

日本標準商品分類番号
878119

貯法	遮光、室温保存
使用期限	包装に表示の使用期限内に使用すること。

	注射液10mg	注射液50mg
承認番号	23100AMX00174	23100AMX00175
*薬価収載	2019年6月	2019年6月
*販売開始	2019年6月	2019年6月

癌疼痛治療用注射剤

劇薬、麻薬、処方箋医薬品※

オキシコドン注射液10mg「第一三共」 オキシコドン注射液50mg「第一三共」

OXYCODONE INJECTIONS “DAIICHI SANKYO”

オキシコドン塩酸塩水和物注射液

※注意－医師等の処方箋により使用すること

【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、治療期間の延長をきたすおそれがある。]
- ** 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)

【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[治療期間の延長をきたすおそれがある。]

【組成・性状】

1. 組成

1 アンプル中にそれぞれ次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
オキシコドン注射液10mg「第一三共」	オキシコドン塩酸塩水和物(日局) 11.54mg/1mL(オキシコドン塩酸塩(無水物)として10mg/1mL)	クエン酸ナトリウム水和物、クエン酸水和物、等張化剤、pH調節剤
オキシコドン注射液50mg「第一三共」	オキシコドン塩酸塩水和物(日局) 57.68mg/5mL(オキシコドン塩酸塩(無水物)として50mg/5mL)	

2. 製剤の性状

販売名	pH	浸透圧比(生理食塩液対比)	外観
オキシコドン注射液10mg「第一三共」	4.5~5.5	約1	無色澄明の液
オキシコドン注射液50mg「第一三共」			

【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。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 持続投与時

(1) 初回投与

本剤の投与開始前のオピオイド系鎮痛薬による治療の有無を考慮して初回投与量を設定することとし、既に治療されている場合にはその投与量及び鎮痛効果の持続を考慮して副作用の発現に注意しながら適宜投与量を調節すること。

- 1) オピオイド系鎮痛薬を使用していない患者には、疼痛の程度に応じてオキシコドン塩酸塩として7.5~12.5mgを1日投与量とすることが望ましい。
- 2) モルヒネ注射剤の持続静脈内投与を本剤に変更する場合には、モルヒネ注射剤1日投与量の1.25倍量を1日投与量の目安とすることが望ましい。
- 3) 経口オキシコドン製剤から本剤へ変更する場合には、オキシコドン製剤1日投与量の0.75倍量を1日投与量の目安とすることが望ましい。
- 4) 経皮フェンタニル貼付剤から本剤へ変更する場合には、経皮フェンタニル貼付剤剥離後にフェンタニルの血中濃度が50%に減少するまで17時間以上かかることから、剥離直後の本剤の使用は避け、本剤の使用を開始するまでに、フェンタニルの血中濃度が適切な濃度に低下するまでの時間をあけるとともに、本剤の低用量から投与することを考慮すること。

(2) 増量

本剤投与開始後は患者の状態を観察し、適切な鎮痛効果が得られ副作用が最小となるよう用量調整を行うこと。鎮痛効果が不十分な場合は、臨時追加投与(レスキュー薬)を考慮して前日の1日投与量の25~50%増を目安として増量を行うこと。

(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、患者の状態を観察しながら慎重に行うこと。

(4) 投与の中止

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

2. 臨時追加投与(レスキュー薬)として本剤を使用する場合

疼痛が増強した場合や鎮痛効果が得られている患者で突発性の疼痛が発現した場合は、本剤の1日投与量の1/24量(1時間量相当分)を目安に早送りによる投与又は追加の静脈内投与を行い、鎮痛を図ること。ただし、臨時追加投与(レスキュー薬)を連続して行う場合は、呼吸抑制等の副作用の発現に注意すること。

【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。]
- (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) 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること(「副作用」の項参照)。
- (2) 眠気、眩暈が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- (3) 本剤を投与する場合には、便秘に対する対策として緩下剤、嘔気・嘔吐に対する対策として制吐剤の併用を、また、鎮痛効果が得られている患者で通常とは異なる強い眠気がある場合には、過量投与の可能性を念頭において本剤の減量を考慮するなど、本剤投与時の副作用に十分注意すること。
- (4) 本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。
- (5) 本剤の医療目的外使用を防止するため、適切な処方を行い、保管に留意するとともに、患者等に対して適切な指導を行うこと(「適用上の注意」の項参照)。

3. 相互作用

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 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。

(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	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	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。
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

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用(頻度不明)

