

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

がん疼痛治療剤 劇薬、麻薬、処方箋医薬品 ヒドロモルフォン塩酸塩錠
ナルラピド[®]錠 1mg
ナルラピド[®]錠 2mg
ナルラピド[®]錠 4mg
NARURAPID [®] TABLETS

剤形	素錠
製剤の規制区分	劇薬、麻薬、処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	ナルラピド錠 1mg : 1錠中にヒドロモルフォン塩酸塩 1.1mg（ヒドロモルフォンとして 1mg）を含有 ナルラピド錠 2mg : 1錠中にヒドロモルフォン塩酸塩 2.3mg（ヒドロモルフォンとして 2mg）を含有 ナルラピド錠 4mg : 1錠中にヒドロモルフォン塩酸塩 4.5mg（ヒドロモルフォンとして 4mg）を含有
一般名	和名：ヒドロモルフォン塩酸塩（JAN） 洋名：Hydromorphone Hydrochloride（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2017年3月30日 薬価基準収載年月日：2017年5月24日 販売開始年月日：2017年6月19日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：第一三共株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共株式会社 製品情報センター TEL：0120-065-132（がん・医療用麻薬専用）FAX：03-6225-1922 医療関係者向けホームページ https://www.medicalcommunity.jp

本IFは2025年4月改訂（第6版）の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。



(01)14987081520500

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューによ

り利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5.臨床成績」や「XII.参考資料」、「XIII.備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	6
1. 開発の経緯	1	9. 溶出性	6
2. 製品の治療学的特性	1	10. 容器・包装	6
3. 製品の製剤学的特性	1	(1) 注意が必要な容器・包装、 外観が特殊な容器・包装に関する情報	6
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	(2) 包 装	6
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	(3) 予備容量	6
(1) 承認条件	2	(4) 容器の材質	7
(2) 流通・使用上の制限事項	2	11. 別途提供される資材類	7
6. RMP の概要	2	12. その他	7
II. 名称に関する項目	3	V. 治療に関する項目	8
1. 販売名	3	1. 効能又は効果	8
(1) 和 名	3	2. 効能又は効果に関連する注意	8
(2) 洋 名	3	3. 用法及び用量	8
(3) 名称の由来	3	(1) 用法及び用量の解説	8
2. 一般名	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	8
(1) 和 名（命名法）	3	4. 用法及び用量に関連する注意	9
(2) 洋 名（命名法）	3	5. 臨床成績	10
(3) ステム	3	(1) 臨床データパッケージ	10
3. 構造式又は示性式	3	(2) 臨床薬理試験	12
4. 分子式及び分子量	3	(3) 用量反応探索試験	12
5. 化学名（命名法）又は本質	3	(4) 検証的試験	22
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	1) 有効性検証試験	22
III. 有効成分に関する項目	4	2) 安全性試験	46
1. 物理化学的性質	4	(5) 患者・病態別試験	47
(1) 外観・性状	4	(6) 治療的使用	50
(2) 溶解性	4	1) 使用成績調査（一般使用成績調査、 特定使用成績調査、使用成績比較調査）、 製造販売後データベース調査、 製造販売後臨床試験の内容	50
(3) 吸湿性	4	2) 承認条件として実施予定の内容 又は実施した調査・試験の概要	51
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	4	(7) その他	51
(5) 酸塩基解離定数	4	VI. 薬効薬理に関する項目	52
(6) 分配係数	4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	52
(7) その他の主な示性値	4	2. 薬理作用	52
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	(1) 作用部位・作用機序	52
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	55
IV. 製剤に関する項目	5	(3) 作用発現時間・持続時間	56
1. 剤 形	5	VII. 薬物動態に関する項目	57
(1) 剤形の区別	5	1. 血中濃度の推移	57
(2) 製剤の外観及び性状	5	(1) 治療上有効な血中濃度	57
(3) 識別コード	5	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	57
(4) 製剤の物性	5	(3) 中毒域	59
(5) その他	5	(4) 食事・併用薬の影響	59
2. 製剤の組成	5	2. 薬物速度論的パラメータ	59
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	5	(1) 解析方法	59
(2) 電解質等の濃度	5	(2) 吸収速度定数	59
(3) 熱 量	5	(3) 消失速度定数	59
3. 添付溶解液の組成及び容量	6		
4. 力 価	6		
5. 混入する可能性のある夾雑物	6		
6. 製剤の各種条件下における安定性	6		
7. 調製法及び溶解後の安定性	6		

(4) クリアランス	59	(1) 臨床使用に基づく情報	75
(5) 分布容積	59	(2) 非臨床試験に基づく情報	75
(6) その他	59		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	59	IX. 非臨床試験に関する項目	76
(1) 解析方法	59	1. 薬理試験	76
(2) パラメータ変動要因	59	(1) 薬効薬理試験	76
4. 吸収	60	(2) 安全性薬理試験	76
5. 分布	60	(3) その他の薬理試験	76
(1) 血液－脳関門通過性	60	2. 毒性試験	77
(2) 血液－胎盤関門通過性	60	(1) 単回投与毒性試験	77
(3) 乳汁への移行性	60	(2) 反復投与毒性試験	78
(4) 髄液への移行性	60	(3) 遺伝毒性試験	78
(5) その他の組織への移行性	61	(4) がん原性試験	79
(6) 血漿蛋白結合率	61	(5) 生殖発生毒性試験	79
6. 代謝	62	(6) 局所刺激性試験	80
(1) 代謝部位及び代謝経路	62	(7) その他の特殊毒性	80
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等） の分子種、寄与率	62	X. 管理的事項に関する項目	81
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	62	1. 規制区分	81
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	62	2. 有効期間	81
7. 排泄	63	3. 包装状態での貯法	81
8. トランスポーターに関する情報	63	4. 取扱い上の注意	81
9. 透析等による除去率	63	5. 患者向け資材	81
10. 特定の背景を有する患者	63	6. 同一成分・同効薬	81
11. その他	63	7. 国際誕生年月日	81
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	64	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	81
1. 警告内容とその理由	64	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	81
2. 禁忌内容とその理由	64	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	82
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	64	11. 再審査期間	82
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	65	12. 投薬期間制限に関する情報	82
5. 重要な基本的注意とその理由	65	13. 各種コード	82
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	66	14. 保険給付上の注意	82
(1) 合併症・既往歴等のある患者	66	XI. 文 献	83
(2) 腎機能障害患者	67	1. 引用文献	83
(3) 肝機能障害患者	67	2. その他の参考文献	83
(4) 生殖能を有する者	68	XII. 参考資料	84
(5) 妊婦	68	1. 主な外国での発売状況	84
(6) 授乳婦	68	2. 海外における臨床支援情報	91
(7) 小児等	68	XIII. 備 考	95
(8) 高齢者	68	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	95
7. 相互作用	69	(1) 粉碎	95
(1) 併用禁忌とその理由	69	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの 通過性	95
(2) 併用注意とその理由	69	2. その他の関連資料	95
8. 副作用	69		
(1) 重大な副作用と初期症状	70		
(2) その他の副作用	71		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	73		
10. 過量投与	74		
11. 適用上の注意	74		
12. その他の注意	75		

略語表

略語	英語（省略なし）	日本語
ALT	L-alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	L-aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATR	attenuated total reflectance	減衰全反射
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-6h}	area under the plasma concentration-time curve up to 6 hours	投与後 6 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{inf}	area under the plasma concentration-time curve up to infinity	無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{last}	area under the plasma concentration-time curve up to the last quantifiable time	定量可能な最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{tau}	area under the plasma concentration-time curve during dosing interval	投与間隔ごとの血漿中濃度-時間曲線下面積
BMI	body mass index	肥満度指数
CL _{cr}	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL/F	apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
C _{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C _{max,ss}	maximum plasma concentration at steady state	定常状態での最高血漿中濃度
CYP450	cytochrome P450	チトクローム P450
DAMGO	[D-Ala ² , N-MePhe ⁴ , Gly ⁵ -ol]-enkephalin	—
EC ₅₀	half maximal effective concentration	50%有効濃度
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床試験グループ
ED ₅₀	half maximal effective dose	50%有効量
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
GTP _γ S	guanosine 5'-O-(3-thiotriphosphate)	グアノシン 5' -O- (3-チオ三リン酸)
H3G	hydromorphone-3-glucuronide	ヒドロモルフォン-3-グルクロニド
hERG	human <i>ether-a-go-go</i> related gene	—
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
INN	International Nonproprietary Name	国際一般的名称
JAN	Japanese Accepted Names for Pharmaceuticals	日本の医薬品一般的名称
K	Potassium	カリウム
K _i	inhibitory constant	阻害定数
λ _z	(Terminal) elimination rate	最終相における消失速度定数
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
NA	not applicable	該当せず
NC	not calculable	算出不能
PS	Performance Status	一般状態評価指標
PT	preferred term	基本語
PTP	press through packaging	—
QOL	quality of life	生活の質
RH	relative humidity	相対湿度
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
SF-8	Medical Outcome Study Short-Form 8-Item Health Survey	—
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SPC	Summary of Product Characteristics	欧州製品概要
<i>Tk</i>	thymidine kinase	チミジンキナーゼ
T _{max}	time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
T _{max,ss}	time to reach maximum plasma concentration at steady state	定常状態での最高血漿中濃度到達時間
t _{1/2}	terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
t _{1/2,ss}	terminal elimination half-life at steady state	定常状態での終末相の消失半減期

略語	英語（省略なし）	日本語
VAS	visual analogue scale	視覚的アナログ尺度
V_z/F	apparent volume of distribution based on the terminal phase	見かけの終末相分布容積
WHO	World Health Organization	世界保健機関

—：該当する表記なし

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ヒドロモルフォンは1920年代にドイツで合成された選択的 μ オピオイド受容体作動性の強オピオイド鎮痛薬であり、世界各国で使用されている。ヒドロモルフォンはWHOガイドライン^{注1)}に加え、欧州緩和ケア学会 (European Association for Palliative Care; EAPC)^{注2)}、欧州臨床腫瘍学会 (European Society for Medical Oncology; ESMO)^{注3)}、全米総合がん情報ネットワーク (National Comprehensive Cancer Network; NCCN)^{注4)}のガイドラインでも、モルヒネやオキシコドンと同様にがん疼痛治療に用いる標準的薬剤とされており、海外ではオピオイドスイッチングを含めた鎮痛治療に欠かせない薬剤となっている。しかし、国内では未承認であったため、本剤で疼痛を取り除くことができる可能性のある患者が、適切な鎮痛治療を得る機会を失っていた。このような状況を受け、日本緩和医療学会及び日本緩和医療薬学会がヒドロモルフォン開発の要望書を提出し、ヒドロモルフォンは厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」にて「医療上の必要性あり」と判断された。欧米でヒドロモルフォン製剤を販売しているムンディファーマ株式会社から開発を引き継いだ、第一三共プロファーマ株式会社 (現：第一三共株式会社) 及び第一三共株式会社は、ヒドロモルフォン製剤を医療現場へ提供することで国内のがん疼痛治療戦略がさらに充実し、がん疼痛患者のQOLの向上に寄与できると考え、同剤を共同開発し、2017年3月に製造販売承認を取得した。

注1) World Health Organization. Cancer Pain Relief, 2nd ed, World Health Organization, Geneva, 1996 (世界保健機関 編. がんの痛みからの解放, 第2版, 東京, 金原出版, 1996)

注2) Caraceni A, et al. : Lancet Oncol 2012 ; 13 (2) : e58-e68

注3) Ripaminti CI, et al. : Ann Oncol 2012 ; 23 (suppl 7) : vii139-vii154

注4) National Comprehensive Cancer Network. NCCN GUIDELINES FOR SUPPORTIVE CARE, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Adult Cancer Pain. version 2.2016

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、1920年代より世界37の国と地域で使用されている(2022年現在)ヒドロモルフォン塩酸塩の即放性の製剤である。
- (2) オピオイド鎮痛剤非使用のがん疼痛患者を対象とした日本人第Ⅲ相比較試験(無作為化二重盲検比較試験)において、本剤のオキシコドン塩酸塩散に対する非劣性が検証された(「V.治療に関する項目」参照)。
- (3) ヒドロモルフォンは、 μ オピオイド受容体に対してアゴニスト活性を示した。一方、ヒドロモルフォンの主要代謝物であるヒドロモルフォン-3-グルクロニドの μ オピオイド受容体に対するアゴニスト活性はヒドロモルフォンの約1/2280であった(*in vitro*:「VI.薬効薬理に関する項目」参照)。
- (4) ヒドロモルフォンは、チトクロームP450の代謝を受けず、また、これらを阻害及び誘導しないことから、チトクロームP450による薬物相互作用の可能性が低いことが示唆された(*in vitro*:「VII.薬物動態に関する項目」参照)。
- (5) 重大な副作用として、依存性、呼吸抑制、意識障害、イレウス(麻痺性イレウスを含む)、中毒性巨大結腸があらわれることがある(「VIII.安全性(使用上の注意等)に関する項目」参照)。

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

I. 概要に関する項目

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先等
RMP	有	「I.6 RMP の概要」参照
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)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。

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

1.1 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
依存性	なし	なし
呼吸抑制		
意識障害		
イレウス（麻痺性イレウスを含む）		
悪心、嘔吐		
1.2 有効性に関する検討事項		
使用実態下における有効性		
↓上記に基づく安全性監視のための活動		↓上記に基づくリスク最小化のための活動
2. 医薬品安全性監視計画の概要		4. リスク最小化計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動		通常のリスク最小化活動
追加の医薬品安全性監視活動		追加のリスク最小化活動
なし		なし
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		
なし		

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

ナルラピド[®]錠 1mgナルラピド[®]錠 2mgナルラピド[®]錠 4mg

(2)洋名

NARURAPID[®] TABLETS 1mgNARURAPID[®] TABLETS 2mgNARURAPID[®] TABLETS 4mg

(3)名称の由来

本剤は、ヒドロモルフォン[®]の即放性製剤であり、narcotic（麻薬）＋ rapid（急速）より命名した。

2. 一般名

(1)和名（命名法）

ヒドロモルフォン塩酸塩（JAN）

(2)洋名（命名法）

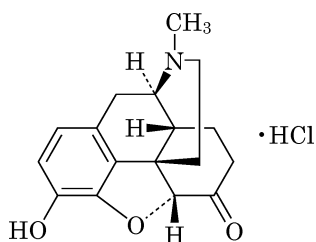
Hydromorphone Hydrochloride（JAN）

hydromorphone hydrochloride（INN）

(3)ステム

オピオイドレセプターアンタゴニスト/アゴニスト、モルヒナン（morphinan）誘導体：-orphone

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₇H₁₉NO₃ · HCl

分子量：321.80

5. 化学名（命名法）又は本質

(5*R*)-4,5-Epoxy-3-hydroxy-17-methylmorphinan-6-one monohydrochloride

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

DS-7113b

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄褐色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

水に溶けやすく、ジメチルスルホキシドにやや溶けやすく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくい。

(3) 吸湿性

吸湿性は認められない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：250℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

pKa：8.4（電位差滴定）

(6) 分配係数

0.67（1-オクタノールと pH 9 の緩衝液）

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25℃/60%RH	ポリエチレン袋二重 /金属缶	36 ヶ月	変化なし
加速試験		40℃/75%RH		6 ヶ月	変化なし
苛酷 試験	温度	60℃	褐色ガラス瓶（密栓）	2 ヶ月	変化なし
	温度・ 湿度	40℃/75%RH	シャーレ開放	3 ヶ月	変化なし
	光	2000lx (D65 ランプ)、 25℃/60%RH	シャーレ開放	120 万 lx・h ($\geq 200\text{W} \cdot \text{h}/\text{m}^2$)	変化なし

試験項目：性状、類縁物質、含量等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：日局一般試験法「赤外吸収スペクトル測定法（ATR 法）」による

（標準物質との、同一波数における吸収強度の比較）

定量法：日局一般試験法「液体クロマトグラフィー」による

（紫外吸光光度計、測定波長：220nm、標準溶液との吸収強度の比較）










IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

素錠（五角形）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	色	外形		
		大きさ (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
ナルラピド錠 1mg	うすい黄色			
		6.0	約 3.2	約 80
ナルラピド錠 2mg	ごくうすい赤色			
		7.1	約 4.2	約 160
ナルラピド錠 4mg	白色～帯黄白色			
		9.0	約 5.3	約 320

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	有効成分	添加剤
ナルラピド錠 1mg	1錠中ヒドロモルフォン塩酸塩 1.1mg (ヒドロモルフォンとして 1mg)	D-マンニトール、結晶セルロース、アルファー化 デンブン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロー ス、黄色三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム
ナルラピド錠 2mg	1錠中ヒドロモルフォン塩酸塩 2.3mg (ヒドロモルフォンとして 2mg)	D-マンニトール、結晶セルロース、アルファー化 デンブン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロー ス、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム
ナルラピド錠 4mg	1錠中ヒドロモルフォン塩酸塩 4.5mg (ヒドロモルフォンとして 4mg)	D-マンニトール、結晶セルロース、アルファー化 デンブン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロー ス、ステアリン酸マグネシウム

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. カ 価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

6. 製剤の各種条件下における安定性

試 験		保存条件	保存形態	保存期間	結 果
長期保存試験		25°C/60%RH	[PTP+乾燥剤] /アルミ袋	48 ヶ月	変化なし
加速試験		40°C/75%RH		6 ヶ月	変化なし
苛酷 試験	温度	60°C	褐色ガラス瓶 (密栓)	2 ヶ月	変化なし
	温度・ 湿度	40°C/75%RH	シャーレ開放	3 ヶ月	変化なし
	光	2000lx (D65 ランプ)、 25°C/60%RH	シャーレ開放	120 万 lx・h ($\geq 200\text{W} \cdot \text{h}/\text{m}^2$)	変化なし

試験項目：性状、類縁物質、溶出性、含量等

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

日局一般試験法「溶出試験法（パドル法）」による

10. 容器・包装

(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2)包 装

〈ナルラピド錠 1mg〉

(PTP、乾燥剤入り) 20 錠 (10 錠×2) 100 錠 (10 錠×10)

〈ナルラピド錠 2mg〉

(PTP、乾燥剤入り) 20 錠 (10 錠×2) 100 錠 (10 錠×10)

〈ナルラピド錠 4mg〉

(PTP、乾燥剤入り) 20 錠 (10 錠×2) 100 錠 (10 錠×10)

(3)予備容量

該当しない

(4)容器の材質

PTP：ポリプロピレン、アルミニウム箔

11.別途提供される資材類

該当しない

12.その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛

〔解説〕

本剤の国内臨床試験の成績に基づき設定した。国内臨床試験では、中等度から高度の疼痛を有するがん患者を対象として定時投与時及びレスキュー薬としての有効性を確認した。

第Ⅲ相比較試験では、非オピオイド鎮痛剤では疼痛が改善しないオピオイド鎮痛剤非使用のがん疼痛患者を対象に、疼痛評価の視覚的アナログ尺度（Visual Analogue Scale：VAS）値の投与前後の変化量を指標として検討を行ったところ、オキシコドン塩酸塩散と同様に、中等度から高度の疼痛を伴う各種がん疼痛患者に対する鎮痛効果を示した（「V.5.(4) 1) ①オピオイド鎮痛剤非使用のがん疼痛患者を対象としたオキシコドン塩酸塩散との無作為化二重盲検比較試験（即放錠：第Ⅲ相比較試験：A-J301 試験）¹⁾」参照）。

第Ⅲ相長期試験では、多様な患者層（オピオイド使用/非使用患者）を対象に本剤を最長 84 日間（12 週間）投与した結果、良好な疼痛コントロールの持続が確認された（「V.5.(4) 1) ②がん疼痛患者を対象としたヒドロモルフォン即放性製剤の長期投与試験（即放錠：第Ⅲ相長期試験：A-J302 試験）²⁾」参照）。

また、第Ⅲ相長期試験で本剤をレスキュー薬として投与したところ、疼痛緩和スコアの改善傾向と投与前に対する投与 30 分後及び 60 分後での疼痛強度に統計学的に有意な改善が確認された（「V.5.(4) 1) ②がん疼痛患者を対象としたヒドロモルフォン即放性製剤の長期投与試験（即放錠：第Ⅲ相長期試験：A-J302 試験）²⁾」参照）。

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

通常、成人にはヒドロモルフォンとして 1 日 4～24mg を 4～6 回に分割経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の国内臨床試験の成績に基づき設定した。

国内臨床試験では、国内でのモルヒネ経口剤の電子添文に記載されている 1 日投与量の下限が 20mg であり、本剤とモルヒネ経口剤の効力比は 1：5 であることから、本剤の開始用量は、4mg/日に設定した。

国内でのモルヒネ経口剤の 1 日投与量の上限は 120mg/日であるが、医療用麻薬適正使用ガイダンス^{注1)}には、維持量としてモルヒネでは 120mg/日以上、オキシコドンでは 80mg/日以上以上の投与量が必要な場合があるとされていることから、第Ⅲ相長期試験では本剤の投与量に上限は設けず、24mg/日を超えた患者が 3 名認められたが、これらの患者の安全性に特筆すべき問題は認められなかった（「V.5.(4) 1) ②がん疼痛患者を対象としたヒドロモルフォン即放性製剤の長期投与試験（即放錠：第Ⅲ相長期試験：A-J302 試験）²⁾」参照）。

中等度から高度の疼痛を伴う各種がん疼痛患者に対する本剤の用法及び用量としては、他のオピオイド鎮痛剤と同様にモルヒネ経口剤の 20～120mg に相当する 1 日 4～24mg を目安として 4～6 回に分割経口投与し、患者の症状に応じて適宜増減するよう設定した。

注 1) 的場元弘 ほか. 医療用麻薬適正使用ガイダンス～がん疼痛及び慢性疼痛治療における医療用麻薬の使用と管理のガイダンス～

<http://www.mhlw.go.jp/bunya/iyakuhin/yakubuturanyou/other/iryu_tekisei_guide.html> (2025/3/3 アクセス)

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 臨時追加投与として本剤を使用する場合

疼痛が増強した場合や鎮痛効果が得られている患者で突発性の疼痛が発現した場合は、直ちに本剤の臨時追加投与を行い鎮痛を図ること。本剤の1回量は定時投与中のヒドロモルフォン塩酸塩経口製剤の1日用量の1/6～1/4を経口投与すること。

7.2 定時投与時

1日用量を4分割して使用する場合には、6時間ごとの定時に経口投与すること。

1日用量を6分割して使用する場合には、4時間ごとの定時に経口投与すること。この場合、深夜の睡眠を妨げないように就寝前の投与は2回分を合わせて投与することもできる。

7.2.1 初回投与

オピオイド鎮痛剤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。

(1) オピオイド鎮痛剤を使用していない患者

1回1mg、1日4mgから開始し、鎮痛効果及び副作用の発現状況を観察しながら用量調節を行うこと。

(2) オピオイド鎮痛剤を使用している患者

他のオピオイド鎮痛剤から本剤に変更する場合には、前治療薬の投与量等を考慮し、投与量を決めること。本剤の1日用量は、ヒドロモルフォンとして、モルヒネ経口剤1日用量の1/5量を目安とすること。

(3) フェンタニル貼付剤を使用している患者

フェンタニル貼付剤から本剤へ変更する場合には、フェンタニル貼付剤剥離後にフェンタニルの血中濃度が50%に減少するまで17時間以上かかることから、剥離直後の本剤の使用は避け、本剤の使用を開始するまでに、フェンタニルの血中濃度が適切な濃度に低下するまでの時間をあけるとともに、本剤の低用量から投与することを考慮すること。

7.2.2 増量

本剤投与開始後は患者の状態を観察し、適切な鎮痛効果が得られ副作用が最小となるよう用量調節を行うこと。4mgから8mgへの増量（1日4回分割投与時）又は6mgから12mgへの増量（1日6回分割投与時）の場合を除き、増量の目安は使用量の30～50%増とする。〔8.4 参照〕

7.2.3 減量

連用中における急激な減量は、退薬症候があらわれることがあるので行わないこと。副作用等により減量する場合は、患者の状態を観察しながら慎重に行うこと。〔11.1.1 参照〕

7.2.4 投与の中止

本剤の投与を中止する場合には、退薬症候の発現を防ぐために徐々に減量すること。〔11.1.1 参照〕

解説：

7.1 がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン^{注2)}で、オピオイド即放性製剤の初回のレスキュー薬としての経口投与量は1日用量の約10～20%の投与量が推奨されていることから、本剤の第Ⅲ相長期試験におけるレスキュー薬としての1回投与量は、定時投与の1日用量及び投与の分割回数（1/6～1/4）とした。

注2) がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン（日本緩和医療学会緩和医療ガイドライン委員会，金原出版，2014）

7.2 海外のヒドロモルフォン即放性製剤は4～6時間又は4時間ごとの投与が規定されており、国内臨床試験では1日投与回数を4～6回とした。また、1日6回の定時投与では深夜に服薬が発生して患者の負担となるため、就寝前に2回分を一度に投与した。

- 7.2.1 (1) WHO ガイドライン^{注3)}におけるヒドロモルフォンの標準開始用量は1～2mg/回（1日4回投与の場合4～8mg/日）であり、国内のモルヒネ経口剤の投与量下限20mg/日は効力比1：5で換算するとヒドロモルフォン4mg/日に相当することから、オピオイド非使用患者に対する本剤の開始用量は4mg/日とした。
- 7.2.1 (2) 第Ⅲ相長期試験では、各種オピオイド鎮痛剤（モルヒネ経口剤、オキシコドン経口剤、フェンタニル貼付剤又はトラマドール経口剤）からモルヒネ経口剤との効力比1：5で換算した用量を参考に本剤への換算量を設定し、本剤に切り替えた。
- 7.2.1 (3) フェンタニル貼付剤を使用している患者からの切り替え方法は、フェンタニル貼付剤の電子添文に記載された薬剤濃度が50%に減少するまでの時間を考慮し設定した。

注3) World Health Organization. Cancer Pain Relief, 2nd ed, World Health Organization, Geneva, 1996（世界保健機関 編. がんの痛みからの解放, 第2版, 東京, 金原出版, 1996）

7.2.2 第Ⅲ相比較試験及び第Ⅲ相長期試験において、痛みの規定に基づき前の投与量の30～50%の幅で治験薬の増量を行った。治験期間中に一度でも本剤の投与量を増量した患者は第Ⅲ相比較試験で88例中22例、第Ⅲ相長期試験で47例中16例であったが、増量後に有害事象による治験薬の減量が必要となった患者は傾眠（軽度、非重篤、減量後に回復）を発現した1例のみで、30～50%増量したときの安全性に特筆すべき問題は認められなかった。

本剤の増量に際しては、患者の状態を観察しながら30～50%増を目安として用量調節を行うこと。

7.2.3 及び 7.2.4 海外のヒドロモルフォン製剤の添付文書では、連用中の投与量の急激な減少や投与の中止により、オピオイド系薬剤に共通の離脱症状、退薬症候として、落ち着きのなさ、流涙、鼻漏、あくび、発汗、悪寒、筋肉痛、及び散瞳等の症状が認められることが記載されているので、患者の状態を観察しながら慎重に減量すること。

5. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

試験略名	試験番号	対 象（目標被験者数）	有効性	安全性	薬物動態	試験の主目的
日本人第Ⅰ相単回投与試験	A-J102	健康成人男性（30例：6例、5群）	—	◎	◎	本剤又はヒドロモルフォン徐放性製剤の単回投与時の安全性、忍容性及び薬物動態の検討、並びに薬物動態に及ぼす食事の影響
日本人第Ⅱ相効力比試験	A-J201	モルヒネ経口剤を使用しているがん疼痛患者（70例：35例、2群）	◎	◎	◎	モルヒネ経口剤から、本剤に、効力比1：8又は効力比1：5で切り替えたときの、有効性及び安全性の検討
日本人第Ⅲ相比較試験	A-J301	オピオイド非使用の非オピオイド鎮痛剤で疼痛改善の見られないがん疼痛患者（180例：90例、2群）	◎	◎	—	オキシコドン塩酸塩散を対照とした、本剤の有効性及び安全性の検討
日本人第Ⅲ相長期試験	A-J302	オピオイド使用中又はオピオイド非使用のがん疼痛患者、及び第Ⅲ相比較試験参加患者（50例）	◎	◎	◎	本剤を長期投与（最長84日間）したときの安全性及び有効性、並びに薬物動態の検討 本剤をレスキュー薬として投与したときの有効性及び安全性の検討

◎：評価資料

—：非検討項目

【臨床効果の評価方法】

各臨床試験における効果の評価方法は以下のとおりとした。

1) 切り替え改善度及び鎮痛改善度の判定及び有効率の定義

切り替え改善度及び鎮痛改善度の判定は、国内で承認されているがん疼痛治療薬の臨床試験で用いられている、平賀・大橋らの評価方法³⁾をもとに作成した「効果判定基準」（下表）を用いて評価した。

有効率は、試験薬剤投与前後の疼痛評価（VAS 値）より、切り替え改善度判定基準 1（コントロール改善）、2（コントロール良好）、又は鎮痛改善度判定基準 A（著明改善）、B（中等度改善）のいずれかに該当した患者の患者全体に対する割合とした。

効果判定基準

		各評価時期の VAS 値 (mm)										
		0~4	5~14	15~24	25~34	35~44	45~54	55~64	65~74	75~84	85~94	95~100
切り替え前の VAS 値 (mm)	0~4	2	2	2	3	3	4	5	5	5	5	5
	5~14	1	2	2	2	3	4	5	5	5	5	5
	15~24	1	1	2	2	3	4	5	5	5	5	5
	25~34	1	1	1	2	3	4	5	5	5	5	5
	35~44	A	A	B	B	D	D	E	E	E	E	E
	45~54	A	A	B	B	C	D	D	E	E	E	E
	55~64	A	A	B	B	C	C	D	D	E	E	E
	65~74	A	A	B	B	C	C	C	D	D	E	E
	75~84	A	A	A	B	B	C	C	C	D	D	E
	85~94	A	A	A	A	B	B	C	C	C	D	D
95~100	A	A	A	A	A	B	B	C	C	C	D	

切り替え改善度判定基準	
1	コントロール改善
2	コントロール良好
3	コントロールやや良好
4	コントロール低下
5	コントロール不良

鎮痛改善度判定基準	
A	著明改善
B	中等度改善
C	軽度改善
D	不変
E	悪化

2) 疼痛評価

VAS 値：患者が調査票にある 100mm の線の左端を「痛みなし」、右端を「最悪の痛み」とした場合、過去 24 時間に感じた平均の痛みの程度を表すところに印をつけた。試験担当医師は、印の位置の左端からの長さを測定し記録した。

疼痛強度：患者が過去 24 時間に感じた平均の痛みのレベルを「0. なし（痛くない）」、「1. 軽度（少し痛い）」、「2. 中等度（痛い）」、「3. 高度（非常に痛い）」の 4 段階で評価した。

3) QOL 評価^{注)}

Medical Outcome Study Short-Form 8-Item Health Survey (SF-8) を用い、患者の QOL を全体的健康感、身体機能、日常役割機能（身体）、体の痛み、活力、社会生活機能、心の健康、及び日常役割機能（精神）の 8 つの調査項目について評価した（全体的健康感及び体の痛みは 1~6 までの 6 段階評価、それ以外は 1~5 までの 5 段階評価）。

注) 「XIII.2.その他の関連資料 身体的サマリースコアと精神的サマリースコアの誘導方法」参照

4) 睡眠評価

各評価日の睡眠状況を「0. まったく眠れなかった」、「1. あまり眠れなかった」、「2. まあまあ眠れた」、又は「3. よく眠れた」の 4 段階で評価した。

5) レスキュー薬としての有効性

本剤のレスキュー薬としての有効性を以下の項目により評価した。

- ・疼痛緩和：レスキュー薬投与 60 分後に「0. まったく治まっていない」、「1. 多少治まった」、「2. 適度に治まった」、「3. かなり治まった」、「4. 完全に治まった」の 5 段階で評価
- ・疼痛強度：レスキュー薬投与直前、30 分後、及び 60 分後に「0. なし（痛くない）」、「1. 軽度（少し痛い）」、「2. 中等度（痛い）」、「3. 高度（非常に痛い）」の 4 段階で評価
- ・効果発現時間：レスキュー薬投与後、少しでも鎮痛効果が現れ始めたと感じられる時間を、レスキュー薬投与後の経過時間（分単位）で評価
- ・実施回数：観察日ごとにレスキュー薬投与の実施回数を集計

(2)臨床薬理試験

健康成人男性を対象としたヒドロモルフォン（本剤又は徐放性製剤）単回投与時の安全性、忍容性及び薬物動態の検討、並びに薬物動態に及ぼす食事の影響の検討（第 I 相単回投与試験：A-J102 試験）⁴⁾

健康成人男性を対象として、ヒドロモルフォン（本剤 1mg、2mg、4mg 又はヒドロモルフォン徐放性製剤 2mg、6mg）を単回投与したときの安全性及び忍容性に問題はなかった。また、ヒドロモルフォンによる薬物依存は認められなかった。薬物動態については、本剤及びヒドロモルフォン徐放性製剤ともに概ね用量に比例した薬物動態を示し、食後投与で曝露がやや上昇する傾向がみられた。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、1 日 4～24mg を 4～6 回に分割経口投与である。

