える。

変形性関節症に関しては、慢性疼痛全般患者を対象とした V9433 試験において、主要評価項目の維持期に鎮痛効果不十分と判定されなかった被験者の割合である疼痛コントロール維持率 [95%信頼区間] は、変形性関節症で 76.2% (32/42 例) [60.5%, 87.9%], 慢性疼痛全般で 78.9% (75/95 例) [69.4%, 86.6%] であった。副次評価項目の BPI 疼痛重症度の全 4 項目 (平均の痛み, 最大の痛み, 最小の痛み, 現在の痛み) では、投与開始時から維持期終了時までの変化量は、変形性関節症で $-3.5\sim-1.3$, 慢性疼痛全般で $-2.9\sim-1.4$ であり, 変形性関節症と慢性疼痛全般は同程度の鎮痛効果が認められた。これらの結果から、オキシコドン CR は変形性関節症に対して鎮痛効果を示すと考える。

糖尿病性神経障害性疼痛に関しては、慢性疼痛全般患者を対象とした V9433 試験において、維持期の疼痛コントロール維持率 [95%信頼区間] は、糖尿病性神経障害性疼痛で 87.5% (7/8 例) [47.3%, 99.7%], BPI 疼痛重症度の全 4 項目の投与開始時からの維持期終了時までの変化量は、糖尿病性神経障害性疼痛で $-3.9\sim-1.6$ であり, 糖尿病性神経障害性疼痛と慢性疼痛全般は同程度の鎮痛効果が認められた。これらのことから、オキシコドン CR は糖尿病性神経障害性疼痛に対して鎮痛効果を示すと考える。

帯状疱疹後神経痛に関しては、慢性疼痛全般患者を対象とした V9433 試験で、維持期の疼痛コントロール維持率 [95%信頼区間] は、帯状疱疹後神経痛で 80.0% (20/25 例) [59.3%, 93.2%], BPI 疼痛重症度の全 4 項目の投与開始時からの維持期終了時までの変化量は、帯状疱疹後神経痛で $-2.0\sim-1.4$ であり, 帯状疱疹後神経痛と慢性疼痛全般は同程度の鎮痛効果が認められた。これらのことから、オキシコドン CR は帯状疱疹後神経痛に対して鎮痛効果を示すと考える。

慢性疼痛全般を対象とした V9433 試験では、上述のとおり、主要評価項目である維持期の疼痛コントロール維持率 [95%信頼区間] は 78.9% (75/95 例) [69.4%, 86.6%] と良好な鎮痛効果を示した。また、変形性関節症 (76.2%), 糖尿病性神経障害性疼痛 (87.5%), および帯状疱疹後神経痛 (80.0%) の間で大きな差はなく, さらに、これらは慢性腰痛患者を対象とした検証試験である V9431 試験のオキシコドン CR 群の二重盲検期に鎮痛効果不十分と判定されなかった被験者の割合 (78.3%) とも大きな違いはなかったことから、疾患の間で鎮痛効果に差はないと考える。

V9432 試験では、V9431 試験から継続投与を希望した慢性腰痛患者を対象に 52 週間オキシコドン CR を投与した結果、最終評価時点の BPI 疼痛重症度 (平均値 \pm 標準偏差) は、平均の痛み 2.4 ± 1.7 , 最大の痛み 3.6 ± 2.1 , 最小の痛み 1.5 ± 1.6 , 現在の痛み 2.2 ± 1.8 であり, 先行試験である V9431 試験の用量調節期終了時 (疼痛コントロール達成時) の平均の痛み 2.6 ± 0.9 , 最大の痛み 4.1 ± 1.6 , 最小の痛み 1.5 ± 1.0 , 現在の痛み 2.5 ± 1.2 と比較して同程度であり, 長期にわたり鎮痛効果は持続した。V9433 試験では、慢性疼痛全般患者を対象に 52 週間オキシコドン

CR を投与した結果、長期投与期の最終評価時点の BPI 疼痛重症度 (平均値 ± 標準偏差) は、平均の痛み 2.6 ± 1.8 、最大の痛み 3.7 ± 2.4 、最小の痛み 1.7 ± 1.5 、現在の痛み 2.4 ± 1.9 であり、用量調節期終了時 (疼痛コントロール達成時) の平均の痛み 3.0 ± 0.9 、最大の痛み 4.4 ± 1.7 、最小の痛み 2.0 ± 1.0 、現在の痛み 2.9 ± 1.4 と比較して同程度であり、長期にわたり鎮痛効果は持続した。BPI 疼痛重症度の疾患別では、変形性関節症および帯状疱疹後神経痛の全 4 項目、糖尿病性神経障害性疼痛の 3 項目、その他慢性疼痛の 2 項目において、用量調節期終了時 (疼痛コントロール達成時) と比較して長期投与期の最終評価時点のスコアは維持または改善した。用量調節期終了時と比較して長期投与期の最終評価時点のスコアが上回った糖尿病性神経障害性疼痛の 1 項目、およびその他慢性疼痛の 2 項目については、その変化量の大きさは $0.1 \sim 0.2$ と小さく、全般的に長期投与でも良好な鎮痛効果が認められた。

V9831 試験では、切替え治療期における疼痛コントロール維持率 [95%信頼区間] は 80.3% [68.2%, 89.4%] であった。オキシコドン CR が投与された V9431 と V9433 の 2 試験併合での二重盲検期または維持期移行後 2 週間の時点での疼痛コントロール維持率 [95%信頼区間] は 86.6% [80.3%, 91.5%] であり、これらの維持率は同程度であった。以上の結果から、慢性疼痛に対するオキシコドン TR の有効性はオキシコドン CR と同程度であり、このことは、既にオキシコドン CR の有効性が確認された V9431 試験および V9433 試験の結果をオキシコドン TR に外挿できることを示している。

以上のとおり、侵害受容性疼痛に分類される慢性腰痛および変形性関節症、ならびに、神経障害性疼痛に分類される糖尿病性神経障害性疼痛および帯状疱疹後神経痛の中等度から高度の疼痛に対して、鎮痛効果が認められ、さらに疾患によってその効果に違いは認められず、長期投与しても有効性が持続することが確認された。これらのことから、慢性疼痛に対するオキシコドン塩酸塩水和物の鎮痛効果が認められたと判断した。

癌性疼痛に対しては、WHO の 3 段階除痛ラダーを基本に鎮痛薬を選択する。第 1 段階の非オピオイド鎮痛薬 ± 鎮痛補助剤が有効でない場合に、第 2 段階として軽度から中等度の強さの痛みを用いるオピオイド鎮痛薬を追加する。オキシコドンは通常の用量では強オピオイドに分類されるが、低用量で用いる場合には弱オピオイドとして扱われ、この第 2 段階で低用量のオキシコドン塩酸塩が使用されることがある [4, 5]。また第 2 段階のオピオイド鎮痛薬が有効ではない場合に、第 3 段階の中等度から高度の強さの痛みを用いるオピオイド鎮痛薬としてもオキシコドン塩酸塩が使用される。

本邦の非がん性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドラインでは、鎮痛薬の選択について明確な指針がないことから、上記の WHO の 3 段階除痛ラダーに準じることが妥当と考える。すなわち、鎮痛薬未使用の患者に本剤を投与することは適切ではなく、非オピオイド鎮痛薬または他のオピオイド鎮痛薬により疼痛コントロールが達成できなかった患者に対してのみ本剤が投与されるべきであると考えた。

以上のことから、効能・効果 (案) は妥当であると考ええる。

1.8.2 効能・効果に関連する使用上の注意 (案) および設定根拠

1.8.2.1 効能・効果に関連する使用上の注意 (案)

効能・効果に関連する使用上の注意 (案) は、本剤の使用上の注意に慢性疼痛に関連する使用上の注意を追加した。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

慢性疼痛に用いる場合

慢性疼痛の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。

下線部：本剤の添付文書 (第3版, 2020年2月改訂) からの変更箇所

1.8.2.2 設定根拠

慢性疼痛に対して本剤を含めたオピオイド鎮痛薬を使用する際には、適応となる患者を適切に選択する必要がある [6], 包括的な診断および適正使用を推進するために設定した。また、オピオイド鎮痛薬で慢性疼痛に効能・効果を有するフェンタニルやトラマドールなどの添付文書の記載に準じている。

1.8.3 用法・用量 (案) および設定根拠

1.8.3.1 用法・用量 (案)

今回申請する用法・用量 (案) は、以下に示すとおりとした。

○ 癌性疼痛に用いる場合

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。

○ 慢性疼痛に用いる場合

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。

下線部：本剤の添付文書 (第3版, 2020年2月改訂) からの変更箇所

1.8.3.2 設定根拠

国内評価試験の治験実施計画書で規定された用法・用量の概略を表 1.8.3-1 に示した。

国内評価試験では、すべての試験で初回投与量は 10 mg/日以上とし、最大投与量は V9431 試験のみ 80 mg/日と設定し、その他の試験では設定しなかった。

オピオイド鎮痛薬の臨床使用においては標準投与量がなく [7], 個々の患者の疼痛コントロールの状態や副作用の発現状況などに応じて治療用量を決定する。国内評価試験においても、患者の状況に応じて治験責任 (分担) 医師が用量を調節した。

V9431 試験では用量調節期終了時の 1 日投与量の中央値 [最小, 最大] は 20 mg/日 [10, 80], V9432 試験の長期投与期の平均 1 日投与量の中央値 [最小, 最大] は 19.78 mg/日 [8.9, 76.0] であり, V9431 試験の患者が継続試験である V9432 試験に移行しているため, 両試験の 1 日投与量に大きな違いは認められなかった. 一方, V9433 試験では, 用量調節期終了時の 1 日投与量の中央値 [最小, 最大] は 40 mg/日 [10, 120], 長期投与期の平均 1 日投与量の中央値 [最小, 最大] は 32.41 mg/日 [1.7, 140.0] であり, 個々の患者により治療用量が異なることが示唆された (表 1.8.3-2 参照).