- 1) ショック、アナフィラキシー：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：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：呼吸抑制があらわれることがあるので、息切れ、呼吸緩慢、不規則な呼吸、呼吸異常等があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤による呼吸抑制には、麻薬拮抗剤(ナロキソン、レバロルファン等)が拮抗する。

- 4) 錯乱、譫妄：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：無気肺、気管支痙攣、喉頭浮腫があらわれるとの報告がある。
- 6) 麻痺性イレウス、中毒性巨大結腸：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：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

	頻度不明
過敏症 ^{注)}	発疹、蕁麻疹
循環器	低血圧、血圧変動、不整脈、起立性低血圧、失神
精神神経系	眠気・傾眠、眩暈、頭痛・頭重感、不眠、悪夢、筋攣縮、発汗、焦燥、幻覚、意識障害、しびれ、不安、異夢、興奮、視調節障害、縮瞳、神経過敏、感覚異常、痙攣、振戦、筋緊張亢進、健忘、抑うつ、感情不安定、多幸感、思考異常、構語障害
消化器	便秘、嘔気、嘔吐、下痢、食欲不振、腹痛、胃不快感、おくび、鼓腸、味覚異常、嚥下障害、口渇
投与部位	発赤、腫脹、硬結、疼痛、そう痒感等の注射部位反応
その他	そう痒感、呼吸困難、倦怠感、脱水、発熱、悪寒、頭蓋内圧の亢進、脱力感、胸部圧迫感、排尿障害、尿閉、無月経、性欲減退、勃起障害、浮腫、皮膚乾燥、血管拡張(顔面潮紅、熱感)

注)症状があらわれた場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[オキシコドンでは催奇形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

- (1) 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。
- (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。
 - 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

(1) 患者等に対する指導

- 1) 本剤の投与にあたっては、具体的な投与方法、投与時の注意点、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) 本剤が不要となった場合には、病院又は薬局へ返却するなどの処置について適切に指導すること。
- (2) 投与経路：オピオイド製剤の癌疼痛における臨床使用方法としては、経口投与又は直腸内投与が不可能なとき、初めて注射を用いる。
- (3) 投与速度：急速静注により、アナフィラキシー、重篤な呼吸抑制、低血圧、末梢循環虚脱、心停止が起こるおそれがあるので、静注する場合には緩徐に行うことが望ましい。
- (4) 開封時：アンプルカット時の異物混入を避けるため、エタノール消毒綿等で清拭しカットすることが望ましい。

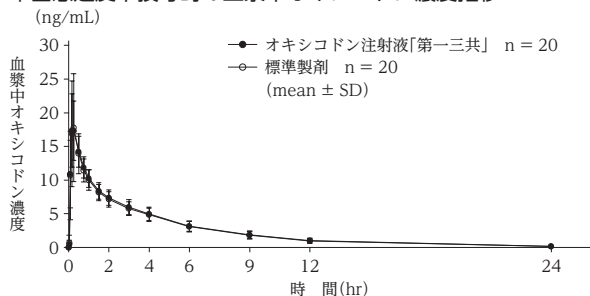
【薬物動態】

1. 血漿中濃度

生物学的同源性試験

オキシコドン注射液[第一三共]と標準製剤(それぞれオキシコドン塩酸塩として2.5mg)を、クロスオーバー法により健康成人男性に単回急速皮下投与^{注)}して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)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、両剤の生物学的同源性が確認された¹⁾。

単回急速皮下投与時の血漿中オキシコドン濃度推移



オキシコドンの薬物動態パラメータ

	n	AUC _{0-24hr} (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax ^{a)} (hr)	t _{1/2} (hr)
オキシコドン注射液「第一三共」 2.5mg	20	60.7±12.2	19.6±4.05	0.17 (0.08~0.50)	4.12±0.578
標準製剤 2.5mg	20	59.3±11.9	19.7±7.11	0.25 (0.17~0.75)	4.06±0.507

(mean±SD)

a：中央値(最小値~最大値)

血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

2. 分布

(1) 血清蛋白結合率

限外ろ過法を用いて測定したヒト血清蛋白結合率は45.0~45.8%であり、主としてアルブミンと結合する²⁾。

(2) 母乳中への移行

授乳婦が帝王切開後にオキシコドン塩酸塩を服用した際、血漿及び母乳中オキシコドン濃度を測定したところ、両者の間に正の相関を認め、血漿中濃度に対する母乳中濃度の比は中央値で3.2であった³⁾。(外国人によるデータ)