(3)用量反応探索試験

1) がん疼痛患者を対象とした効力比検討試験（即放錠：第 II 相効力比試験：A-J201 試験）

①試験概要

デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験
目的	モルヒネ経口剤によってがん疼痛治療中の患者を対象に、ヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤へ切り替えを行い、ヒドロモルフォンのモルヒネとの効力比を疼痛コントロールの達成率をもとに確認する。並びに有効性及び安全性を確認する。
対象	モルヒネ経口剤によって治療中の 20 歳以上のがん疼痛患者 [有効性解析対象症例 70 例 効力比 1：8 群 40 例、効力比 1：5 群 30 例] [安全性解析対象症例 71 例 効力比 1：8 群 41 例、効力比 1：5 群 30 例] ・同意取得時（予備登録時）に米国東海岸癌臨床試験グループの定めた一般状態評価指標（ECOG PS）が 3 以下の者 ・患者登録前 3 日間以上にわたり、モルヒネ経口剤を定時投与として 60mg/日又は 90mg/日のいずれか一定の用量を服用している者 ・患者登録前 3 日間を通じ、疼痛強度が「0. なし（痛くない）」又は「1. 軽度（少し痛い）」であった者 ・患者登録前 3 日間におけるレスキュー薬の投与が 1 日 2 回以下*であった者 ※各日の疼痛評価対象期間（24 時間）における実施回数
方法	対象を効力比 1：8 群又は効力比 1：5 群に無作為に割り付け、前観察期における定時投与としてのモルヒネ経口剤をヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤に切り替え、疼痛コントロール達成が得られるまでの期間又は 5 日間のいずれか短い期間投与した。 ヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤の 1 日投与量は、投与群と前観察期でのモルヒネ経口剤の投与量に応じて決定し、あらかじめ定めた 1 日用量を 6 回に分けて経口投与した（下表）。試験期間中、ヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤の投与量は変更しないこととした。 なお、一時的な疼痛の増強により鎮痛剤の臨時追加投与を必要とする場合には、即放性のモルヒネ塩酸塩経口剤によるレスキュー薬の投与ができることとした（後観察期間は経口オピオイド鎮痛剤）。

方 法	ヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤の1日投与量														
	投与群	ヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤1日投与量 (1回あたりの投与量)													
		前観察期のモルヒネ経口剤用量 60mg/日	前観察期のモルヒネ経口剤用量 90mg/日												
	効力比1:8群	7.5mg (1.25mg)	12mg (2mg)												
	効力比1:5群	12mg (2mg)	18mg (3mg)												
	<p>〈試験デザイン〉</p> <p>同意・予備登録</p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td colspan="2">患者登録・無作為化</td> <td>試験終了</td> </tr> <tr> <td>14日以内</td> <td>最長5日間*</td> <td>2日間</td> </tr> <tr> <td>前観察期 3日間</td> <td>試験薬剤投与期 効力比1:8群 効力比1:5群</td> <td>後観察期</td> </tr> <tr> <td colspan="3">*：疼痛コントロール達成となるまで、もしくは5日間</td> </tr> </table>			患者登録・無作為化		試験終了	14日以内	最長5日間*	2日間	前観察期 3日間	試験薬剤投与期 効力比1:8群 効力比1:5群	後観察期	*：疼痛コントロール達成となるまで、もしくは5日間		
患者登録・無作為化		試験終了													
14日以内	最長5日間*	2日間													
前観察期 3日間	試験薬剤投与期 効力比1:8群 効力比1:5群	後観察期													
*：疼痛コントロール達成となるまで、もしくは5日間															
評価項目	<p>主要評価項目：疼痛コントロール達成[※]率</p> <p>※以下のi)～iii)すべてを満たす状態が2日間継続した場合に、疼痛コントロール達成とした。</p> <p>i) 試験薬剤投与が継続</p> <p>ii) 疼痛強度が「0. なし(痛くない)」又は「1. 軽度(少し痛い)」のいずれかである</p> <p>iii) レスキュー薬の投与が1日2回以下</p> <p>副次評価項目：投与終了時/中止時の有効率(鎮痛改善度)、疼痛強度、視覚的評価スケール(VAS)値の推移、レスキュー薬の投与状況、疼痛コントロール達成までの期間、QOL評価〔Medical Outcome Study Short-Form 8-Item Health Survey (SF-8)〕^{注)}、睡眠評価</p>														
解析計画	<p>〈有効性の解析〉</p> <p>有効性の主たる解析対象集団は最大の解析対象集団 (full analysis set : FAS) とした。</p> <p>1) 主要評価項目に対する解析</p> <p>疼痛コントロール達成率について頻度集計を行い、達成率及びその95%信頼区間を算出した。Fisherの直接確率法を用いて効力比1:8群と効力比1:5群の検定を行い、疼痛コントロール達成率の差(効力比1:5群-効力比1:8群)、及び差の95%信頼区間を算出した。</p> <p>2) 副次評価項目に対する解析</p> <p>i) 投与終了時/中止時の有効率</p> <p>a) 投与終了時/中止時の頻度集計を行い、Fisherの直接確率法により投与群間を比較、及び有効率の差の95%信頼区間を算出した。</p> <p>b) VASのベースライン値が34mm以下の患者において、投与終了時/中止時の切り替え改善度スコアを算出し、Wilcoxonの順位和検定による投与群間の比較を行った。</p> <p>ii) 疼痛強度</p> <p>投与前と投与終了時/中止時の疼痛強度〔「0. なし(痛くない)」、「1. 軽度(少し痛い)」、「2. 中等度(痛い)」、「3. 高度(非常に痛い)」〕のクロス頻度を算出し、Wilcoxonの順位和検定により投与群間の比較、及びWilcoxonの符号付き順位検定により投与前値との比較を行った。</p> <p>iii) VAS値の推移</p> <p>投与前と投与終了時/中止時のVAS値変化量について、投与前VAS値を共変量とした共分散分析を用いて投与群間の比較を行った。各評価日のVAS値、及びVAS値の変化量の要約統計量を算出した。</p> <p>iv) レスキュー薬の投与状況</p> <p>各評価日でレスキュー薬投与回数の頻度集計を行った。</p> <p>v) 疼痛コントロール達成までの期間</p> <p>試験薬剤投与開始日から疼痛コントロール達成までの日数を集計した。</p> <p>vi) QOL評価</p> <p>a) SF-8日本語版マニュアル^{注)}に従い身体的サマリースコア及び精神的サマリースコアを算出後、各評価日(投与前、投与終了時/中止時)の要約統計量を算出し、投与前と投与終了時/中止時を対応のあるt検定により比較した。</p> <p>b) 身体的サマリースコア及び精神的サマリースコアの投与終了時/中止時の投与前からの変化量について、投与前値を共変量とした共分散分析により投与群間の比較を行った。</p>														

解析計画	vii) 睡眠評価 投与前と投与終了時/中止時の睡眠評価〔「0. まったく眠れなかった」、「1. あまり眠れなかった」、「2. まあまあ眠れた」、又は「3. よく眠れた」の4段階〕のクロス頻度を算出し、Wilcoxon の順位和検定により投与群間の比較、及び Wilcoxon の符号付き順位検定により投与前値との比較を行った。
------	---

注) 「XIII.2.その他の関連資料 身体的サマリースコアと精神的サマリースコアの誘導方法」参照

②患者背景

a) 人口統計学的及びベースライン値の特性 (FAS*1)

	効力比 1 : 8 群 [N=40] n (%)	効力比 1 : 5 群 [N=30] n (%)
年齢 (歳)		
平均値±標準偏差	66.1±9.10	65.2±11.22
50歳未満	2 (5.0)	2 (6.7)
50歳以上 60歳未満	8 (20.0)	6 (20.0)
60歳以上	30 (75.0)	22 (73.3)
65歳未満	15 (37.5)	15 (50.0)
65歳以上	25 (62.5)	15 (50.0)
75歳以上	5 (12.5)	6 (20.0)
性別		
男性	25 (62.5)	26 (86.7)
女性	15 (37.5)	4 (13.3)
体重 (kg)		
平均値±標準偏差	51.61±9.065	53.23±10.319
50kg 以下	20 (50.0)	13 (43.3)
50kg 超	20 (50.0)	17 (56.7)
BMI (kg/m ²)		
平均値±標準偏差	20.01±2.859	19.93±3.339 ^{注)}
前投与モルヒネ経口剤投与量		
60mg/日	33 (82.5)	24 (80.0)
90mg/日	7 (17.5)	6 (20.0)
原疾患 (腫瘍名)		
頭頸部	1 (2.5)	0 (0.0)
肺	21 (52.5)	15 (50.0)
乳房	5 (12.5)	3 (10.0)
消化管	4 (10.0)	10 (33.3)
肝・胆・膵	1 (2.5)	0 (0.0)
泌尿・生殖器	5 (12.5)	1 (3.3)
その他	3 (7.5)	1 (3.3)
転移部位		
なし	8 (20.0)	5 (16.7)
あり	32 (80.0)	25 (83.3)
頭頸部	6 (18.8)	2 (8.0)
肺	10 (31.3)	7 (28.0)
乳房	1 (3.1)	1 (4.0)
肝・胆・膵	4 (12.5)	10 (40.0)
泌尿・生殖器	1 (3.1)	0 (0.0)
その他	28 (87.5)	20 (80.0)

注) n=29

*1) FAS : 最大の解析対象集団 (full analysis set)

	効力比 1 : 8 群 [N=40] n (%)	効力比 1 : 5 群 [N=30] n (%)
がん疼痛部位		
頭頸部	3 (7.5)	0 (0.0)
上肢・肩部	10 (25.0)	6 (20.0)
背部	12 (30.0)	10 (33.3)
胸部	18 (45.0)	14 (46.7)
腹部	3 (7.5)	10 (33.3)
腰部	14 (35.0)	9 (30.0)
臀部	5 (12.5)	3 (10.0)
下肢	5 (12.5)	4 (13.3)
その他	2 (5.0)	0 (0.0)
ECOG PS ^{*2)}		
0	13 (32.5)	6 (20.0)
1	20 (50.0)	13 (43.3)
2	6 (15.0)	6 (20.0)
3	1 (2.5)	5 (16.7)
既往歴、合併症の有無		
なし	0 (0.0)	0 (0.0)
あり	40 (100.0)	30 (100.0)
VAS 値 (mm)		
前観察期及び投与前測定値の平均値		
平均値±標準偏差	14.0±10.48	15.3±12.61
0mm 以上 4mm 以下	10 (25.0)	9 (30.0)
5mm 以上 14mm 以下	12 (30.0)	6 (20.0)
15mm 以上 24mm 以下	10 (25.0)	9 (30.0)
25mm 以上 34mm 以下	8 (20.0)	4 (13.3)
35mm 以上 44mm 以下	0 (0.0)	1 (3.3)
45mm 以上 54mm 以下	0 (0.0)	1 (3.3)
疼痛強度		
0. なし (痛くない)	12 (30.0)	13 (43.3)
1. 軽度 (少し痛い)	28 (70.0)	17 (56.7)
2. 中等度 (痛い)	0 (0.0)	0 (0.0)
3. 高度 (非常に痛い)	0 (0.0)	0 (0.0)
睡眠評価		
0. まったく眠れなかった	0 (0.0)	1 (3.3)
1. あまり眠れなかった	1 (2.5)	8 (26.7)
2. まあまあ眠れた	27 (67.5)	13 (43.3)
3. よく眠れた	12 (30.0)	8 (26.7)
クレアチニンクリアランス (mL/min)		
平均値±標準偏差	76.12±27.759	70.13±31.809
30 未満	0 (0.0)	1 (3.3)
30 以上 60 未満	13 (32.5)	13 (43.3)
60 以上	27 (67.5)	16 (53.3)

*2) ECOG PS : 米国東海岸癌臨床試験グループの定めた一般状態評価指標

b) 投与量と曝露状況（安全性解析対象集団）

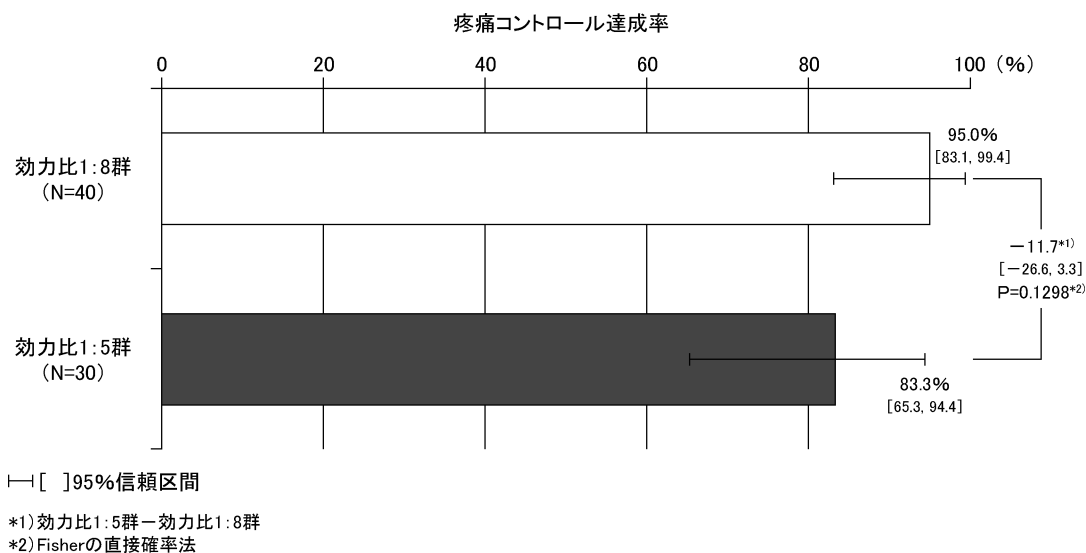
	効力比 1 : 8 群 [N=41]	効力比 1 : 5 群 [N=30]
投与期間（日） 平均値±標準偏差	2.8±0.51	3.1±0.78
総投与回数 平均値±標準偏差	11.9±1.77	12.9±4.29
総投与量（mg） 平均値±標準偏差	16.4±4.15	28.3±10.40

③有効性

a) 疼痛コントロール達成率（主要評価項目）

疼痛コントロール達成率は、効力比 1 : 8 群 95.0%（38/40 例）、効力比 1 : 5 群 83.3%（25/30 例）であった。なお、投与群間の疼痛コントロール達成率の差 [95%信頼区間] は-11.7% [-26.6, 3.3] であったが、有意な差は認められなかった（Fisher の直接確率法：P=0.1298）。

疼痛コントロール達成率（FAS）

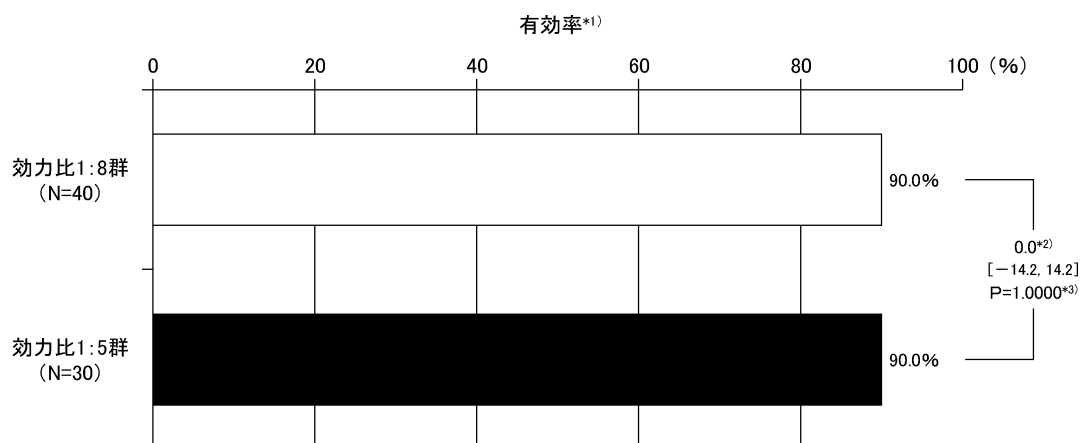


b) 投与終了時/中止時の有効率（副次評価項目）

i) 有効率

投与終了時/中止時の有効率は、効力比 1 : 8 群 90.0%（36/40 例）、効力比 1 : 5 群 90.0%（27/30 例）であった。なお、投与群間に有効率の差は認められなかった（Fisher の直接確率法：P=1.0000）。

有効率（投与終了時/中止時）（FAS）



[] 95%信頼区間

*1) 疼痛評価(VAS値)より、切り替え改善度判定基準で「有効」(コントロール改善、コントロール良好)、又は鎮痛改善度判定基準で「有効」(著明改善、中等度改善)と判定された患者の割合。

*2) 効力比1:5群-効力比1:8群

*3) Fisherの直接確率法

ii) 切り替え改善度

VAS のベースライン値が 34mm 以下の患者を対象とした、投与終了時/中止時の切り替え改善度スコア（平均値±標準偏差）は、効力比 1 : 8 群で 1.9 ± 0.56 、効力比 1 : 5 群で 2.0 ± 0.58 であり、投与群間に有意な差は認められなかった（Wilcoxon の順位和検定：P=0.6289）。

切り替え改善度（投与終了時/中止時）（FAS）

切り替え改善度	効力比 1 : 8 群 [N=40*1] n (%)	効力比 1 : 5 群 [N=28*1] n (%)
切り替え改善度スコア*2) 平均値±標準偏差	1.9 ± 0.56	2.0 ± 0.58
コントロール改善	9 (22.5)	4 (13.3)
コントロール良好	27 (67.5)	22 (73.3)
コントロールやや良好	4 (10.0)	1 (3.3)
コントロール低下	0 (0.0)	1 (3.3)
コントロール不良	0 (0.0)	0 (0.0)
P 値*3)	0.6289	

*1) VAS のベースライン値が 34mm 以下の患者を対象

*2) コントロール改善=1、コントロール良好=2、コントロールやや良好=3、コントロール低下=4、コントロール不良=5 でスコア化

*3) Wilcoxon の順位和検定

c) 疼痛強度（副次評価項目）

疼痛強度の評点（平均値±標準偏差）は、効力比 1 : 8 群では投与前 0.7 ± 0.46 、投与終了時/中止時 0.8 ± 0.49 、効力比 1 : 5 群では投与前 0.6 ± 0.50 、投与終了時/中止時 0.7 ± 0.60 と、いずれの投与群も投与前と有意な差はなかった（Wilcoxon の符号付き順位検定：効力比 1 : 8 群 P=0.7266、効力比 1 : 5 群 P=0.3594）。なお、投与群間に有意な差は認められなかった（Wilcoxon の順位和検定：P=0.6204）。

疼痛強度（クロス頻度表）（投与終了時/中止時）（FAS）

	投与前	投与終了時/中止時					P 値*1) (vs 投与前)	P 値*2) (vs 効力比 1:8 群)
		なし (痛くない)	軽度 (少し 痛い)	中等度 (痛い)	高度 (非常に 痛い)	合計 n (%)		
効力比 1:8 群 [N=40]	なし (痛くない)	8	4	0	0	12 (30.0)	0.7266	
	軽度 (少し痛い)	3	24	1	0	28 (70.0)		
	中等度 (痛い)	0	0	0	0	0 (0.0)		
	高度 (非常に痛い)	0	0	0	0	0 (0.0)		
	合計 n (%)	11 (27.5)	28 (70.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	40		
効力比 1:5 群 [N=30]	なし (痛くない)	9	3	1	0	13 (43.3)	0.3594	0.6204
	軽度 (少し痛い)	2	14	1	0	17 (56.7)		
	中等度 (痛い)	0	0	0	0	0 (0.0)		
	高度 (非常に痛い)	0	0	0	0	0 (0.0)		
	合計 n (%)	11 (36.7)	17 (56.7)	2 (6.7)	0 (0.0)	30		

*1) Wilcoxon の符号付き順位検定

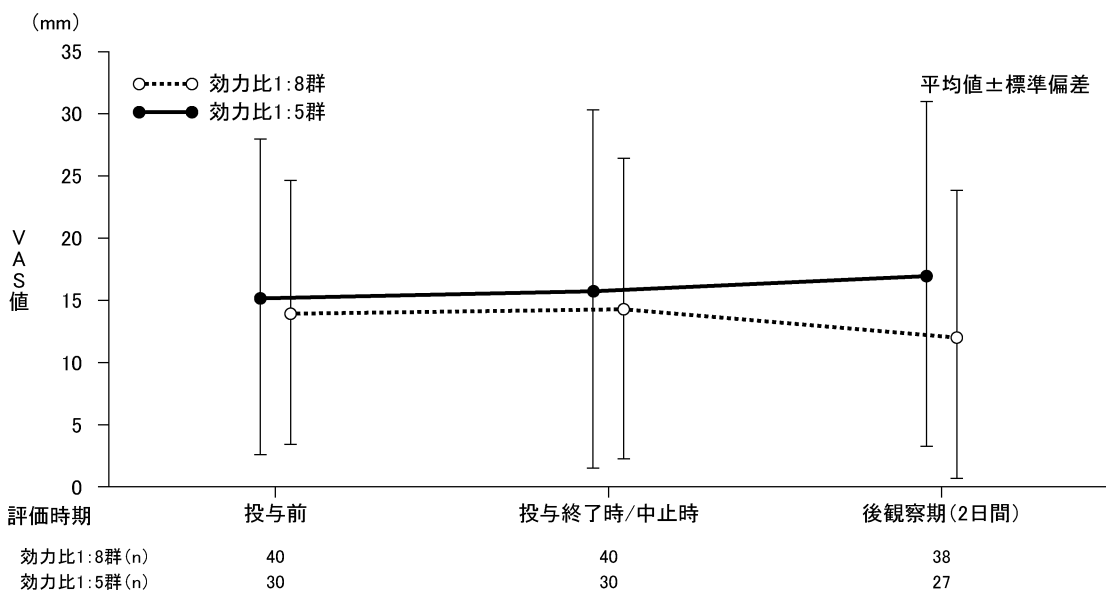
*2) Wilcoxon の順位和検定

■ 投与前と投与終了時/中止時とで疼痛強度に変化がみられなかった例数

d) VAS 値の推移（副次評価項目）

投与終了時/中止時における VAS 値変化量（平均値±標準偏差）は、効力比 1:8 群 $0.2 \pm 7.73\text{mm}$ 、効力比 1:5 群 $0.4 \pm 10.47\text{mm}$ であり、投与群間に差は認められなかった（共分散分析：P=0.8287）。

VAS 値の推移（FAS）



VAS 値変化量（投与終了時/中止時）（FAS）

	効力比 1 : 8 群 [N=40]	効力比 1 : 5 群 [N=30]
平均値±標準偏差 (mm) *1)	0.2±7.73	0.4±10.47
最小二乗平均値 (mm)	0.1	0.6
最小二乗平均値の差 (mm) *2) [95%信頼区間]	0.5 [-3.8,4.8]	
P 値*3)	0.8287	

*1) 投与終了時/中止時-投与前

*2) 効力比 1 : 5 群-効力比 1 : 8 群

*3) 共分散分析（説明変数：投与前 VAS 値、投与群）

e) レスキュー薬の投与状況（副次評価項目）

レスキュー薬の投与回数は、効力比 1 : 8 群、効力比 1 : 5 群ともに投与 3 日目（Day3）までの各観察日において、約 80%以上の患者で 1 日あたり 0 回又は 1 回であった。

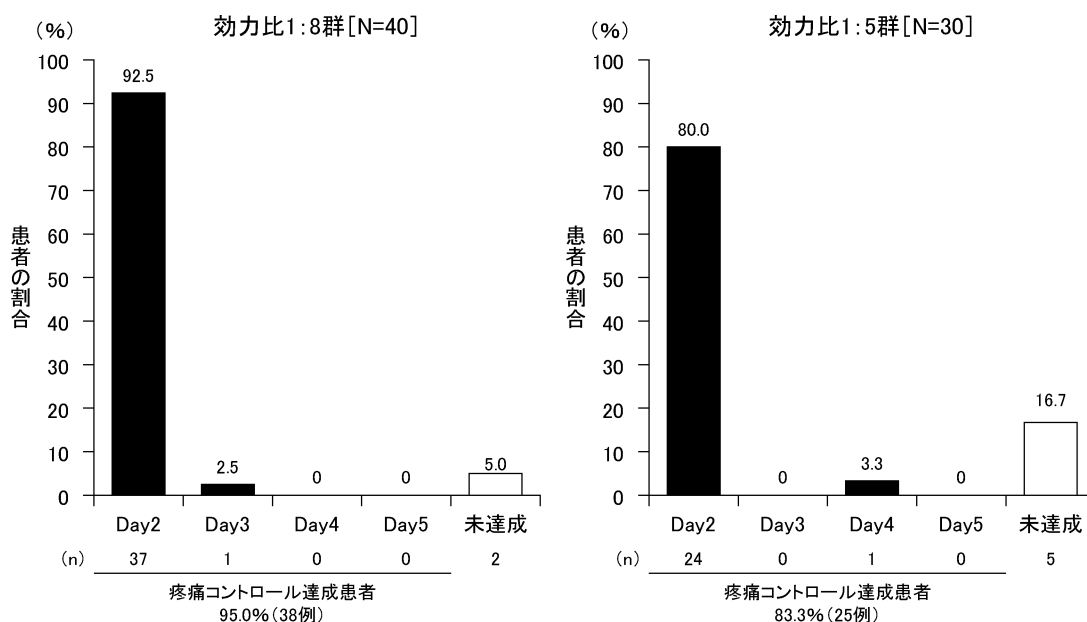
レスキュー薬の投与状況（FAS）

	評価日	要約統計量		頻度 n (%)				
		評価例数	平均値±標準偏差	0 回	1 回	2 回	3 回	4 回以上
効力比 1 : 8 群 [N=40]	Day -2	40	0.2±0.46	33 (82.5)	6 (15.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Day -1	40	0.2±0.48	32 (80.0)	7 (17.5)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Day1 (投与前)	40	0.1±0.22	38 (95.0)	2 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Day1 (投与後)	40	0.2±0.48	32 (80.0)	7 (17.5)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Day2	40	0.4±0.87	30 (75.0)	5 (12.5)	4 (10.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
	Day3	33	0.3±0.63	26 (78.8)	6 (18.2)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)
	Day4	1	3.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)
	Day5	0	-	0	0	0	0	0
	Day6	0	-	0	0	0	0	0
	合計	40	1.4±2.34	-	-	-	-	-
効力比 1 : 5 群 [N=30]	Day -2	30	0.3±0.66	23 (76.7)	4 (13.3)	3 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Day -1	30	0.4±0.77	21 (70.0)	6 (20.0)	2 (6.7)	1 (3.3)	0 (0.0)
	Day1 (投与前)	30	0.2±0.41	24 (80.0)	6 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Day1 (投与後)	30	0.3±0.78	25 (83.3)	4 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
	Day2	30	0.6±1.04	21 (70.0)	4 (13.3)	3 (10.0)	1 (3.3)	1 (3.3)
	Day3	26	0.8±1.23	15 (57.7)	6 (23.1)	2 (7.7)	1 (3.8)	2 (7.7)
	Day4	3	1.3±1.53	1 (33.3)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
	Day5	2	2.0±2.83	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)
	Day6	1	0.0	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	合計	30	2.8±4.59	-	-	-	-	-

f) 疼痛コントロール達成までの期間（副次評価項目）

疼痛コントロール達成までに要した日数は、投与 2 日目（Day2）で、効力比 1：8 群、効力比 1：5 群ともに 80%以上であった。

疼痛コントロール達成までの日数（FAS）



g) QOL 評価（副次評価項目）

投与終了時/中止時の身体的サマリースコア又は精神的サマリースコアの変化量はいずれの投与群でも投与前と比較し有意な差は認められなかった（対応のある t 検定）。また、投与群間の比較でも有意な差は認められなかった（共分散分析）。

SF-8 サマリースコア変化量（群内比較）（投与終了時/中止時）（FAS）

投与群	身体的サマリースコア		精神的サマリースコア	
	効力比 1：8 群 [N=40]	効力比 1：5 群 [N=30]	効力比 1：8 群 [N=40]	効力比 1：5 群 [N=30]
平均値±標準偏差*1)	0.56±5.800	-0.59±7.782	-0.95±8.486	1.60±6.539
95%信頼区間	-1.29, 2.42	-3.49, 2.32	-3.66, 1.76	-0.84, 4.04
P 値*2)	0.5432	0.6827	0.4831	0.1906

*1) 投与終了時/中止時-投与前

*2) 対応のある t 検定 (vs 投与前)

SF-8 サマリースコア変化量（群間比較）（投与終了時/中止時）（FAS）

投与群	身体的サマリースコア		精神的サマリースコア	
	効力比 1：8 群 [N=40]	効力比 1：5 群 [N=30]	効力比 1：8 群 [N=40]	効力比 1：5 群 [N=30]
最小二乗平均値	0.45	-0.44	-0.91	1.55
最小二乗平均値の差*1)	-0.90		2.47	
95%信頼区間	-3.85, 2.06		-0.95, 5.88	
P 値*2)	0.5470		0.1539	

*1) 効力比 1：5 群-効力比 1：8 群

*2) 共分散分析（説明変数：投与前サマリースコア、投与群）

h) 睡眠評価（副次評価項目）

投与終了時/中止時における睡眠評価の評点はいずれの投与群でも投与前と比較し有意な差は認められなかった（Wilcoxon の符号付き順位検定）。なお、投与群間で有意な差は認められなかった（Wilcoxon の順位和検定：P=0.7303）。

睡眠評価（クロス頻度表）（投与終了時/中止時）（FAS）

	投与前	投与終了時/中止時					P 値*1 (vs 投与前)	P 値*2 (vs 効力比 1:8 群)
		まったく 眠れな かった	あまり 眠れな かった	まあまあ 眠れた	よく 眠れた	合計 n (%)		
効力比 1:8 群 [N=40]	まったく 眠れなかった	0	0	0	0	0 (0.0)	0.2657	
	あまり 眠れなかった	0	0	1	0	1 (2.5)		
	まあまあ 眠れた	1	4	17	5	27 (67.5)		
	よく眠れた	0	0	6	6	12 (30.0)		
	合計 n (%)	1 (2.5)	4 (10.0)	24 (60.0)	11 (27.5)	40		
効力比 1:5 群 [N=30]	まったく 眠れなかった	0	1	0	0	1 (3.3)	0.3667	0.7303
	あまり 眠れなかった	0	3	3	2	8 (26.7)		
	まあまあ 眠れた	0	4	8	1	13 (43.3)		
	よく眠れた	0	0	1	7	8 (26.7)		
	合計 n (%)	0 (0.0)	8 (26.7)	12 (40.0)	10 (33.3)	30		

*1) Wilcoxon の符号付き順位検定

*2) Wilcoxon の順位和検定

■ 投与前と投与終了時/中止時とで睡眠評価に変化がみられなかった例数

④安全性

副作用発現率は、効力比 1:8 群 29.3% (12/41 例)、効力比 1:5 群 26.7% (8/30 例) であった。主な副作用は、悪心〔効力比 1:8 群 9.8% (4/41 例)、効力比 1:5 群 3.3% (1/30 例)〕、及び傾眠〔4.9% (2/41 例)、10.0% (3/30 例)〕であった。

重篤な副作用は、効力比 1:8 群 3 例（腸炎、イレウス、悪心 各 1 例）、効力比 1:5 群 1 例（昏迷）であった。

投与中止に至った副作用は、効力比 1:8 群 イレウス 1 例及び効力比 1:5 群 昏迷 1 例であった。

本試験では死亡は認められなかった。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① オピオイド鎮痛剤非使用のがん疼痛患者を対象としたオキシコドン塩酸塩散との無作為化二重盲検比較試験（即放錠：第Ⅲ相比較試験：A-J301 試験）¹⁾

a) 試験概要

デザイン	多施設共同、実薬対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験																										
目的	非オピオイド鎮痛剤による治療では疼痛が改善しないオピオイド鎮痛剤非使用のがん疼痛患者を対象として、ヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤を追加投与したときの有効性及び安全性を、オキシコドン塩酸塩散を対照とした無作為化二重盲検比較試験によって検討する。また、投与前から投与終了時の視覚的評価スケール（VAS）値の変化量により、オキシコドン塩酸塩散に対する非劣性を検証する。																										
対象	<p>オピオイド鎮痛剤非使用の 20 歳以上のがん疼痛患者</p> <p>[有効性解析対象症例 172 例：ヒドロモルフォン群 88 例、オキシコドン群 84 例]</p> <p>[安全性解析対象症例 172 例：ヒドロモルフォン群 88 例、オキシコドン群 84 例]</p> <ul style="list-style-type: none"> がん疼痛に対し非オピオイド鎮痛剤が投与されており、登録前 2 週間以内にオピオイド鎮痛剤を使用していない者 患者登録時の VAS 値（過去 24 時間に感じた平均の痛み）が 35mm 以上で、試験責任医師又は試験分担医師が強オピオイド鎮痛剤によるがん疼痛治療を必要と判断した者 患者登録時に米国東海岸癌臨床試験グループの定めた一般状態評価指標（ECOG PS）が 3 以下の者 																										
方法	<p>ヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤 1mg 又はオキシコドン塩酸塩散 2.5mg を 1 日 4 回（朝、昼、夕、夜）にて投与を開始し、適宜増減しながら 5 日間経口投与した。投与量の増量又は減量は、「試験薬剤の 1 日投与量」（下表）に従い 1 段階ずつ行うこととした。試験薬剤の投与間隔は前回の投与から 3 時間以上空けた。開始用量よりさらに減量が必要とされる場合には、試験を中止し適切な疼痛治療へ切り替えることとした。</p> <p>また、オピオイド鎮痛剤投与に伴い発現する特有の副作用を軽減する目的で、酸化マグネシウム（便秘の予防）及びプロクロルペラジンマレイン酸塩（悪心・嘔吐の予防）を投与した。</p> <p>なお、一時的な疼痛の増強により鎮痛剤の臨時追加投与を必要とする場合は、レスキュー薬を投与できることとした。試験薬剤投与期間、レスキュー薬はモルヒネ塩酸塩内用液剤を使用し、1 回あたりの投与量は試験薬剤の投与量に基づき決定した。レスキュー薬の投与間隔あるいは試験薬剤とレスキュー薬の投与間隔は原則として 1 時間以上とした。</p> <p>試験薬剤の 1 日投与量</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ヒドロモルフォン群 （ヒドロモルフォン 塩酸塩即放性製剤）</th> <th>オキシコドン群 （オキシコドン塩酸塩散）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>第 1 用量（投与開始用量）</td> <td>4mg</td> <td>10mg</td> </tr> <tr> <td>第 2 用量</td> <td>8mg</td> <td>20mg</td> </tr> <tr> <td>第 3 用量</td> <td>12mg</td> <td>40mg</td> </tr> <tr> <td>第 4 用量</td> <td>16mg</td> <td>60mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>レスキュー薬の 1 回あたりの投与量</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>試験薬剤の用量</th> <th>モルヒネ塩酸塩内用液剤</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>第 1 用量</td> <td>5mg</td> </tr> <tr> <td>第 2 用量</td> <td>5mg</td> </tr> <tr> <td>第 3 用量</td> <td>10mg</td> </tr> <tr> <td>第 4 用量</td> <td>15mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>〈試験デザイン〉</p>			ヒドロモルフォン群 （ヒドロモルフォン 塩酸塩即放性製剤）	オキシコドン群 （オキシコドン塩酸塩散）	第 1 用量（投与開始用量）	4mg	10mg	第 2 用量	8mg	20mg	第 3 用量	12mg	40mg	第 4 用量	16mg	60mg	試験薬剤の用量	モルヒネ塩酸塩内用液剤	第 1 用量	5mg	第 2 用量	5mg	第 3 用量	10mg	第 4 用量	15mg
	ヒドロモルフォン群 （ヒドロモルフォン 塩酸塩即放性製剤）	オキシコドン群 （オキシコドン塩酸塩散）																									
第 1 用量（投与開始用量）	4mg	10mg																									
第 2 用量	8mg	20mg																									
第 3 用量	12mg	40mg																									
第 4 用量	16mg	60mg																									
試験薬剤の用量	モルヒネ塩酸塩内用液剤																										
第 1 用量	5mg																										
第 2 用量	5mg																										
第 3 用量	10mg																										
第 4 用量	15mg																										