V9831 試験では用量調節期終了時の 1 日投与量の中央値 [最小, 最大] は 30 mg/日 [0, 120] であり, オキシコドン CR を用いた臨床試験における 1 日投与量と大きな違いはなかった. また, 用量調節期終了時の 1 日投与量にオキシコドン CR を用いた国内評価試験と V9831 試験との間で大きな違いがなかった.

上記, および 1.8.1 項をふまえ, 慢性疼痛に対するオキシコドン CR および本剤の有効性が認められ, それらは治療学的に同等であったと考える.

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

V9831 試験における因果関係を問わない有害事象の発現割合は, 80.2% (65/81 例) であり, 重篤な TEAE は 0%, 治験薬投与中止に至った有害事象は 17.3% に認められた. 発現割合が 10% 以上の事象は, 便秘 (43.2%), 悪心 (35.8%), 傾眠 (25.9%), 嘔吐 (14.8%) であり, 発現の傾向はオキシコドン CR を用いた国内評価試験でみられた傾向と同様であった.

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

しかし, 国内外のガイドライン [8, 9] において, 慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬の推奨用量の上限としてモルヒネ塩酸塩換算量として 90 mg/日 (本剤 60 mg/日に相当) が推奨されていることから, 慢性疼痛に対する用量の上限を 60 mg/日と設定した.

以上のことから, 用法・用量 (案) は妥当であると考ええる.

表 1.8.3-1 国内評価試験で規定された用法・用量の概略

試験番号	投与間隔	初回用量	最大投与量	用量調節期	二重盲検期/維持期/切替え治療期	長期投与期
V9431	12時間ごとを目 安に1日2回経 口投与	非オピオイド鎮痛薬からの切替え : 10 mg/日	80 mg/日	用量調節	固定用量	---
V9433		オピオイド鎮痛薬からの切替え : 切替え表から算出した用量	上限なし	用量調節		
V9831		10 mg/日		用量調節	固定用量	---
V9432		10 mg/日	上限なし	---	---	用量調節

---: 投与期の設定なし

表 1.8.3-2 国内評価試験における1日投与量

試験番号	中央値 [最小値, 最大値] (mg/日)			
	投与開始時	用量調節期終了時	維持期 ^a	長期投与期 ^a
V9431	10 [10, 40]	20 [10, 80]	---	---
V9433	10 [10, 60]	40 [10, 120]	20.29 [9.8, 123.4]	32.41 [1.7, 140]
V9432	10 ^b	---	---	19.78 [8.9, 76.0]
V9831	10 [10, 60]	30 [0, 120]	---	---

a 期間内における平均1日投与量 (総投与量/総投与日数).

b 初回用量を一律10 mg/日と規定していた.

1.8.4 用法・用量に関連する使用上の注意 (案) および設定根拠

用法・用量に関連する使用上の注意 (案)

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、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。

(1) 癌性疼痛に用いる場合

- 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。
- 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。

(2) 慢性疼痛に用いる場合

- 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。
- 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]

オキシコンチン TR 錠 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
経口ロデイン製剤 (mg/日)	<200	200~399	400~599	≥600
フェンタニル貼付剤 (定常状態におけ	12.5	25, 37.5	50, 62.5	≥75

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]	[0.3]	[0.6]	[1.2]	[≥1.8]
ブプレノルフィン貼付剤 [7 日貼付用 量 (mg)]	5	10, 20	—	—
経口トラマドール製剤 (mg/日)	<150	≥150	—	—
トラマドール/アセト アミノフェン配合錠* (錠/日)	<4	≥4	—	—

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

(3) 癌性疼痛，慢性疼痛に用いる場合共通

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。

下線部：本剤の添付文書（第 3 版，2020 年 2 月改訂）からの変更箇所

国内評価試験での初回投与量は，非オピオイド鎮痛薬で治療していた患者では，患者の安全性を考慮し 10 mg/日と規定していたため（表 1.8.3-1 参照），慢性疼痛に用いる場合は「オピオイド鎮痛薬を使用していない患者には，オキシコドン塩酸塩として 10 mg を初回 1 日投与量とすることが望ましい。」と設定した。

一方，国内評価試験でのオピオイド鎮痛薬からの切替え時には表 1.8.4-1 を設定根拠として，表 1.8.4-2 に示した換算表を用いて初回投与量を決定した。オキシコドンへの換算量として，10 mg，20 mg，40 mg，60 mg，および 80 mg を設定したが，このうち臨床試験では初回投与量として 80 mg は投与されておらず，その安全性の評価ができなかったこと，慢性疼痛に対する用量の上限を 60 mg/日と設定した（M1.8.3.2 参照）ことから，添付文書（案）では初回投与量の最高用量を 60 mg と設定した。

経皮フェンタニル貼付剤から本剤に変更する場合は，慢性疼痛でも癌性疼痛と同様に注意喚起することが適切と判断し，設定した。

表 1.8.4-1 オピオイド鎮痛薬からオキシコドンへの換算用量の設定根拠

オピオイド鎮痛薬の種類	設定根拠
経口モルヒネ製剤	オキシコドン：経口モルヒネの換算比を 2：3 とした [10, 11].
経口コデイン製剤	オキシコドン：経口コデインの換算比を 1：10 とした [11].
フェンタニル貼付剤	数種類のフェンタニル貼付剤の添付文書の換算比のうち，オキシコドンへの換算用量が最も低いフェントス®テープの換算表 [12] を参考とした。さらに，フェンタニル貼付剤の添付文書には「本剤の投与を中止し，他のオピオイド鎮痛剤に変更する場合は，（中略）他のオピオイド鎮痛剤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」とあることから，参考とした換算表からさらに 50%減を換算比とした。
ブプレノルフィン貼付剤	米国のブプレノルフィン貼付剤の添付文書 [13] によると，経口モルヒネ：ブプレノルフィン貼付剤の換算比は 30～80 mg/日：10 mg/貼付剤（10 μg/hour）であった。この換算比を逆換算（ブプレノルフィン貼付剤→経

オピオイド鎮痛薬の種類	設定根拠
	ロモルヒネ) し、モルヒネ換算量が低くなる用量であるブプレノルフィン：経口モルヒネを 10 mg/貼付剤：30 mg/日を、さらに経口モルヒネ：オキシコドン換算比 3：2 を用いて、ブプレノルフィン貼付剤：オキシコドンの換算用量を 10 mg/貼付剤：20 mg/日と設定し、この換算比を採用することとした。ただし、ブプレノルフィンは弱オピオイド鎮痛薬に位置づけられることから、ブプレノルフィン貼付剤の高用量 (20 mg/貼付剤) であってもオキシコドンが弱オピオイドとして位置づけられる最高用量の 20 mg/日に換算することが妥当である判断した。
経口トラマドール製剤	経口トラマドール：経口モルヒネの換算比 5：1、経口モルヒネ：オキシコドンの換算比 3：2、の 2 つの換算比から経口トラマドール：オキシコドンの換算比を 15：2 とした。ただし、トラマドールは弱オピオイド鎮痛薬に位置づけられることから、ブプレノルフィンと同様に、オキシコドンへの換算用量は 20 mg/日を最大換算用量とすることが妥当であると判断した。なお、トラマドールとアセトアミノフェンとの配合剤 (トラマドール塩酸塩 37.5 mg およびアセトアミノフェン 325 mg を含有) の場合は、3 錠/日まではオキシコドン 10 mg/日に相当し、4 錠/日以上は 20 mg/日に相当する。

表 1.8.4-2 国内評価試験で用いたオピオイド鎮痛薬からオキシコドンへの換算表

オキシコドン 1 日用量 (mg/日)	経口モルヒネ製剤 1 日用量 (mg/日)	経口ロコデイン製剤 1 日用量 (mg/日)	フェンタニル 貼付剤 1 時間放出量 ($\mu\text{g/hr}$)	ブプレノルフィン 貼付剤 貼付用量 (mg/貼付)	経口トラマドール 製剤 (mg/日)
10 mg	< 30 mg	< 200 mg	12.5 $\mu\text{g/hr}$	5 mg	< 150 mg
20 mg	$\geq 30 \text{ mg}, < 60 \text{ mg}$	$\geq 200 \text{ mg}, < 400 \text{ mg}$	25 $\mu\text{g/hr}, 37.5 \mu\text{g/hr}$	10 mg, 20 mg	$\geq 150 \text{ mg}$
40 mg	$\geq 60 \text{ mg}, < 90 \text{ mg}$	$\geq 400 \text{ mg}, < 600 \text{ mg}$	50 $\mu\text{g/hr}, 62.5 \mu\text{g/hr}$	—	—
60 mg	$\geq 90 \text{ mg}, < 120 \text{ mg}$	$\geq 600 \text{ mg}, < 800 \text{ mg}$	75 $\mu\text{g/hr}, 87.5 \mu\text{g/hr}$	—	—
80 mg	120 mg	800 mg	100 $\mu\text{g/hr}$	—	—