3. 代謝

オキシコドンの代謝について、CYP発現系ヒトリンパ芽球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はCYP3A4によるN-脱メチル化反応が、オキシモルフォンへの代謝にはCYP2D6によるO-脱メチル化反応がそれぞれ主に関与していた。オキシコドンの主代謝経路はN-脱メチル化反応であった⁴⁾。

4. 排泄(参考:経口投与)

健康成人にオキシコドン15mgを経口投与したとき、投与後48時間までの尿中に投与量の8.9±2.6%が排泄され、大部分が非抱合体であった。また、ノルオキシコドンも非抱合体として22.1±9.0%が、オキシモルフォンはほぼ抱合化されて10.7±5.5%が尿中に排泄された。なお、未変化体及び代謝物(抱合体を含む)は投与48時間後までの尿中に投与量の72±19%が排泄された⁵⁾。(外国人によるデータ)

5. 薬物相互作用(参考:経口投与)

- (1)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⁶⁾。(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⁷⁾。(外国人によるデータ)
- (3)クラリスロマイシン(1,000mg/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⁸⁾。(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⁹⁾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⁹⁾。(外国人によるデータ)

注)本剤の承認用法・用量は、1日7.5~250mgを持続静脈内又は持続皮下投与である。

【薬効薬理】

1. 薬理作用

鎮痛作用

鎮痛作用について、マウスのTail flick法、Hot plate法及びパラフェニルキノンライジング法を用いて皮下投与で検討した結果、オキシコドンはモルヒネ硫酸塩と比べて、ED₅₀値で0.62~2.04倍(モルヒネ硫酸塩のED₅₀値/オキシコドンのED₅₀値)の鎮痛作用を示した¹⁰⁾。

試験法	ED ₅₀ (95%信頼区間)mg/kg	
	オキシコドン	モルヒネ硫酸塩
Tail flick法	0.94(0.40-2.20)	1.92(0.89-4.14)
Hot plate法	1.37(0.48-3.92)	0.85(0.39-1.86)
パラフェニルキノンライジング法	0.38(0.19-0.75)	0.40(0.20-0.80)

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

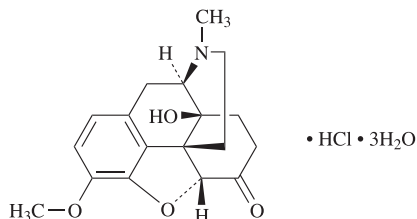
(Oxycodone Hydrochloride Hydrate)

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

分子式:C₁₈H₂₁NO₄·HCl·3H₂O

分子量:405.87

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。

1.0gを水10mLに溶かした液のpHは3.8~5.8である。

光によって変化する。

【取扱い上の注意】

1. 安定性試験

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度75%、6ヵ月)の結果、通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された¹¹⁾。

2. 本品は、「ワンポイントカットアンプル」を使用しているので、アンプル枝部のマークを上にして、反対方向に折りとること。

【包装】

オキシコドン注射液10mg[第一三共]	1 mL	10アンプル
オキシコドン注射液50mg[第一三共]	5 mL	5アンプル

【主要文献】

- 1)社内資料:健康成人を対象としたオキシコドン注射液「第一三共」10mgと標準製剤の生物学的同等性試験
- 2)Leow KP, et al.: Ther Drug Monit. 1993; 15(5): 440-447
- 3)Seaton S, et al.: Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2007; 47(3): 181-185
- 4)Lalovic B, et al.: Drug Metab Dispos. 2004; 32(4): 447-454
- 5)Lalovic B, et al.: Clin Pharmacol Ther. 2006; 79(5): 461-479
- 6)Hagelberg NM, et al.: Eur J Clin Pharmacol. 2009; 65(3): 263-271
- 7)Nieminen TH, et al.: Eur J Clin Pharmacol. 2010; 66(10): 977-985
- 8)Liukas A, et al.: J Clin Psychopharmacol. 2011; 31(3): 302-308
- 9)Nieminen TH, et al.: Anesthesiology 2009; 110(6): 1371-1378
- 10)Beardsley PM, et al.: Exp Clin Psychopharmacol. 2004; 12(3): 163-172
- 11)社内資料:オキシコドン注射液の安定性に関する資料

【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。

第一三共株式会社 製品情報センター

〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1

TEL:0120-189-132

0120-065-132(がん・医療用麻薬専用)

本剤は厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)に基づき、1回14日分を限度として投与する。

製造販売元

第一三共プロファーマ株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1

販売元

第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1



Daiichi-Sankyo