評価項目	<p>主要評価項目：投与前と投与終了時/中止時の VAS 値の変化量 副次評価項目：投与終了時/中止時の有効率（鎮痛改善度）、疼痛強度、VAS 値の推移、レスキュー薬の投与状況、QOL 評価 [Medical Outcome Study Short-Form 8-Item Health Survey (SF-8)]^{注)}、睡眠評価</p>
解析計画	<p>〈有効性の解析〉 有効性の主たる解析対象集団は最大の解析対象集団（full analysis set : FAS）とした。</p> <p>1) 主要評価項目に対する解析 投与前と投与終了時/中止時の VAS 値及び VAS 値変化量の要約統計量を算出した。投与前 VAS 値を共変量とした共分散分析を用いてヒドロモルフォン群とオキシコドン群の VAS 値変化量の最小二乗平均値の差（ヒドロモルフォン群-オキシコドン群）の両側 95%信頼区間を算出し、その上限が非劣性限界値である 10mm を超えないことを確認した。</p> <p>2) 副次評価項目に対する解析</p> <p>i) 投与終了時/中止時の有効率（鎮痛改善度）</p> <p>a) 投与終了時/中止時の有効率の頻度集計を行い、Fisher の直接確率法により投与群間を比較、及び有効率の差の 95%信頼区間を算出した。また、各評価日（Day2～6）で同様の解析を行った。</p> <p>b) 投与終了時/中止時の鎮痛改善度をスコア化（著明改善=1、中等度改善=2、軽度改善=3、不変=4、悪化=5）して要約統計量及び頻度を算出し、Wilcoxon の順位和検定により投与群間の比較を行った。</p> <p>なお、有効率及び鎮痛改善度を誘導する際、投与前 VAS 値が 35mm 未満の患者が存在した場合は、35～44mm として扱った。</p> <p>ii) 疼痛強度</p> <p>a) 投与前と投与終了時/中止時の疼痛強度 [「0. なし（痛くない）」、「1. 軽度（少し痛い）」、「2. 中等度（痛い）」、「3. 高度（非常に痛い）」] のクロス頻度を算出し、Wilcoxon の順位和検定により投与群間の比較、及び Wilcoxon の符号付き順位検定により投与前値との比較を行った。</p> <p>b) 各評価日（投与前、Day2～6、投与終了時/中止時）で要約統計量及び頻度を算出し、Wilcoxon の順位和検定により投与群間の比較を行った。</p> <p>c) 投与群ごとに投与前と各評価日（Day2～6、投与終了時/中止時）の疼痛強度を Wilcoxon の符号付き順位検定により比較した。</p> <p>iii) VAS 値の推移</p> <p>a) 各評価日（投与前、Day2～6、投与終了時/中止時）ごとの VAS 値及び投与前と各評価日の VAS 値の変化量の要約統計量を算出し、<i>t</i> 検定により投与群間の比較を行った。</p> <p>b) 投与前値と各評価日（Day2～6、投与終了時/中止時）の VAS 値を対応のある <i>t</i> 検定により比較した。</p> <p>iv) レスキュー薬の投与状況 各評価日（Day1～6）で、レスキュー薬の投与回数の要約統計量及び頻度（2 回以下、3～4 回、5 回以上）を算出した。</p> <p>v) QOL 評価</p> <p>a) SF-8 日本語版マニュアル^{注)}に従い身体的サマリースコア及び精神的サマリースコアを算出後、各評価日（投与前、投与終了時/中止時）の要約統計量を算出し、投与前と投与終了時/中止時を対応のある <i>t</i> 検定により比較した。</p> <p>b) 身体的サマリースコア及び精神的サマリースコアの投与終了時/中止時の投与前からの変化量について、投与前値を共変量とした共分散分析により投与群間の比較を行った。</p> <p>vi) 睡眠評価</p> <p>a) 投与前と投与終了時/中止時の睡眠評価 [「0. まったく眠れなかった」、「1. あまり眠れなかった」、「2. まあまあ眠れた」、又は「3. よく眠れた」の 4 段階] のクロス頻度を算出し、Wilcoxon の順位和検定により投与群間の比較、及び Wilcoxon の符号付き順位検定により投与前値との比較を行った。</p> <p>b) 各評価日（投与前、Day2～6、投与終了時/中止時）で要約統計量及び頻度を算出し、Wilcoxon の順位和検定により投与群間の比較を行った。</p> <p>c) 投与群ごとに投与前と各評価日（Day2～6、投与終了時/中止時）の睡眠評価を Wilcoxon の符号付き順位検定により比較した。</p>

注) 「XIII.2.その他の関連資料 身体的サマリースコアと精神的サマリースコアの誘導方法」参照

b) 患者背景

i) 人口統計学的及びベースライン値の特性 (FAS)

	ヒドロモルフォン群 [N=88] n (%)	オキシコドン群 [N=84] n (%)	全体 [N=172] n (%)
年齢 (歳)			
平均値±標準偏差	67.7±10.29	66.8±10.14	67.3±10.19
65歳未満	27 (30.7)	33 (39.3)	60 (34.9)
65歳以上	61 (69.3)	51 (60.7)	112 (65.1)
75歳以上	25 (28.4)	18 (21.4)	43 (25.0)
性別			
男性	54 (61.4)	62 (73.8)	116 (67.4)
女性	34 (38.6)	22 (26.2)	56 (32.6)
体重 (kg)			
平均値±標準偏差	54.06±10.682	55.98±11.220	55.00±10.958
50kg以下	32 (36.4)	24 (28.6)	56 (32.6)
50kg超	56 (63.6)	60 (71.4)	116 (67.4)
BMI (kg/m ²)			
25kg/m ² 未満	73 (83.0)	73 (86.9)	146 (84.9)
25kg/m ² 以上	15 (17.0)	11 (13.1)	26 (15.1)
原疾患 (腫瘍名)			
頭頸部	2 (2.3)	0 (0.0)	2 (1.2)
肺	30 (34.1)	33 (39.3)	63 (36.6)
乳房	4 (4.5)	0 (0.0)	4 (2.3)
消化管	24 (27.3)	26 (31.0)	50 (29.1)
肝・胆・膵	13 (14.8)	9 (10.7)	22 (12.8)
泌尿・生殖器	11 (12.5)	9 (10.7)	20 (11.6)
その他	4 (4.5)	7 (8.3)	11 (6.4)
がん疼痛部位			
頭頸部	4 (4.5)	2 (2.4)	6 (3.5)
上肢・肩部	16 (18.2)	15 (17.9)	31 (18.0)
背部	34 (38.6)	30 (35.7)	64 (37.2)
胸部	25 (28.4)	23 (27.4)	48 (27.9)
腹部	25 (28.4)	34 (40.5)	59 (34.3)
腰部	20 (22.7)	22 (26.2)	42 (24.4)
臀部	7 (8.0)	11 (13.1)	18 (10.5)
下肢	13 (14.8)	11 (13.1)	24 (14.0)
その他	2 (2.3)	2 (2.4)	4 (2.3)
ECOG PS*			
0	29 (33.0)	17 (20.2)	46 (26.7)
1	38 (43.2)	41 (48.8)	79 (45.9)
2	16 (18.2)	17 (20.2)	33 (19.2)
3	5 (5.7)	9 (10.7)	14 (8.1)
オピオイド鎮痛剤使用歴			
なし	86 (97.7)	80 (95.2)	166 (96.5)
あり	2 (2.3)	4 (4.8)	6 (3.5)

* ECOG PS: 米国東海岸癌臨床試験グループの定めた一般状態評価指標

	ヒドロモルフォン群 [N=88] n (%)	オキシコドン群 [N=84] n (%)	全体 [N=172] n (%)
VAS 値 (mm)			
平均値±標準偏差	54.8±15.44	53.9±12.09	54.3±13.88
35mm 未満	3 (3.4)	0 (0.0)	3 (1.7)
35mm 以上 44mm 以下	18 (20.5)	21 (25.0)	39 (22.7)
45mm 以上 54mm 以下	30 (34.1)	28 (33.3)	58 (33.7)
55mm 以上 64mm 以下	17 (19.3)	19 (22.6)	36 (20.9)
65mm 以上 74mm 以下	10 (11.4)	11 (13.1)	21 (12.2)
75mm 以上 84mm 以下	4 (4.5)	4 (4.8)	8 (4.7)
85mm 以上 94mm 以下	4 (4.5)	0 (0.0)	4 (2.3)
95mm 以上 100mm 以下	2 (2.3)	1 (1.2)	3 (1.7)
疼痛強度			
0. なし (痛くない)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1. 軽度 (少し痛い)	26 (29.5)	20 (23.8)	46 (26.7)
2. 中等度 (痛い)	51 (58.0)	56 (66.7)	107 (62.2)
3. 高度 (非常に痛い)	11 (12.5)	8 (9.5)	19 (11.0)
クレアチニンクリアランス (mL/min)			
平均値±標準偏差	71.83±28.628	68.90±23.927	70.40±26.401
30 未満	2 (2.3)	2 (2.4)	4 (2.3)
30 以上 60 未満	32 (36.4)	32 (38.1)	64 (37.2)
60 以上	54 (61.4)	50 (59.5)	104 (60.5)

ii) 投与量と曝露状況 (安全性解析対象集団)

	ヒドロモルフォン群 [N=88]	オキシコドン群 [N=84]	全体 [N=172]
投与期間 (日)			
平均値±標準偏差	5.7±0.91	5.6±1.02	5.6±0.96
総投与回数			
平均値±標準偏差	19.1±3.37	18.7±3.76	18.9±3.56
総投与量 (mg)			
平均値±標準偏差	22.1±7.21	59.5±29.53	-
服薬率 n (%) *			
70% 未満	6 (6.8)	8 (9.5)	14 (8.1)
70% 以上 80% 未満	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)
80% 以上 90% 未満	1 (1.1)	1 (1.2)	2 (1.2)
90% 以上 100% 未満	1 (1.1)	3 (3.6)	4 (2.3)
100%	80 (90.9)	71 (84.5)	151 (87.8)

* 服薬率は (総投与回数/20) × 100 で算出

iii) 投与用量の増減パターンの集計 (FAS)

	ヒドロモルフォン群 [N=88] n (%)	オキシコドン群 [N=84] n (%)	全体 [N=172] n (%)
全患者			
第1用量	66 (75.0)	60 (71.4)	126 (73.3)
第1用量-第2用量	20 (22.7)	17 (20.2)	37 (21.5)
第1用量-第2用量-第1用量	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)
第1用量-第2用量-第3用量	2 (2.3)	5 (6.0)	7 (4.1)
第1用量-第2用量-第3用量-第4用量	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)
完了患者			
患者数	81	74	155
第1用量	60 (74.1)	50 (67.6)	110 (71.0)
第1用量-第2用量	19 (23.5)	17 (23.0)	36 (23.2)
第1用量-第2用量-第1用量	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.6)
第1用量-第2用量-第3用量	2 (2.5)	5 (6.8)	7 (4.5)
第1用量-第2用量-第3用量-第4用量	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.6)
中止患者			
患者数	7	10	17
第1用量	6 (85.7)	10 (100.0)	16 (94.1)
第1用量-第2用量	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (5.9)

c) 有効性

i) 投与前と投与終了時/中止時のVAS値の変化量 (主要評価項目)

視覚的評価スケール (VAS) 値は、ヒドロモルフォン群及びオキシコドン群ともに投与前値からの低下が認められ、投与終了時/中止時のVAS値変化量 (平均値±標準偏差) は、ヒドロモルフォン群 $-30.0 \pm 24.12\text{mm}$ 、オキシコドン群 $-26.0 \pm 23.65\text{mm}$ であった。

投与終了時/中止時のVAS値の変化量の最小二乗平均値の群間差 (ヒドロモルフォン群-オキシコドン群) [95%信頼区間] は、 -3.4mm [$-9.8, 3.1\text{mm}$] であった。95%信頼区間の上限値が、非劣性限界値10mmを下回ったことから、ヒドロモルフォン群のオキシコドン群に対する非劣性が検証された。

VAS値変化量 (投与終了時/中止時) (FAS)

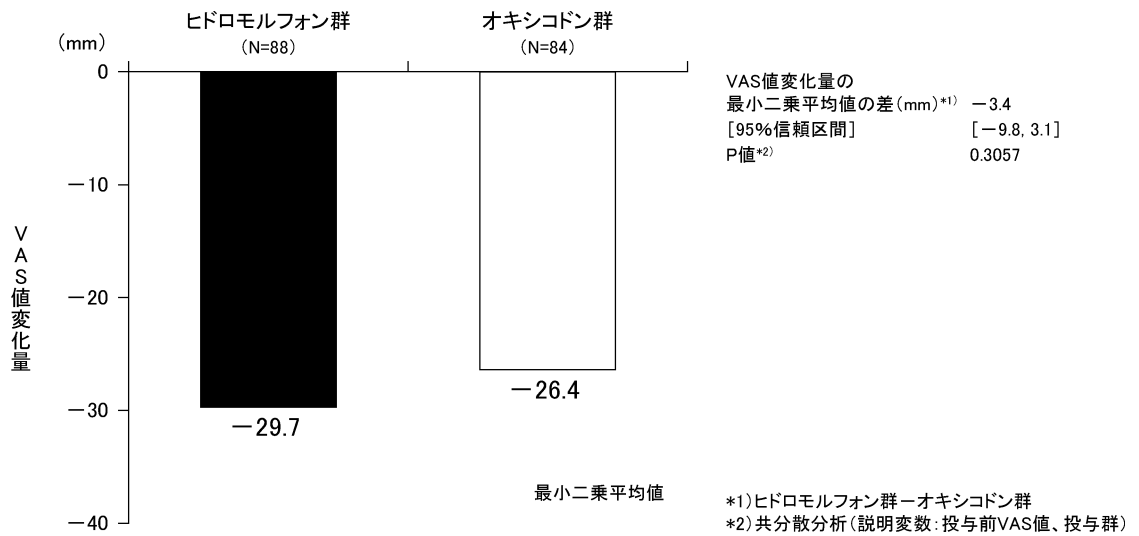
	ヒドロモルフォン群 [N=88]	オキシコドン群 [N=84]
投与前VAS値 (mm) *1)	54.8±15.44	53.9±12.09
投与終了時/中止時VAS値 (mm) *1)	24.7±22.11	27.9±21.05
投与前値からのVAS値変化量 (mm) *1)	-30.0 ± 24.12	-26.0 ± 23.65
VAS値変化量の最小二乗平均値 (mm)	-29.7	-26.4
VAS値変化量の最小二乗平均値の差 (mm) *2) [95%信頼区間]	-3.4 [-9.8, 3.1]	
P値*3)	0.3057	

*1) 平均値±標準偏差

*2) ヒドロモルフォン群-オキシコドン群

*3) 共分散分析 (説明変数: 投与前VAS値、投与群)

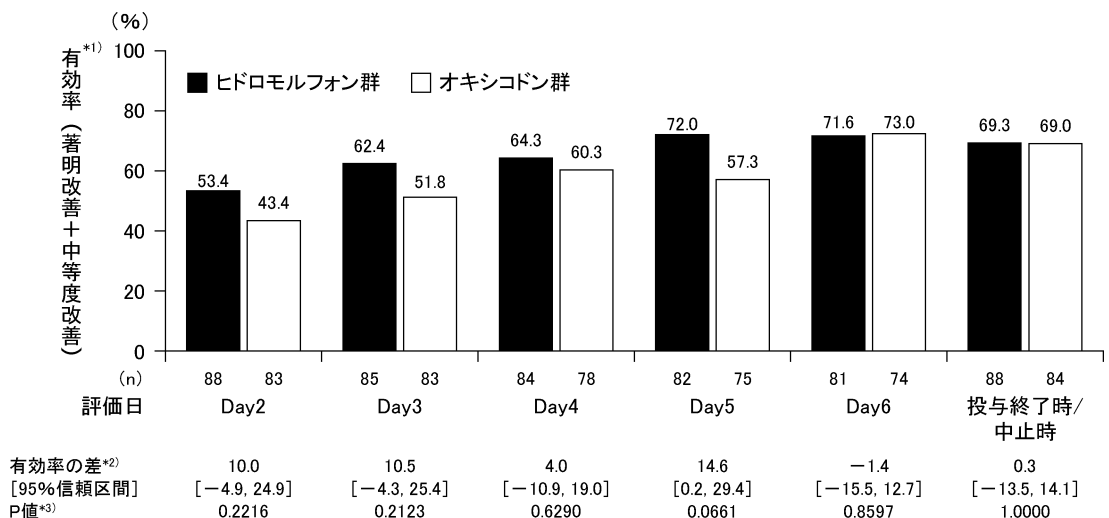
VAS 値変化量（投与終了時/中止時）（FAS）



ii) 投与終了時/中止時の有効率（鎮痛改善度）（副次評価項目）

鎮痛改善度による有効率は、以下のとおりであった。また、投与終了時/中止時を含むいずれの評価日においても、両群間に有意な差は認められなかった（Fisherの直接確率法）。

有効率（鎮痛改善度）の推移（FAS）



*1) 有効率: 評価例数に対する(著明改善+中等度改善)の症例の割合
*2) ヒドロモルフォン群-オキシコドン群
*3) Fisherの直接確率法

投与終了時/中止時の鎮痛改善度の分布のうち「著明改善」は、ヒドロモルフォン群 40.9% (36/88例)、オキシコドン群 31.0% (26/84例) であり、投与群間に有意差は認められなかった（Wilcoxonの順位和検定）。

鎮痛改善度（投与終了時/中止時）（FAS）

鎮痛改善度	ヒドロモルフォン群 [N=88]	オキシコドン群 [N=84]
鎮痛改善度スコア*1)		
平均値±標準偏差	2.1±1.16	2.2±1.20
内訳 n (%)		
著明改善	36 (40.9)	26 (31.0)
中等度改善	25 (28.4)	32 (38.1)
軽度改善	14 (15.9)	12 (14.3)
不変	10 (11.4)	8 (9.5)
悪化	3 (3.4)	6 (7.1)
P 値*2)	0.3383	

*1) 著明改善=1、中等度改善=2、軽度改善=3、不変=4、悪化=5 でスコア化

*2) Wilcoxon の順位和検定

iii) 疼痛強度（副次評価項目）

疼痛強度（クロス頻度表）

疼痛強度は、ヒドロモルフォン群及びオキシコドン群ともに投与前に比べて投与終了時/中止時で有意な改善が認められた（Wilcoxon の符号付き順位検定：各 $P < 0.0001$ ）が、両群間に有意な差は認められなかった（Wilcoxon の順位和検定）。

疼痛強度（クロス頻度表）（投与終了時/中止時）（FAS）

	投与前	投与終了時/中止時					P 値*1) (vs 投与前)	P 値*2) (vs オキシコドン群)
		なし (痛くない)	軽度 (少し痛い)	中等度 (痛い)	高度 (非常に痛い)	合計 n (%)		
ヒドロモルフォン群 [N=88]	なし (痛くない)	0	0	0	0	0 (0.0)	<0.0001	0.8119
	軽度 (少し痛い)	7	16	2	1	26 (29.5)		
	中等度 (痛い)	7	26	18	0	51 (58.0)		
	高度 (非常に痛い)	1	7	3	0	11 (12.5)		
	合計 n (%)	15 (17.0)	49 (55.7)	23 (26.1)	1 (1.1)	88		
オキシコドン群 [N=84]	なし (痛くない)	0	0	0	0	0 (0.0)	<0.0001	
	軽度 (少し痛い)	4	13	3	0	20 (23.8)		
	中等度 (痛い)	8	32	15	1	56 (66.7)		
	高度 (非常に痛い)	1	3	2	2	8 (9.5)		
	合計 n (%)	13 (15.5)	48 (57.1)	20 (23.8)	3 (3.6)	84		

*1) Wilcoxon の符号付き順位検定

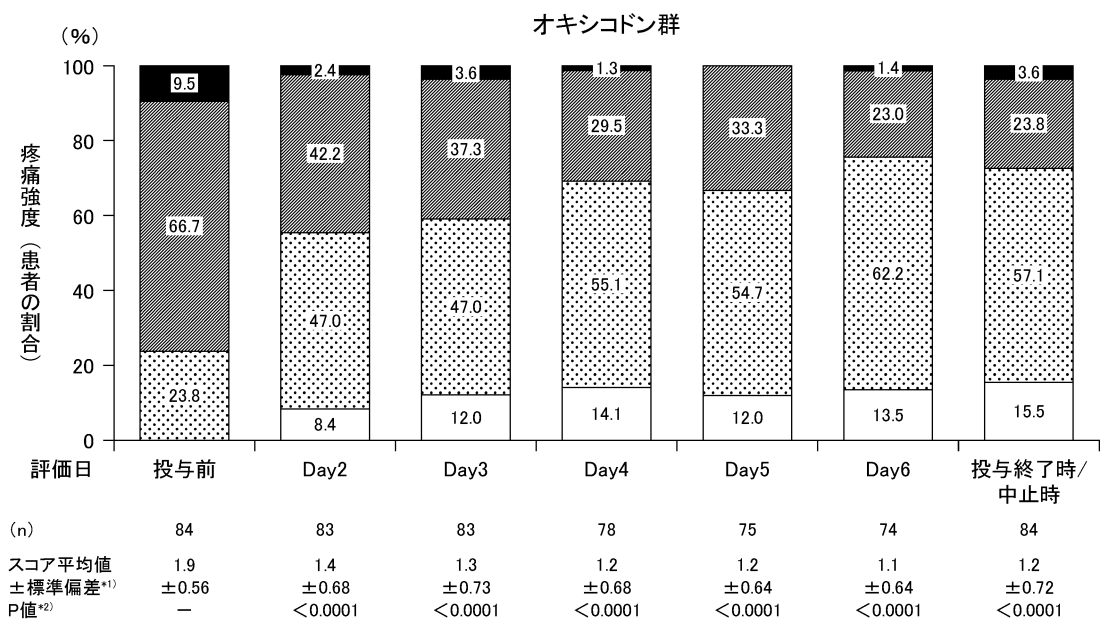
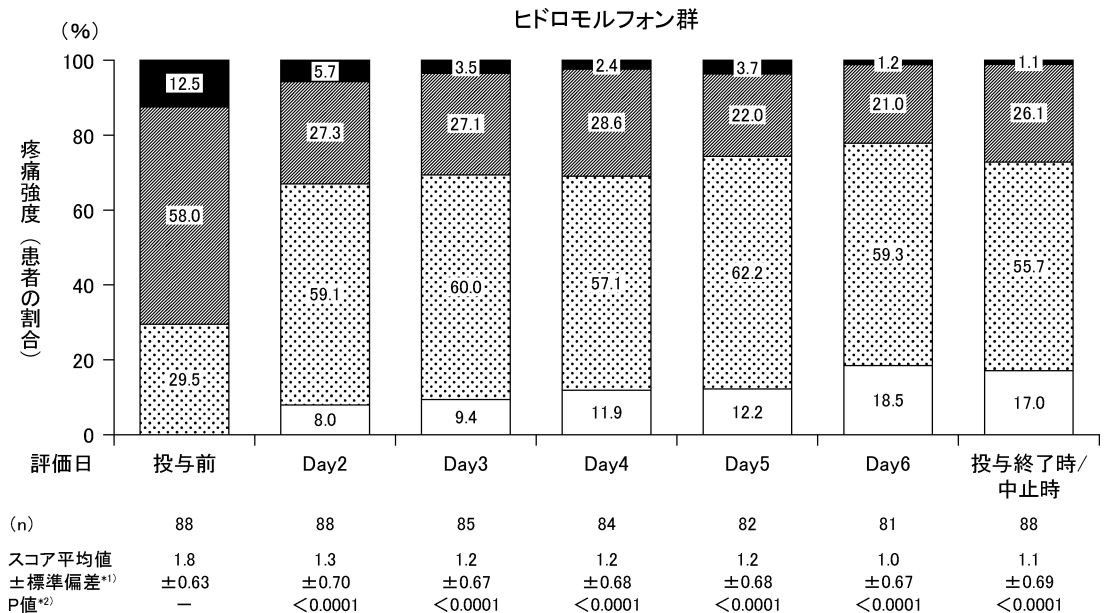
*2) Wilcoxon の順位和検定

■ 投与前と投与終了時/中止時とで疼痛強度に変化がみられなかった例数

各評価日の疼痛強度

各評価日の疼痛強度は、両群ともに投与日数の経過に伴い低下し、投与終了時/中止時を含むいずれの評価日も投与前と比べて有意な改善が認められた（Wilcoxon の符号付き順位検定：各 $P < 0.0001$ ）が、両群間に有意な差は認められなかった（Wilcoxon の順位和検定）。

疼痛強度の推移（FAS）



□ なし(痛くない) ▨ 軽度(少し痛い) ▩ 中等度(痛い) ■ 高度(非常に痛い)

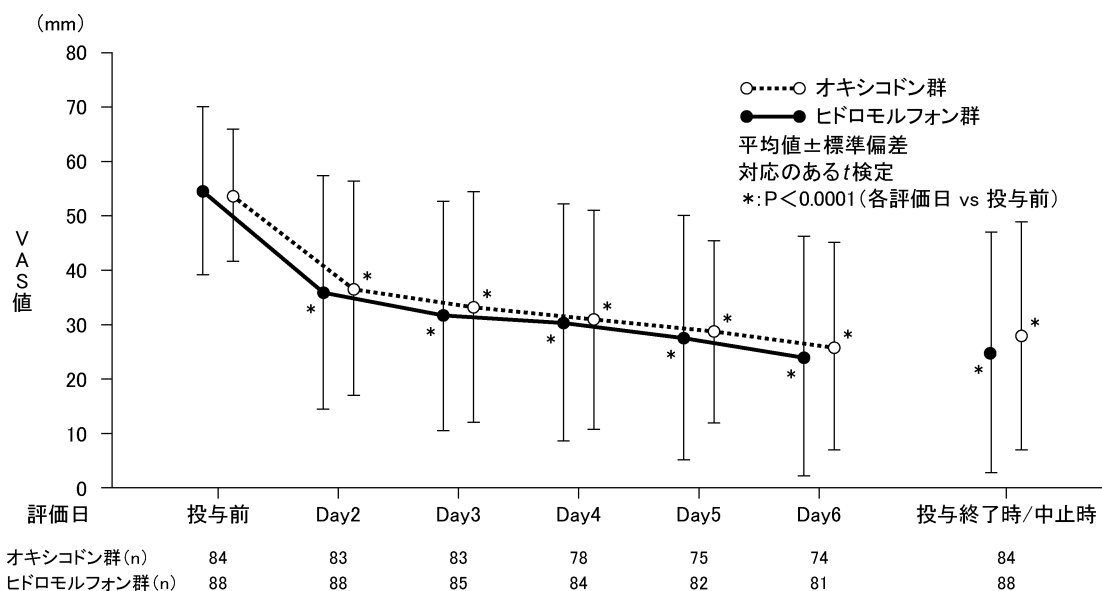
*1) なし(痛くない)=0、軽度(少し痛い)=1、中等度(痛い)=2、高度(非常に痛い)=3でスコア化

*2) Wilcoxonの符号付き順位検定(vs 投与前)

iv) VAS 値の推移（副次評価項目）

視覚的評価スケール（VAS）値は、ヒドロモルフォン群及びオキシコドン群ともに Day2 以降には低下した。投与前と各評価日の VAS 値との間には、いずれも有意な差が認められた（対応のある *t* 検定：各 $P < 0.0001$ ）。なお、各評価日の VAS 値の変化量は、投与群間に有意な差は認められなかった（*t* 検定）。

VAS 値の推移（FAS）



v) レスキュー薬の投与状況（副次評価項目）

レスキュー薬の 1 日あたりの投与回数（平均値）は、ヒドロモルフォン群及びオキシコドン群ともに投与期間中のすべての測定日で 1 回未満であり、Day1~6 の全レスキュー薬投与回数（平均値）は、ヒドロモルフォン群 2.1 回、オキシコドン群 2.3 回であった。1 日あたりのレスキュー薬の使用回数が 2 回以下の患者の割合は、両群ともにすべての測定日で 90% 以上であった。

レスキュー薬の投与状況（FAS）

	評価日	要約統計量		頻度 n (%)		
		評価例数	平均値±標準偏差 (回)	2 回以下	3~4 回	5 回以上
ヒドロモルフォン群 [N=88]	Day1	88	0.2±0.45	88 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Day2	87	0.6±0.97	80 (92.0)	7 (8.0)	0 (0.0)
	Day3	86	0.3±0.65	85 (98.8)	1 (1.2)	0 (0.0)
	Day4	83	0.4±0.72	81 (97.6)	2 (2.4)	0 (0.0)
	Day5	82	0.4±0.83	78 (95.1)	4 (4.9)	0 (0.0)
	Day6	73	0.2±0.60	72 (98.6)	1 (1.4)	0 (0.0)
	合計	88	2.1±3.05			
オキシコドン群 [N=84]	Day1	84	0.1±0.40	84 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Day2	83	0.6±1.06	79 (95.2)	3 (3.6)	1 (1.2)
	Day3	81	0.6±0.95	79 (97.5)	1 (1.2)	1 (1.2)
	Day4	78	0.5±0.75	76 (97.4)	2 (2.6)	0 (0.0)
	Day5	76	0.4±0.74	74 (97.4)	2 (2.6)	0 (0.0)
	Day6	69	0.2±0.47	69 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	合計	84	2.3±2.81			

vi) QOL 評価（副次評価項目）

SF-8 日本語版マニュアルによる身体的サマリースコアは、ヒドロモルフォン群及びオキシコドン群ともに投与前に比べて投与終了時/中止時に有意に上昇した〔対応のある t 検定: $P < 0.0001$ (ヒドロモルフォン群)、 $P = 0.0005$ (オキシコドン群)〕。精神的サマリースコアは、両群ともに投与前に比べて有意な差は認められなかった (対応のある t 検定)。また、投与終了時/中止時の身体的及び精神的サマリースコア変化量は、両群間に有意な差は認められなかった (共分散分析)。

SF-8 サマリースコア変化量（群内比較）（投与終了時/中止時）（FAS）

投与群	身体的サマリースコア		精神的サマリースコア	
	ヒドロモルフォン群 [N=88]	オキシコドン群 [N=84]	ヒドロモルフォン群 [N=88]	オキシコドン群 [N=84]
評価例数	83	75	83	75
平均値±標準偏差*1)	5.52±8.871	4.25±10.038	1.74±8.605	1.35±10.122
95%信頼区間	3.58, 7.46	1.94, 6.56	-0.14, 3.62	-0.98, 3.68
P 値*2)	<0.0001	0.0005	0.0689	0.2516

*1) 投与終了時/中止時-投与前

*2) 対応のある t 検定 (vs 投与前)

SF-8 サマリースコア変化量（群間比較）（投与終了時/中止時）（FAS）

投与群	身体的サマリースコア		精神的サマリースコア	
	ヒドロモルフォン群 [N=88]	オキシコドン群 [N=84]	ヒドロモルフォン群 [N=88]	オキシコドン群 [N=84]
評価例数	83	75	83	75
最小二乗平均値	5.29	4.51	2.10	0.96
最小二乗平均値の差*1)	0.78		1.14	
95%信頼区間	-1.89, 3.45		-1.20, 3.48	
P 値*2)	0.5652		0.3385	

*1) ヒドロモルフォン群-オキシコドン群

*2) 共分散分析 (説明変数: 投与前サマリースコア、投与群)

vii) 睡眠評価（副次評価項目）

睡眠評価（クロス頻度表）

睡眠評価は、ヒドロモルフォン群及びオキシコドン群ともに投与前に比べ投与終了時/中止時で有意な差が認められた〔Wilcoxon の符号付き順位検定: $P < 0.0001$ (ヒドロモルフォン群)、 $P = 0.0012$ (オキシコドン群)〕。両群間に有意な差は認められなかった (Wilcoxon の順位和検定)。

睡眠評価（クロス頻度表）（投与終了時/中止時）（FAS）

	投与前	投与終了時/中止時					P 値*1) (vs 投与前)	P 値*2) (vs オキシ コドン群)
		まったく 眠れな かった	あまり 眠れな かった	まあまあ 眠れた	よく 眠れた	合計 n (%)		
ヒドロモ ルフォン 群 [N=88]	まったく 眠れなかった	0	1	6	1	8 (9.1)	<0.0001	0.1804
	あまり 眠れなかった	0	6	15	8	29 (33.0)		
	まあまあ 眠れた	0	8	23	12	43 (48.9)		
	よく眠れた	0	0	1	7	8 (9.1)		
	合計 n (%)	0 (0.0)	15 (17.0)	45 (51.1)	28 (31.8)	88		
オキシ コドン群 [N=84]	まったく 眠れなかった	0	1	1	1	3 (3.6)	0.0012	
	あまり 眠れなかった	1	11	13	9	34 (40.5)		
	まあまあ 眠れた	0	8	21	9	38 (45.2)		
	よく眠れた	0	2	3	4	9 (10.7)		
	合計 n (%)	1 (1.2)	22 (26.2)	38 (45.2)	23 (27.4)	84		