用法・用量に関連する使用上の注意 (案)

2. 疼痛増強時

癌性疼痛において、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速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。

慢性疼痛においては、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。

下線部：本剤の添付文書 (第 3 版, 2020 年 2 月改訂) からの変更箇所

非がん性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドラインでは、突出痛に対してオピオイド鎮痛薬の速放製剤の投与は推奨されておらず、オピオイド鎮痛薬の徐放性製剤の使用も適切ではないとされている [14]。このことから、慢性疼痛での突発性の疼痛に対しては、オピオイド鎮痛薬の追加投与は行わないこととした。

用法・用量に関連する使用上の注意 (案)

3. 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。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。ただし、慢性疼痛において 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。

4. 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。

下線部：本剤の添付文書(第3版, 2020年2月改訂)からの変更箇所

増量幅は癌性疼痛に準じて設定した。また、国内外のガイドライン [8, 9] において、慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬の推奨用量の上限としてモルヒネ塩酸塩換算量として 90 mg/日 (本剤 60 mg/日に相当) が推奨されていることから、慢性疼痛に対する用量の上限を 60 mg/日と設定した (M1.8.3.2 参照)。しかし、至適用量は患者ごとに異なるとされており [8]、個々の患者の疼痛コントロールの状態や副作用の発現状況などに応じて治療用量を決定する薬剤である。そのため、上限を超えて増量を行う場合には、慎重に必要性を検討することを注意喚起することが適切と判断し、設定した。このことを踏まえ、慢性疼痛に用いる場合には、増量時にも初回投与と同様に、1 日投与量に関して注意喚起することが適切と判断し、設定した。

減量は、癌性疼痛に準じて設定した。

用法・用量に関連する使用上の注意 (案)

5. 投与の継続

慢性疼痛において、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。

下線部：本剤の添付文書(第3版, 2020年2月改訂)からの変更箇所

非がん性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドラインでは、個々の患者におけるオピオイド治療の必要性、効果と副作用の判定を定期的に行う必要がある、とされている [15]。さらに、慢性疼痛患者に対しては、本剤の投与が長期にわたることがあると考えられるため、本剤を漫然と投与することがないように、注意喚起が必要と考える。また、他のオピオイド鎮痛薬の添付文書でも設定されていることから、本剤でも同様に設定した。

用法・用量に関連する使用上の注意 (案)

6. 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。

癌性疼痛に準じて設定した。

用法・用量に関連する使用上の注意 (案)

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

癌性疼痛に準じて設定した。

1.8.5 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 日付) 及び「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 日付) に準拠し、本剤及びオキシコンチン錠の非臨床及び臨床試験成績に基づき設定した。なお、慢性疼痛の効能追加にあたり、本剤の添付文書 第 3 版 (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) の使用上の注意から変更した部分を下線で示した。

表 1.8.5-1 使用上の注意 (案) 及びその設定根拠

使用上の注意 (案) の記載内容	設定根拠
<p>【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。</p>	<p>本剤の流通管理が適切に実施されるよう記載した。</p>
<p>【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 (O157 等) や赤痢菌</p>	<p>1.~8.: 本剤の添付文書 (第 3 版) に基づき記載した。なお、慢性疼痛患者を対象とした国内臨床試験で禁忌に該当する新たな安全性上の懸念は認められなかった。</p>

使用上の注意 (案) の記載内容	設定根拠
<p>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。]</p> <p>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 [「相互作用」の項参照]</p>	
<p>【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)】</p> <p>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。]</p>	<p>本剤の添付文書 (第 3 版) に基づき記載した。なお、慢性疼痛患者を対象とした国内臨床試験で原則禁忌に該当する新たな安全性上の懸念は認められなかった。</p>
<p><効能・効果に関連する使用上の注意></p> <p><u>慢性疼痛に用いる場合</u></p> <p>慢性疼痛の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。</p>	<p>M 1.8.2 参照。</p>
<p><用法・用量に関連する使用上の注意></p> <p>1. 初回投与</p> <p>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。</p> <p>(1) <u>癌性疼痛に用いる場合</u></p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>(2) <u>慢性疼痛に用いる場合</u></p> <p>1) <u>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。</u></p> <p>2) <u>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。</u></p>	<p>M 1.8.4 参照。</p>

使用上の注意 (案) の記載内容					設定根拠
換算表 [慢性疼痛における切替え]					
オキシコンチン TR 錠 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]	
ブプレノルフィン貼付剤 [7日貼付用量 (mg)]	5	10, 20	-	-	
経口トラマドール製剤 (mg/日)	< 150	≥ 150	-	-	
トラマドール/アセトアミノフェン配合錠* (錠/日)	< 4	≥ 4	-	-	
※: 1錠中トラマドール塩酸塩 37.5mg 及びアセトアミノフェン 325mg を含有					
<p>(3) <u>癌性疼痛, 慢性疼痛に用いる場合共通</u></p> <p>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。</p> <p>2. 疼痛増強時</p> <p><u>癌性疼痛において, 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速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。</u></p> <p><u>慢性疼痛においては, 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。</u></p>					

使用上の注意 (案) の記載内容	設定根拠
<p>3. 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。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。<u>ただし、慢性疼痛において 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。</u></p> <p>4. 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。</p> <p>5. 投与の継続 <u>慢性疼痛において、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。</u></p> <p>6. 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。</p> <p>7. 食事の影響により本剤の C_{max} 及び AUC が上昇することから、食後に投与する場合には、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。また、食後又は空腹時のいずれか一定の条件下で投与すること。[「薬物動態」の項参照]</p>	
<p>【使用上の注意】</p> <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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)]</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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</p>	<p>(1)～(17) : 本剤の添付文書 (第 3 版) に基づき記載した。なお、慢性疼痛患者を対象とした国内臨床試験で慎重投与に該当する新たな安全性上の懸念は認められなかった。</p>

使用上の注意 (案) の記載内容	設定根拠
<p>ドーズを増悪させるおそれがある。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(11) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]</p> <p>(12) 衰弱者 [呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p>	
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。[「副作用」の項参照]</p> <p>(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</p>	<p>(1)～(7) :</p> <p>本剤の添付文書 (第 3 版) に基づき記載した。なお、慢性疼痛患者を対象とした国内臨床試験で各項に関連した新たな安全性上の懸念は認められなかった。</p> <p>(8) :</p> <p>慢性疼痛のガイドラインに記載があり、疼痛治療にあたっての基本的事項として記載した。</p>

使用上の注意 (案) の記載内容	設定根拠																		
<p>意すること。</p> <p>(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。</p> <p>(6) 本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。</p> <p>(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。[「適用上の注意」の項参照]</p> <p>(8) <u>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。</u></p>																			
<p>3. 相互作用</p> <p>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。[「薬物動態」の項参照]</p> <p>(1) 併用禁忌（併用しないこと）</p> <table border="1" data-bbox="204 1043 1027 1272"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ナルメフェン塩酸塩水和物 セリンクロ</td> <td>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。[「禁忌」の項参照]</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table> <p>(2) 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="204 1368 1027 2031"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>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</td> <td>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。</td> <td>相加的に中枢神経抑制作用を増強させる。</td> </tr> <tr> <td>クマリン系抗凝血剤 ワルファリン</td> <td>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。</td> <td>機序は不明</td> </tr> <tr> <td>抗コリン作用を有する薬剤</td> <td>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。</td> <td>相加的に抗コリン作用を増強させる。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ナルメフェン塩酸塩水和物 セリンクロ	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。[「禁忌」の項参照]	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。	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。	<p>本剤の添付文書（第 3 版）に基づき記載した。なお、慢性疼痛患者を対象とした国内臨床試験で相互作用に関する新たな安全性上の懸念は認められなかった。</p>
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																	
ナルメフェン塩酸塩水和物 セリンクロ	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。[「禁忌」の項参照]	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。																	
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。																	

使用上の注意 (案) の記載内容			設定根拠
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	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	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。	
4. 副作用 <u><癌性疼痛></u> オキシコンチン錠の承認時における安全性評価対象例 302 例中、副作用は 231 例 (76.5%) に認められた。主なものは眠気 160 例 (53.0%)、便秘 116 例 (38.4%)、嘔気 116 例 (38.4%)、嘔吐 56 例 (18.5%)、食欲不振 12 例 (4.0%)、眩暈 10 例 (3.3%)、そう痒感 10 例 (3.3%) 等であった。 オキシコンチン錠の再審査終了時における安全性評価対象例 1189 例中、副作用は 446 例 (37.51%) に認められた。主なものは、便秘 256 例 (21.53%)、悪心 158 例 (13.29%)、傾眠 71 例 (5.97%)、嘔吐 63 例 (5.30%) であった。 <u><慢性疼痛></u> <u>本剤の承認時における安全性評価対象例 399 例中、副作用は 339 例 (85.0%) に認められた。主なものは便秘 181 例 (45.4%)、悪心 161 例 (40.4%)、傾眠 129 例 (32.3%)、嘔吐 60 例 (15.0%)、浮動性めまい 31 例 (7.8%)、倦怠感 22 例 (5.5%)、そう痒症 21 例 (5.3%)、食欲減退 20 例 (5.0%) 等であった。</u> (副作用の発現頻度は承認時、再審査終了時の成績に基づく。)			オキシコンチン錠及び本剤の国内臨床試験、製造販売後調査で認められた副作用の概要について記載した (表 1.8.5-2 参照)。

使用上の注意 (案) の記載内容	設定根拠
<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) ショック, アナフィラキシー (頻度不明*): ショック, アナフィラキシー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。</p> <p>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。</p> <p>3) 呼吸抑制 (0.1~1%未満): 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。</p> <p>4) 錯乱 (頻度不明*), 譫妄 (0.1~1%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。</p> <p>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。</p> <p>6) 麻痺性イレウス (0.1~1%未満), 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。</p> <p>7) 肝機能障害 (0.1~1%未満): AST (GOT), ALT (GPT), 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。</p>	<p>1), 3)~7): 本剤の添付文書 (第 3 版) に基づき記載した。なお, 慢性疼痛患者を対象とした国内臨床試験で副作用に関する新たな安全性上の懸念は認められなかった。</p>

使用上の注意(案)の記載内容				設定根拠
(2) その他の副作用				オキシコンチン錠及び本剤の国内臨床試験、製造販売後調査で認められた副作用に基づき報告件数、因果関係等の評価し、記載した。
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、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、視調節障害、不眠、抑うつ、感情不安定、 <u>振戦</u> 、筋緊張亢進、健忘、 <u>構語障害</u>	興奮、縮瞳、神経過敏、感覚異常、痙攣、多幸感、思考異常	
消化器	便秘、嘔気、嘔吐	下痢、食欲不振、胃不快感、口渇、腹痛、鼓腸、 <u>味覚異常</u>	おくび、嚥下障害	
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、 <u>悪寒</u> 、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1：症状があらわれた場合には投与を中止すること。 ※：自発報告又は海外において報告されている副作用のため頻度不明				
5. 高齢者への投与				本剤の添付文書(第3版)に基づき記載した。なお、慢性疼痛患者を対象とした国内臨床試験で高齢者に関する新たな安全性上の懸念は認められなかった。
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。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。[「薬物動態」の項参照]				
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与				(1)～(4)： 本剤の添付文書(第3版)に基づき記載した。慢性疼痛患者を対象とした国内臨床試験で妊婦、産婦、授乳婦に関する新たな安全性上の懸念は認められなかった。
(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				

使用上の注意 (案) の記載内容	設定根拠
ト母乳中へ移行することが報告されている。]	
<p>7. 小児等への投与</p> <p>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。</p>	<p>新生児，乳児，幼児又は小児に対する使用経験がないため，本剤の添付文書(第3版)に基づき記載した。なお，慢性疼痛患者を対象とした国内臨床試験においても小児等への使用経験はなかった。</p>
<p>8. 過量投与</p> <p>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。</p> <p>処置：過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>	<p>(1)～(3)：</p> <p>本剤の添付文書(第3版)に基づき記載した。慢性疼痛患者を対象とした国内臨床試験で過量投与に関する新たな安全性上の懸念は認められなかった。</p>
<p>9. 適用上の注意</p> <p>患者等に対する指導</p> <p>(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。</p> <p>(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，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)</p> <p>(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。</p>	<p>(1)～(3)：</p> <p>本剤の添付文書(第3版)に基づき記載した。なお，慢性疼痛患者を対象とした国内臨床試験で当該項目に関する新たな安全性上の懸念は認められなかった。</p>

表 1.8.5-2 慢性疼痛患者を対象とした国内評価試験でみられた副作用の発現割合 (V9431 試験, V9432 試験, V9433 試験, V9831 試験)

基本語 (PT)	V9431 試験			長期併合 ^a N=205 n (%)	3 試験併合 ^b N=318 n (%)	V9831 試験 N=81 n (%)	4 試験併合 ^c N=399 n (%)
	オキシコドン CR	プラセボ	用量調節期				
	N=62 n (%)	N=68 n (%)	N=188 n (%)				
発現例数	31 (50.0)	21 (30.9)	145 (77.1)	162 (79.0)	278 (87.4)	61 (75.3)	339 (85.0)
便秘	3 (4.8)	0	70 (37.2)	77 (37.6)	146 (45.9)	35 (43.2)	181 (45.4)
悪心	2 (3.2)	3 (4.4)	75 (39.9)	64 (31.2)	132 (41.5)	29 (35.8)	161 (40.4)
傾眠	8 (12.9)	0	53 (28.2)	58 (28.3)	109 (34.3)	20 (24.7)	129 (32.3)
嘔吐	3 (4.8)	1 (1.5)	27 (14.4)	21 (10.2)	48 (15.1)	12 (14.8)	60 (15.0)
浮動性めまい	2 (3.2)	2 (2.9)	12 (6.4)	14 (6.8)	27 (8.5)	4 (4.9)	31 (7.8)
倦怠感	4 (6.5)	2 (2.9)	8 (4.3)	8 (3.9)	20 (6.3)	2 (2.5)	22 (5.5)
そう痒症	0	0	8 (4.3)	9 (4.4)	17 (5.3)	4 (4.9)	21 (5.3)
食欲減退	3 (4.8)	0	7 (3.7)	8 (3.9)	18 (5.7)	2 (2.5)	20 (5.0)
頭痛	0	1 (1.5)	5 (2.7)	7 (3.4)	12 (3.8)	2 (2.5)	14 (3.5)
不眠症	2 (3.2)	2 (2.9)	1 (0.5)	8 (3.9)	11 (3.5)	1 (1.2)	12 (3.0)
薬剤離脱症候群	2 (3.2)	2 (2.9)	1 (0.5)	8 (3.9)	11 (3.5)	0	11 (2.8)
口渇	0	0	5 (2.7)	3 (1.5)	8 (2.5)	3 (3.7)	11 (2.8)
回転性めまい	2 (3.2)	1 (1.5)	1 (0.5)	7 (3.4)	9 (2.8)	0	9 (2.3)
腹部不快感	0	1 (1.5)	4 (2.1)	2 (1.0)	6 (1.9)	2 (2.5)	8 (2.0)
下痢	2 (3.2)	2 (2.9)	2 (1.1)	3 (1.5)	7 (2.2)	1 (1.2)	8 (2.0)
異常感	0	0	5 (2.7)	3 (1.5)	8 (2.5)	0	8 (2.0)
排尿困難	0	0	6 (3.2)	0	6 (1.9)	1 (1.2)	7 (1.8)
末梢性浮腫	0	0	1 (0.5)	5 (2.4)	6 (1.9)	1 (1.2)	7 (1.8)
多汗症	0	0	1 (0.5)	4 (2.0)	5 (1.6)	1 (1.2)	6 (1.5)
腹部膨満	2 (3.2)	0	1 (0.5)	3 (1.5)	5 (1.6)	0	5 (1.3)
不安	1 (1.6)	1 (1.5)	0	4 (2.0)	5 (1.6)	0	5 (1.3)
湿疹	0	0	2 (1.1)	2 (1.0)	4 (1.3)	1 (1.2)	5 (1.3)
易刺激性	0	0	1 (0.5)	4 (2.0)	5 (1.6)	0	5 (1.3)
浮腫	0	0	3 (1.6)	2 (1.0)	5 (1.6)	0	5 (1.3)
上腹部痛	0	1 (1.5)	0	2 (1.0)	2 (0.6)	2 (2.5)	4 (1.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.6)	0	3 (1.6)	2 (1.0)	4 (1.3)	0	4 (1.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.6)	0	2 (1.1)	2 (1.0)	4 (1.3)	0	4 (1.0)
腹痛	0	0	0	2 (1.0)	2 (0.6)	1 (1.2)	3 (0.8)
血圧上昇	0	0	2 (1.1)	1 (0.5)	3 (0.9)	0	3 (0.8)
悪寒	0	0	0	3 (1.5)	3 (0.9)	0	3 (0.8)
高血圧	1 (1.6)	1 (1.5)	0	1 (0.5)	3 (0.9)	0	3 (0.8)

基本語 (PT)	V9431 試験			長期併合 ^a N=205 n (%)	3 試験併合 ^b N=318 n (%)	V9831 試験 N=81 n (%)	4 試験併合 ^c N=399 n (%)
	オキシコドン CR	プラセボ	用量調節期				
	N=62 n (%)	N=68 n (%)	N=188 n (%)				
筋痙縮	1 (1.6)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.9)	0	3 (0.8)
発疹	0	0	0	3 (1.5)	3 (0.9)	0	3 (0.8)
振戦	1 (1.6)	1 (1.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.9)	0	3 (0.8)
全身性そう痒症	0	0	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (0.9)	0	3 (0.8)
健忘	0	0	2 (1.1)	0	2 (0.6)	0	2 (0.5)
無力症	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.6)	0	2 (0.5)
慢性胃炎	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.6)	0	2 (0.5)
薬疹	0	0	0	2 (1.0)	2 (0.6)	0	2 (0.5)
消化不良	0	1 (1.5)	0	2 (1.0)	2 (0.6)	0	2 (0.5)
呼吸困難	0	1 (1.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.6)	0	2 (0.5)
転倒	0	0	2 (1.1)	0	2 (0.6)	0	2 (0.5)
胃腸障害	0	1 (1.5)	0	2 (1.0)	2 (0.6)	0	2 (0.5)
頭部不快感	1 (1.6)	0	2 (1.1)	0	2 (0.6)	0	2 (0.5)
肝機能異常	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (1.2)	2 (0.5)
精神的機能障害	1 (1.6)	0	1 (0.5)	0	2 (0.6)	0	2 (0.5)
上咽頭炎	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.6)	0	2 (0.5)
鼻漏	1 (1.6)	1 (1.5)	0	1 (0.5)	2 (0.6)	0	2 (0.5)
尿閉	0	0	0	2 (1.0)	2 (0.6)	0	2 (0.5)
体重減少	0	0	0	2 (1.0)	2 (0.6)	0	2 (0.5)
耳不快感	0	0	0	2 (1.0)	2 (0.6)	0	2 (0.5)
ほてり	0	0	0	2 (1.0)	2 (0.6)	0	2 (0.5)
自律神経ニューロパチー	0	0	0	2 (1.0)	2 (0.6)	0	2 (0.5)
脱毛症	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
関節痛	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
自律神経失調	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
血中ビリルビン増加	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
血中クレアチニン増加	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
血圧低下	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
血中尿素増加	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
白内障	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
胸痛	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
感音性難聴	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
うつ病	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
糖尿病	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)