*1) Wilcoxon の符号付き順位検定

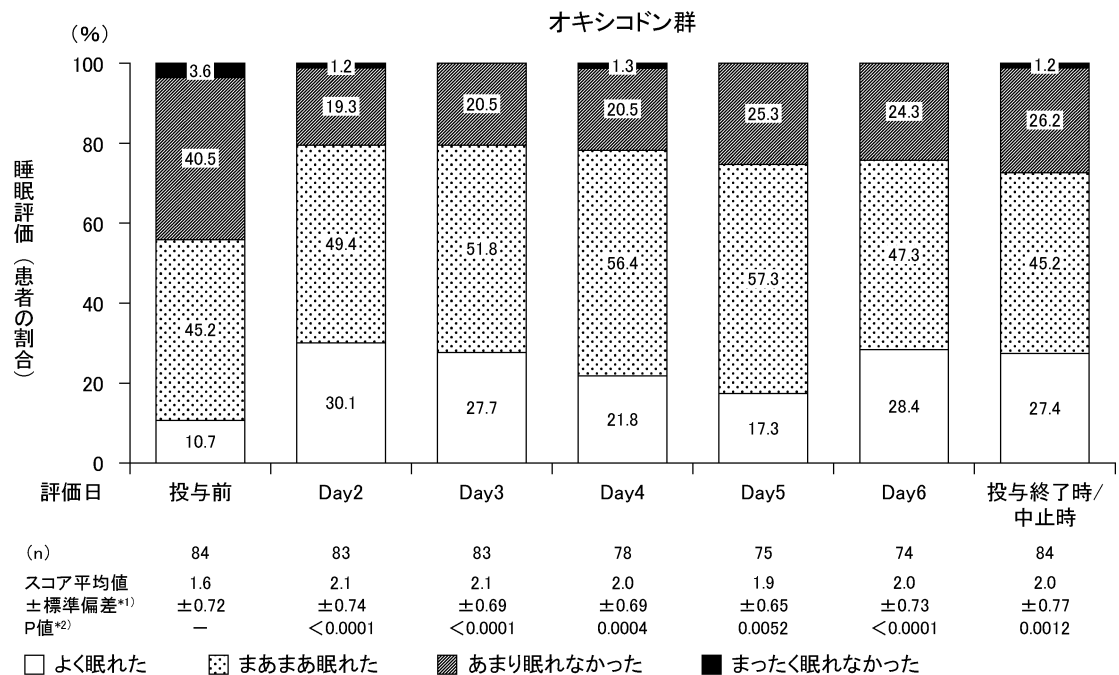
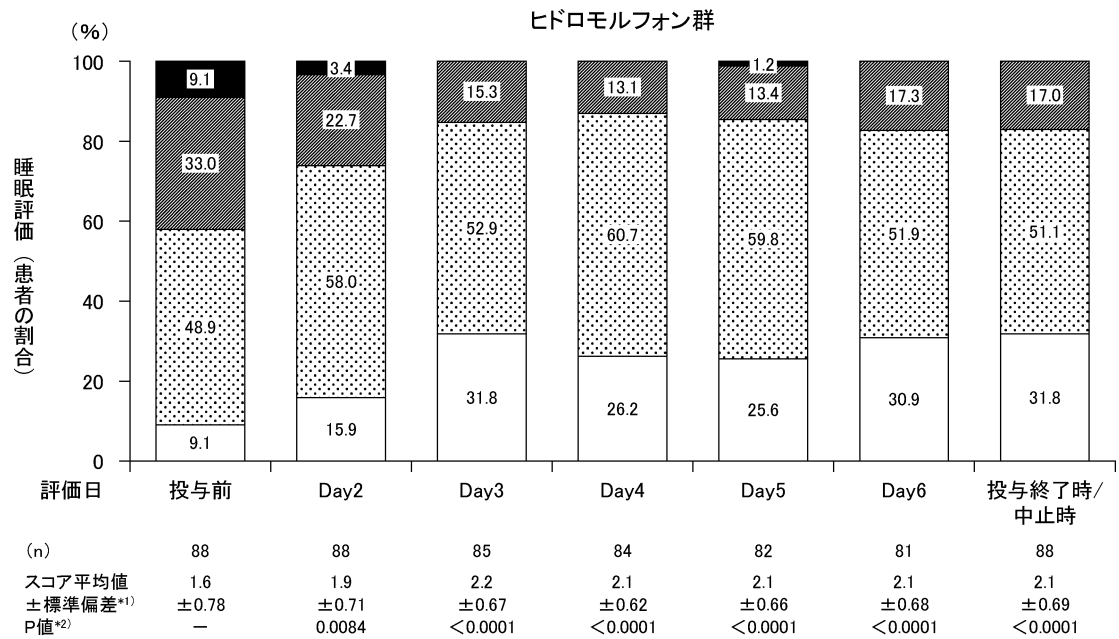
*2) Wilcoxon の順位和検定

■ 投与前と投与終了時/中止時とで睡眠評価に変化がみられなかった例数

各評価日の睡眠評価

睡眠評価スコア（平均値）は、ヒドロモルフォン群及びオキシコドン群ともに投与前に比べすべての評価日で有意な差が認められた（Wilcoxon の符号付き順位検定）。両群間に有意な差は認められなかった（Wilcoxon の順位和検定）。

睡眠評価の推移 (FAS)



*1) まったく眠れなかった=0、あまり眠れなかった=1、まあまあ眠れた=2、よく眠れた=3でスコア化

*2) Wilcoxonの符号付き順位検定 (vs 投与前)

d) 本試験の安全性

副作用発現率は、ヒドロモルフォン群 61.4% (54/88 例)、オキシコドン群 54.8% (46/84 例) であった。主な副作用は、傾眠 (ヒドロモルフォン群 22 例 25.0%、オキシコドン群 17 例 20.2%)、便秘 (20 例 22.7%、17 例 20.2%)、嘔吐 (15 例 17.0%、13 例 15.5%)、悪心 (13 例 14.8%、11 例 13.1%) であった。

重篤な副作用は、ヒドロモルフォン群 4 例 [傾眠、誤嚥性肺炎、中毒性皮疹、悪心、及び嘔吐が各 1 例 (悪心及び嘔吐は同一患者で発現)]、オキシコドン群 3 例 (傾眠、誤嚥性肺炎、肝機能異常が各 1 例) であった。

投与中止に至った副作用は、ヒドロモルフォン群 5 例 [傾眠、誤嚥性肺炎、悪心が各 1 例、嘔吐が 3

例（悪心及び嘔吐は同一患者で発現）]、オキシコドン群 6 例（痙攣、誤嚥性肺炎、悪心、肝機能異常が各 1 例、嘔吐が 2 例）であった。

死亡は、ヒドロモルフォン群 1 例（誤嚥性肺炎）、オキシコドン群 2 例（肝機能異常、膵癌が各 1 例）に認められ、このうち試験薬剤との因果関係ありと判断されたものは、ヒドロモルフォン群の誤嚥性肺炎 1 例と、オキシコドン群の肝機能異常 1 例であった。

②がん疼痛患者を対象としたヒドロモルフォン即放性製剤の長期投与試験（即放錠：第Ⅲ相長期試験：A-J302 試験）²⁾

a) 試験概要

デザイン	多施設共同、非無作為化、非盲検、非対照、長期投与試験																							
目的	オピオイド鎮痛剤使用中のがん疼痛患者、オピオイド鎮痛剤非使用のがん疼痛患者、及び国内で実施された本剤第Ⅲ相比較試験 [オピオイド鎮痛剤非使用のがん疼痛患者を対象としたオキシコドン塩酸塩散との無作為化二重盲検比較試験（「V.5.(4)1」①）即放錠：第Ⅲ相比較試験：A-J301 試験] 参照]に参加したがん疼痛患者を対象に、ヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤を長期投与（最長 84 日間）したときの安全性及び有効性を検討する。なお、副次的な目的として、ヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤をレスキュー薬として投与した場合の安全性及び有効性を確認する。																							
対象	<p>オピオイド鎮痛剤使用中、オピオイド鎮痛剤非使用、及び本剤第Ⅲ相比較試験に参加したいずれも 20 歳以上のがん疼痛患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・がん疼痛に対し、1 日定時投与量がモルヒネ換算で 240mg 以下のオピオイド鎮痛剤（モルヒネ経口剤、オキシコドン経口剤、フェンタニル貼付剤、又はトラマドール経口剤）が投与されており、試験責任医師又は試験分担医師が強オピオイド鎮痛剤でのがん疼痛治療を有効と判断した者（オピオイド使用患者群） ・患者登録前 14 日以内にオピオイド鎮痛剤を使用しておらず、患者登録時の視覚的評価スケール（VAS）値（過去 24 時間に感じた平均の痛み）が 35mm 以上で、試験責任医師又は試験分担医師が強オピオイド鎮痛剤でのがん疼痛治療を必要と判断した者（オピオイド非使用患者群） ・本剤第Ⅲ相比較試験終了後、ヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤の服用を希望する者（本剤第Ⅲ相比較試験参加患者群） ・患者登録時に米国東海岸癌臨床試験グループの定めた一般状態評価指標（ECOG PS）が 3 以下の者 <p>患者の内訳</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>オピオイド使用患者群</th> <th>オピオイド非使用患者群</th> <th>即放錠第Ⅲ相比較試験参加患者群</th> <th>全体</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>有効性解析対象症例（FAS）</td> <td>30 例</td> <td>7 例</td> <td>10 例</td> <td>47 例</td> </tr> <tr> <td>安全性解析対象症例</td> <td>30 例</td> <td>7 例</td> <td>11 例</td> <td>48 例</td> </tr> <tr> <td>レスキュー薬投与評価対象症例</td> <td>14 例</td> <td>2 例</td> <td>—</td> <td>16 例</td> </tr> </tbody> </table>					オピオイド使用患者群	オピオイド非使用患者群	即放錠第Ⅲ相比較試験参加患者群	全体	有効性解析対象症例（FAS）	30 例	7 例	10 例	47 例	安全性解析対象症例	30 例	7 例	11 例	48 例	レスキュー薬投与評価対象症例	14 例	2 例	—	16 例
	オピオイド使用患者群	オピオイド非使用患者群	即放錠第Ⅲ相比較試験参加患者群	全体																				
有効性解析対象症例（FAS）	30 例	7 例	10 例	47 例																				
安全性解析対象症例	30 例	7 例	11 例	48 例																				
レスキュー薬投与評価対象症例	14 例	2 例	—	16 例																				
方法	<p>オピオイド使用患者群では、前治療オピオイド鎮痛剤に対応する用量を参考に試験責任医師又は試験分担医師が適切と判断した用量[※]、オピオイド非使用患者群では 4mg/日、本剤第Ⅲ相比較試験参加患者群では本剤第Ⅲ相比較試験終了時の用量を初回用量として、それぞれヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤の経口投与を開始し、最長 84 日間治療を行った。</p> <p>ヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤の増量は、試験責任医師又は試験分担医師が必要と判断した場合に、「投与方法」（下表）に従い 1 段階ずつ行うこととした。なお、第 7 用量（48mg/日）より増量する場合は、前用量の 30～50%増量を目安に試験責任医師又は試験分担医師が投与量を決定し、投与量の上限は設定しなかった。</p> <p>減量は、試験責任医師又は試験分担医師が必要と判断した場合に、下表に従い、適切と判断される用量まで減量可能とした。第 1 用量（4mg/日）よりさらに減量が必要な場合には、ヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤を中止し適切な疼痛治療へ切り替えた。</p> <p>※前治療オピオイド鎮痛剤の 1 日投与量が高用量（モルヒネ換算で 120mg/日を目安とする）の場合は、患者の安全性を考慮し、一度に全量ではなく数回に分けて段階的に切り替えることを可能とした。</p>																							

投与方法		ヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤の1日投与量 (1日あたりの投与回数)						
患者群	初回用量	第1 用量	第2 用量	第3 用量	第4 用量	第5 用量	第6 用量	第7 用量
オピオイド 使用患者群	前治療オピオイド鎮痛 剤に対応する用量を参 考に試験責任医師又は 試験分担医師が適切と 判断した用量	4mg (4回)	6mg (6回)	12mg (6回)	18mg (6回)	24mg (6回)	36mg (6回)	48mg (6回)
オピオイド 非使用患者群	第1用量							
即放錠 第Ⅲ相比較試験 参加患者群	即放錠第Ⅲ相比較試験 終了時の用量		8mg (4回)	12mg (4回)	16mg (4回)	24mg (4回)	36mg (4回)	48mg (4回)
オピオイド鎮痛剤換算表：オピオイド使用患者群								
対応する試験薬剤 の用量 (ヒドロモルフォン 塩酸塩即放性製剤の 1日投与量)	前治療オピオイド鎮痛剤の1日投与量 (mg)						トラマ ドール 経口剤	
	モルヒネ 経口剤	オキシコドン 経口剤	フェンタニル貼付剤					
			フェントス ^{a)}	デュロテップ ^{b)}	ワンデュロ ^{a)}			
第1用量 (4mg)	20~29	10~19	-	-	-	100~149		
第2用量 (6mg)	30~59	20~39	1	2.1	0.84	150~299		
第3用量 (12mg)	60~89	40~59	2	4.2	1.7	300~400		
第4用量 (18mg)	90~119	60~79	-	-	-	-		
第5用量 (24mg)	120~179	80~119	4	8.4	3.4	-		
第6用量 (36mg)	180~239	120~159	6	12.6	5	-		
第7用量 (48mg)	240	160	8	16.8	6.7	-		
a) 1日貼付用量 b) 3日貼付用量								
〈レスキュー薬の投与〉								
一時的な疼痛の増強により鎮痛剤の臨時追加投与を必要とする場合には、レスキュー薬を投与できることとした。オピオイド使用患者群及びオピオイド非使用患者群では、試験薬剤（ヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤）の投与を開始してから7日目までは入院管理の下、レスキュー薬としてヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤を投与した。レスキュー薬（ヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤）の1回あたりの投与量は、試験薬剤（ヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤）の1日投与量に応じて「レスキュー薬投与調査期間でのヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤のレスキュー薬としての1回あたりの投与量」（下表）に基づき設定した。また、オピオイド使用患者群で、前治療オピオイド鎮痛剤を併用している場合のレスキュー薬（ヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤）の1回あたりの投与量は、試験薬剤（ヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤）と前治療オピオイド鎮痛剤の1日投与量の総量に応じて下表に基づき設定した。								
レスキュー薬投与調査期間でのヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤のレスキュー薬としての1回あたりの投与量								
	試験薬剤としての ヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤 の1日投与量	レスキュー薬としての ヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤 の1回あたりの投与量						
第1用量	4mg	1mg						
第2用量	6mg	1mg						
第3用量	12mg	2mg						
第4用量	18mg	3mg						
第5用量	24mg	4mg						
第6用量	36mg	6mg						
第7用量	48mg	8mg						

方 法

<p>方 法</p>	<p>〈試験デザイン〉</p> <p>試験薬投与期 (最長84日間)</p> <p>後観察期 (2日間)</p> <p>レスキュー薬投与調査期間*(7日間)</p> <p>※オピオイド使用患者群及びオピオイド非使用患者群を対象とし、入院を必須とする。</p> <p>オピオイド使用患者</p> <p>オピオイド非使用患者</p> <p>即放錠第Ⅲ相比較試験参加患者</p> <p>ヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤</p> <p>適切な疼痛治療</p> <p>同意取得/登録</p>
<p>評価項目</p>	<p>主要評価項目：各 Visit 及び投与終了時/中止時の有効率（切り替え改善度及び鎮痛改善度）</p> <p>副次評価項目：疼痛強度、VAS 値の推移、レスキュー薬の投与状況、ヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤によるレスキュー薬としての有効性（疼痛緩和評価、疼痛強度、効果発現時間、実施回数）、QOL 評価〔Medical Outcome Study Short- Form 8-Item Health Survey (SF-8)〕、睡眠評価</p>
<p>解析計画</p>	<p>〈有効性の解析〉</p> <p>有効性の主たる解析対象集団は最大の解析対象集団（full analysis set : FAS）とした。</p> <p>1) 主要評価項目に対する解析</p> <p>評価時期ごと（ヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤投与後 1、2、4、6、8、10、12 週）及び投与終了時/中止時の有効率（切り替え改善度及び鎮痛改善度）及びその 95%信頼区間（Clopper & Pearson の信頼区間）を算出した。</p> <p>2) 副次評価項目に対する解析</p> <p>i) 疼痛強度</p> <p>評価時期ごと及び投与終了時/中止時の疼痛強度について頻度集計を行った。</p> <p>ii) VAS 値の推移</p> <p>評価時期ごと及び投与終了時/中止時の VAS 値を算出した。</p> <p>iii) レスキュー薬の投与状況</p> <p>患者ごとに、各評価時期の許容範囲内で投与されたレスキュー薬としてのヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤又はその他のレスキュー薬の 1 日あたりの平均投与回数に基づき、各評価時期の要約統計量を算出した。</p> <p>iv) ヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤のレスキュー薬としての有効性</p> <p>レスキュー薬投与評価対象集団を対象に、レスキュー薬投与調査期間（Day1～7）のヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤のレスキュー薬としての投与時の測定データを用いて以下の集計を行った。</p> <ul style="list-style-type: none"> 疼痛緩和の全測定値について頻度表を作成した。患者ごとにレスキュー薬投与調査期間中の疼痛緩和の平均値を算出し、その要約統計量を算出した。 疼痛強度の全測定値についてレスキュー薬投与前と投与 30 分後、60 分後のクロス頻度表を作成し、Wilcoxon の符号付き順位検定を行った。 すべての効果発現時間について要約統計量を算出した。また、効果発現の頻度表を作成した。 観察日（Day1～7）ごとにレスキュー薬の実施回数を集計した。 <p>v) QOL 評価</p> <p>評価時期ごと及び投与終了時/中止時に、SF-8 日本語版マニュアル^(注)のサマリースコア（身体的サマリースコア、精神的サマリースコア）を算出した。</p> <p>vi) 睡眠評価</p> <p>評価時期ごとの睡眠状況を「まったく眠れなかった」、「あまり眠れなかった」、「まあまあ眠れた」又は「よく眠れた」の 4 段階で評価し、各患者割合を算出した。</p> <p>注）「XIII.2.その他の関連資料 身体的サマリースコアと精神的サマリースコアの誘導方法」参照</p> <p>3) サブグループ解析</p> <p>FAS を対象に、オピオイド使用患者群で主要評価項目（有効率）と同様の解析を行った。</p> <p>〈安全性の解析〉</p> <p>サブグループ</p> <p>以下のサブグループでレスキュー薬投与調査期間（Day1～7）に発現した有害事象について頻度集計を行った。</p> <ul style="list-style-type: none"> オピオイド使用患者群又はオピオイド非使用患者群かつヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤によるレスキュー薬投与あり オピオイド使用患者群又はオピオイド非使用患者群かつヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤によるレスキュー薬投与なし

b) 患者背景

i) 人口統計学的及びベースライン値の特性 (FAS)

	オピオイド 使用患者群 [N=30] n (%)	オピオイド 非使用患者群 [N=7] n (%)	即放錠 第Ⅲ相比較試験 参加患者群 [N=10] n (%)	全体 [N=47] n (%)
年齢 (歳)				
平均値±標準偏差	62.4±10.96	67.4±13.96	67.6±7.52	64.3±10.88
65歳未満	19 (63.3)	2 (28.6)	3 (30.0)	24 (51.1)
65歳以上	11 (36.7)	5 (71.4)	7 (70.0)	23 (48.9)
75歳以上	4 (13.3)	3 (42.9)	3 (30.0)	10 (21.3)
性別				
男性	16 (53.3)	2 (28.6)	8 (80.0)	26 (55.3)
女性	14 (46.7)	5 (71.4)	2 (20.0)	21 (44.7)
体重 (kg)				
平均値±標準偏差	55.93±12.961	48.19±7.090	54.98±9.411	54.57±11.714
50kg以下	8 (26.7)	4 (57.1)	3 (30.0)	15 (31.9)
50kg超	22 (73.3)	3 (42.9)	7 (70.0)	32 (68.1)
原疾患 (腫瘍名)				
頭頸部	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (10.0)	2 (4.3)
肺	13 (43.3)	1 (14.3)	1 (10.0)	15 (31.9)
乳房	7 (23.3)	0 (0.0)	1 (10.0)	8 (17.0)
消化管	4 (13.3)	2 (28.6)	4 (40.0)	10 (21.3)
肝・胆・膵	1 (3.3)	2 (28.6)	0 (0.0)	3 (6.4)
泌尿・生殖器	2 (6.7)	1 (14.3)	3 (30.0)	6 (12.8)
その他	2 (6.7)	1 (14.3)	0 (0.0)	3 (6.4)
転移部位				
なし	2 (6.7)	1 (14.3)	2 (20.0)	5 (10.6)
あり	28 (93.3)	6 (85.7)	8 (80.0)	42 (89.4)
頭頸部	7 (25.0)	1 (16.7)	2 (25.0)	10 (23.8)
肺	6 (21.4)	2 (33.3)	3 (37.5)	11 (26.2)
消化管	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (4.8)
肝・胆・膵	10 (35.7)	3 (50.0)	3 (37.5)	16 (38.1)
泌尿・生殖器	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
その他	24 (85.7)	5 (83.3)	8 (100.0)	37 (88.1)
がん疼痛部位				
頭頸部	3 (10.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	4 (8.5)
上肢・肩部	4 (13.3)	1 (14.3)	1 (10.0)	6 (12.8)
背部	11 (36.7)	5 (71.4)	3 (30.0)	19 (40.4)
胸部	7 (23.3)	2 (28.6)	1 (10.0)	10 (21.3)
腹部	6 (20.0)	4 (57.1)	2 (20.0)	12 (25.5)
腰部	8 (26.7)	3 (42.9)	3 (30.0)	14 (29.8)
臀部	3 (10.0)	1 (14.3)	2 (20.0)	6 (12.8)
下肢	6 (20.0)	0 (0.0)	3 (30.0)	9 (19.1)

V. 治療に関する項目

	オピオイド 使用患者群 [N=30] n (%)	オピオイド 非使用患者群 [N=7] n (%)	即放錠 第Ⅲ相比較試験 参加患者群 [N=10] n (%)	全体 [N=47] n (%)
ECOG PS*				
0	7 (23.3)	2 (28.6)	3 (30.0)	12 (25.5)
1	12 (40.0)	4 (57.1)	4 (40.0)	20 (42.6)
2	8 (26.7)	1 (14.3)	1 (10.0)	10 (21.3)
3	3 (10.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	5 (10.6)
前治療オピオイド鎮痛剤				
なし	0 (0.0)	—	—	—
モルヒネ経口剤	5 (16.7)	—	—	—
オキシコドン経口剤	17 (56.7)	—	—	—
フェンタニル貼付剤	2 (6.7)	—	—	—
トラマドール経口剤	6 (20.0)	—	—	—
即放錠第Ⅲ相比較試験 試験薬剤				
ヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤	—	—	6 (60.0)	—
オキシコドン塩酸塩散	—	—	4 (40.0)	—
既往歴、合併症の有無				
なし	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
あり	30 (100.0)	7 (100.0)	10 (100.0)	47 (100.0)
VAS 値 (mm)				
平均値±標準偏差	28.7±24.60	61.9±11.38	24.6±24.22	32.8±25.83
0mm 以上 4mm 以下	7 (23.3)	0 (0.0)	2 (20.0)	9 (19.1)
5mm 以上 14mm 以下	4 (13.3)	0 (0.0)	2 (20.0)	6 (12.8)
15mm 以上 24mm 以下	2 (6.7)	0 (0.0)	3 (30.0)	5 (10.6)
25mm 以上 34mm 以下	6 (20.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	7 (14.9)
35mm 以上 44mm 以下	3 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.4)
45mm 以上 54mm 以下	3 (10.0)	2 (28.6)	0 (0.0)	5 (10.6)
55mm 以上 64mm 以下	3 (10.0)	2 (28.6)	1 (10.0)	6 (12.8)
65mm 以上 74mm 以下	1 (3.3)	2 (28.6)	0 (0.0)	3 (6.4)
75mm 以上 84mm 以下	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (10.0)	2 (4.3)
85mm 以上 94mm 以下	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
疼痛強度				
0. なし (痛くない)	6 (20.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	7 (15.2)
1. 軽度 (少し痛い)	16 (53.3)	0 (0.0)	8 (80.0)	24 (52.2)
2. 中等度 (痛い)	7 (23.3)	5 (83.3)	1 (10.0)	13 (28.3)
3. 高度 (非常に痛い)	1 (3.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (4.3)
睡眠評価				
0. まったく眠れなかった	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1. あまり眠れなかった	6 (20.0)	3 (42.9)	1 (10.0)	10 (21.3)
2. まあまあ眠れた	13 (43.3)	4 (57.1)	3 (30.0)	20 (42.6)
3. よく眠れた	11 (36.7)	0 (0.0)	6 (60.0)	17 (36.2)
クレアチニンクリアランス (mL/min)				
平均値±標準偏差	84.03±24.493	52.41±20.099	62.48±19.976	74.73±25.956
30 未満	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
30 以上 60 未満	2 (6.7)	5 (71.4)	5 (50.0)	12 (25.5)
60 以上	27 (90.0)	2 (28.6)	5 (50.0)	34 (72.3)

* ECOG PS : 米国東海岸癌臨床試験グループの定めた一般状態評価指標

ii) 投与期間と服薬状況（安全性解析対象集団）

	オピオイド 使用患者群 [N=30] n (%)	オピオイド 非使用患者群 [N=7] n (%)	即放錠 第Ⅲ相比較試験 参加患者群 [N=11] n (%)	全体 [N=48] n (%)
投与期間（日） 平均値±標準偏差	43.7±31.52	21.6±14.66	32.7±28.28	38.0±29.64
服薬状況				
服薬良好（服薬率：75%以上）	26 (86.7)	6 (85.7)	10 (90.9)	42 (87.5)
時々服薬を忘れる （服薬率：50%以上 75%未満）	3 (10.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	4 (8.3)
服薬不良（服薬率：50%未満）	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (9.1)	2 (4.2)

iii) 最終投与用量の集計（安全性解析対象集団）

	オピオイド 使用患者群 [N=30] n (%)	オピオイド 非使用患者群 [N=7] n (%)	即放錠 第Ⅲ相比較試験 参加患者群 [N=11] n (%)	全体 [N=48] n (%)
第1用量（4mg/4mg）*	17 (56.7)	7 (100.0)	4 (36.4)	28 (58.3)
第2用量（6mg/8mg）	2 (6.7)	0 (0.0)	3 (27.3)	5 (10.4)
第3用量（12mg/12mg）	5 (16.7)	0 (0.0)	3 (27.3)	8 (16.7)
第4用量（18mg/16mg）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (2.1)
第5用量（24mg/24mg）	3 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.3)
第6用量（36mg/36mg）	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)
第7用量（48mg/48mg）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他：90mg	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)

*オピオイド使用患者群及びオピオイド非使用患者群の用量/即放錠第Ⅲ相比較試験参加患者群の用量

iv) 投与用量の増減パターンの集計（安全性解析対象集団）

	オピオイド 使用患者群 [N=30] n (%)	オピオイド 非使用患者群 [N=7] n (%)	即放錠 第Ⅲ相比較試験 参加患者群 [N=11] n (%)	全体 [N=48] n (%)
第1用量	15 (50.0)	6 (85.7)	4 (36.4)	25 (52.1)
第1用量-第2用量	2 (6.7)	0 (0.0)	1 (9.1)	3 (6.3)
第1用量-第2用量-第1用量	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (2.1)
第1用量-第2用量-第3用量	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (9.1)	2 (4.2)
第1用量-第2用量-第3用量-第4用量	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (2.1)
第2用量	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (18.2)	2 (4.2)
第2用量-第1用量	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)
第2用量-第3用量	4 (13.3)	0 (0.0)	1 (9.1)	5 (10.4)
第3用量	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (2.1)
第3用量-第4用量-第5用量-第6用量	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
第4用量-第5用量	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
第5用量	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)
第5用量-第6用量-第7用量-第6用量	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
第6用量-第7用量-その他：60mg- その他：90mg	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)

v) 時期別試験薬剤投与継続患者数の集計* (安全性解析対象集団)

	Day 1~7	Day 8~14	Day 15~28	Day 29~42	Day 43~56	Day 57~70	Day 71~84	Day 85~
オピオイド 使用患者群 [N=30]	30 (100.0)	26 (86.7)	22 (73.3)	18 (60.0)	13 (43.3)	12 (40.0)	10 (33.3)	3 (10.0)
オピオイド 非使用患者群 [N=7]	7 (100.0)	5 (71.4)	5 (71.4)	3 (42.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
即放錠第Ⅲ相 比較試験参加患者群 [N=11]	11 (100.0)	10 (90.9)	8 (72.7)	4 (36.4)	3 (27.3)	2 (18.2)	2 (18.2)	1 (9.1)
全体 [N=48]	48 (100.0)	41 (85.4)	35 (72.9)	25 (52.1)	16 (33.3)	14 (29.2)	12 (25.0)	4 (8.3)

n (%)

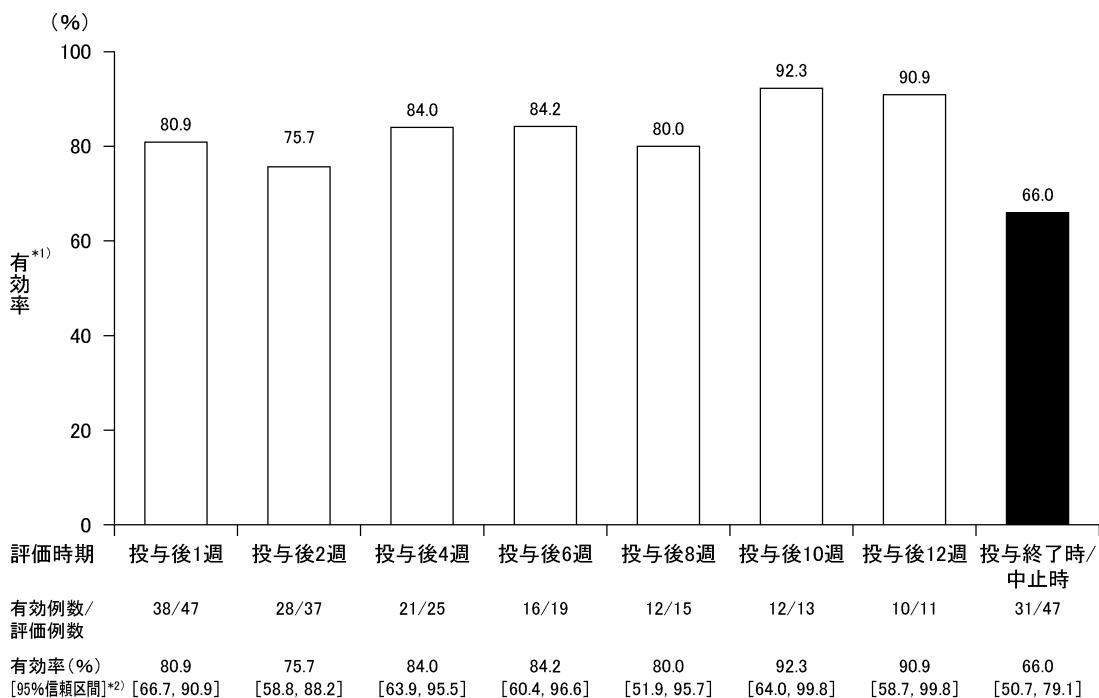
* 「試験薬剤投与終了日-試験薬剤投与開始日+1」まで試験薬剤投与が継続したものとして集計

c) 有効性

i) 有効率 (切り替え改善度及び鎮痛改善度) (主要評価項目)

有効率は、ヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤投与後1週で80.9% (38/47例)であった。47例中11例が最長85日目まで継続投与されており、投与後12週の有効率は90.9%であった。投与終了/中止時の有効率は、66.0% (31/47例)であった。

有効率 (切り替え改善度及び鎮痛改善度) の推移 (FAS)



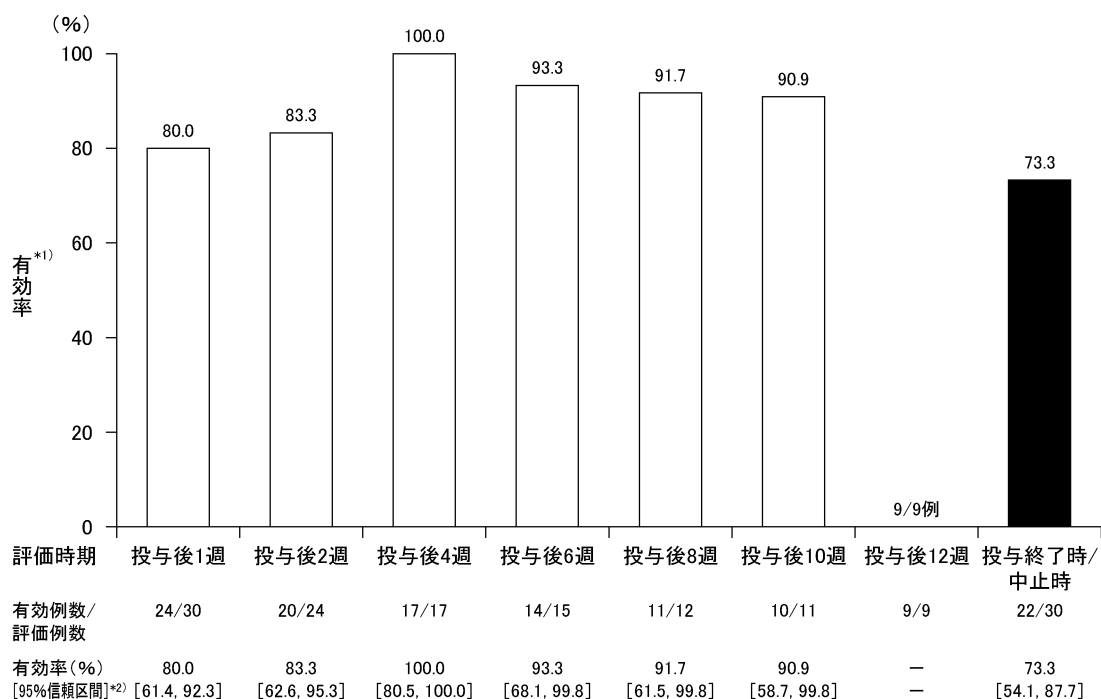
*1) 疼痛評価 (VAS値)より、切り替え改善度判定基準で「有効」(コントロール改善、コントロール良好)、又は鎮痛改善度判定基準で「有効」(著明改善、中等度改善)と判定された患者の割合。