基本語 (PT)	V9431 試験			長期併合 ^a N=205 n (%)	3 試験併合 ^b N=318 n (%)	V9831 試験 N=81 n (%)	4 試験併合 ^c N=399 n (%)
	オキシコドン CR	プラセボ	用量調節期				
	N=62 n (%)	N=68 n (%)	N=188 n (%)				
失見当識	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
体位性めまい	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
構語障害	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
味覚異常	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
鼻出血	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
眼痛	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
恐怖	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
酩酊感	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
歩行障害	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
胃炎	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
胃腸炎	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
緑内障	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
肝臓血管腫	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
尿中血陽性	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
喀血	0	1 (1.5)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
痔核	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
幻覚	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
幻聴	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
単純ヘルペス	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
感覚鈍麻	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
間質性肺疾患	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
腸管穿孔	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
過敏性腸症候群	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
月経障害	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
尿意切迫	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
中期不眠症	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
筋力低下	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
筋骨格痛	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
鼻閉	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
神経因性膀胱	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
末梢性ニューロパチー	0	1 (1.5)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
食道痙攣	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
四肢痛	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)

基本語 (PT)	V9431 試験			長期併合 ^a N=205 n (%)	3 試験併合 ^b N=318 n (%)	V9831 試験 N=81 n (%)	4 試験併合 ^c N=399 n (%)
	オキシコドン CR	プラセボ	用量調節期				
	N=62 n (%)	N=68 n (%)	N=188 n (%)				
丘疹	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
発熱	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
呼吸数減少	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
横紋筋融解症	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
鎮静	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
睡眠障害	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
口内炎	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
頻脈	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
緊張性頭痛	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
耳鳴	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
白血球数減少	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
離脱症候群	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
末梢腫脹	0	1 (1.5)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
罪責感	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
平衡障害	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
筋骨格硬直	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
心窩部不快感	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
感情不安定	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
下肢静止不能症候群	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
突発性難聴	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
勃起不全	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
膀胱機能障害	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
身体症状症	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
喘息	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
咳嗽	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
冷感	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
潮紅	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
皮下出血	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
起立性低血圧	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0

a V9432 試験および V9433 試験で新規発現した有害事象.

b 3 試験 (V9431 試験, V9432 試験, V9433 試験) でオキシコドン CR 投与中に発現した有害事象.

c 4 試験 (V9431 試験, V9432 試験, V9433 試験, V9831 試験) でオキシコドン CR またはオキシコドン TR 投与中に発現した有害事象.

1.8.6 参考文献

1. Zelman DC et al. Identification of cut-points for mild, moderate and severe pain due to diabetic peripheral neuropathy: Pain 2005; 115: 29–36.
2. EMEA. Guideline on clinical medicinal products intended for the treatment of neuropathic pain. 24 January 2007.
3. Palos GR, Mendoza TR, Mobley GM, Cantor SB, Cleeland CS. Asking the community about cutpoints used to describe mild, moderate, and severe pain. J Pain. 2006 Jan;7(1):49-56.
4. 国立がんセンター中東病院薬剤部編. オピオイドによるがん疼痛緩和. エルゼビア・ジャパン 2006. p.68-71.
5. Fallon M et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2018 Jul; 29 (Suppl 4): iv166-91.
6. 日本ペインクリニック学会, 非がん性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン改訂第2版, 東京: 真興交易, 2017. p.31-4.
7. 世界保健機関編. がんの痛みからの解放 -WHO 方式癌疼痛治療法, 第2版, 東京: 金原出版, 1996.
8. 日本ペインクリニック学会. 作成ワーキンググループ編. 非がん慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン 改訂第2版. 真興交易(株)医書出版部 ; 2017.
9. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain - United States. JAMA. 2016; 315 (15):1624-1645.
10. オキシコンチン TR 錠添付文書 第2版.
11. 日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン委員会編. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン. 金原出版株式会社 2014. p.50-1.
12. フェントステープ添付文書 第11版.
13. Butrans prescribing information, 2018.
14. 日本ペインクリニック学会. 非がん性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン第2版, 東京: 真興交易, 2017. p.44-5.
15. 日本ペインクリニック学会. 非がん性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン第2版, 東京: 真興交易, 2017. p.64-5.

オキシコドン TR 錠 5mg, 同 10mg,
同 20mg, 同 40mg

第 1 部

(9) 一般的名称に係る文書

シオノギファーマ株式会社

1.9 一般的名称に係る文書

該当資料なし (日局収載品)

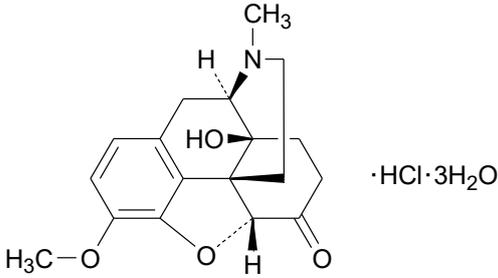
オキシコンチン TR 錠 5mg, 同 10mg,
同 20mg, 同 40mg

第 1 部

(10) 毒薬・劇薬等の指定審査資料の まとめ

シオノギファーマ株式会社

1.10. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
(現行)

化学名・別名	(5R)-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	 <p style="text-align: right;">·HCl·3H₂O</p>
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ① オキシコンチン錠 (オキシコドン塩酸塩徐放錠) ② オキノーム散 (オキシコドン塩酸塩散) ③ オキファスト注 (オキシコドン塩酸塩注射剤) ④ オキシコンチン TR 錠(オキシコドン塩酸塩水和物徐放錠) <p>中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛</p>
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> ① オキシコンチン錠 (オキシコドン塩酸塩徐放錠) 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。 ② オキノーム散 (オキシコドン塩酸塩散) 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。 ③ オキファスト注 (オキシコドン塩酸塩注射剤) 通常，成人にはオキシコドン塩酸塩 (無水物) として1日 7.5～250mg を持続静脈内又は持続皮下投与する。なお，年齢，症状により適宜増減する。 ④ オキシコンチン TR 錠(オキシコドン塩酸塩水和物徐放錠) 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。
劇薬等の指定	<p>原体：毒薬，麻薬，処方せん医薬品</p> <p>製剤：劇薬，麻薬，処方せん医薬品</p>

市販名及び有効成分・分量	<p>原体：原体：オキシコドン塩酸塩水和物</p> <p>製剤：</p> <p>① オキシコンチン錠 (オキシコドン塩酸塩徐放錠)</p> <ul style="list-style-type: none"> • オキシコンチン錠 5 mg (1 錠中オキシコドン塩酸塩水和物 5.77 mg (無水物として 5 mg に相当) 含有) • オキシコンチン錠 10 mg (1 錠中オキシコドン塩酸塩水和物 11.54 mg (無水物として 10 mg に相当) 含有)
	<ul style="list-style-type: none"> • オキシコンチン錠 20 mg (1 錠中オキシコドン塩酸塩水和物 23.07 mg (無水物として 20 mg に相当) 含有) • オキシコンチン錠 40 mg (1 錠中オキシコドン塩酸塩水和物 46.14 mg (無水物として 40 mg に相当) 含有) <p>② オキノーム散 (オキシコドン塩酸塩散)</p> <ul style="list-style-type: none"> • オキノーム散 0.5 % (1 g 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) • オキノーム散 2.5 mg (1 包中オキシコドン塩酸塩水和物 2.885 mg (無水物として 2.5 mg に相当) 含有) • オキノーム散 5 mg (1 包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) 含有) • オキノーム散 10 mg (1 包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) 含有) <p>③ オキファスト注 (オキシコドン塩酸塩注射剤)</p> <ul style="list-style-type: none"> • オキファスト注 10 mg (1 管 (1 mL) 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) 含有) • オキファスト注 50 mg (1 管 (5 mL) 中オキシコドン塩酸塩水和物 57.68 mg (無水物として 50 mg に相当) 含有) <p>④ オキシコンチン TR 錠 (オキシコドン塩酸塩水和物徐放錠)</p> <ul style="list-style-type: none"> • オキシコンチン TR 錠 5 mg (1 錠中オキシコドン塩酸塩水和物 5.77 mg (無水物として 5 mg に相当) 含有) • オキシコンチン TR 錠 10 mg (1 錠中オキシコドン塩酸塩水和物 11.54 mg (無水物として 10 mg に相当) 含有) • オキシコンチン TR 錠 20 mg (1 錠中オキシコドン塩酸塩水和物 23.07 mg (無水物として 20 mg に相当) 含有) • オキシコンチン TR 錠 40 mg (1 錠中オキシコドン塩酸塩水和物 46.14 mg (無水物として 40 mg に相当) 含有)

毒 性	原体：日局には日局 6(昭和 26 年) から継続して記載されており，毒性所見について公表文献は見当たらない。						
	製剤：						
	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	① オキシコンチン錠 (オキシコドン塩酸塩徐放錠)
	<承認時>
	副作用発現率* $231/302=76.5\%$
	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も含む
	臨床検査値異常変動発現率* $93/257=36.2\%$
	臨床検査値異常変動の種類 例数
	リンパ球減少 (症) 6
	AST (GOT) 上昇 5
	尿中 WBC 増加 5
	ALT (GPT) 上昇 4
	顕微鏡的血尿 4
	蛋白尿 4 等
	*：有害事象を対象とする
	<再審査終了時>
副作用発現率* $446/1189=37.51\%$	
副作用の種類 例数	
便秘 256	
悪心 158	
傾眠 71	
嘔吐 63 等	
*：臨床検査値異常変動も含む	
② オキノーム散 (オキシコドン塩酸塩散)	
副作用発現率* $45/71=63.4\%$	
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も含む	
臨床検査値異常変動発現率 $12/71=16.9\%$	
臨床検査値異常変動の種類 例数	
AST (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	
ただし、オープンラベル試験のオキノーム散治療期 (オキノーム散定時投与) における副作用のみ記載した。	

副作用 (続き)	<p><再審査終了時></p> <p>副作用発現率* 12/56=21.4%</p> <p>副作用の種類 例数</p> <p>便秘 9</p> <p>悪心 5</p> <p>嘔吐 3 等</p> <p>*：臨床検査値異常変動も含む</p> <p>③ オキファスト注 (オキシコドン塩酸塩注射剤)</p> <p>副作用発現率* 70/101=69.3%</p> <p>副作用の種類 例数</p> <p>傾眠 24</p> <p>便秘 24</p> <p>悪心 23</p> <p>嘔吐 20</p> <p>注射部位紅斑 9 等</p> <p>*：臨床検査値異常変動も含む</p> <p>臨床検査値異常変動発現率* 15/101=14.9%</p> <p>臨床検査値異常変動の種類 例数</p> <p>尿中蛋白陽性 5</p> <p>BUN 増加 4</p> <p>ALT (GPT) 増加 3</p> <p>ヘモグロビン減少 2</p> <p>白血球数減少 2</p> <p>白血球数増加 2</p> <p>ALP 増加 2 等</p> <p>*：副作用を対象とする</p>
会 社	シオノギファーマ株式会社 製剤：製造

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

(追加)

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	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
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10～60mg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。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	
毒性	
副作用	オキシコンチン TR 錠（オキシコドン塩酸塩水和物徐放錠）† † 臨床試験はオキシコンチン錠で実施した結果を含む <慢性疼痛> 副作用発現率* 339/399=85.0% 副作用の種類 例数 便秘 181 悪心 161 傾眠 129 嘔吐 60 浮動性めまい 31 倦怠感 22 そう痒症 21 食欲減退 20 等 *：臨床検査値異常変動も含む 臨床検査値異常変動発現率* 36/399=9.0% 臨床検査値異常変動の種類 例数 AST (GOT) 増加 4 ALT (GPT) 増加 4 等 *：有害事象を対象とする
会社	シオノギファーマ株式会社 製剤：製造

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬 (オキシコドン塩酸塩水和物, 塩野義製薬株式会社)

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
該当資料なし							

3.2.P 製剤 (オキシコンチンTR錠, 錠剤)

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
該当資料なし							

3.2.A その他

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
該当資料なし							

3.2.R 各極の要求資料

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
該当資料なし							

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

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
該当資料なし							

4.2.1.2 副次的薬理試験

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
該当資料なし							

4.2.1.3 安全性薬理試験

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
該当資料なし							

4.2.1.4 薬理学的薬物相互作用試験

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
該当資料なし							

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

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
該当資料なし							

4.2.2.2 吸収

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
該当資料なし							

4.2.2.3 分布

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
該当資料なし							

4.2.2.4 代謝

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
該当資料なし							

4.2.2.5 排泄

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
該当資料なし							

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用

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
該当資料なし							

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

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
該当資料なし							

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

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
該当資料なし							

4.2.3.2 反復投与毒性試験

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
該当資料なし							

4.2.3.3 遺伝毒性試験

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
該当資料なし							

4.2.3.4 がん原性試験

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
4.2.3.4-01	104-Week Oral Gavage Carcinogenicity Study with Oxycodone Hydrochloride Trihydrate in Rats (OXY-N-034)		20 年 月 ~ 20 年 月	(米国)	海外	---	評価資料

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

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
該当資料なし							

4.2.3.6 局所刺激性試験

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
該当資料なし							

4.2.3.7 その他の毒性試験

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
該当資料なし							

4.3 参考文献

資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	Module 2における資料番号
4.3-01	A 9-Month Oral (Capsule) Toxicity Study in Dogs with Hydrocodone Bitartrate. NDSE-572-GLP (■■■■ Study No. 3317.247) Issued on November 16, 2004.	■■■■■	海外	Puredue社 社内報告書	2.4-01
4.3-02	A 6-Month Dermal Toxicity Study in Dogs with Buprenorphine Patches. DSE-214-GLP (■■■■ Study No. 3317.129) Issued on March 3, 2000.	■■■■■	海外	Puredue社 社内報告書	2.4-02
4.3-03	A Six-Month Dermal (Skin Painting) Toxicity Study in Rats with a 28-Day Recovery Period with Buprenorphine Base. NDSE-598-GLP (■■■■ Study No. 3317.297). Issued on January 25, 2005.	■■■■■	海外	Puredue社 社内報告書	2.4-03
4.3-04	A Nine Month Oral Toxicity Study of Naloxone HCl in Dogs. ■■■■■ Study No. N003003D, September 1999.	■■■■■	海外	Puredue社 社内報告書	2.4-04
4.3-05	Naloxone 52 Week Dietary Toxicity in the Rats. ■■■■/24/87, November 1987.	■■■■■	海外	Puredue社 社内報告書	2.4-05
4.3-06	A 2-Year Oral (Gavage) Carcinogenicity Study in Rats with Hydrocodone Bitartrate. Study No. NDSE-559-GLP (■■■■■ Study No. 6770-142) Issued on December 22, 2009.	■■■■■	海外	Puredue社 社内報告書	2.4-06, 2.6.6-01
4.3-07	A 2-Year Oral (Gavage) Carcinogenicity Study in Mice with Hydrocodone Bitartrate. Study No. NDSE-558-GLP (■■■■■ Study No. 6770-151) Issued on December 22, 2009.	■■■■■	海外	Puredue社 社内報告書	2.4-07, 2.6.6-02
4.3-08	Buprenorphine Base: A Two Year Dermal (Skin Painting) Carcinogenicity Study in Rats. Study No. BUP-N-004 (■■■■■ Study No. 6770-290) Issued on August 17, 2007.	■■■■■	海外	Puredue社 社内報告書	2.4-08, 2.6.6-03
4.3-09	2-Year Oral Oncogenicity Study of Naloxone HCl in Sprague-Dawley Rats. ■■■■■ Study No. N003003F Issued on April 23, 2002.	■■■■■	海外	Puredue社 社内報告書	2.4-09, 2.6.6-04
4.3-10	Oxymorphone hydrochloride, a potent opioid analgesic, is not carcinogenic in rats or mice.	Shuey DL, Woodland C, Tremblay C, et al.	海外	Toxicol Sci 2007; 96: 162-73.	2.4-10, 2.6.6-05
4.3-11	Eye and associated glands	Yoshitomi K, Boorman GA	海外	Boorman GA, Eustis SL, Elwell MR, et al., eds. Pathology of the Fischer Rat. San Diego: Academic Press; 1990. p 247	2.4-11, 2.6.6-06
4.3-12	高齢ラット	高橋道人	国内	毒性病理学 の基礎. ソ フトサイエ ンス社. 199 1. pp 202- 203.	2.4-12, 2.6.6-07
4.3-13	The effects of opioids and opioid analogs on animal and human endocrine systems.	Vuong C, Van Uum SH, O'Dell LE, Lutfy K, Friedman TC.	海外	Endocr Rev 2010; 31: 98-132.	2.4-13, 2.6.6-08

5.2 臨床試験一覧表

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
5.2	臨床試験一覧表	---	---	---	---	---	---