*2) Clopper & Pearsonの信頼区間

ii) 前治療オピオイド鎮痛剤からの切り替え時の有効性 (サブグループ解析)

各種オピオイド鎮痛剤 (モルヒネ経口剤、オキシコドン経口剤、フェンタニル貼付剤又はトラマドール製剤) で治療中の患者 (オピオイド使用患者群) に対し、前治療オピオイド鎮痛剤からヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤に切り替えた結果、有効率は投与後1週で80.0% (24/30例)、投与終了時/中止時で73.3% (22/30例)であった。

オピオイド使用患者群における有効率（切り替え改善度及び鎮痛改善度）の推移（FAS）



*1) ヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤投与前後の疼痛評価(VAS値)より、切り替え改善度判定基準で「有効」(コントロール改善、コントロール良好)、又は鎮痛改善度判定基準で「有効」(著明改善、中等度改善)と判定された患者の割合。

*2) Clopper & Pearsonの信頼区間

iii) 疼痛強度（副次評価項目）

ヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤の投与前に疼痛強度が「なし」又は「軽度」であった患者の割合は67.4% (31/46例)であり、ヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤投与後1週で80.9% (38/47例)、以降各評価時期で約70~90%であった。

一方、投与前に疼痛強度が「中等度」又は「高度」であった患者の割合は32.6% (15/46例)であり、投与後1週で19.1% (9/47例)となり、以降各評価時期で約10~30%であった。

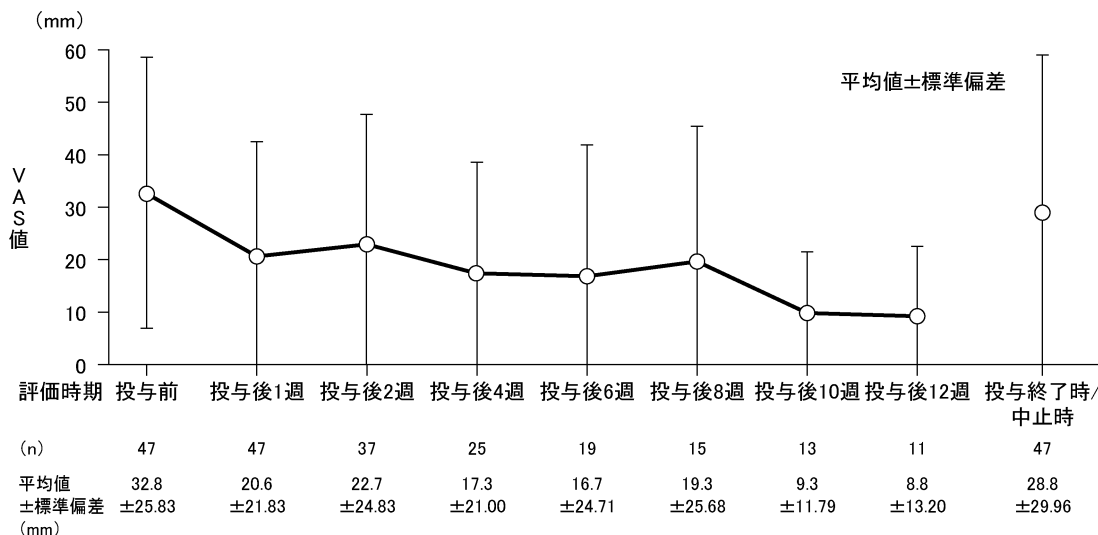
疼痛強度の推移（FAS）

評価時期	評価例数	疼痛強度 n (%)			
		なし (痛くない)	軽度 (少し痛い)	中等度 (痛い)	高度 (非常に痛い)
ヒドロモルフォン 塩酸塩即放性製剤投与前	46	7 (15.2)	24 (52.2)	13 (28.3)	2 (4.3)
投与後1週	47	9 (19.1)	29 (61.7)	7 (14.9)	2 (4.3)
投与後2週	37	6 (16.2)	23 (62.2)	5 (13.5)	3 (8.1)
投与後4週	26	8 (30.8)	15 (57.7)	1 (3.8)	2 (7.7)
投与後6週	19	7 (36.8)	8 (42.1)	3 (15.8)	1 (5.3)
投与後8週	15	3 (20.0)	7 (46.7)	4 (26.7)	1 (6.7)
投与後10週	13	3 (23.1)	8 (61.5)	2 (15.4)	0 (0.0)
投与後12週	11	4 (36.4)	4 (36.4)	3 (27.3)	0 (0.0)
投与終了時/中止時	47	9 (19.1)	19 (40.4)	12 (25.5)	7 (14.9)

iv) VAS 値の推移（副次評価項目）

VAS 値は、投与前（約 30～35mm）に比べ、ヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤投与後 1 週で約 20mm となり、以降、投与後 8 週まで約 20mm で推移し、投与後 10 週及び 12 週では約 10mm であった。

VAS 値の推移（FAS）



v) レスキュー薬の投与状況（副次評価項目）

レスキュー薬の投与回数は、ヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤投与後 1 週以降、投与後 6 週まで 1 日あたり平均約 0.2～0.4 回、投与後 8 週以降は 0.1 回未満であった。

レスキュー薬投与回数の推移（FAS）

評価時期	評価例数	1 日あたりの平均投与回数*			
		平均値±標準偏差	最小値	中央値	最大値
投与後 1 週	47	0.40±0.601	0.0	0.10	2.0
投与後 2 週	38	0.44±0.870	0.0	0.05	4.3
投与後 4 週	27	0.20±0.299	0.0	0.00	1.0
投与後 6 週	18	0.33±0.839	0.0	0.00	3.3
投与後 8 週	15	0.08±0.182	0.0	0.00	0.6
投与後 10 週	13	0.05±0.078	0.0	0.00	0.2
投与後 12 週	11	0.09±0.202	0.0	0.00	0.5

*ヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤又はその他のレスキュー薬の 1 日あたりの平均投与回数に基づき算出した。

vi) ヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤のレスキュー薬としての有効性（副次評価項目）

疼痛緩和スコア

ヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤をレスキュー薬として投与した結果、投与 60 分後の疼痛緩和スコア（平均値）は 1.53 であり、「1. 多少治まった」と「2. 適度に治まった」の間であった。全測定値（測定総数 40 回）をスコア別に集計した結果、疼痛緩和スコア 2 以上（「2. 適度に治まった」、「3. かなり治まった」、又は「4. 完全に治まった」）の割合は 50%（20/40 回）であった。

ヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤のレスキュー薬としての投与時の有効性：疼痛緩和
(レスキュー薬投与評価対象集団)

疼痛緩和スコア要約統計量*	評価例数	16例
	平均値±標準偏差	1.53±0.858
	最小値	0.0
	中央値	1.50
	最大値	3.0
疼痛緩和スコア別集計	測定総数	40回
	0. まったく治まっていない	4 (10.0%)
	1. 多少治まった	16 (40.0%)
	2. 適度に治まった	11 (27.5%)
	3. かなり治まった	7 (17.5%)
	4. 完全に治まった	2 (5.0%)

* 要約統計量は患者ごとのレスキュー薬投与調査期間中の疼痛緩和スコアの平均値に基づき算出した。

まったく治まっていない=0、多少治まった=1、適度に治まった=2、かなり治まった=3、完全に治まった=4でスコア化

疼痛強度

ヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤のレスキュー薬としての投与前、投与 30 分後、及び 60 分後の疼痛強度は、全測定値（測定総数 40 回）で集計した結果、投与前は、82.5% (33/40 回) が「中等度（痛い）」又は「高度（非常に痛い）」であったのに対し、投与 30 分後及び 60 分後には、それぞれ 82.5% (33/40 回) 及び 87.5% (35/40 回) が「なし（痛くない）」又は「軽度（少し痛い）」であり、投与前に比べて有意に改善した (Wilcoxon の符号付き順位検定: 各 $P < 0.0001$)。

ヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤のレスキュー薬としての投与時の有効性：疼痛強度
(レスキュー薬投与評価対象集団)

評価時点	投与前	投与後					P 値*1)
		なし (痛くない)	軽度 (少し痛い)	中等度 (痛い)	高度 (非常に痛い)	合計 回 (%)	
投与 30 分後 [N=16]	なし (痛くない)	0	0	0	0	0 (0.0)	<0.0001
	軽度 (少し痛い)	1	6	0	0	7 (17.5)	
	中等度 (痛い)	1	20	6	0	27 (67.5)	
	高度 (非常に痛い)	0	5	1	0	6 (15.0)	
	合計 回 (%)	2 (5.0)	31 (77.5)	7 (17.5)	0 (0.0)	40*2)	
投与 60 分後 [N=16]	なし (痛くない)	0	0	0	0	0 (0.0)	<0.0001
	軽度 (少し痛い)	2	5	0	0	7 (17.5)	
	中等度 (痛い)	5	18	4	0	27 (67.5)	
	高度 (非常に痛い)	0	5	1	0	6 (15.0)	
	合計 回 (%)	7 (17.5)	28 (70.0)	5 (12.5)	0 (0.0)	40*2)	

*1) Wilcoxon の符号付き順位検定

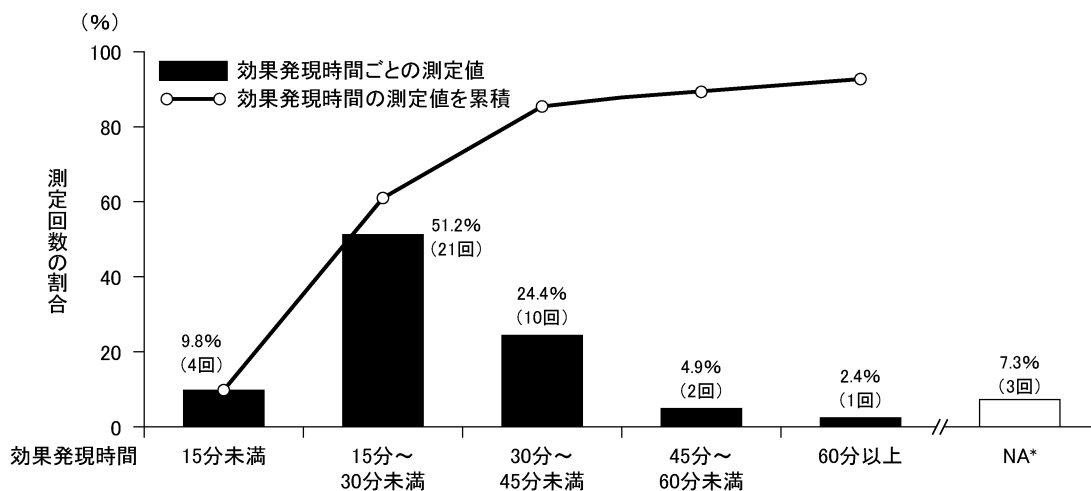
*2) 疼痛強度の全測定値を集計した。

■ 投与前と、投与 30 分後及び 60 分後とで疼痛強度に変化がみられなかった回数

レスキュー薬としての効果発現時間

ヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤のレスキュー薬としての効果発現時間（少しでも鎮痛効果が現れ始めたと感じられた時間）は、鎮痛効果が認められた 38 回において平均 24.9 分（最小値 10 分、中央値 20.5 分、最大値 87 分）であり、レスキュー薬投与機会のうち 51.2%で 15 分～30 分未満に効果発現が認められた。

ヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤のレスキュー薬としての投与時の有効性：効果発現時間別の割合（レスキュー薬投与評価対象集団）



効果発現時間の全測定値を集計：測定総数 (NA*を含む) 41回

* 少しでも鎮痛効果が現れ始めたと感じられなかったため効果発現時間の計測ができなかった、又は鎮痛効果が現れる前にヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤の定時投与が行われた。

レスキュー薬としての実施回数

ヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤のレスキュー薬としての実施回数は、以下のとおりであった。

ヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤のレスキュー薬としての投与時の有効性：実施回数（レスキュー薬投与評価対象集団）

評価日	評価例数	頻度 n (%)			
		0回	1～2回	3～4回	5回以上
Day1	16	11 (68.8)	4 (25.0)	1 (6.3)	0 (0.0)
Day2	16	7 (43.8)	8 (50.0)	1 (6.3)	0 (0.0)
Day3	14	4 (28.6)	7 (50.0)	3 (21.4)	0 (0.0)
Day4	13	4 (30.8)	8 (61.5)	1 (7.7)	0 (0.0)
Day5	13	5 (38.5)	7 (53.8)	1 (7.7)	0 (0.0)
Day6	12	7 (58.3)	4 (33.3)	1 (8.3)	0 (0.0)
Day7	12	8 (66.7)	3 (25.0)	1 (8.3)	0 (0.0)

vii) QOL 評価（副次評価項目）

SF-8 サマリースコアのうち、身体的サマリースコアは、以下のとおりであった。

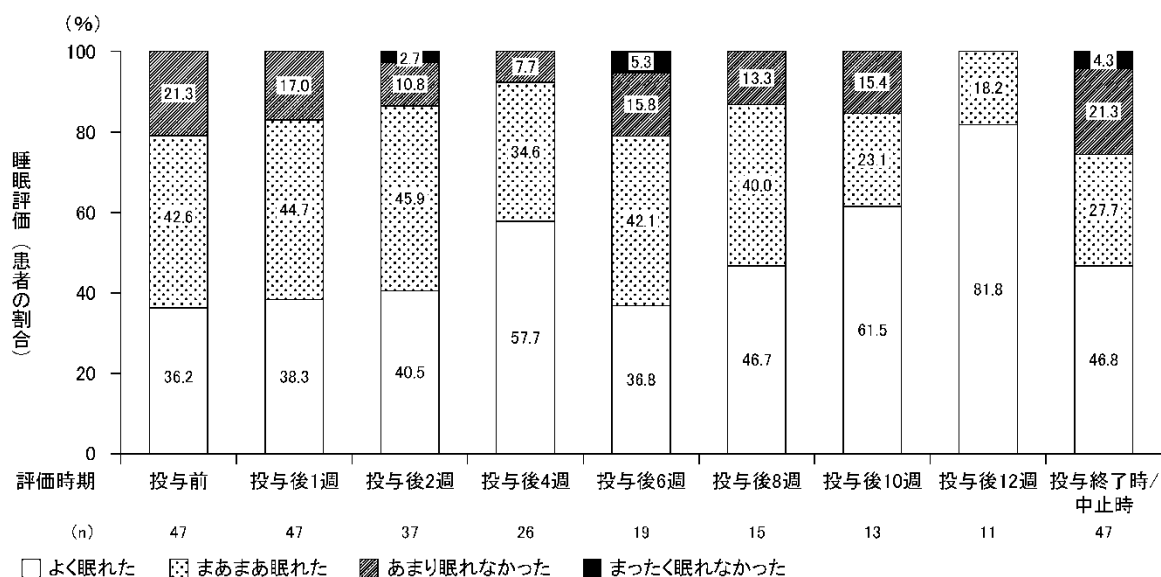
SF-8 サマリースコア変化量の推移 (FAS)

	評価時期	評価例数	平均値±標準偏差
身体的サマリースコア	投与後1週	47	1.66±10.078
	投与後4週	26	-1.34±9.243
	投与後8週	15	-1.07±10.144
	投与後12週	11	-3.31±8.224
	投与終了時/中止時	47	-3.31±11.352
精神的サマリースコア	投与後1週	47	-1.24±9.108
	投与後4週	26	0.24±8.154
	投与後8週	15	-0.93±9.782
	投与後12週	11	0.36±9.268
	投与終了時/中止時	47	-3.94±10.362

viii) 睡眠評価 (副次評価項目)

睡眠評価は、以下のとおりであった。

睡眠評価の推移 (FAS)



d) 安全性

i) 本試験の安全性

副作用発現率は 60.4% (29/48 例) であり、主な副作用は、悪心 27.1% (13/48 例)、嘔吐、傾眠 各 22.9% (11/48 例)、便秘 16.7% (8/48 例)、浮動性めまい 6.3% (3/48 例) であった。重篤な副作用は 10.4% (5/48 例) であり、嘔吐 3 例、並びにイレウス、腸閉塞、及び浮動性めまいが各 1 例認められた。

投与中止に至った副作用は 20.8% (10/48 例) であり、嘔吐 4 例、傾眠 2 例、並びにイレウス、腸閉塞、悪心、粘膜障害が各 1 例認められた。

死亡は、オピオイド使用患者群で 2 例、本剤第Ⅲ相比較試験参加患者群で 2 例に認められたが、試験薬剤との因果関係は関連なしと判断された。

ii) 経時的な副作用発現状況

新規に発現した副作用を時期別にみると、Day1~7 で 45.8% (22/48 例)、Day8~14 で 17.1% (7/41 例)、Day15~28 で 17.1% (6/35 例)、Day29~42 で 16.0% (4/25 例)、Day43~56

で 6.3% (1/16 例)、Day57～で 0% (0/14 例) であり、副作用発現例数、副作用発現率ともに、Day1～7 が最も多かったが、投与継続によって増加することはなかった。Day1～7 の副作用発現率が高かった事象は、傾眠 18.8% (9/48 例)、悪心 16.7% (8/48 例)、嘔吐 14.6% (7/48 例) であった。

iii) レスキュー薬投与調査期間の安全性 (サブグループ解析)

オピオイド使用患者群又はオピオイド非使用患者群において、ヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤をレスキュー薬として投与された患者 (レスキュー薬投与あり) は 20 例、投与されなかった患者 (レスキュー薬投与なし) は 17 例であった。

副作用発現率は、レスキュー薬投与あり 55.0% (11/20 例)、レスキュー薬投与なし 41.2% (7/17 例) であった。事象別にみると、傾眠がレスキュー薬投与なし 5.9% (1/17 例) に対してレスキュー薬投与あり 35.0% (7/20 例) と高かった。

重篤な副作用は、レスキュー薬投与ありで浮動性めまい 5.0% (1/20 例)、レスキュー薬投与なしで嘔吐 5.9% (1/17 例) であった。

投与中止に至った副作用は、レスキュー薬投与ありで傾眠、悪心 各 5.0% (1/20 例)、レスキュー薬投与なしで嘔吐 5.9% (1/17 例) であった。

レスキュー薬投与調査期間の副作用 (安全性解析対象集団)

	レスキュー薬投与	
	あり [N=20] n (%)	なし [N=17] n (%)
副作用発現例数	11 (55.0)	7 (41.2)
精神障害	1 (5.0)	1 (5.9)
不安	0 (0.0)	1 (5.9)
不眠症	1 (5.0)	0 (0.0)
神経系障害	8 (40.0)	1 (5.9)
浮動性めまい	2 (10.0)	0 (0.0)
傾眠	7 (35.0)	1 (5.9)
心臓障害	1 (5.0)	0 (0.0)
不整脈	1 (5.0)	0 (0.0)
胃腸障害	7 (35.0)	5 (29.4)
便秘	3 (15.0)	2 (11.8)
悪心	4 (20.0)	3 (17.6)
嘔吐	4 (20.0)	2 (11.8)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (5.9)
そう痒症	0 (0.0)	1 (5.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	1 (5.9)
発熱	0 (0.0)	1 (5.9)
臨床検査	0 (0.0)	1 (5.9)
プロトンポンプ時間延長	0 (0.0)	1 (5.9)

MedDRA/J ver. 16.1

注) 本剤の承認された用法及び用量は、1 日 4～24mg を 4～6 回に分割経口投与である。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5)患者・病態別試験

ヒドロモルフォン徐放性製剤投与中患者にヒドロモルフォン即放性製剤をレスキュー薬として使用した場合の有用性—がん疼痛患者を対象としたヒドロモルフォン徐放性製剤の長期投与試験（徐放錠：第Ⅲ相長期試験：B-J304 試験より）⁵⁾

1) 試験概要

デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験																																														
目的	オピオイド鎮痛剤使用中のがん疼痛患者、オピオイド鎮痛剤非使用のがん疼痛患者、及び国内で実施された徐放錠第Ⅲ相比較試験（オピオイド鎮痛剤非使用のがん疼痛患者を対象としたオキシコドン徐放性製剤との無作為化二重盲検比較試験）に参加したがん疼痛患者を対象に、ヒドロモルフォン徐放性製剤を長期投与（最長 84 日）したときの安全性及び有効性を検討する。																																														
対象	オピオイド鎮痛剤使用中、オピオイド鎮痛剤非使用、及び徐放錠第Ⅲ相比較試験に参加したいずれも 20 歳以上のがん疼痛患者 〔有効性解析対象症例 50 例〕 〔安全性解析対象症例のうちオピオイド使用患者群及びオピオイド非使用患者群でヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤をレスキュー薬として投与された（レスキュー薬投与あり）患者 17 例、投与されなかった（レスキュー薬投与なし）患者 21 例〕 〔レスキュー薬投与評価対象症例 23 例〕																																														
方法	<p>〈用量設定期〉オピオイド使用患者群及びオピオイド非使用患者群では、ヒドロモルフォン徐放性製剤の初回至適用量を決めるため、用量設定期にヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤によるタイトレーションを行った。</p> <p>〈投与期〉オピオイド使用患者群及びオピオイド非使用患者群では、疼痛コントロール達成後にヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤と同じ 1 日投与量のヒドロモルフォン徐放性製剤 1 日 1 回投与に切り替えた。</p> <p>投与期におけるヒドロモルフォン徐放性製剤の用量と 1 回投与量</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>第 1 用量</td> <td>4mg</td> </tr> <tr> <td>第 2 用量</td> <td>6mg</td> </tr> <tr> <td>第 3 用量</td> <td>8mg</td> </tr> <tr> <td>第 4 用量</td> <td>12mg</td> </tr> <tr> <td>第 5 用量</td> <td>18mg</td> </tr> <tr> <td>第 6 用量</td> <td>24mg</td> </tr> <tr> <td>第 7 用量</td> <td>36mg</td> </tr> <tr> <td>第 8 用量</td> <td>48mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>〈レスキュー薬の投与〉 一時的な疼痛の増強時に、オピオイド鎮痛剤の臨時追加投与を行うことができることとした。ただし、ヒドロモルフォン徐放性製剤の投与開始から 7 日目まではレスキュー薬投与調査期間とし、レスキュー薬としてヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤を使用した。ヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤のレスキュー薬としての 1 回あたりの投与量は、ヒドロモルフォン徐放性製剤 1 日投与量の約 1/6 量と設定した。</p> <p>レスキュー薬投与調査期間でのレスキュー薬投与時の 1 回あたりの投与量</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>投与期におけるヒドロモルフォン徐放性製剤の 1 日投与量</th> <th>レスキュー薬の 1 回あたりの投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>第 1 用量</td> <td>4mg</td> <td>1mg</td> </tr> <tr> <td>第 2 用量</td> <td>6mg</td> <td>1mg</td> </tr> <tr> <td>第 3 用量</td> <td>8mg</td> <td>1mg</td> </tr> <tr> <td>第 4 用量</td> <td>12mg</td> <td>2mg</td> </tr> <tr> <td>第 5 用量</td> <td>18mg</td> <td>3mg</td> </tr> <tr> <td>第 6 用量</td> <td>24mg</td> <td>4mg</td> </tr> <tr> <td>第 7 用量</td> <td>36mg</td> <td>6mg</td> </tr> <tr> <td>第 8 用量</td> <td>48mg</td> <td>8mg</td> </tr> </tbody> </table>			用量	第 1 用量	4mg	第 2 用量	6mg	第 3 用量	8mg	第 4 用量	12mg	第 5 用量	18mg	第 6 用量	24mg	第 7 用量	36mg	第 8 用量	48mg		投与期におけるヒドロモルフォン徐放性製剤の 1 日投与量	レスキュー薬の 1 回あたりの投与量	第 1 用量	4mg	1mg	第 2 用量	6mg	1mg	第 3 用量	8mg	1mg	第 4 用量	12mg	2mg	第 5 用量	18mg	3mg	第 6 用量	24mg	4mg	第 7 用量	36mg	6mg	第 8 用量	48mg	8mg
	用量																																														
第 1 用量	4mg																																														
第 2 用量	6mg																																														
第 3 用量	8mg																																														
第 4 用量	12mg																																														
第 5 用量	18mg																																														
第 6 用量	24mg																																														
第 7 用量	36mg																																														
第 8 用量	48mg																																														
	投与期におけるヒドロモルフォン徐放性製剤の 1 日投与量	レスキュー薬の 1 回あたりの投与量																																													
第 1 用量	4mg	1mg																																													
第 2 用量	6mg	1mg																																													
第 3 用量	8mg	1mg																																													
第 4 用量	12mg	2mg																																													
第 5 用量	18mg	3mg																																													
第 6 用量	24mg	4mg																																													
第 7 用量	36mg	6mg																																													
第 8 用量	48mg	8mg																																													

<p>方 法</p>	<p>〈試験デザイン〉</p>
<p>評価項目</p>	<p>主要評価項目：各 Visit 及び投与終了時/中止時のヒドロモルフォン徐放性製剤の有効率（切り替え改善度及び鎮痛改善度） 副次評価項目：ヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤によるレスキュー薬投与時の有効性（疼痛緩和評価、レスキュー薬の投与回数）</p>
<p>評価方法</p>	<p>ヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤によるレスキュー薬投与時の有効性 ヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤によるレスキュー薬投与時の有効性を以下の項目により評価した。 ・疼痛緩和：レスキュー薬投与 60 分後に「0. まったく治まっていない」、「1. 多少治まった」、「2. 適度に治まった」、「3. かなり治まった」、「4. 完全に治まった」の 5 段階で評価 ・投与回数：観察日ごとにヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤によるレスキュー薬の投与回数を集計</p>
<p>解析計画</p>	<p>〈有効性の解析〉 ヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤によるレスキュー薬投与時の有効性 レスキュー薬投与評価対象集団を対象に、レスキュー薬投与調査期間（Day1～7）のヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤によるレスキュー薬投与時の測定データに基づき以下の集計を行った。 ・疼痛緩和の全測定値について頻度表を作成した。患者ごとにレスキュー薬投与調査期間中の疼痛緩和の平均値を算出し、その要約統計量を算出した。 ・観察日（Day1～7）ごとにヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤によるレスキュー薬の投与回数を集計した。 〈安全性の解析〉 サブグループ 以下のサブグループでレスキュー薬投与調査期間（Day1～7）に発現した有害事象について頻度集計を行った。なお、安全性解析対象集団（用量設定期）を対象とした集計は行わなかった。 ・オピオイド使用患者群又はオピオイド非使用患者群かつヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤によるレスキュー薬投与あり ・オピオイド使用患者群又はオピオイド非使用患者群かつヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤によるレスキュー薬投与なし</p>

2) ヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤によるレスキュー薬投与時の有効性（副次評価項目）

レスキュー薬投与評価対象集団に対し、ヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤をレスキュー薬として投与した結果、投与 60 分後の疼痛緩和スコア（平均値）は 2.23 であった。全測定値（測定総数 73 回）のスコア別に集計した結果、疼痛緩和スコアが 2 以上（「2. 適度に治まった」、「3. かなり治まった」、又は「4. 完全に治まった」）の割合は 65.8%（48/73 回）であった。レスキュー薬の投与回数が「0 回」又は「1～2 回」の割合は、Day1 に 100%であり、その後 Day2～7 まで 90%以上であった。

ヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤によるレスキュー薬投与時の有効性：疼痛緩和

(レスキュー薬投与評価対象集団)

疼痛緩和スコア要約統計量*	評価例数	23 例
	平均値±標準偏差	2.23±1.080
	最小値	0.5
	中央値	2.00
	最大値	4.0
疼痛緩和スコア別集計	測定総数	73 回
	0. まったく治まっていない	3 (4.1%)
	1. 多少治まった	22 (30.1%)
	2. 適度に治まった	22 (30.1%)
	3. かなり治まった	18 (24.7%)
	4. 完全に治まった	8 (11.0%)

*要約統計量は患者ごとのレスキュー薬投与調査期間中の疼痛緩和スコアの平均値に基づき算出した。

まったく治まっていない=0、多少治まった=1、適度に治まった=2、かなり治まった=3、完全に治まった=4 でスコア化

ヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤によるレスキュー薬投与時の有効性：投与回数

(レスキュー薬投与評価対象集団)

評価日	評価例数	頻度 n (%)			
		0 回	1~2 回	3~4 回	5 回以上
Day1	23	19 (82.6)	4 (17.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Day2	23	11 (47.8)	11 (47.8)	1 (4.3)	0 (0.0)
Day3	23	11 (47.8)	10 (43.5)	2 (8.7)	0 (0.0)
Day4	23	12 (52.2)	11 (47.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Day5	23	11 (47.8)	11 (47.8)	1 (4.3)	0 (0.0)
Day6	23	10 (43.5)	12 (52.2)	1 (4.3)	0 (0.0)
Day7	23	10 (43.5)	12 (52.2)	1 (4.3)	0 (0.0)

3) レスキュー薬投与調査期間の安全性 (サブグループ解析)

オピオイド使用患者群又はオピオイド非使用患者群において、ヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤をレスキュー薬として投与された患者 (レスキュー薬投与あり) は 17 例、投与されなかった患者 (レスキュー薬投与なし) は 21 例であった。

副作用発現率は、レスキュー薬投与あり 29.4% (5/17 例)、レスキュー薬投与なし 28.6% (6/21 例) であり、事象別の発現率は以下のとおりであった。

重篤な副作用並びに投与中止に至った副作用は、レスキュー薬投与ありで意識レベルの低下 5.9% (1/17 例)、レスキュー薬投与なしで悪心、嘔吐 各 4.8% (1/21 例) であった。意識レベル低下症例は、ヒドロモルフォン徐放性製剤投与開始翌日に意識レベルが急変 (低下) し、そのまま改善せずに徐々に意識レベルが低下して死亡に至った。本症例は、腓骨部癌の増悪が認められており、それが死亡の主因であったが、意識レベル低下が死亡の一因であることは否定できず、また、意識レベルの低下と試験薬剤との因果関係は否定できないと判断された。

レスキュー薬投与調査期間の副作用

(安全性解析対象集団 [投与期])

	レスキュー薬投与	
	あり [N=17] n (%)	なし [N=21] n (%)
副作用発現例数	5 (29.4)	6 (28.6)
精神障害	1 (5.9)	0 (0.0)
幻視	1 (5.9)	0 (0.0)
神経系障害	3 (17.6)	2 (9.5)
意識レベルの低下	1 (5.9)	0 (0.0)
味覚異常	1 (5.9)	1 (4.8)
傾眠	1 (5.9)	1 (4.8)
胃腸障害	2 (11.8)	4 (19.0)
悪心	0 (0.0)	2 (9.5)
嘔吐	2 (11.8)	4 (19.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (4.8)
薬疹	0 (0.0)	1 (4.8)

MedDRA/J ver. 18.1

注) 本剤の承認された用法及び用量は、1日4~24mgを4~6回に分割経口投与である。

(6)治療的使用

- 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

使用成績調査（終了）

目的	ナルサス錠及びナルラピド錠（以下、本剤）の使用実態下における安全性及び有効性に関する問題を把握する。
対象患者	登録時点で以下の基準を全て満たす患者 1) 中等度から高度と判断したがん疼痛に対し、新規に本剤を投与した患者（過去にナルサス錠又はナルラピド錠いずれかを投与した患者は対象外） 2) 契約期間内（施設毎の契約書に基づく契約期間）に投与を開始した患者 3) 登録期間内に投与を開始した患者
調査方法	中央登録方式
調査期間等	2017年12月19日～2020年3月18日、観察期間：12週
調査項目	患者背景、妊娠、本剤投与開始時の臨床所見、本剤の投与状況、中止・脱落状況、本剤以外の鎮痛薬（鎮痛補助薬含む）の投与状況（本剤投与開始7日前から本剤投与終了・中止時まで投与したがん疼痛に対する鎮痛薬）、抗悪性腫瘍薬、制吐剤、下剤、ステロイドの投与状況（本剤投与開始日から本剤投与終了時・中止時まで使用した抗悪性腫瘍薬、制吐剤、下剤、ステロイド）、有効性、薬物依存評価、臨床検査値、有害事象 <重点調査項目> 依存性、呼吸抑制、意識障害、イレウス、悪心及び嘔吐、肝機能障害患者での安全性、腎機能障害患者での安全性
症例数	調査票収集1222例、安全性評価対象症例1199例

結 果	<p>安全性評価対象症例 1199 例のうち、本剤投与開始時の使用薬剤は、ナルサス錠のみが 367 例 (30.6%)、ナルラピド錠のみが 247 例 (20.6%)、ナルサス錠及びナルラピド錠が 585 例 (48.8%) であった。初回 1 日投与量は、ナルサス錠が平均 5.4mg (中央値 4.0mg)、ナルラピド錠が平均 3.2mg (中央値 2.0mg) であり、ヒドロモルフォン全体では平均 6.6mg (中央値 4.0mg) であった。安全性評価対象症例 1199 例のうち、副作用は 280 例に認められ、発現割合は 23.35% であった。主な副作用は、便秘 14.18% (170 例)、悪心 7.34% (88 例)、傾眠 2.17% (26 例)、嘔吐 2.00% (24 例) であった。重篤な副作用は 16 例に認められ、発現割合は 1.33% であった。安全性検討事項のうち、重要な特定されたりスクである呼吸抑制及び依存性の報告はなかった。意識障害、イレウス、悪心及び嘔吐の発現状況は、それぞれ 1.08% (13 例)、0.17% (2 例)、8.26% (99 例) であった。</p> <p>本調査の重点調査項目のうち、肝機能障害を有する患者の副作用発現割合は 28.00% (63/225 例) であり、肝機能障害の有無による副作用発現割合に統計的有意差は認められなかった。また、腎機能障害を有する患者の副作用発現割合は 23.44% (75/320 例) であり、腎機能障害の有無による副作用発現割合に統計的有意差は認められなかった。</p>
-----	--