5.3 試験報告書及び関連情報

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書

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
該当資料なし							

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書

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
該当資料なし							

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

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
該当資料なし							

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

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
該当資料なし							

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

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
該当資料なし							

5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容試験報告書

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
該当資料なし							

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容試験報告書

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
該当資料なし							

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

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
該当資料なし							

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

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
該当資料なし							

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

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
該当資料なし							

5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

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
該当資料なし							

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

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
該当資料なし							

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

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
5.3.5.1-01	慢性腰痛症患者を対象としたS-8117のプラセボに対する優越性試験 (V9431)	塩野義製薬	2013年10月～ 2015年6月	日本	国内	社内資料 総括報告書	評価資料
5.3.5.1-02	A Double-Blind, Randomized, Placebo Controlled, Parallel Group Outcomes Study in Persistent Back Pain Comparing OxyContin Q12H Vs. Placebo (OC96-1002)	Purdue Pharma L.P.	19██年██月～ 19██年██月	米国	海外	社内資料 総括報告書	参考資料
5.3.5.1-03	A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, comparative study to assess the efficacy, safety, and tolerability of twice-daily, controlled release oxycodone tablets (OxyContin) in patients with severe, chronic low back pain who continue to receive treatment with diclofenac sodium (OXCO. CLIN0005)	Napp Pharmaceuticals Limited	19██年██月～ 20██年██月	英国	海外	社内資料 総括報告書	参考資料
5.3.5.1-04	A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel-Group, Safety and Efficacy Assessment of OxyContin and Immediate-Release Oxycodone/APAP in Patients with Chronic Nonmalignant Pain due to Osteoarthritis (OC95-0103)	Purdue Pharma L.P.	19██年██月～ 19██年██月	米国	海外	社内資料 総括報告書	参考資料
5.3.5.1-05	A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel Group Outcomes Study of OxyContin q12h in Osteoarthritis (OC96-1003)	Purdue Pharma L.P.	19██年██月～ 19██年██月	米国	海外	社内資料 総括報告書	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
5.3.5.1-06	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy, Safety and Outcomes Trial of Controlled-Release Oxycodone (OxyContin) in Painful Diabetic Polyneuropathy (OC97-0702)	Purdue Pharma L.P.	19[]年[]月～ 20[]年[]月	米国	海外	社内資料 総括報告書	参考資料
5.3.5.1-07	A Randomized, Double-Blind, Two-Way Crossover Comparison of the Efficacy and Safety of Oral Controlled Release Oxycodone and Placebo in Patients with Postherpetic Neuralgia (014-001)	Purdue Pharma L.P.	19[]年[]月～ 19[]年[]月	カナダ	海外	社内資料 総括報告書	参考資料

5.3.5.2 非対照試験報告書

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
5.3.5.2-01	慢性腰痛症患者を対象としたS-8117の継続投与試験 (V9432)	塩野義製薬	2013年12月～ 2016年6月	日本	国内	社内資料 総括報告書	評価資料
5.3.5.2-02	慢性疼痛患者を対象としたS-8117のオープンラベル試験 (V9433)	塩野義製薬	2013年5月～ 2015年6月	日本	国内	社内資料 総括報告書	評価資料
5.3.5.2-03	A phase 3, multicenter, open-label study of naldemedine in patients with non-malignant chronic pain and opioid-induced constipation receiving S-8117 (oxycodone hydrochloride hydrate) (V9239)	塩野義製薬	2014年6月～ 2015年11月	日本	国内	社内資料 総括報告書	参考資料
5.3.5.2-04	慢性疼痛患者を対象としたS-8117の切替え試験 (V9831)	塩野義製薬	2018年7月～ 2019年1月	日本	国内	社内資料 総括報告書	評価資料

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

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
該当資料なし							

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

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
該当資料なし							

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

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
5.3.6-01	■h Periodic Safety Update Report	Purdue Pharma L.P.	---	---	海外	社内資料	参考資料
5.3.6-02	オキシコンチン®TR錠の安全性に関する実態調査最終報告書	シオノギファーマ	20■■年■■月～20■■年■■月	日本	国内	社内資料	参考資料

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

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
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録 (V9431, V9432, V9433, V9831, OC96-1002, OXCO.CLIN0005, OC95-0103, OC96-1003, OC97-0702, 014-001)	塩野義製薬, Napp Pharmaceuticals Limited, Purdue Pharma L.P.	---	---	国内, 海外	社内資料	---
5.3.7-01	症例一覧表 (V9239)	塩野義製薬	---	---	国内	社内資料	---
5.3.7-02	有害事象一覧表 (V9239)	塩野義製薬	---	---	国内	社内資料	---
5.3.7-03	重篤有害事象一覧表 (V9239)	塩野義製薬	---	---	国内	社内資料	---
5.3.7-04	臨床検査値一覧表 (V9239)	塩野義製薬	---	---	国内	社内資料	---
5.3.7-05	臨床検査値変動図 (V9239)	塩野義製薬	---	---	国内	社内資料	---

5.4 参考文献

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	Module 1, 2における資料番号
5.4-01	慢性疼痛治療ガイドライン	「慢性の痛み診療・教育の基盤となるシステム構築に関する研究」研究班監修	---	---	国内	---	22-01, 25-01
5.4-02	医療用麻薬適正使用ガイドランス がん疼痛治療における医療用麻薬の使用と管理のガイドランス	厚生労働省医薬食品局 監視指導・麻薬対策課	---	---	国内	---	22-02, 25-02
5.4-03	Classification of chronic pain	IASP press	---	---	海外	Description of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. second edition.	22-03, 25-03
5.4-04	Note for guidance on clinical investigation of medicinal product for treatment of nociceptive pain	EMA	---	---	海外	---	22-04, 25-04
5.4-05	Guideline on clinical medicinal products intended for the treatment of neuropathic pain	EMA	---	---	海外	---	18-02, 22-05, 25-05, 273-03

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	Module 1, 2における資料 番号
5. 4-06	11表 性・年齢階級別にみた有 訴者率	厚生労働省	---	---	国内	平成28年国 民生活基礎 調査	22-06, 25-06
5. 4-07	带状疱疹ワクチン ファクトシート	大石和徳ほか	---	---	国内	---	25-07
5. 4-08	日本における慢性疼痛の 実態	松平 浩, 竹下 克, 久野木 順, ほか	---	---	国内	ペインクリ ニック 2011 ; 32 (9) : 1345- 56	25-08
5. 4-09	The societal burden of chronic pain in Japan: an internet survey	Takura T, Ushida T, Kanchiku T, et al	---	---	国内	J Orthop Sci 2015; 20 (4): 750- 60	22-07, 25-09
5. 4-10	Prevalence and characteristics of chronic musculoskeletal pain in Japan	Nakamura M, Nishiwaki Y, Ushida T, Toyama Y	---	---	国内	J Orthop Sci 2011; 6 (4): 424-32	22-08, 25-10
5. 4-11	Chronic Pain in the Japanese Community-- Prevalence, Characteristics and Impact on Quality of Life	Inoue S, Kobayashi F, Nishihara M, et al	---	---	海外	PLoS One 2015; 10 (6): e0129262	22-09, 25-11
5. 4-12	慢性疼痛に対するオピ オイドの位置づけと効果 の評価	奥田 泰久	---	---	国内	ペインクリ ニック 2011 ; 32 (3) : 328-35	25-12
5. 4-13	Recommendations for using opioids in chronic non-cancer pain	Eija K, Laurie A, Paul DL, et. al	---	---	海外	Eur J Pain 2003;7 (5): 381-6	25-13
5. 4-14	非がん慢性[疼]痛に対す るオピオイド鎮痛薬処方 ガイドライン 改訂第2版	日本ペインクリ ニック学会, 作成ワ ーキンググループ 編	---	---	国内	---	18-06, 25-14
5. 4-15	CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain	Deborah Dowell, Tamara M. H, Roger Chou	---	---	海外	JAMA 2016; 315 (15): 1624-45	25-15
5. 4-16	World Drug Report 2018	United nations	---	---	海外	---	25-16
5. 4-17	Extended-release and long-acting opioid analgesics risk evaluation and mitigation strategy (REMS)	US Food and Drug Administration	---	---	海外	---	15-01, 25-17

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	Module 1, 2における資料 番号
5. 4-18	Guidance for industry. Abuse-Deterrent Opioids-Evaluation and Labeling, 2015	Center for drug evaluation and research (CDER), US Food and Drug administration	---	---	海外	---	15-02, 25-18
5. 4-19	Changes in oxycodone and heroin exposures in the National Poison Data System after introduction of extended-release oxycodone with abuse-deterrent characteristics	Coplan PM, Kale H, Sandstrom L, Landau C, Chilcoat HD	---	---	海外	Pharmacoepidemiol Drug Saf 2013; 22 (12): 1274-82	15-03, 22-10, 25-19
5. 4-20	Reduced abuse, therapeutic errors, and diversion following reformulation of extended-release oxycodone in 2010	Severtson SG, Bartelson BB, Davis JM, et al	---	---	海外	J Pain 2013; 14 (10): 1122-30	15-04, 22-11, 25-20
5. 4-21	Abuse rates and routes of administration of reformulated extended-release oxycodone: initial findings from a sentinel surveillance sample of individuals assessed for substance abuse treatment	Butler SF, Cassidy TA, Chilcoat H, Black RA, Landau C, Budman SH, Coplan PM	---	---	海外	J Pain 2013; 14 (4): 351-8	15-05, 22-12, 25-21
5. 4-22	Sustained reduction of diversion and abuse after introduction of an abuse deterrent formulation of extended release oxycodone	Severtson SG, Ellis MS, Kurtz SP, et al	---	---	海外	Drug Alcohol Depend 2016; 168: 219-29	15-06, 22-13, 25-22
5. 4-23	特集「オピオイド・クライシスから学ぶ非がん性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬の適正使用」によせて	山口 重樹	---	---	国内	ペインクリニック 2018 ; 39 (12) : 1555-6	15-07, 22-14, 25-23
5. 4-24	米国のオピオイドクライシスの現状	山口 重樹, Taylor DR	---	---	国内	ペインクリニック 2018 ; 39 (12) : 1557-62	15-08, 22-15, 25-24
5. 4-25	麻薬・覚醒剤行政の概況 : フェンタニルの輸入量及び消費の推移	厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課編	---	---	国内	麻薬・覚醒剤行政の概況	25-25
5. 4-26	麻薬・覚醒剤行政の概況 : 麻薬中毒者及び措置入院者年次別状況表	厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課編	---	---	国内	麻薬・覚醒剤行政の概況	25-26
5. 4-27	麻薬・覚醒剤行政の概況 : 第5章-1 我が国における麻薬・覚醒剤事犯の概要	厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課編	---	---	国内	麻薬・覚醒剤行政の概況	25-27
5. 4-28	医療用麻薬の乱用防止製剤について	厚生労働省医薬・生活衛生局発	---	---	国内	厚生労働省医薬・生活衛生局発出通知	25-28
5. 4-29	Identification of cut-points for mild, moderate and severe pain due to diabetic peripheral neuropathy	Zelman DC, Dukes E, Brandenburg N, et al	---	---	海外	Pain 2005; 115(1-2): 29-36	18-01, 25-29, 273-02