注) 本剤 (ナルラピド錠) の承認された用量及び用量は、1 日 4~24mg を 4~6 回に分割経口投与である。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7)その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

モルヒネ塩酸塩水和物、モルヒネ硫酸塩水和物、フェンタニルクエン酸塩

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ヒトのオピオイド受容体各サブタイプを発現させた細胞の膜標品を用いた放射性リガンド結合試験において、ヒドロモルフォンは δ 及び κ よりも μ オピオイド受容体に対し高い親和性を示した⁶⁾。

ヒトの μ オピオイド受容体を発現させた細胞の膜標品を用いて [³⁵S]-GTP γ S 結合増強作用を指標にアゴニスト活性の効力を示す EC₅₀ を求めたところ、ヒドロモルフォンで 0.543nmol/L、ヒドロモルフォンの代謝物であるヒドロモルフォン-3-グルクロニドで 1240nmol/L であり、ヒドロモルフォン-3-グルクロニドのアゴニスト活性はヒドロモルフォンの約 1/2280 と低かった (*in vitro*)⁷⁾。

1) ヒト μ 、 δ 、及び κ オピオイド受容体に対するヒドロモルフォン及び代謝物の親和性 (*in vitro*)⁶⁾

【方法】

ヒト μ オピオイド受容体を発現させた CHO-K1 細胞、ヒト δ オピオイド受容体を発現させた HEK293 細胞、及びヒト κ オピオイド受容体を発現させた Chem-1 細胞から作製した膜標品を用い、 [³H]-diprenorphine を μ 及び κ オピオイドリガンドとして、 [³H]-naltrindole を δ オピオイドリガンドとして用い、結合実験を実施した。試験物質としてヒドロモルフォン塩酸塩 (0.3~300nmol/L [μ]、10~10000nmol/L [δ]、3~3000nmol/L [κ])、ヒドロモルフォン-3-グルコシド塩酸塩 (10~10000nmol/L [μ 、 δ 、 κ])、ヒドロモルフォン-3-グルクロニド (H3G) (10~10000nmol/L [μ 、 δ 、 κ]) を、陽性対照物質として [D-Ala², N-MePhe⁴, Gly⁵-ol]-enkephalin (DAMGO) 酢酸塩 (1~1000nmol/L [μ])、naltriben methanesulfonate hydrate (0.1~100nmol/L [δ])、U69593 (0.3~300nmol/L [κ]) を用い、それぞれの結合阻害作用曲線から算出した 50%阻害濃度 (IC₅₀) を用いて親和性を示す Ki 値を求めた。各値は実験を 3 回繰り返した結果から算出し、平均値±標準誤差で表した。

【結果】

ヒドロモルフォンはヒト μ オピオイド受容体に対して親和性を示し、Ki 値は 2.67±0.142nmol/L であった。また、ヒドロモルフォンは δ 及び κ オピオイド受容体に対しても親和性を示したが、各受容体に対する Ki 値の比較から、ヒドロモルフォンは μ オピオイド受容体に対して親和性が高かった。

ヒドロモルフォンの代謝物である H3G 及びヒドロモルフォン-3-グルコシドの μ 、 δ 、及び κ オピオイド受容体に対する Ki 値はヒドロモルフォンより高く、未変化体よりも各サブタイプ受容体に対して親和性が低かった。

ヒト μ 、 δ 及び κ オピオイド受容体に対する Ki 値

試験物質及び陽性対照物質	Ki 値(nmol/L)		
	μ	δ	κ
ヒドロモルフォン	2.67±0.142	156±6.89	13.0±0.874
ヒドロモルフォン-3-グルコシド	1100±55.1	NC	NC
ヒドロモルフォン-3-グルクロニド(H3G)	NC	NC	NC
DAMGO	4.82±0.661	NA	NA
Naltriben	NA	0.134±0.00742	NA
U69593	NA	NA	1.81±0.437

各値は実験を 3 回繰り返した結果から算出し、平均値±標準誤差を示す。

NA：該当せず。

NC：IC₅₀ が 10000nmol/L 以上であり、算出不能。

2) ヒト μ オピオイド受容体に対するヒドロモルフォン及び代表的強オピオイドの親和性 (*in vitro*)⁸⁾

【方法】

ヒト μ オピオイド受容体を発現させた Chem-5 細胞の膜標品及び μ オピオイドリガンドである [³H]-DAMGO を用いて結合実験を実施した。試験物質として、ヒドロモルフォン (0.01~1000nmol/L)、モルヒネ (0.01~1000nmol/L)、オキシコドン (1~100000nmol/L)、及びフェンタニル (0.01~1000nmol/L) を評価し、 μ オピオイド受容体に対する親和性を示す Ki 値を求めた。Ki 値は 3 例の平均値で表した。

【結果】

ヒト μ オピオイド受容体に対するヒドロモルフォンの Ki 値は代表的強オピオイドの Ki 値より低かった。従って、ヒドロモルフォンの μ オピオイド受容体に対する親和性が最も高かった。

ヒト μ オピオイド受容体に対する Ki 値

試験物質	Ki 値(nmol/L)
ヒドロモルフォン	0.3654
モルヒネ	1.168
オキシコドン	25.87
フェンタニル	1.346

各値は 3 例の平均値を示す。

3) ヒト κ オピオイド受容体に対するヒドロモルフォン及び代表的強オピオイドの親和性 (*in vitro*)⁹⁾

【方法】

ヒト κ オピオイド受容体を発現させた CHO 細胞から作製した膜標品と非選択的オピオイドリガンドである [³H]-diprenorphine を用いて結合実験を実施した。試験物質 (0.3~1000nmol/L) として、ヒドロモルフォン、モルヒネ、オキシコドン、及びフェンタニルを評価し、 κ オピオイド受容体に対する親和性を示す Ki 値を求めた。各 Ki 値は実験を 3 回繰り返した結果から算出し、平均値±標準誤差で表した。

【結果】

ヒト κ オピオイド受容体に対するヒドロモルフォンの Ki 値は代表的強オピオイドの Ki 値より低かった。従って、ヒドロモルフォンの κ オピオイド受容体に対する親和性が最も高かった。

ヒトκオピオイド受容体に対するKi値

試験物質	Ki値(nmol/L)
ヒドロモルフォン	12.9±1.40
モルヒネ	65.5±22.6
オキシコドン	5943±671
フェンタニル	86.0±24.0

各値は実験を3回繰り返した結果から算出した平均値±標準誤差を示す。

4) オピオイド受容体サブタイプに対するヒドロモルフォン及び代謝物のアゴニスト活性 (in vitro) 7)

【方法】

ヒトμオピオイド受容体を発現させたCHO-K1細胞の膜標品を用いて、^[35S]グアノシン5'-O-(3-チオ三リン酸) (guanosine 5'-O-(3-thiotriphosphate): GTPγS) 結合増強作用を指標にアゴニスト活性の効力を示す50%有効濃度(EC₅₀)をDAMGOの最大活性を100%として求めた。試験物質としてヒドロモルフォン塩酸塩(0.1~100nmol/L)、ヒドロモルフォン-3-グルコシド塩酸塩(10~10000nmol/L)、ヒドロモルフォン-3-グルクロニド(H3G)(10~10000nmol/L)を、陽性対照物質としてDAMGO(0.1~100nmol/L)を評価した。実験3回分の結合増強作用曲線からEC₅₀及び95%信頼区間を算出した。

【結果】

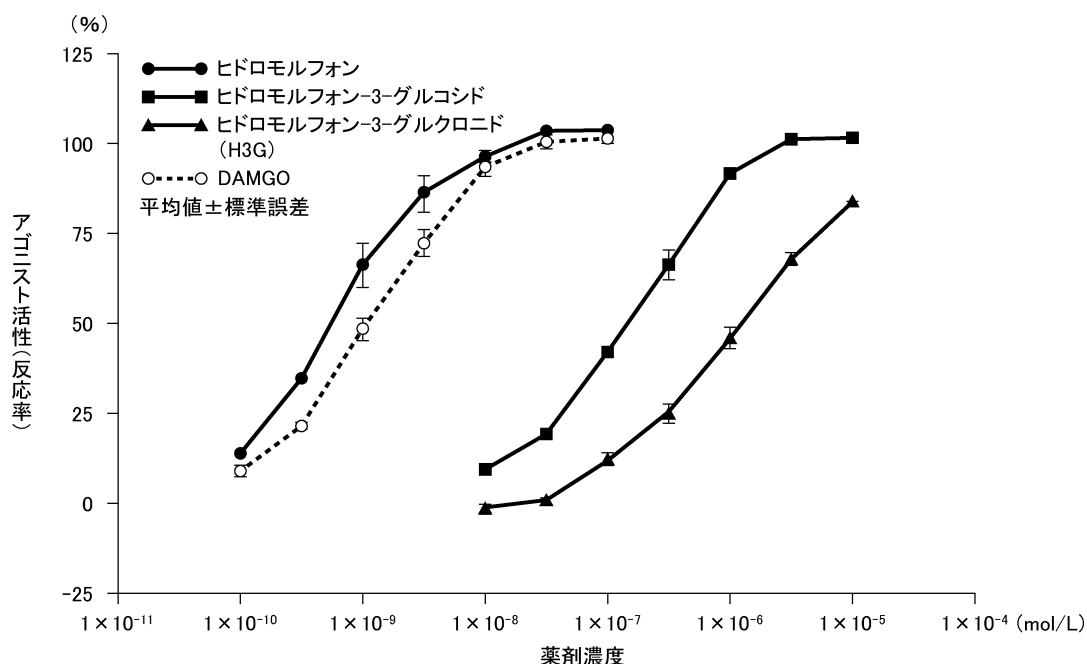
ヒドロモルフォンはヒトμオピオイド受容体に対してアゴニスト活性を示し、そのEC₅₀は0.543nmol/Lであった。ヒト血漿中代謝物であるヒドロモルフォン-3-グルコシド及びH3Gはいずれもヒトμオピオイド受容体に対してアゴニスト活性を示したが、EC₅₀の比較から、μオピオイド受容体に対するアゴニスト活性の効力はヒドロモルフォンのそれぞれ約1/249、約1/2280と低かった。

ヒトμオピオイド受容体に対するアゴニスト活性

試験物質及び陽性対照物質	EC ₅₀ (nmol/L) [95%信頼区間]
ヒドロモルフォン	0.543 [0.464, 0.636]
ヒドロモルフォン-3-グルコシド	135 [118, 154]
ヒドロモルフォン-3-グルクロニド(H3G)	1240 [1090, 1410]
DAMGO	1.08 [0.953, 1.22]

各値は実験3回分の結合増強作用曲線から算出したEC₅₀と95%信頼区間を示す。

ヒトμオピオイド受容体に対する各薬剤の濃度アゴニスト活性曲線



5) ラット μ オピオイド受容体に対するヒドロモルフォン及び代表的強オピオイドのアゴニスト活性 (*in vitro*)⁹⁾

【方法】

ラット μ オピオイド受容体発現 C6 グリオーマ細胞の膜標品を用いて、 $[^{35}\text{S}]$ -GTP γ S 結合増強作用を指標にアゴニスト活性の効力を示す 50%有効濃度 (EC₅₀) を求めた。さらに DAMGO の最大活性を 100% として最大活性を求めた。試験物質 (1~10000nmol/L) として、ヒドロモルフォン、モルヒネ、オキシコドン、及びフェンタニルを評価した。各値は実験を 3 回繰り返した結果から算出し、平均値±標準誤差で表した。

【結果】

ヒドロモルフォン、モルヒネ、オキシコドン及びフェンタニルのラット μ オピオイド受容体に対するアゴニスト活性は、EC₅₀ の比較から、ヒドロモルフォンの μ オピオイド受容体に対するアゴニスト活性が高かった。最大活性はモルヒネ、フェンタニルの順に高く、オキシコドン及びヒドロモルフォンは同程度であった。

ラット μ オピオイド受容体に対するアゴニスト活性

試験物質	EC ₅₀ (nmol/L)	最大活性(%)
ヒドロモルフォン	17.6±3.6	65.1±2.2
モルヒネ	78.4±19.0	83.8±1.0
オキシコドン	373±125	66.1±3.6
フェンタニル	128±25.3	77.1±6.0

各値は実験を 3 回繰り返した結果から算出した平均値±標準誤差を示す。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

次の試験方法による鎮痛作用の試験を実施した。

1) 単回皮下投与における鎮痛作用 (マウス) : Hot plate 法及び Writhing 法による評価 (各群 n=15 以上)

①Hot plate 法

ヒドロモルフォン (フリー体) を単回皮下投与 (用量不明) し、20、30、及び 60 分後に 56°C に設定した金属板上に動物を置き、足を舐めたり、跳躍するまでの潜時を測定した。潜時が無処置動物の 2.5 倍の場合を 100% の鎮痛作用とみなし、用量・鎮痛作用陽性率曲線から 50% 有効量 (ED₅₀) を求めた。

②Writhing 法

ヒドロモルフォン (フリー体) を単回皮下投与 (用量不明) し、15 分後に 0.6% 酢酸 (60mg/kg) を腹腔内投与し、その直後から 20 分間、writhing (腹部を床に押し付けて伸びをするような苦悶症状) の有無を観察した。正常個体に酢酸を投与した場合、writhing が出現した個体の出現率が 90% であったことを踏まえ、薬物投与後に writhing が消失した場合を鎮痛作用陽性と判断し、以下の式により鎮痛作用陽性率を算出し、用量・鎮痛作用陽性率曲線から ED₅₀ を求めた。

$$\text{鎮痛作用陽性率 (\%)} = 100 - (\text{writhing 行動個体出現率}/90) \times 100$$

2) 単回経口投与における鎮痛作用 (ラット) : Hot plate 法による評価 (各群 n=10 以上)

ヒドロモルフォン (フリー体) を単回経口投与 (用量不明) し、60 分後に 56°C に設定した金属板上に動物を置き、足を舐めたり、跳躍するまでの潜時を測定した。潜時が無処置動物の 2.5 倍の場合を 100% の鎮痛作用とみなし、用量・鎮痛作用陽性率曲線から 50% 有効量 (ED₅₀) を求めた。

3) 単回静脈内投与における鎮痛作用（ラット）：Hot plate 法による評価（各群 n=10 以上）

ヒドロモルフォン（フリー体）を単回静脈内投与（用量不明）し、20 分後に 56℃に設定した金属板上に動物を置き、足を舐めたり、跳躍するまでの潜時を測定した。潜時が無処置動物の 2.5 倍の場合を 100%の鎮痛作用とみなし、用量・鎮痛作用陽性率曲線から 50%有効量（ED₅₀）を求めた。

4) 単回皮下投与における鎮痛作用（ラット）：Hot plate 法及び Tail flick 法による評価（各群 n=10 以上）

①Hot plate 法

ヒドロモルフォン（フリー体）を単回皮下投与（用量不明）し、30 分後に 56℃に設定した金属板上に動物を置き、足を舐めたり、跳躍するまでの潜時を測定した。潜時が無処置動物の 2.5 倍の場合を 100%の鎮痛作用とみなし、用量・鎮痛作用陽性率曲線から 50%有効量（ED₅₀）を求めた。

②Tail flick 法

ヒドロモルフォン（フリー体）を単回皮下投与（用量不明）し、30 分後に尾に熱刺激を与えてから回避するまでの潜時を測定した。潜時が無処置時の 2 倍以上の個体を鎮痛作用陽性個体と判定し、鎮痛作用陽性個体の出現率を鎮痛作用陽性率として求め、用量・鎮痛作用陽性率曲線から ED₅₀を求めた。

1)～4) の各試験結果を次表にまとめた。

ヒドロモルフォンはマウス及びラットにおいて、試験方法（Hot plate 法及び Tail flick 法は熱刺激、Writhing 法は化学刺激による方法）、投与経路（経口、静脈内、皮下）に関わらず、鎮痛作用を示した¹⁰⁾。

マウス及びラットにおける試験方法並びに投与経路別の ED₅₀ 値

動物種	試験方法	投与経路	ED ₅₀ (mg/kg) [95%信頼区間]
マウス	Hot plate 法	皮下	0.160 [0.146～0.174]
	Writhing 法		0.210 [0.165～0.266]
ラット	Hot plate 法	経口	23.0 [18.4～28.7]
		静脈内	0.170 [0.149～0.193]
		皮下	0.220 [0.191～0.253]
	Tail flick 法	皮下	0.220 [0.166～0.290]

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1)治療上有効な血中濃度

該当資料なし

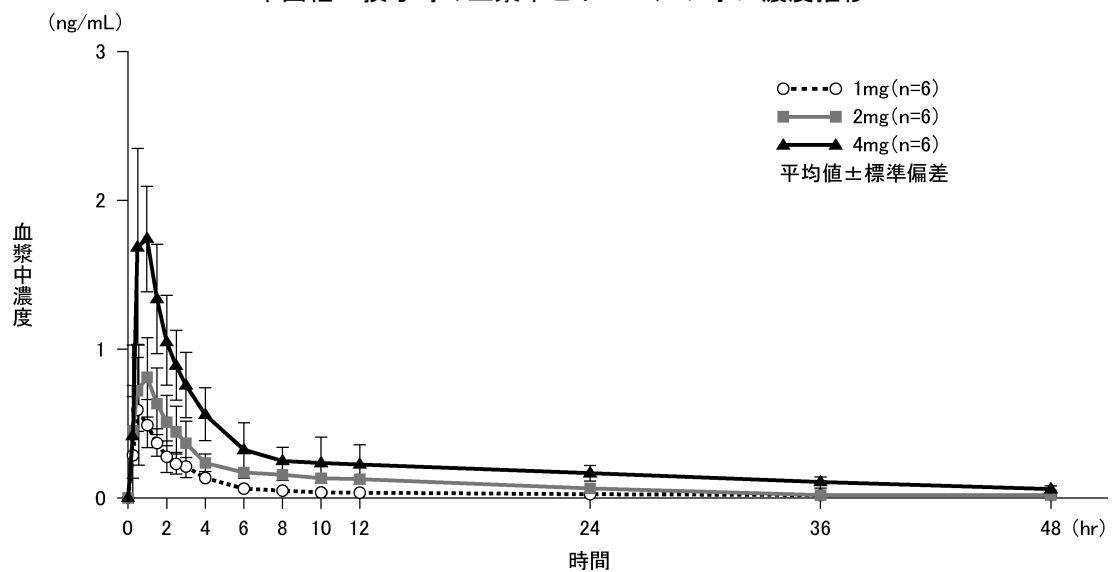
(2)臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人

①単回投与

日本人健康成人男性（各投与群 6 例）に本剤 1mg、2mg 及び 4mg を空腹時に単回経口投与したときの、血漿中ヒドロモルフォン濃度推移及び薬物動態パラメータは次のとおりであった⁴⁾。

単回経口投与時の血漿中ヒドロモルフォン濃度推移



薬物動態パラメータ（単回経口投与時）

投与量	例数	AUC _{last} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^{a)} (hr)	t _{1/2} (hr)	CL/F (L/hr)	V _z /F (L)	λ _z (hr ⁻¹)
1mg	6	1.80±0.583	0.664±0.302	0.50 (0.25~1.00)	5.26±3.35	491±229	3290±1560	0.185±0.111
2mg	6	4.05±0.949	0.980±0.352	0.76 (0.25~1.50)	9.24±5.88	405±124	4920±2400	0.102±0.0603
4mg	6	10.3±3.31	1.95±0.563	1.00 (0.50~1.02)	18.3±11.7	335±90.1	8710±5470	0.0466±0.0173

平均値±標準偏差

a) 中央値（最小値～最大値）

AUC_{last}：定量可能な最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2}：終末相の消失半減期、CL/F：見かけの全身クリアランス、V_z/F：見かけの終末相分布容積、λ_z：終末相における消失速度定数

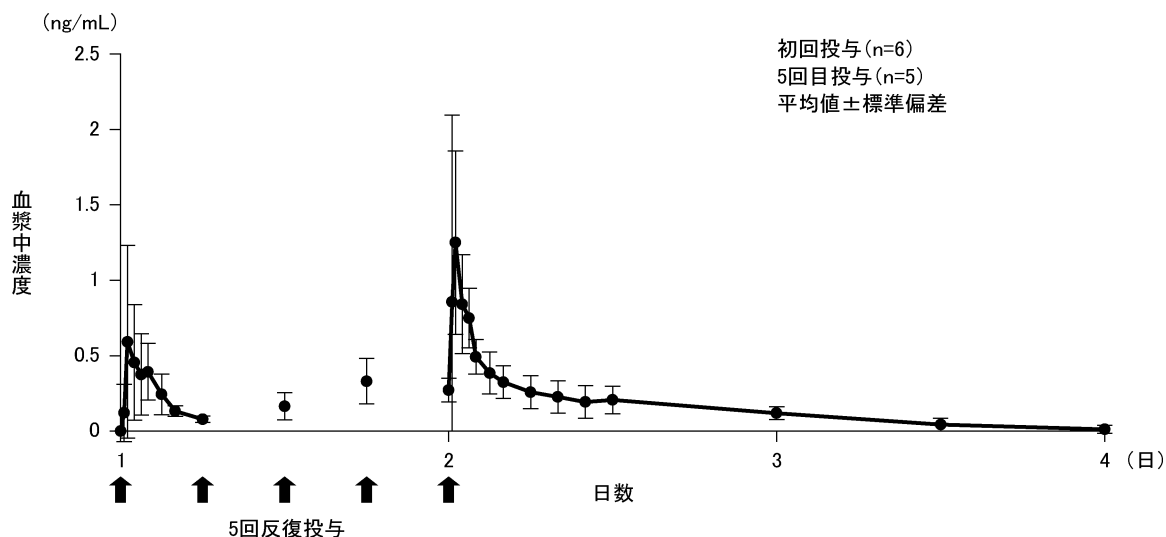
注) 本剤の承認された用法及び用量は、1日 4～24mg を 4～6 回に分割経口投与である。

②反復投与

日本人健康成人に、ヒドロモルフォン塩酸塩製剤 1.3mg*を 6 時間間隔で 5 回反復投与したときの、血漿中ヒドロモルフォン濃度推移及び薬物動態パラメータは次のとおりであった。5 回目投与後の血漿中ヒドロモルフォンの AUC は、初回投与後の約 2 倍であった。また、5 回目投与後には定常状態に達していた¹¹⁾。

*ヒドロモルフォン塩酸塩の即放性製剤（本邦未承認）：以下、本「VII.薬物動態に関する項目」で同様。

反復経口投与時の血漿中ヒドロモルフォン濃度推移



薬物動態パラメータ（1.3mg 反復投与時の初回投与後）

例数	AUC _{0-6hr} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^{a)} (hr)
6	1.48±0.470 (0.822~2.03)	0.849±0.432 (0.239~1.40)	1.00 (0.500~3.00)

平均値±標準偏差（最小値～最大値）

a) 中央値（最小値～最大値）

AUC_{0-6hr}：投与後 6 時間までの血漿中濃度—時間曲線下面積

薬物動態パラメータ（1.3mg 反復投与時の 5 回目投与後）

例数	AUC _{tau} (ng・hr/mL)	C _{max,ss} (ng/mL)	T _{max,ss} ^{a)} (hr)	t _{1/2,ss} ^{b)} (hr)
5	2.90±1.12 (1.52~4.51)	1.52±0.937 (0.571~3.07)	0.650 (0.250~1.52)	13.3±3.37 (9.04~16.4)

平均値±標準偏差（最小値～最大値）

a) 中央値（最小値～最大値）

b) 例数は 4 例

AUC_{tau}：投与間隔ごとの血漿中濃度—時間曲線下面積、C_{max,ss}：定常状態での最高血漿中濃度、

T_{max,ss}：定常状態での最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2,ss}：定常状態での終末相の消失半減期

注) 本剤の承認された用法及び用量は、1 日 4~24mg を 4~6 回に分割経口投与である。

2) 男女差

<外国人データ>

健康成人男女各 18 例に、ヒドロモルフォン塩酸塩製剤 8mg を空腹時単回経口投与したとき、血漿中ヒドロモルフォン濃度推移に差は認められなかった¹²⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、1 日 4~24mg を 4~6 回に分割経口投与である。

(3)中毒域

該当資料なし

(4)食事・併用薬の影響

日本人健康成人男性 6 例に、本剤 2mg を単回経口投与したとき、空腹時と比較して食後投与時で C_{max} は 1.3 倍、 AUC_{inf} は 1.3 倍に増大した⁴⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、1 日 4~24mg を 4~6 回に分割経口投与である。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

該当資料なし

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)消失速度定数

「VII.1.(2) 1) ①単回投与」参照

(4)クリアランス

「VII.1.(2) 1) ①単回投与」参照

(5)分布容積

「VII.1.(2) 1) ①単回投与」参照

(6)その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1)解析方法

母集団薬物動態解析では、一次吸収過程及び一次消失過程を有する 2-コンパートメントモデルを用いて解析した。

(2)パラメータ変動要因

母集団薬物動態解析には、A-J102 試験、A-J201 試験及び A-J302 試験から得られた血漿中ヒドロモルフォン濃度データ（147 例、966 時点）を用いた（「V.5.臨床成績」参照）。その結果、見かけの全身クリアランスに対してアルブミン、AST（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）及び CL_{Cr}（クレアチニンクリアランス）が、バイオアベイラビリティ及びヒドロモルフォン徐放製剤の吸収速度定数に対して食事の有無が、それぞれ統計学的に有意な共変量であった。

4. 吸 収

日本人健康成人 6 例に、ヒドロモルフォン塩酸塩製剤を空腹時単回経口投与したとき、バイオアベイラビリティは 24%であった¹¹⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、1 日 4~24mg を 4~6 回に分割経口投与である。

<参考：動物データ>

雄性ラットに [¹⁴C] 標識ヒドロモルフォン塩酸塩を 7mg/kg の用量で単回経口投与後、投与 48 時間後までに投与放射能の 94.0%が回収された（胆汁中に 33.4%、尿中に 58.0%、糞中に 2.7% : n=7 の平均値）、投与放射能の少なくとも 91.4%は消化管から吸収されている。

5. 分 布

(1)血液—脳関門通過性

<動物データ>

下記、「VII.5.(5)その他の組織への移行性」参照

(2)血液—胎盤関門通過性

<動物データ（ラット、ウサギ）>

妊娠 17 日の白色ラットに [¹⁴C] 標識ヒドロモルフォン塩酸塩 1.56mg/kg を単回経口投与したとき、投与 2 及び 24 時間後の放射能濃度は胎児中 0.05±0.01 及び 0.02^{*)} µg eq./g、母体血漿中 0.60±0.10 及び 0.03±0.01µg eq./g であった。

妊娠 19 日の白色ウサギに [¹⁴C] 標識ヒドロモルフォン塩酸塩 6.25mg/kg を単回経口投与したとき、投与 2 及び 72 時間後の放射能濃度は胎児中 0.18±0.03 及び 0.04^{*)} µg eq./g、母体血漿中 2.69±0.41 及び 0.02±0.01µg eq./g であった。

*) 標準偏差 0.01 未満

(3)乳汁への移行性

<外国人データ>

健康授乳婦 8 例に、ヒドロモルフォン塩酸塩製剤 2mg を経鼻投与したとき、ヒドロモルフォンの乳汁/血漿中の AUC の比は 2.56 であった¹³⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、1 日 4~24mg を 4~6 回に分割経口投与である。

(4)髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

<動物データ (ラット)>

雄性ラットに $[^{14}\text{C}]$ 標識ヒドロモルフォン塩酸塩 7mg/kg を単回経口投与したときの組織中放射能濃度

組 織	放射能濃度 ($\mu\text{g eq./g}$)					
	1 hr	4 hr	8 hr	24 hr	72 hr	168 hr
副腎	0.85	0.73	0.73	0.54	0.29	0.15(<0.01%)
血液 (心臓内)	0.73	0.70	0.50	0.30	0.12	0.10
骨髄	0.67	0.71	1.11	0.81	0.35	0.23(0.02%)
脳	0.63	0.60	0.18	<0.23	0.11	0.13(0.02%)
褐色脂肪	0.63	0.39	0.34	0.61	0.32	0.17
心筋	0.55	0.49	0.34	0.28	0.13	0.15(0.01%)
腎臓	3.08	1.13	1.02	0.46	0.26	0.22(0.03%)
肝臓	2.96	2.13	2.44	1.26	0.74	0.45(0.43%)
肺	0.76	0.70	0.59	0.37	0.14	0.12(0.01%)
骨格筋	0.44	0.20	0.22	<0.18	0.10	0.18(1.51%)
膵臓	1.17	1.67	0.81	0.43	0.21	0.19(0.01%)
脾臓	1.03	0.55	0.73	0.48	0.25	0.17(0.01%)
精巣	0.54	0.49	0.18	0.27	0.17	0.23(0.04%)
胸腺	0.61	0.59	0.50	0.68	0.40	0.19(0.01%)
甲状腺	0.65	0.75	0.50	0.30	0.15	0.15(<0.01%)

n=1、全身オートラジオグラフィーにより組織中の放射能濃度を測定した。

< : 定量限界未満

(%) : 動物への経口投与量の百分率

(6) 血漿蛋白結合率

平衡透析法で測定したヒト血漿蛋白結合率は 24~30%であった (*in vitro*)¹⁴⁾。

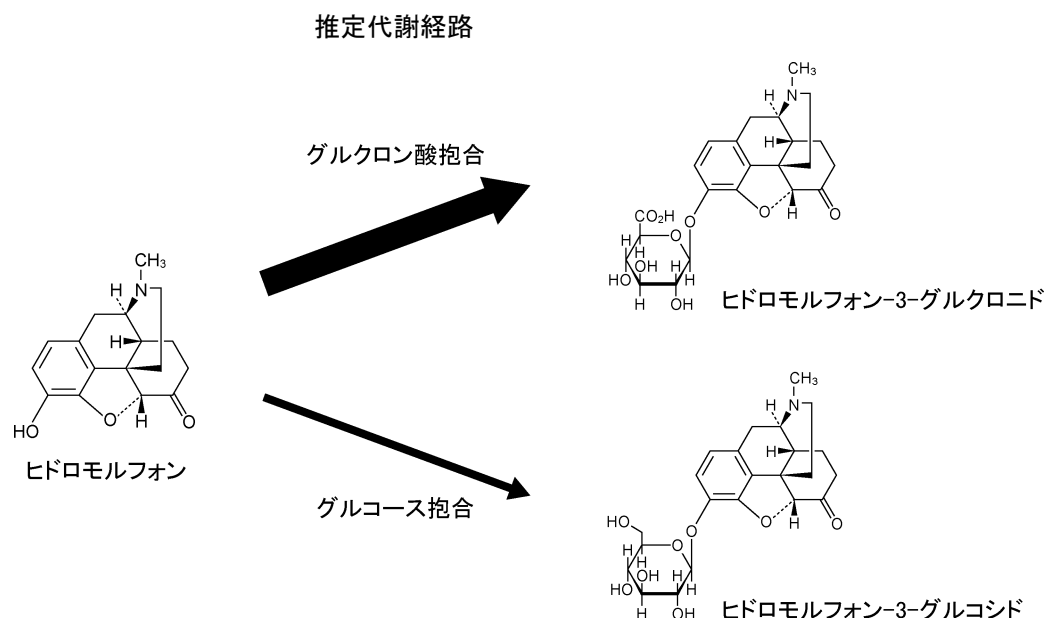
6. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

<外国人データ>

ヒトにおけるヒドロモルフォン¹⁵⁾の主代謝経路は、3位水酸基のグルクロン酸抱合によるヒドロモルフォン-3-グルクロニドへの代謝である。

代謝部位：肝臓



ヒト血漿中代謝物としての代謝物量の相関を矢印の太さで図示

(2)代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

ヒドロモルフォン及びヒドロモルフォン-3-グルクロニドは、CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1及び3A4/5を阻害せず¹⁶⁾、CYP1A2、2B6及び3A4を誘導しなかった（*in vitro*）¹⁷⁾。

(3)初回通過効果の有無及びその割合

<動物データ（ラット）>

[¹⁴C] 標識ヒドロモルフォン塩酸塩を 7mg/kg の用量で単回経口投与後、投与 48 時間後までに投与放射能の 91.4%が胆汁中と尿中に回収されたことから（胆汁中に 33.4%、尿中に 58.0% : n=7 の平均値）、投与放射能の少なくとも 91.4%は消化管から吸収されている（「VII.4.吸収」参照）。一方、雄性ラットにヒドロモルフォン塩酸塩を 7mg/kg の用量で単回経口投与後の絶対生物学的利用率は 8.9%と算出されていることから、ラットでは肝初回通過効果が認められる。

(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

ヒト血漿中代謝物であるヒドロモルフォン-3-グルコシド及びヒドロモルフォン-3-グルクロニドはいずれもヒト μ オピオイド受容体に対してアゴニスト活性を示したが、その効力はヒドロモルフォンのそれぞれ約 1/249、約 1/2280 と低かった（「VI.2.(1)4 オピオイド受容体サブタイプに対するヒドロモルフォン及び代謝物のアゴニスト活性（*in vitro*）」参照）。

7. 排 泄

日本人健康成人男性に本剤 1mg、2mg 及び 4mg を単回経口投与したとき、投与後 48 時間までの尿中に、投与量の約 3%がヒドロモルフォンとして、投与量の約 30%がヒドロモルフォン-3-グルクロニドとして排泄された⁴⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、1 日 4~24mg を 4~6 回に分割経口投与である。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者

<外国人データ>

腎機能正常者 7 例、中等度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス 40~60mL/min）8 例及び重度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス 30mL/min 未満）8 例にヒドロモルフォン塩酸塩製剤 4mg を単回経口投与したとき、腎機能正常者よりも、中等度腎機能障害患者では AUC が 2 倍、重度腎機能障害患者では 4 倍高かった¹⁸⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、1 日 4~24mg を 4~6 回に分割経口投与である。

(2) 肝機能障害患者

<外国人データ>

肝機能正常者及び中等度肝機能障害患者（Child-Pugh スコア 7~9）各 12 例にヒドロモルフォン塩酸塩製剤 4mg を単回経口投与したとき、肝機能正常者よりも、中等度肝機能障害患者では AUC が 4 倍高かった¹⁹⁾。
なお、重度肝機能障害患者を対象とした試験は実施されていない。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、1 日 4~24mg を 4~6 回に分割経口投与である。

(3) 高齢者

<外国人データ>

健康高齢者（65~74 歳）及び健康非高齢者（18~38 歳）各 18 例に、ヒドロモルフォン塩酸塩製剤 4mg を空腹時単回経口投与したとき、血漿中ヒドロモルフォン濃度推移に差は認められなかった²⁰⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、1 日 4~24mg を 4~6 回に分割経口投与である。

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 重篤な呼吸抑制のある患者 [呼吸抑制を増強する。]
- 2.2 気管支喘息発作中の患者 [気道分泌を妨げる。]
- 2.3 慢性肺疾患に続発する心不全の患者 [呼吸抑制や循環不全を増強する。]
- 2.4 痙攣状態（てんかん重積症、破傷風、ストリキニーネ中毒）にある患者 [脊髄の刺激効果があらわれる。]
- 2.5 麻痺性イレウスの患者 [消化管運動を抑制する。]
- 2.6 急性アルコール中毒の患者 [呼吸抑制を増強する。]
- 2.7 本剤の成分及びアヘンアルカロイドに対し過敏症の患者
- 2.8 出血性大腸炎の患者 [腸管出血性大腸菌（O157 等）や赤痢菌等の重篤な細菌性下痢のある患者では、症状の悪化、治療期間の延長をきたすおそれがある。]
- 2.9 ナルメフェン塩酸塩水和物を投与中又は投与中止後 1 週間以内の患者 [10.1 参照]

解説：

ヒドロモルフォンは μ オピオイド受容体作動作用を有することから、 μ オピオイド受容体作動作用により症状を悪化させる患者には投与しないこと。

- 2.1 呼吸抑制作用を有するので、呼吸抑制のある患者ではその作用が増強する。
- 2.2 気道分泌の低下を起こす。
- 2.3 慢性肺疾患に続発する心不全の患者では肺に異常があり、呼吸機能が低下しているので本剤の投与で呼吸抑制や循環不全を起こすおそれがある。
- 2.4 オピオイドは γ -aminobutyric acid の放出を抑制し、海馬錐体細胞を興奮させ痙攣を起こすと推察されている。
- 2.5 消化管運動を抑制し、内容物の通過が遅くなる。
- 2.6 アルコールとの併用は薬理作用を増強させるため、呼吸抑制作用を増強し、致死的な呼吸機能の抑制を誘発することがある。
- 2.7 本剤はアヘンアルカロイドに属するので、本剤の成分やアヘンアルカロイドに対し過敏症のある患者に投与した場合、重篤な過敏反応を起こすおそれがある。
- 2.8 腸内容物の移動、排便反射を抑制するので、症状の悪化や治療期間の延長をきたすおそれがある。
- 2.9 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、本剤の離脱症状があらわれるおそれがある。また、本剤の効果が減弱するおそれがある。緊急の手術等によりやむを得ず本剤を投与する場合、患者毎に用量を漸増し、呼吸抑制等の中枢神経抑制症状を注意深く観察すること。また、手術等において本剤を投与することが事前にわかる場合には、少なくとも 1 週間前にナルメフェン塩酸塩水和物の投与を中断すること。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4.用法及び用量に関連する注意」参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。[11.1.1 参照]
- 8.2 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に注意すること。
- 8.3 本剤を投与する場合には、以下の対応を念頭におき、副作用に十分注意すること。
- ・便秘に対する対策として緩下剤を併用、悪心・嘔吐に対する対策として制吐剤を併用する。
 - ・鎮痛効果が得られている患者で通常と異なる強い眠気がある場合には、過量投与の可能性があるので、本剤の減量を考慮する。
- 8.4 本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。[7.2.2 参照]
- 8.5 本剤の医療目的外使用を防止するため、適切な処方を行い、保管に留意するとともに、患者等に対して適切な指導を行うこと。[14.1.1、14.1.3 参照]

解説：

- 8.1 ヒドロモルフォン徐放性製剤の国内臨床試験で薬物依存の副作用は認められなかったが、本剤の国内臨床試験において薬物依存の副作用が2例（いずれも非重篤）認められた。また、海外のヒドロモルフォン製剤の添付文書や国内の他の強オピオイド鎮痛剤の電子添文に薬物依存の記載がされている。ヒドロモルフォンは μ オピオイド受容体作動作用を有することから、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。
- 8.2 本剤及びヒドロモルフォン徐放性製剤の国内臨床試験で眠気、めまい等の神経系障害や精神障害の副作用が認められた。本剤及びヒドロモルフォン徐放性製剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。
- 8.3 ・便秘、悪心・嘔吐はオピオイド鎮痛剤で高頻度に発現するため、予防投与の必要性を注意喚起するために設定した。なお、本剤及びヒドロモルフォン徐放性製剤の第Ⅲ相比較試験では便秘の予防薬、悪心・嘔吐の予防薬を併用した。
- ・過量投与の徴候・症状のひとつに強い眠気があるので、鎮痛効果が得られている患者で通常と異なる強い眠気がある場合には、本剤及びヒドロモルフォン徐放性製剤の減量を考慮すること。
- 8.4 増量により副作用を発現することがあるので、本剤及びヒドロモルフォン徐放性製剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること（「V.4.用法及び用量に関連する注意 7.2.2」参照）。
- 8.5 本剤及びヒドロモルフォン徐放性製剤は麻薬製剤のため、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（「VIII.11.適用上の注意」参照）。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 細菌性下痢のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。治療期間の延長をきたすおそれがある。

9.1.2 心機能障害あるいは低血圧のある患者

循環不全を増強するおそれがある。

9.1.3 呼吸機能障害のある患者

呼吸抑制を増強するおそれがある。

9.1.4 脳に器質的障害のある患者

呼吸抑制や頭蓋内圧の上昇を起こすおそれがある。

9.1.5 ショック状態にある患者

循環不全や呼吸抑制を増強するおそれがある。

9.1.6 代謝性アシドーシスのある患者

呼吸抑制を起こすおそれがある。

9.1.7 甲状腺機能低下症（粘液水腫等）の患者

呼吸抑制や昏睡を起こすおそれがある。

9.1.8 副腎皮質機能低下症（アジソン病等）の患者

呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている。

9.1.9 薬物依存・アルコール依存又はその既往歴のある患者

依存性を生じやすい。

9.1.10 衰弱者

呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている。

9.1.11 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。

9.1.12 器質的幽門狭窄又は最近消化管手術を行った患者

消化管運動を抑制する。

9.1.13 痙攣の既往歴のある患者

痙攣を誘発するおそれがある。

9.1.14 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。

9.1.15 重篤な炎症性腸疾患のある患者

連用した場合、巨大結腸症を起こすおそれがある。

解説：

9.1.1 腸内容物の移動、排便反射を抑制するので、治療期間の延長をきたすおそれがある。

9.1.2 本剤及びヒドロモルフォン徐放性製剤の国内臨床試験では循環不全の副作用は認められなかったが、本剤及びヒドロモルフォン徐放性製剤の投与例で血圧低下及び低血圧の副作用（各1例、いずれも非重篤）が認められ、うち1例は本剤及びヒドロモルフォン徐放性製剤投与以前より低血圧を合併していた。また、海外のヒドロモルフォン製剤の添付文書において、『「血液量減少を伴う低血圧」の患者では慎重に投与すること』と記載されており、循環不全を増強するおそれがある。

- 9.1.3 本剤及びヒドロモルフォン徐放性製剤の国内臨床試験では本剤において呼吸抑制の副作用が2例（いずれも非重篤）認められた。また、海外のヒドロモルフォン製剤の添付文書や国内の他の強オピオイド鎮痛剤の電子添文に記載されている。
- 9.1.4 脳に器質的障害のある患者では、作用が増強されることがある。
- 9.1.5 本剤の作用とショック状態にある患者の症状が重なり、循環不全や呼吸抑制作用が増強されるおそれがある。
- 9.1.6 強オピオイド鎮痛剤は大量投与すると、呼吸抑制から無酸素血症と呼吸性アシドーシスを生じ、Cheyne-Stokes呼吸となる。代謝性アシドーシスのある患者では、通常用量でも呼吸抑制を起こすおそれがある。
- 9.1.7 血液中甲状腺ホルモン濃度の低下が顕著になると、体内での代謝が円滑に行われなくなり、薬剤の代謝が遅れ蓄積が起こりやすくなる。
- 9.1.8 副腎皮質機能低下症の患者では生理機能が低下しており、呼吸抑制が起こりやすくなる。
- 9.1.9 本剤は連用により薬物依存を生じることがあるので、薬物依存・アルコール依存の既往歴のある患者では、より依存症を生じやすくなる。
- 9.1.10 衰弱者では生理機能が低下しており、呼吸抑制作用に対する感受性が高くなっている。
- 9.1.11 本剤は尿管平滑筋、外括約筋の緊張を高め、排尿困難を引き起こす。また、膀胱壁の伸展による刺激を中枢性に抑制するため、尿閉が認められる。
- 9.1.12 消化管の運動を抑制する作用がある。
- 9.1.13 本剤の代謝物であるグルクロン酸抱合体は、モルヒネの代謝物であるグルクロン酸抱合体と同様に、実験動物に脳内直接投与した場合、ミオクローヌスや強直-間代性痙攣を惹起することが報告されている²¹⁾。
- 9.1.14 本剤には胆道の平滑筋を緊張させ、またオッジ（Oddi）括約筋を収縮させる作用がある。
- 9.1.15 炎症性腸疾患の患者に強オピオイド鎮痛剤を投与した場合、中毒性巨大結腸があらわれるとの報告がある。

(2)腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。排泄が遅延し副作用があらわれるおそれがある。 [16.6.1 参照]

解説：

本剤及びヒドロモルフォン徐放性製剤の国内臨床試験では重度の腎機能障害患者を登録除外とした。ベースライン時のクレアチニンクリアランス（CL_{cr}）別に有害事象発現率を算出したところ、腎機能低下者での有害事象発現状況に一定の傾向は確認できなかった。外国において、中等度腎機能障害患者でAUCは約2倍に増加し、重度の腎機能障害患者でAUCは約4倍に増加したとの報告¹⁸⁾があるので、腎機能障害のある患者に投与する場合は低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること（「VII.10.(1)腎機能障害患者」参照）。

(3)肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。代謝が遅延し副作用があらわれるおそれがある。なお、重度の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。 [16.6.2 参照]

解説：

本剤及びヒドロモルフォン徐放性製剤の国内臨床試験では重篤な肝障害患者を登録除外とした。外国において、中等度肝機能障害患者でAUCとC_{max}は約4倍に増加したとの報告¹⁹⁾があるので、肝機能障害のある患者に投

与する場合は低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること（「VII.10.(2)肝機能障害患者」参照）。

(4)生殖能を有する者

設定されていない

(5)妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。マウス及びハムスターで胎児奇形（頭蓋奇形、軟部組織奇形、骨格変異）が、ラットで出生児の体重及び生存率の低下が報告されている。

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。

解説：

本剤及びヒドロモルフォン徐放性製剤の国内臨床試験において妊婦に対する投与例はない。海外のヒドロモルフォン製剤の添付文書において「動物実験（マウス、ハムスター）で胎児奇形が報告されている」と記載されている。また、ラットにおいて出生時の体重及び生存率の低下が報告されている。妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては、有効性と安全性を十分考慮の上、使用すること。

本剤及びヒドロモルフォン徐放性製剤の国内臨床試験において産婦に対する投与例はない。海外のヒドロモルフォン製剤では致命的な新生児離脱症候群の可能性が記載されている。

(6)授乳婦

9.6 授乳婦

本剤投与中は授乳しないことが望ましい。ヒト母乳中へ移行することが報告されている。

解説：

本剤及びヒドロモルフォン徐放性製剤の国内臨床試験において授乳婦に対する投与例はないが、海外におけるヒトの報告において、ヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤 2mg を経鼻投与したところ、乳汁移行があったことが報告されている¹³⁾（「VII.5.(3)乳汁への移行性」参照）。

授乳中の女性には、本剤及びヒドロモルフォン徐放性製剤の投与中は授乳しないことが望ましい。

(7)小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

解説：

本剤及びヒドロモルフォン徐放性製剤において小児等を対象とした国内臨床試験は実施しておらず、小児患者の安全性に関する情報は得られていない。

(8)高齢者

9.8 高齢者

低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。一般に生理機能が低下しており、特に呼吸抑制の感受性が高い。

解説：

高齢者では一般的に生理機能が低下しており、有害事象が重篤、重症化するリスクがあるので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は主にグルクロン酸抱合により代謝される。 [16.4 参照]

解説：

「VII.6.(1)代謝部位及び代謝経路」参照

(1)併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ナルメフェン塩酸塩水和物 セリンクロ [2.9 参照]	本剤の離脱症状があらわれるおそれがある。また、本剤の効果が減弱するおそれがある。緊急の手術等によりやむを得ず本剤を投与する場合、患者毎に用量を漸増し、呼吸抑制等の中枢神経抑制症状を注意深く観察すること。また、手術等において本剤を投与することが事前にわかる場合には、少なくとも 1 週間前にナルメフェン塩酸塩水和物の投与を中断すること。	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。

解説：

「VIII.2.禁忌内容とその理由」参照

(2)併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体、 バルビツール酸誘導体等 吸入麻酔剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 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。	相加的に中枢神経抑制作用が増強される。
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。	機序は不明である。
抗コリン作動性薬剤	麻痺性イレウスに至る重篤な便秘又は尿貯留が起こるおそれがある。	相加的に抗コリン作用が増強される。
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。

解説：

国内の他の強オピオイド鎮痛剤の電子添文を参考に設定した。本剤及びヒドロモルフォン徐放性製剤をこれらの薬剤と併用する場合には注意すること。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 依存性（頻度不明）

連用により生じることがある。また、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、あくび、くしゃみ、流涙、発汗、悪心、嘔吐、下痢、腹痛、散瞳、頭痛、不眠、不安、せん妄、振戦、全身の筋肉・関節痛、呼吸促迫等の退薬症候があらわれることがある。〔7.2.3、7.2.4、8.1 参照〕

11.1.2 呼吸抑制（頻度不明）

息切れ、呼吸緩慢、不規則な呼吸、呼吸異常等があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤による呼吸抑制には、麻薬拮抗剤（ナロキソン、レバロルフアン等）が拮抗する。

11.1.3 意識障害（0.5%）

昏睡、昏迷、錯乱、せん妄等の意識障害があらわれることがある。

11.1.4 イレウス（麻痺性イレウスを含む）（1.4%）、中毒性巨大結腸（頻度不明）

炎症性腸疾患の患者に投与した場合、中毒性巨大結腸があらわれることがある。

解説：

11.1.1 本剤及びヒドロモルフォン徐放性製剤の国内臨床試験において薬物依存の重篤な副作用は認められなかったが、本剤の国内臨床試験において薬物依存の副作用が2例（いずれも非重篤）認められた。また、海外のヒドロモルフォン製剤の添付文書や国内の他の強オピオイド鎮痛剤の電子添文では、薬物依存が記載されている。

医療用麻薬適正使用ガイダンス^{注1}では、通常、がん疼痛患者において、オピオイド鎮痛剤による精神依存が生じることはないとされているものの、依存性はオピオイド鎮痛剤のクラスエフェクトとして知られており、本剤及びヒドロモルフォン徐放性製剤の投与に際しては、臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11.1.2 本剤及びヒドロモルフォン徐放性製剤の国内臨床試験において呼吸抑制の重篤な副作用は認められなかったが、本剤において呼吸抑制の副作用が2例（いずれも非重篤）認められた。

海外のヒドロモルフォン製剤の添付文書や国内の他の強オピオイド鎮痛剤の電子添文にも呼吸抑制が記載されている副作用である。呼吸抑制はオピオイド鎮痛剤のクラスエフェクトとして知られており、本剤及びヒドロモルフォン徐放性製剤の投与に際しては、臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11.1.3 ヒドロモルフォン徐放性製剤の国内臨床試験において、ヒドロモルフォン徐放性製剤を投与された139例中1例で意識レベルの低下（死亡例）の副作用が発現した。また、非重篤な副作用としてせん妄が4例に発現した。

本剤の国内臨床試験において、本剤を投与された207例中1例で昏迷（重篤、本剤中止後回復）の副作用が発現した。また、非重篤な副作用としてせん妄が2例（いずれも中等度、関連あり）に発現した。海外のヒドロモルフォン製剤の添付文書や国内の他の強オピオイド鎮痛剤の電子添文では、錯乱、せん妄が記載されており、昏睡、昏迷、錯乱、せん妄等の意識障害はオピオイド鎮痛剤のクラスエフェクトとして知られている。

本剤及びヒドロモルフォン徐放性製剤の投与に際しては、臨床症状を十分に観察し、昏睡、昏迷、錯乱、せん妄等の意識障害が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11.1.4 ヒドロモルフォン徐放性製剤の国内臨床試験においてイレウスや中毒性巨大結腸の副作用は認められなかったが、本剤の国内臨床試験において、本剤を投与された207例中2例にイレウス、1例に腸閉塞

の副作用（いずれも重篤）が発現した。

海外のヒドロモルフォン製剤の添付文書では麻痺性イレウスが、国内の他の強オピオイド鎮痛剤の電子添付文書では、麻痺性イレウス、中毒性巨大結腸が記載されており、いずれの事象もオピオイド鎮痛剤のクラスエフェクトとして知られており、本剤及びヒドロモルフォン徐放性製剤の投与に際しては、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。

注 1) 的場元弘 ほか. 医療用麻薬適正使用ガイドランス～がん疼痛及び慢性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～

<http://www.mhlw.go.jp/bunya/iyakuhin/yakubuturanyou/other/iryuo_tekisei_guide.html> (2025/3/3 アクセス)

(2)その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	5%以上	5%未満	頻度不明
過敏症		発疹、そう痒症、蕁麻疹	
精神神経系	傾眠	めまい、頭痛、味覚異常	ミオクローヌス、縮瞳、痛覚過敏 ^{注)} 、アロディニア
呼吸器		呼吸困難	
消化器	悪心、嘔吐、便秘	食欲不振、腹部不快感	口渇
肝臓		肝機能異常	
その他		発熱、異常感、尿閉	倦怠感

注) 増量により痛みが増悪する。

解説：

重大な副作用以外の副作用として本剤の国内臨床試験患者 207 例中 2 例以上に発現した副作用を「5%以上、5%未満」として記載し、ヒドロモルフォン徐放性製剤国内臨床試験患者 139 例中 2 例以上に発現した副作用（味覚異常、異常感、倦怠感）を「5%未満、頻度不明」として記載した。また、市販後に発現した副作用は、本剤の国内臨床試験の発現状況に基づき「5%未満、頻度不明」に記載した。その後、米国添付文書でオピオイド誘発性痛覚過敏に関する改訂が勧告されたため、本邦においても注意喚起のため「痛覚過敏、アロディニア」を「頻度不明」に記載した。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

がん疼痛患者を対象とした国内臨床試験 3 試験（第Ⅱ相効力比試験、第Ⅲ相比較試験、第Ⅲ相長期試験）の併合解析

	承認時
調査症例数	207
副作用発現症例数	103
副作用発現症例率（%）	49.8

副作用等の種類	発現例数（発現率：%）	
代謝および栄養障害		
食欲減退	4	(1.9)
精神障害		
不安	1	(0.5)
譫妄	2	(1.0)
薬物依存	2	(1.0)
不眠症	1	(0.5)
神経系障害		
失語症	1	(0.5)
浮動性めまい	5	(2.4)
味覚異常	1	(0.5)
頭痛	1	(0.5)
傾眠	38	(18.4)
昏迷	1	(0.5)
心臓障害		
不整脈	1	(0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
呼吸困難	2	(1.0)
しゃっくり	1	(0.5)
誤嚥性肺炎	1	(0.5)
呼吸抑制	2	(1.0)
口腔咽頭不快感	1	(0.5)
胃腸障害		
腹部不快感	2	(1.0)
腹痛	1	(0.5)
便秘	30	(14.5)

副作用等の種類	発現例数（発現率：%）	
腸炎	1	(0.5)
イレウス	2	(1.0)
腸閉塞	1	(0.5)
悪心	31	(15.0)
嘔吐	29	(14.0)
肝胆道系障害		
肝機能異常	2	(1.0)
皮膚および皮下組織障害		
冷汗	1	(0.5)
多汗症	1	(0.5)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1	(0.5)
そう痒症	1	(0.5)
発疹	2	(1.0)
蕁麻疹	1	(0.5)
中毒性皮疹	1	(0.5)
腎および尿路障害		
尿閉	1	(0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態		
異常感	1	(0.5)
粘膜障害	1	(0.5)
発熱	2	(1.0)
臨床検査		
血中クレアチニン増加	1	(0.5)
C-反応性蛋白増加	1	(0.5)
心電図 QT 延長	1	(0.5)
プロトロンビン時間延長	1	(0.5)

副作用の種類：「ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J ver. 18.1）」に基づき、器官別大分類（SOC）に分類し、さらに、基本語（PT）を記載した。

ヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤の第Ⅲ相比較試験（安全性解析対象集団、ヒドロモルフォン群）における投与日別の主な有害事象^{a)}発現患者数

投与から発現までの期間		Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	全体
第1用量 (4mg/日)	患者数	88 (%)	87 (%)	76 (%)	69 (%)	63 (%)	55 (%)	88 (%)
	すべての有害事象	18 (20.5)	32 (36.8)	17 (22.4)	10 (14.5)	7 (11.1)	8 (14.5)	64 (72.7)
	悪心	4 (4.5)	4 (4.6)	1 (1.3)	0 (0)	1 (1.6)	1 (1.8)	11 (12.5)
	嘔吐	3 (3.4)	8 (9.2)	1 (1.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	12 (13.6)
	傾眠	8 (9.1)	11 (12.6)	1 (1.3)	0 (0)	1 (1.6)	0 (0)	21 (23.9)
	便秘	2 (2.3)	10 (11.5)	2 (2.6)	0 (0)	2 (3.2)	0 (0)	16 (18.2)
第2用量 ^{b)} (8mg/日)	患者数	22 (%)	21 (%)	17 (%)	11 (%)	7 (%)	0 (%)	22 (%)
	すべての有害事象	3 (13.6)	7 (33.3)	6 (35.3)	1 (9.1)	1 (14.3)	-	12 (54.5)
	悪心	2 (9.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	2 (9.1)
	嘔吐	1 (4.5)	1 (4.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	2 (9.1)
	傾眠	0 (0)	1 (4.8)	1 (5.9)	0 (0)	0 (0)	-	2 (9.1)
	便秘	0 (0)	2 (9.5)	2 (11.8)	0 (0)	0 (0)	-	4 (18.2)
第3用量 ^{b)} (12mg/日)	患者数	2 (%)	2 (%)	1 (%)	1 (%)	0 (%)	0 (%)	2 (%)
	すべての有害事象	1 (50.0)	1 (50.0)	0 (0)	1 (100)	-	-	1 (50.0)
	悪心	1 (50.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	-	1 (50.0)
	嘔吐	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)
	傾眠	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)
	便秘	0 (0)	1 (50.0)	0 (0)	0 (0)	-	-	1 (50.0)

a) 有害事象とは、治験薬投与開始後から、後観察終了時（又は中止時）までに起こるあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値、バイタルサインの異常を含む）、症状、又は病気のことであり、ヒドロモルフォンとの因果関係は問わない。

b) 第2用量以降は、当該用量による投与初日を1日目とした。なお、第1用量（4mg/日）から投与を開始し、治験薬投与期間中に治験薬の増量が必要と判断された場合は1段階ずつ増量を行った。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

呼吸抑制、意識不明、痙攣、錯乱、血圧低下、重篤な脱力感、重篤なめまい、嗜眠、心拍数の減少、神経過敏、不安、縮瞳、重度の低酸素症による著明な散瞳、皮膚冷感等を起こすことがある。

13.2 処置

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、補助呼吸及び呼吸調節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ヒドロモルフォンのもので、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。

解説：

本剤及びヒドロモルフォン徐放性製剤の国内臨床試験において、本剤又はヒドロモルフォン徐放性製剤の1日投与量が24mg/日を超えた患者がそれぞれ6例認められたが、過量投与によると考えられる有害事象は認められなかった。

しかし、ヒドロモルフォンの過量投与によって、他の強オピオイド鎮痛剤と同様に、呼吸抑制、意識不明、痙攣、錯乱、血圧低下、重篤な脱力感、重篤なめまい、嗜眠、心拍数の減少、神経過敏、不安、縮瞳、重度の低酸素症による著明な散瞳、皮膚冷感等の症状が発現する可能性があるため、本剤及びヒドロモルフォン徐放性製剤の増量時には患者の状態に注意し、過量投与の症状が認められた場合には、投与中止、麻薬拮抗剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

- 14.1.1 具体的な服用方法、服用時の注意点、保管方法等を十分に説明し、本剤の目的以外への使用あるいは他人への譲渡をしないよう指導するとともに、本剤を子供の手の届かないところに保管するよう指導すること。 [8.5 参照]
- 14.1.2 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。
- 14.1.3 本剤が不要となった場合には、病院又は薬局へ返却するなどの処置について適切に指導すること。
[8.5 参照]

解説：

- 14.1.1 薬物乱用及び誤用を防止するために設定した。特に小児は海外のヒドロモルフォン製剤では偶発的曝露による致死的な過量投与について「警告」が設定されている。
- 14.1.2 PTP包装の薬剤に共通の注意事項である。「PTPの誤飲対策について」（平成8年3月27日付日薬連発第240号）及び「新記載要領に基づく医療用医薬品添付文書等の作成にあたってのQ&Aについて」（平成31年1月17日付日薬連発第54号）に従い設定した。
- 14.1.3 オピオイド製剤に共通の注意事項である。薬物乱用及び誤用を防止するために設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 安全性薬理試験

1) hERG K⁺チャンネル電流に及ぼす影響 (*in vitro*)

hERG 導入 HEK293 細胞を用いた hERG K⁺電流試験 (室温下、マニュアルパッチクランプ法) で、ヒドロモルフォン塩酸塩は 250ng/mL で hERG K⁺電流を 15.0%抑制した。

2) 呼吸、中枢、及び心血管系に及ぼす影響

① 4週間経口反復投与毒性及び2週間回復性試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル、雌雄、14~15ヵ月齢) に対するヒドロモルフォン塩酸塩 1.75、3.5 及び 7mg/kg 1日1回4週間経口投与で、中枢及び自律神経系作用として、嘔吐、鎮静、横臥/腹臥、後肢脱力、流涎、体温低下、及び呼吸数減少 (呼吸数減少は雄性の 7mg/kg 群のみ) が観察されたが、いずれも投与期間中又は休薬により速やかに回復した。なお、7mg/kg での症状は投与期間中顕著かつ長時間 (鎮静は投与後平均約 1~5 時間、嘔吐は 12 分~10 時間) 持続した。また、7mg/kg 投与で、4週目の投与3時間後に、雌雄で軽微な血圧低下及び反射性と思われる頻脈が観察されたが、回復期間最終週には認められなかった。心電図には影響はみられなかった。

② 39週間経口反復投与毒性及び8週間回復性試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル、雌雄、8.5~9.5ヵ月齢) に対するヒドロモルフォン塩酸塩 1.75、4 及び 9mg/kg 1日1回39週間経口投与で、中枢及び自律神経系作用として、鎮静、泡状の流涎、嘔吐、後肢脱力、横臥/腹臥、散瞳、下痢、振戦などが観察されたが、いずれも休薬により速やかに回復した。なお、9mg/kg の雄性1例で散発的な攻撃性、異常行動、及び白色粘液の嘔吐が、雌性1例で異常姿勢が観察された。心電図、血圧、及び心拍数に影響はみられなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1)単回投与毒性試験（マウス、ラット）

動物種 (系統)	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別 1群動物数	概略のLD ₅₀ (mg/kg)	特記すべき所見 (mg/kg)
マウス (NMRI)	経口	0 46.4 147 215 261	雌雄 n=5	147 (雄性) 215 (雌性)	死亡： 雄性 147 (n=1)、215 (n=1)、 261 (n=3) 雌性 215 (n=1)、261 (n=2) 一般状態： ≥46.4：軽微な体重増加抑制 ≥147：挙尾、歩行異常、過活動、粗毛 215：泌尿器周辺の汚れ 261：反応性低下、蒼白 病理解剖学的検査： 死亡例では肺、肝臓、腎臓の鬱血、 又は肺胞水腫
マウス (NMRI)	静脈内	0 14.7 21.5 31.6 46.4 68.1 100	雌雄 n=5	68.1 (雄性) 100 (雌性)	死亡： 雄性 68.1 (n=1)、100 (n=5) 雌性 100 (n=5) 一般状態： 14.7～68.1：挙尾、過活動、断続的な反応 性低下、歩行異常 ≥68.1：眼球突出、間代性痙攣、体重増加 抑制 (雄性) など 病理解剖学的検査： 死亡例では肺、肝臓、腎臓の鬱血
ラット (Wistar)	経口	0 1.0 10.0 21.5 31.6	雌雄 n=5	21.5 (雄性) 31.6 (雌性)	死亡： 雄性 21.5 (n=1)、31.6 (n=3) 雌性 31.6 (n=1) 一般状態： ≥1：体重増加抑制 (雌性) ≥10：眼球突出 ≥21.5：後弓反張、床敷の過食 10、21.5：尾への噛み付き自傷行動による傷、瘡蓋 21.5：反応性低下、まれに背部粗毛 (10 mg/kg)、硬直 (21.5mg/kg 以上)、 流涎 (31.6mg/kg) 病理解剖学的検査： 死亡例では肺、肝臓、腎臓の鬱血、又は 肺胞水腫
ラット (Wistar)	静脈内	0 1.0 4.64 6.81	雌雄 n=5	4.64 (雄雌)	死亡： 雄性 4.64 (n=1)、6.81 (n=2) 雌性 4.64 (n=1)、6.81 (n=3) 一般状態： 1：過活動、頻繁な身繕い ≥1：腹臥、硬直、反応性低下、眼球突出、 平坦な呼吸、握力減少、耳介反射、 四肢圧刺激反射の抑制 ≥4.64：体重増加抑制 (雌性)、 まれに強制的呼吸、粗毛 6.81：四肢の赤色化、体重増加抑制 (雄性) 病理解剖学的検査： 1、6.81：角膜混濁 死亡例では肺、肝臓、腎臓の鬱血、又は 腺胃の赤色化 生存例の病理解剖学的検査では角膜病変： 1 (雄性)、6.81 (雌雄)

(2)反復投与毒性試験（ラット、イヌ）

動物種 (系統)	投与方法	投与量 (mg/kg/日)	性別 1群動物数	投与期間	特記すべき所見 (mg/kg/日)
ラット (Wistar)	経口	0 3.5 7 14	雌雄 n=16	4週間 + 4週間 回復	<p>≥3.5：尾・四肢への噛み付き自傷行動、過活動、体重増加抑制、摂餌量及び摂水量減少、肝臓相対重量減少、肝細胞萎縮（これらの変化は投薬期間中に回復又は休薬により速やかに回復：摂水量に反応して尿量増加、pH上昇）</p> <p>≥7：眼球突出、角膜混濁、胸腺相対重量減少（雌性：14mg/kg/日では雌雄）</p> <p>無毒性量：3.5mg/kg/日</p>
ラット (Wistar)	経口	0 3.5 7 14	雌雄 n=20	27週間 + 4週間 回復	<p>≥3.5：鎮静、反応性低下、散瞳、噛み付き自傷行動、過活動、眼球突出、被毛汚染、攻撃的行動、下痢、顎周辺の脱毛、体重増加抑制（雄性）、摂餌量減少、摂水量減少（雌性の3.5mg/kg/日除く）、（これらの変化は投薬期間の後半又は休薬中に回復）、肝細胞萎縮を伴う肝相対重量減少（雌性は14mg/kg/日のみ）、網膜萎縮</p> <p>7：角膜混濁、角膜の上皮過形成又は血管新生及び虹彩前癒着を伴う角膜炎（雄性）</p> <p>≥7：硬直（休薬で速やかに回復）、副腎相対重量増加（雄性）</p> <p>14：角膜混濁（雌性）</p> <p>無毒性量：3.5mg/kg/日</p>
イヌ (ビーグル)	経口	0 1.75 3.5 7	雌雄 n=3~4	4週間 + 2週間 回復	<p>≥1.75：嘔吐、鎮静、横臥/腹臥、後肢脱力、流涎（回復性はあるが、7mg/kg/日での作用は強度、持続性から毒性と判断）、呼吸数減少（雌性）、体重減少（雌性）</p> <p>≥3.5：体温低下</p> <p>7：摂餌量減少（雌雄）（休薬で回復）、呼吸数減少（雄性）、血圧低下/反射性頻脈、ALT増加、衰弱、及び脱水（雄性各1例）</p> <p>無毒性量：3.5mg/kg/日</p>
イヌ (ビーグル)	経口	0 1.75 4 9	雌雄 n=7	39週間 + 8週間 回復	<p>≥1.75：鎮静、泡状流涎、嘔吐、後肢脱力、横臥/腹臥、散瞳、下痢、振戦、摂餌量減少。 その他、投与初期に歩行異常、過呼吸</p> <p>≥4.0：体重減少（強い中枢作用のある1週目のみ）その後増加（投薬期間中に回復又は休薬により速やかに回復）、血液の混ざった嘔吐物/下痢便</p> <p>9：攻撃的/異常行動、白色物嘔吐（雄性1例）、異常姿勢（雌性1例）</p> <p>無毒性量：9mg/kg/日</p>