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	Module 1, 2における資料 番号
5.4-30	Asking the community about cutpoints used to describe mild, moderate, and severe pain	Palos GR, Mendoza TR, Mobley GM, et al	---	---	海外	J Pain. 2006;7(1):49-56	18-03, 25-30, 273-04
5.4-31	Adherence to medication	Osterberg L, Blaschke T	---	---	海外	N Engl J Med 2005; 353 (5); 487-97	25-31
5.4-32	A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance	Claxton AJ, Cramer J, Pierce C	---	---	海外	Clin Ther 2001; 23 (8): 296-310	25-32
5.4-33	臨床緩和医療薬学：第VII章 副作用対策，4. 依存性・耐性（精神・身体）	鈴木 勉	---	---	国内	臨床緩和医療薬学	25-33
5.4-34	慢性疼痛治療現場で役立つオピオイド鎮痛薬の必須知識：9 オピオイド鎮痛薬の副作用対策	橋口さおり	---	---	国内	慢性疼痛治療現場で役立つオピオイド鎮痛薬の必須知識	25-34
5.4-35	オピオイドによるがん疼痛緩和：第5章 鎮痛薬によるがん疼痛マネジメント	国立がんセンター編著	---	---	国内	オピオイドによる癌疼痛緩和	25-35
5.4-36	非がん慢性[疼]痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン	日本ペインクリニック学会	---	---	国内	---	273-01
5.4-37	理学療法診療ガイドライン第1版（2011）	理学療法診療ガイドライン部会	---	---	国内	---	273-05
5.4-38	標準的神経治療：慢性疼痛	日本神経治療学会監修，治療指針作成委員会編集	---	---	国内	---	273-06
5.4-39	オキシコンチン錠添付文書（2019年4月改訂）	塩野義製薬	---	---	国内	---	18-10, 273-07
5.4-40	がん疼痛の薬物治療に関するガイドライン（2014年版）	特定非営利活動法人日本緩和医療学会緩和医療ガイドライン委員会編集	---	---	国内	---	18-11, 273-08
5.4-41	フェントステープ添付文書（2018年12月改訂）	久光製薬	---	---	国内	---	18-12, 273-09
5.4-42	デュロテップMT添付文書（2018年2月改訂）	ヤンセンファーマ	---	---	国内	---	273-10
5.4-43	ワンデュロパッチ添付文書（2018年2月改訂）	ヤンセンファーマ	---	---	国内	---	273-11
5.4-44	ButransのPrescribing Information（2018年9月改訂）	Purdue Pharma L.P.	---	---	海外	---	18-13, 273-12
5.4-45	ワントラム錠の添付文書（2018年9月改訂）	日本新薬	---	---	国内	---	273-13
5.4-46	慢性疼痛治療現場で役立つオピオイド鎮痛薬の必須知識：8 オピオイド鎮痛薬での慢性疼痛治療の実際	細川豊史編	---	---	国内	慢性疼痛治療現場で役立つオピオイド鎮痛薬の必須知識	273-14
5.4-47	A Brief Cancer Pain Assessment Tool in Japanese: The Utility of the Japanese Brief Pain Inventory BPI-J	Uki J, Mendoza T, Cleeland CS, et al	---	---	海外	J Pain Symptom Manage 1998;16(6):364-73	273-15
5.4-48	障害と活動の測定・評価ハンドブックー機能からQOLまで：VII章 QOL，健康プロファイル型尺度，SF-36	岩谷力，飛松好子編集	---	---	国内	障害と活動の測定・評価ハンドブックー機能からQOLまで	273-16

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	Module 1, 2における資料 番号
5. 4-49	SF-36v2日本語版マニュアル：第2章 SF-36v2について	福原俊一，鈴嶋よしみ	---	---	国内	SF-36v2日本語版マニュアル	273-17
5. 4-50	障害と活動の測定・評価ハンドブック機能からQOLまで：M-2 腰痛，3 RDQ	岩谷力，飛松好子編集	---	---	国内	障害と活動の測定・評価ハンドブック機能からQOLまで	273-18
5. 4-51	RDQ (Roland-Morris Disability Questionnaire) 日本語JOA版マニュアル	福原俊一，鈴嶋よしみ，高橋奈津子ら著	---	---	国内	---	273-19
5. 4-52	Committee on Science Project, Japanese Orthopaedic Association. Validation of the Japanese version of the Roland-Morris Disability Questionnaire	Suzukamo Y, Fukuhara S, Kikuchi S, et al	---	---	国内	J Orthop Sci 2003;8(4):543-8	273-20
5. 4-53	障害と活動の測定・評価ハンドブック機能からQOLまで：B-2 疾患特異的尺度，2 WOMAC	岩谷力，飛松好子編集	---	---	国内	障害と活動の測定・評価ハンドブック機能からQOLまで	273-21
5. 4-54	変形性関節症の診かたと治療 第2版：VI章 治療，2 リハビリテーション	井上一監修，尾崎敏文，西田圭一郎編集	---	---	国内	変形性関節症の診かたと治療	273-22
5. 4-55	Validation of a Japanese patient-derived outcome scale for assessing total knee arthroplasty: comparison with Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index (WOMAC)	Hashimoto H, Hanyu T, Sledge CB, Lingard EA	---	---	国内	J Orthop Sci 2003;8(3):288-93	273-23
5. 4-56	慢性疼痛治療現場で役立つオピオイド鎮痛薬の必須知識：3 オピオイド鎮痛薬の薬理学	細川豊史編	---	---	国内	慢性疼痛治療現場で役立つオピオイド鎮痛薬の必須知識	273-25
5. 4-57	二重盲検法によるID-540 (Fludiazepam), Diazepam およびPlaceboの神経症に対する薬効の比較ならびに依存性調査表試案について	栗雅 雅直，神保真也，広瀬徹也，他	---	---	国内	臨床評価 1977 ; 5 (2) : 341-68	274-01
5. 4-58	The clinical opiate withdrawal scale (COWS)	Wesson DR, Ling W	---	---	海外	J Psychoactive Drugs 2003; 35 (2): 253-9	274-02
5. 4-59	Two new rating scales for opiate withdrawal	Handelsman L, Cochrane KJ, Aronson MJ, Ness R, Rubinstein KJ, Kanof PD	---	---	海外	Am J Drug Alcohol Abuse 1987; 13 (3): 293-308	274-03
5. 4-60	副作用データベースに基づくオキシコドンの副作用発現傾向の解析	永井純子，植沢芳広，加賀谷肇	---	---	国内	Palliative Care Research 2015; 10(3): 161-8	274-04

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	Module 1, 2における資料 番号
5.4-61	Incidence of and risk factors for postoperative nausea and vomiting at a Japanese Cancer Center: first large-scale study in Japan	Morino R, Ozaki M, Nagata O, et al	---	---	海外	J Anesth. 2013 Feb;27(1):18-24	274-05
5.4-62	がん化学療法による悪心・嘔吐発現の性差	赤澤麻衣子, 橋田亨, 矢野育子, ほか	---	---	国内	医療薬学 2008; 34(8): 742-7	274-06
5.4-63	オピオイドによるがん疼痛緩和	国立がんセンター 中東病院薬剤部編	---	---	国内	---	18-04
5.4-64	Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines	Fallon M et al.	---	---	海外	Ann Oncol. 2018 Jul; 29 (Suppl 4): iv166-91	18-05
5.4-65	がんの痛みからの解放 - WHO方式癌疼痛治療法, 第2版	世界保健機関編	---	---	国内	---	18-07
5.4-66	非がん性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン第2版	日本ペインクリニック学会	---	---	国内	---	18-14
5.4-67	非がん性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン第2版	日本ペインクリニック学会	---	---	国内	---	18-15
5.4-68	非がん性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン第2版	日本ペインクリニック学会	---	---	国内	---	18-08
5.4-69	CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain - United States	Dowell D, Haegerich TM, Chou R	---	---	海外	---	18-09, 273-24