(3)遺伝毒性試験

1) 遺伝毒性試験（*in vitro*、マウス）

マウスリンフォーマチミジンキナーゼ（thymidine kinase：Tk）試験にて代謝活性化系の存在下で遺伝子突然変異を誘導したが、細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、並びにマウス単回経口投与骨髄小核試験では遺伝毒性を示さなかった。

遺伝毒性試験 (*in vitro*)

試験	細胞/菌株	濃度	代謝活性化	曝露時間	特記すべき所見
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 (TA98、TA100、 TA1535、TA1537)、 大腸菌 (WP2 <i>uvrA</i>)	100~5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$	S9 (-)	—	陰性
			S9 (+)	—	陰性
染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	800~3200 $\mu\text{g}/\text{mL}$	S9 (-)	短時間処理法	陰性
		800~3200 $\mu\text{g}/\text{mL}$	S9 (+)	短時間処理法	陰性
		400~1600 $\mu\text{g}/\text{mL}$	S9 (-)	連続処理法	陰性
マウスリンフォーマ <i>Tk</i> 試験	マウスリンパ腫細胞 L5178Y	50.0~1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$	S9 (-)	短時間処理法	陰性
		50.0~1400 $\mu\text{g}/\text{mL}$	S9 (+)	短時間処理法	陽性
		25.0~500 $\mu\text{g}/\text{mL}$	S9 (-)	連続処理法	陰性

遺伝毒性試験 (マウス)

試験	動物種 (系統)	投与方法	投与量 ($\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$)	性別 1群動物数	投与期間 (サンプル採材時間)	特記すべき所見
骨髄小核試験	マウス (CD-1)	経口	0 50 100 200	雄性 n=5	単回 (24 時間後、溶 媒群及び200 mg/kg 群 は48 時間後も採材)	陰性

2) 代謝物の遺伝毒性試験 (*in vitro*)

ウサギ以外の実験動物に認められないヒト血漿中主要代謝物グルコース抱合体のうち、ヒトで最も曝露の高いヒドロモルフォン-3-グルコシド塩酸塩は、細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウスリンフォーマ *Tk* 試験のいずれでも遺伝毒性を示さなかった。

代謝物 (ヒドロモルフォン-3-グルコシド) の遺伝毒性試験 (*in vitro*)

試験	細胞/菌株	濃度	代謝活性化	曝露時間	特記すべき所見
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 (TA98、TA100、 TA1535、TA1537)、 大腸菌 (WP2 <i>uvrA</i>)	313~5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$	S9 (-)	—	陰性
			S9 (+)	—	陰性
マウスリンフォーマ <i>Tk</i> 試験	マウスリンパ腫細胞 L5178Y	280~4480 $\mu\text{g}/\text{mL}$	S9 (-)	短時間処理法	陽性 (ただし、 毒性学的に意義 なしと判断)
		280~4480 $\mu\text{g}/\text{mL}$	S9 (+)	短時間処理法	
		280~4480 $\mu\text{g}/\text{mL}$	S9 (-)	連続処理法	

(4)がん原性試験

該当資料なし

(5)生殖発生毒性試験 (ラット、ウサギ)

経口投与によるラット受胎能毒性試験、ラット及びウサギ胚・胎児発生毒性試験、並びにラット出生前・出生後の発生毒性試験を行ったが、受胎能、胚・胎児発生、及び出生児の生後発達に影響は認められず、催奇形性も認められなかった。

IX. 非臨床試験に関する項目

試験	動物種 (系統)	投与方法	投与量 (mg/kg/日)	性別 1群動物数	投与期間	特記すべき所見 (mg/kg/日)
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	ラット (SD)	経口	0 0.5 2 5	雌雄 n=25	雄性： 交配前 28 日及び交配期間を通して少なくとも 10 週間以上剖検前日まで 雌性： 交配前 15 日～妊娠 7 日	親動物： ≥0.5：薬理作用に起因した中枢作用、体重・摂餌量減少（雄性） >2：体重・摂餌量減少（雌性） 受胎能：影響なし 初期胚発生：影響なし 無毒性量： 親動物の一般毒性： 0.5mg/kg/日未満（雄性） 0.5mg/kg/日（雌性） 親動物の生殖： 5mg/kg/日（雌雄） 次世代の発生：5mg/kg/日
胚・胎児発生に関する試験	ラット (SD)	経口	0 1 5 10	雌性 n=23～25	妊娠 6～17 日	母動物： ≥5：体重・摂餌量減少 胎児：影響なし 無毒性量： 母動物の一般毒性：1mg/kg/日 母動物の生殖：10mg/kg/日 次世代の発生：10mg/kg/日 催奇形性なし
	ウサギ (NZW)	経口	0 10 25 50	雌性 n=21～24	妊娠 7～19 日	母動物： ≥25：体重・摂餌量減少 50：一般状態の変化 胎児： 50：体重減少 無毒性量： 母動物の一般毒性：10mg/kg/日 母動物の生殖：50mg/kg/日 次世代の発生：25mg/kg/日 催奇形性なし
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	ラット (SD)	経口	0 0.5 2 5	雌性 n=21～25	妊娠 7 日～出産 20 日	母動物： ≥2：薬理作用に起因した中枢作用、体重・摂餌量減少 出生児： ≥2：体重減少 2：生後 4 日生存率の低下 無毒性量： 母動物の一般毒性：0.5mg/kg/日 母動物の生殖：5mg/kg/日 次世代の発生：0.5mg/kg/日

(6)局所刺激性試験

該当資料なし

(7)その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：劇薬、麻薬、処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること
有効成分：毒薬、麻薬

2. 有効期間

4年（安定性試験結果に基づく）

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

ナルラピド錠 1mg、ナルラピド錠 2mg は、それぞれ錠剤表面に使用色素による黄色、赤色の斑点がみられることがある。

解説：「Ⅷ.5.重要な基本的注意とその理由 8.5」参照

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り くすりのしおり：有り

その他患者向け資材：「ⅩⅢ.2.その他の関連資料」参照

（医療関係者向けホームページ：<https://www.medicalcommunity.jp>）

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない

7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ナルラピド錠 1mg ^{注)}	2017年3月30日	22900AMX00519	2017年5月24日	2017年6月19日
ナルラピド錠 2mg ^{注)}		22900AMX00520		
ナルラピド錠 4mg ^{注)}		22900AMX00521		

注) 2025年4月1日 製造販売承認承継：ナルラピド錠 1mg、ナルラピド錠 2mg、ナルラピド錠 4mg（第一三共株式会社）
2017年3月30日 承認：ナルラピド錠 1mg、ナルラピド錠 2mg、ナルラピド錠 4mg
（第一三共プロファーマ株式会社）

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

10.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11.再審査期間

8年（2017年3月30日～2025年3月29日）

12.投薬期間制限に関する情報

本剤は厚生労働省告示第42号（平成30年3月5日付）に基づき、1回30日分を限度として投薬する。

13.各種コード

販売名	HOT（13桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード （YJコード）	レセプト電算処理 システム用コード
ナルラピド 錠 1mg	1255027010201（PTP20錠） 1255027010202（PTP100錠）	8119003F1023	8119003F1023	622550201
ナルラピド 錠 2mg	1255034010201（PTP20錠） 1255034010202（PTP100錠）	8119003F2020	8119003F2020	622550301
ナルラピド 錠 4mg	1255058010201（PTP20錠） 1255058010202（PTP100錠）	8119003F3026	8119003F3026	622550501

14.保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：オピオイド非使用のがん疼痛患者を対象としたオキシコドン即放性製剤との無作為化二重盲検比較試験（2017年3月30日承認、CTD2.7.6.4）
- 2) 社内資料：がん疼痛患者を対象としたDS-7113b錠の長期投与試験（2017年3月30日承認、CTD2.7.6.6）
- 3) Hiraga K and Ohashi Y : Pain Research 1999;14(1):9-19
- 4) Toyama K, et al. : J Clin Pharmacol 2015;55(9):975-984 (PMID : 25807927)
- 5) 社内資料：がん疼痛患者を対象としたDS-7113b徐放錠の長期投与試験（2017年3月30日承認、CTD2.7.6.7）
- 6) 社内資料：オピオイド受容体サブタイプに対する親和性（2017年3月30日承認、CTD2.6.2.2）
- 7) 社内資料：オピオイド受容体サブタイプに対するアゴニスト活性（2017年3月30日承認、CTD2.6.2.2）
- 8) Volpe DA, et al. : Regul Toxicol Pharmacol 2011;59(3):385-390 (PMID : 21215785)
- 9) Peckham EM and Traynor JR : J Pharmacol Exp Ther 2006;316(3):1195-1201 (PMID : 16291875)
- 10) Knoll J, et al. : J Pharm Pharmacol 1975;27(2):99-105 (PMID : 237084)
- 11) 社内資料：日本人及び白人健康成人を対象とした臨床薬理試験（2017年3月30日承認、CTD2.7.6.2）
- 12) Durnin C, et al. : Proc West Pharmacol Soc 2001;44:77-78 (PMID : 11794002)
- 13) Edwards JE, et al. : Pharmacotherapy 2003;23(2):153-158 (PMID : 12587803)
- 14) 社内資料：血漿蛋白結合の検討（2017年3月30日承認、CTD2.7.2.2）
- 15) 社内資料：代謝物の検討（2017年3月30日承認、CTD2.7.2.2）
- 16) 社内資料：チトクローム P450 に対する直接的及び時間依存的阻害能の検討（2017年3月30日承認、CTD2.7.2.2）
- 17) 社内資料：チトクローム P450 の誘導能の検討（2017年3月30日承認、CTD2.7.2.2）
- 18) Durnin C, et al. : Proc West Pharmacol Soc 2001;44:81-82 (PMID : 11794004)
- 19) Durnin C, et al. : Proc West Pharmacol Soc 2001;44:83-84 (PMID : 11794005)
- 20) Durnin C, et al. : Proc West Pharmacol Soc 2001;44:79-80 (PMID : 11794003)
- 21) Wright AW, et al. : Life Sci 2001;69(4):409-420 (PMID : 11459432)

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ヒドロモルフォン塩酸塩製剤の主な販売国を以下のとおり示す。

米国、英国、オーストラリア、カナダ、フランス、ドイツ、イタリア、オランダ、スペイン、スイス等

(Martindale 40th ed. 2020)

主な外国での効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

出典	記載内容
米国の添付文書 (DILAUDID- hydromorphone hydrochloride tablet, DILAUDID- hydromorphone hydrochloride solution, Rhodes Pharmaceuticals L.P., 2023年12月)	<p>1 INDICATIONS AND USAGE</p> <p>DILAUDID Oral Solution and DILAUDID Tablets are indicated for the management of pain severe enough to require an opioid analgesic and for which alternative treatments are inadequate.</p> <p><u>Limitations of Use</u></p> <p>Because of the risks of addiction, abuse, and misuse with opioids, which can occur at any dosage or duration [see <i>Warnings and Precautions (5.2)</i>], reserve DILAUDID Oral Solution and DILAUDID Tablets for use in patients for whom alternative treatment options [e.g., non-opioid analgesics or opioid combination products]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Have not been tolerated or are not expected to be tolerated, • Have not provided adequate analgesia or are not expected to provide adequate analgesia. <p>DILAUDID Oral Solution and DILAUDID Tablets should not be used for an extended period of time unless the pain remains severe enough to require an opioid analgesic and for which alternative treatment options continue to be inadequate.</p> <p>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <p>2.1 Important Dosage and Administration Instructions</p> <p>Ensure accuracy when prescribing, dispensing, and administering DILAUDID Oral Solution to avoid dosing errors due to confusion between mg and mL, which could result in accidental overdose and death. Ensure the proper dose is communicated and dispensed. When writing prescriptions, include both the total dose in mg and the total dose in volume.</p> <p>Instruct patients and caregivers on how to accurately measure and take or administer the correct dose of DILAUDID Oral Solution.</p> <p>Strongly advise patients and caregivers to always use a graduated oral syringe or measuring cup, with metric units of measurements (i.e., mL), to correctly measure the prescribed amount of medication.</p> <p>Inform patients and caregivers that oral dosing devices may be obtained from their pharmacy and to never use household teaspoons or tablespoons to measure DILAUDID Oral Solution.</p> <ul style="list-style-type: none"> • DILAUDID Oral Solution and DILAUDID Tablets should be prescribed only by healthcare professionals who are knowledgeable about the use of opioids and how to mitigate the associated risks.

- Use the lowest effective dosage for the shortest duration of time consistent with individual patient treatment goals [see *Warnings and Precautions (5)*]. Because the risk of overdose increases as opioid doses increase, reserve titration to higher doses of DILAUDID Oral Solution and DILAUDID Tablets for patients in whom lower doses are insufficiently effective and in whom the expected benefits of using a higher dose opioid clearly outweigh the substantial risks.
- Many acute pain conditions (e.g., the pain that occurs with a number of surgical procedures or acute musculoskeletal injuries) require no more than a few days of an opioid analgesic. Clinical guidelines on opioid prescribing for some acute pain conditions are available.
- There is variability in the opioid analgesic dose and duration needed to adequately manage pain due both to the cause of pain and to individual patient factors. Initiate the dosing regimen for each patient individually, taking into account the patient's underlying cause and severity of pain, prior analgesic treatment and response, and risk factors for addiction, abuse, and misuse [see *Warnings and Precautions (5.2)*].
- Respiratory depression can occur at any time during opioid therapy, especially when initiating and following dosage increases with DILAUDID Oral Solutions and DILAUDID Tablets. Consider this risk when selecting an initial dose and when making dose adjustments [see *Warnings and Precautions (2.1, 5)*].
- Initiate treatment with DILAUDID Oral Solution in a dosing range of 2.5 mL to 10 mL, 2.5 mg to 10 mg, every 3 to 6 hours as needed for pain, and at the lowest dose necessary to achieve adequate analgesia. Titrate the dose based upon the individual patient's response to their initial dose of DILAUDID Oral Solution [see *Dosage and Administration (2) and Warnings and Precautions (5)*].
- Initiate treatment with DILAUDID Tablets in a dosing range of 2 mg to 4 mg, orally, every 4 to 6 hours as needed for pain, and at the lowest dose necessary to achieve adequate analgesia. Titrate the dose based upon the individual patient's response to their initial dose of DILAUDID Tablets [see *Dosage and Administration (2) and Warnings and Precautions (5)*].

2.2 Patient Access to Naloxone for the Emergency Treatment of Opioid Overdose

Discuss the availability of naloxone for the emergency treatment of opioid overdose with the patient and caregiver and assess the potential need for access to naloxone, both when initiating and renewing treatment with DILAUDID Oral Solution or DILAUDID Tablets [see *Warnings and Precautions (5.3)*].

Inform patients and caregivers about the various ways to obtain naloxone as permitted by individual state naloxone dispensing and prescribing requirements or guidelines (e.g., by prescription, directly from a pharmacist, or as part of a community-based program).

Consider prescribing naloxone, based on the patient's risk factors for overdose, such as concomitant use of CNS depressants, a history of opioid use disorder, or prior opioid overdose. The presence of risk factors for overdose should not prevent the proper management of pain in any given patient [see *Warnings and Precautions (5.2, 5.3, 5.4)*].

	<p>Consider prescribing naloxone if the patient has household members (including children) or other close contacts at risk for accidental ingestion or overdose.</p> <p>2.3 Initial Dosage</p> <p><u>Initiating Treatment with DILAUDID Oral Solution or DILAUDID Tablets</u></p> <p><i>Dilaudid Oral Solution</i> Initiate treatment with DILAUDID Oral Solution in a dosing range of 2.5 mL to 10 mL, 2.5 mg to 10 mg, every 3 to 6 hours as needed for pain, and at the lowest dose necessary to achieve adequate analgesia. Titrate the dose based upon the individual patient's response to their initial dose of DILAUDID Oral Solution.</p> <p><i>Dilaudid Tablets</i> Initiate treatment with DILAUDID Tablets in a dosing range of 2 mg to 4 mg, orally, every 4 to 6 hours as needed for pain, and at the lowest dose necessary to achieve adequate analgesia. Titrate the dose based upon the individual patient's response to their initial dose of DILAUDID Tablets.</p> <p><u>Conversion from Other Opioids to DILAUDID Oral Solution or DILAUDID Tablets</u></p> <p>There is inter-patient variability in the potency of opioid drugs and opioid formulations. Therefore, a conservative approach is advised when determining the total daily dosage of DILAUDID Oral Solution or DILAUDID Tablets. It is safer to underestimate a patient's 24-hour DILAUDID dosage than to overestimate the 24-hour dosage and manage an adverse reaction due to overdose.</p> <p>In general, it is safest to start DILAUDID therapy by administering half of the usual starting dose every 3 to 6 hours for DILAUDID Oral Solution; and every 4 to 6 hours for DILAUDID Tablets. The dose of DILAUDID can be gradually adjusted until adequate pain relief and acceptable side effects have been achieved [<i>see Dosage and Administration (2.5)</i>].</p> <p><u>Conversion from DILAUDID Oral Solution or DILAUDID Tablets to Extended-Release Hydromorphone Hydrochloride</u></p> <p>The relative bioavailability of DILAUDID Oral Solution and DILAUDID Tablets compared to extended-release hydromorphone is unknown, so conversion to extended-release hydromorphone may lead to increased risk of excessive sedation and respiratory depression.</p> <p>2.4 Dosage Modifications in Patients with Hepatic Impairment</p> <p>Initiate treatment with one-fourth to one-half the usual DILAUDID starting dose depending on the degree of impairment [<i>see Use in Specific Populations (8.6), and Clinical Pharmacology (12.3)</i>].</p> <p>2.5 Dosage Modifications in Patients with Renal Impairment</p> <p>Initiate treatment with one-fourth to one-half the usual DILAUDID starting dose depending on the degree of impairment [<i>see Use in Specific Populations (8.7), and Clinical Pharmacology (12.3)</i>].</p> <p>2.6 Titration and Maintenance of Therapy</p> <p>Individually titrate DILAUDID Oral Solution or DILAUDID Tablets to a dose</p>
--	--

that provides adequate analgesia and minimizes adverse reactions. Continually reevaluate patients receiving DILAUDID Oral Solution or DILAUDID Tablets to assess the maintenance of pain control, signs and symptoms of opioid withdrawal, and other adverse reactions, as well as to reassess for the development of addiction, abuse, or misuse [see *Warnings and Precautions (5.2, 5.14)*]. 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.

If the level of pain increases after dosage stabilization, attempt to identify the source of increased pain before increasing the DILAUDID Oral Solution or DILAUDID Tablets dosage. If after increasing the dosage, unacceptable opioid-related adverse reactions are observed (including an increase in pain after a dosage increase), consider reducing the dosage [see *Warnings and Precautions (5)*]. Adjust the dosage to obtain an appropriate balance between management of pain and opioid-related adverse reactions.

A supplemental dose of 5 to 15% of the total daily usage may be administered every two hours on an as-needed basis.

2.7 Safe Reduction or Discontinuation of DILAUDID Oral Solution or DILAUDID Tablets

Do not abruptly discontinue DILAUDID Oral Solution and DILAUDID Tablets 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 DILAUDID Oral Solution and DILAUDID Tablets, there are a variety of factors that should be considered, including the total daily dose of opioid (including DILAUDID Oral Solution and DILAUDID Tablets) 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 co-morbid 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 DILAUDID Oral Solution and DILAUDID Tablets who are physically opioid-dependent, initiate the taper by

	<p>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.</p> <p>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, evaluate patients for any changes in mood, emergence of suicidal thoughts, or use of other substances.</p> <p>When managing patients taking opioid analgesics, particularly those who have been treated for an extended period of time, 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 <i>Warnings and Precautions (5.14), Drug Abuse and Dependence (9.3)</i>].</p>
<p>英国の SPC (Palladone capsules 1.3 mg, Napp Pharmaceuticals Limited, 2024 年 6 月)</p>	<p>4. Clinical particulars</p> <p>4.1 Therapeutic indications</p> <p>For the relief of severe pain in cancer.</p> <p><i>Palladone</i> capsules are indicated in adults and children aged 12 years and above.</p> <p>4.2 Posology and method of administration</p> <p>Posology</p> <p>Prior to starting treatment with opioids, a discussion should be held with patients to put in place a strategy for ending treatment with hydromorphone in order to minimise the risk of addiction and drug withdrawal syndrome (see section 4.4).</p> <p>Transferring patients between oral and parenteral hydromorphone</p> <p>Switching patients from parenteral hydromorphone to oral hydromorphone should be guided by the sensitivity of the individual patient. The oral starting dose should not be overestimated (for oral bioavailability see section 5.2).</p> <p>Adults and children aged 12 years and above</p> <p><i>Palladone</i> capsules should be used at 4 hourly intervals. The dosage is dependent upon the severity of the pain and the patient's previous history of analgesic requirements. 1.3 mg of hydromorphone has an efficacy approximately equivalent to 10 mg of morphine given orally. A patient presenting with severe pain should normally be started on a dosage of one</p>

	<p>Palladone capsule 4 hourly. Increasing severity of pain may require increased dosage of hydromorphone to achieve the desired relief.</p> <p>Elderly and patients with renal impairment</p> <p>The elderly and patients with renal impairment should be dose titrated with Palladone capsules in order to achieve adequate analgesia. It should be noted, however, that these patients may require a lower dosage to achieve adequate analgesia.</p> <p>Patients with hepatic impairment</p> <p>Contraindicated.</p> <p>Paediatric population</p> <p>Not recommended.</p> <p>Method of administration</p> <p>For oral use.</p> <p>The capsules can be swallowed whole or opened and their contents sprinkled on to cold soft food.</p>
--	--

本邦における本剤の効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

<p>4. 効能又は効果</p> <p>中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛</p> <p>6. 用法及び用量</p> <p>通常、成人にはヒドロモルフォンとして1日4～24mgを4～6回に分割経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。</p> <p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>7.1 臨時追加投与として本剤を使用する場合</p> <p>7.2 定時投与時</p> <p>7.2.1 初回投与</p>	<p>疼痛が増強した場合や鎮痛効果が得られている患者で突発性の疼痛が発現した場合は、直ちに本剤の臨時追加投与を行い鎮痛を図ること。本剤の1回量は定時投与中のヒドロモルフォン塩酸塩経口製剤の1日用量の1/6～1/4を経口投与すること。</p> <p>1日用量を4分割して使用する場合には、6時間ごとの定時に経口投与すること。</p> <p>1日用量を6分割して使用する場合には、4時間ごとの定時に経口投与すること。この場合、深夜の睡眠を妨げないように就寝前の投与は2回分を合わせて投与することもできる。</p> <p>オピオイド鎮痛剤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。</p> <p>(1) オピオイド鎮痛剤を使用していない患者</p> <p>1回1mg、1日4mgから開始し、鎮痛効果及び副作用の発現状況を観察しながら用量調節を行うこと。</p> <p>(2) オピオイド鎮痛剤を使用している患者</p> <p>他のオピオイド鎮痛剤から本剤に変更する場合には、前治療薬の投与量等を考慮し、投与量を決め</p>
---	---

ること。本剤の1日用量は、ヒドロモルフォンとして、モルヒネ経口剤1日用量の1/5量を目安とすること。

(3) フェンタニル貼付剤を使用している患者

フェンタニル貼付剤から本剤へ変更する場合には、フェンタニル貼付剤剥離後にフェンタニルの血中濃度が50%に減少するまで17時間以上かかることから、剥離直後の本剤の使用は避け、本剤の使用を開始するまでに、フェンタニルの血中濃度が適切な濃度に低下するまでの時間をあけるとともに、本剤の低用量から投与することを考慮すること。

7.2.2 増量

本剤投与開始後は患者の状態を観察し、適切な鎮痛効果が得られ副作用が最小となるよう用量調節を行うこと。4mg から 8mg への増量（1日4回分割投与時）又は 6mg から 12mg への増量（1日6回分割投与時）の場合を除き、増量の目安は使用量の30～50%増とする。〔8.4 参照〕

7.2.3 減量

連用中における急激な減量は、退薬症候があらわれることがあるので行わないこと。副作用等により減量する場合は、患者の状態を観察しながら慎重に行うこと。〔11.1.1 参照〕

7.2.4 投与の中止

本剤の投与を中止する場合には、退薬症候の発現を防ぐために徐々に減量すること。〔11.1.1 参照〕

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

	分類	参考：分類の概要
オーストラリア分類基準	C (DILAUDID (HYDROMORPHONE HYDROCHLORIDE) TABLETS, Mundipharma Pty Limited, 2024年5月)	Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

妊婦、授乳婦等に関する記載

出典	記載内容
米国の添付文書 (DILAUDID- hydromorphone hydrochloride tablet, DILAUDID- hydromorphone hydrochloride solution, Rhodes Pharmaceuticals L.P., 2023年12月)	<p>5 WARNINGS AND PRECAUTIONS</p> <p>5.5 Neonatal Opioid Withdrawal Syndrome</p> <p>Use of DILAUDID Oral Solution or DILAUDID Tablets for an extended period of time 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 an extended period of time of the risk of neonatal opioid withdrawal syndrome and ensure that appropriate treatment will be available <i>[see Use in Specific Populations (8.1)]</i>.</p> <p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.1 Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Use of opioid analgesics for an extended period of time during pregnancy may cause neonatal opioid withdrawal syndrome <i>[see Warnings and Precautions (5.5)]</i>. There are no available data with DILAUDID in pregnant women to inform a drug-associated risk for major birth defects and miscarriage.</p> <p>In animal reproduction studies, reduced postnatal survival of pups, and decreased were noted following oral treatment of pregnant rats with hydromorphone during gestation and through lactation at doses 0.8 times the human daily dose of 24 mg/day (HDD), respectively. In published studies, neural tube defects were noted following subcutaneous injection of hydromorphone to pregnant hamsters at doses 6.4 times the HDD and soft tissue and skeletal abnormalities were noted following subcutaneous continuous infusion of 3 times the HDD to pregnant mice. No malformations were noted at 4 or 40.5 times the HDD in pregnant rats or rabbits, respectively <i>[see Data]</i>. Based on animal data, advise pregnant women of the potential risk to a fetus.</p> <p>The 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</p>

recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

Clinical Considerations

Fetal/Neonatal Adverse Reactions

Use of opioid analgesics for an extended period of time 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 (5.5)*].

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. DILAUDID Oral Solution or DILAUDID Tablets is not recommended for use in pregnant women during or immediately prior to labor, when other analgesic techniques are more appropriate. Opioid analgesics, including DILAUDID Oral Solution or DILAUDID Tablets, can prolong labor through actions which temporarily reduce the strength, duration, and frequency of uterine contractions. However, this effect is not consistent and may be offset by an increased rate of cervical dilation, which tends to shorten labor. Monitor neonates exposed to opioid analgesics during labor for signs of excess sedation and respiratory depression.

Data

Animal Data

Pregnant rats were treated with hydromorphone hydrochloride from Gestation Day 6 to 17 via oral gavage doses of 1, 5, or 10 mg/kg/day (0.4, 2, or 4 times the HDD of 24 mg based on body surface area, respectively). Maternal toxicity was noted in all treatment groups (reduced food consumption and body weights in the two highest dose groups). There was no evidence of malformations or embryotoxicity reported.

Pregnant rabbits were treated with hydromorphone hydrochloride from Gestation Day 7 to 19 via oral gavage doses of 10, 25, or 50 mg/kg/day (8.1, 20.3, or 40.5 times the HDD of 24 mg based on body surface area, respectively). Maternal toxicity was noted in the two highest dose groups (reduced food consumption and body weights). There was no evidence of malformations or embryotoxicity reported.

In a published study, neural tube defects (exencephaly and cranioschisis) were noted following subcutaneous administration of hydromorphone hydrochloride (19 to 258 mg/kg) on Gestation Day 8 to pregnant hamsters (6.4 to 87.2 times the HDD of 24 mg/day based on body surface area). The findings cannot be clearly attributed to maternal toxicity. No neural tube defects were noted at 14 mg/kg (4.7 times the human daily dose of 24 mg/day).

	<p>In a published study, CF-1 mice were treated subcutaneously with continuous infusion of 7.5, 15, or 30 mg/kg/day hydromorphone hydrochloride (1.5, 3, or 6.1 times the human daily dose of 24 mg based on body surface area) via implanted osmotic pumps during organogenesis (Gestation Days 7 to 10). Soft tissue malformations (cryptorchidism, cleft palate, malformed ventricles and retina), and skeletal variations (split supraoccipital, checkerboard and split sternebrae, delayed ossification of the paws and ectopic ossification sites) were observed at doses 3 times the human dose of 24 mg/day based on body surface area. The findings cannot be clearly attributed to maternal toxicity.</p> <p>Increased pup mortality and decreased pup body weights were noted at 0.8 and 2 times the human daily dose of 24 mg in a study in which pregnant rats were treated with hydromorphone hydrochloride from Gestation Day 7 to Lactation Day 20 via oral gavage doses of 0, 0.5, 2, or 5 mg/kg/day (0.2, 0.8, or 2 times the HDD of 24 mg based on body surface area, respectively). Maternal toxicity (decreased food consumption and body weight gain) was also noted at the two highest doses tested.</p> <p>8.2 Lactation</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Low levels of opioid analgesics have been detected in human milk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for DILAUDID Oral Solution or DILAUDID Tablets and any potential adverse effects on the breastfed infant from DILAUDID Oral Solution or DILAUDID Tablets or from the underlying maternal condition.</p> <p><u>Clinical Considerations</u></p> <p>Monitor infants exposed to DILAUDID through breast milk for excess sedation and respiratory depression. Withdrawal symptoms can occur in breastfed infants when maternal administration of hydromorphone is stopped, or when breast-feeding is stopped.</p> <p>8.3 Females and Males of Reproductive Potential</p> <p><u>Infertility</u></p> <p>Use of opioids for an extended period of time may cause reduced fertility in females and males of reproductive potential. It is not known whether these effects on fertility are reversible [<i>see Adverse Reactions (6.2), Clinical Pharmacology (12.2), Nonclinical Toxicology (13.1)</i>].</p>
<p>英国の SPC (Palladone capsules 1.3 mg, Napp Pharmaceuticals Limited, 2024 年 6 月)</p>	<p>4. Clinical particulars</p> <p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p>Pregnancy</p> <p>There are no well-controlled studies of hydromorphone in pregnant women. Hydromorphone should not be used in pregnancy unless clearly necessary.</p> <p><i>Palladone</i> capsules are not recommended during pregnancy and labour due to impaired uterine contractility. Regular use in pregnancy may cause drug dependence in the foetus, leading to withdrawal symptoms in the neonate. If opioid use is required for a prolonged period in pregnant women, advise the patient of the risk of neonatal opioid withdrawal syndrome and ensure that</p>

	<p>appropriate treatment will be available.</p> <p>Administration during labour may depress respiration in the neonate and an antidote for the child should be readily available.</p> <p>Breast-feeding</p> <p>Administration to nursing women is not recommended as hydromorphone is excreted into breast milk in low amounts and may cause respiratory depression in the infant.</p> <p>Fertility</p> <p>Non clinical toxicology studies in rats have not shown any effects on male or female fertility or sperm parameters.</p>
--	--

本邦における本剤の使用上の注意「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

<p>9.5 妊婦</p> <p>妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。マウス及びハムスターで胎児奇形（頭蓋奇形、軟部組織奇形、骨格変異）が、ラットで出生児の体重及び生存率の低下が報告されている。</p> <p>分娩前に投与した場合、出産後新生児に退薬症候（多動、神経過敏、不眠、振戦等）があらわれることがある。</p> <p>分娩時の投与により、新生児に呼吸抑制があらわれることがある。</p> <p>9.6 授乳婦</p> <p>本剤投与中は授乳しないことが望ましい。ヒト母乳中へ移行することが報告されている。</p>	
--	--

小児等に関する記載

出典	記載内容
<p>米国の添付文書 (DILAUDID-hydromorphone hydrochloride tablet, DILAUDID-hydromorphone hydrochloride solution, Rhodes Pharmaceuticals L.P., 2023年12月)</p>	<p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.4 Pediatric Use</p> <p>The safety and effectiveness of DILAUDID in pediatric patients have not been established.</p>
<p>英国のSPC (Palladone capsules 1.3 mg, Napp Pharmaceuticals Limited, 2024年6月)</p>	<p>4. Clinical particulars</p> <p>4.2 Posology and method of administration</p> <p>Posology</p> <p>Paediatric population</p> <p>Not recommended.</p>

本邦における本剤の使用上の注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

<p>9.7 小児等</p> <p>小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p>	
---	--

XIII. 備 考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1)粉砕

個別に照会すること（問い合わせ先は弊社医薬情報担当者又は下記参照）

(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること（問い合わせ先は弊社医薬情報担当者又は下記参照）

問い合わせ窓口：

第一三共株式会社 製品情報センター

TEL：0120-065-132（がん・医療用麻薬専用）

FAX：03-6225-1922

2. その他の関連資料

その他の患者向け資料

第一三共 医療関係者向けホームページ：<https://www.medicalcommunity.jp>

身体的サマリースコアと精神的サマリースコアの誘導方法

SF-8 日本語版マニュアル^{注)}に従う SF-8 の身体的サマリースコアと精神的サマリースコアの誘導方法（表 1、2）を示す。

1. SF-8 の各項目への回答カテゴリーに表 1 の尺度得点を割り当てる。
2. 表 2 の身体的サマリースコアを求める係数、あるいは精神的サマリースコアを求める係数（日本一般住民データから求めた回帰係数）によって重み付けし、加算する。
3. 表 2 の定数（回帰式の切片）を加算する。
4. 8 項目の中で 1 つでも欠測が存在した場合、サマリースコアは欠測とする。
5. 患者ごとに四捨五入して小数点第 1 位とする。

注) 福原 俊一 他. SF-8 TM 日本語版マニュアル：健康関連 QOL 尺度：2007 年国民標準値掲載. 第 2 版. 健康医療評価研究機構；2012

表 1 SF-8 スコアリング時に回答選択肢に割り当てる得点

SF-8 問番号	SF-8 尺度	SF-8 回答選択肢	尺度得点
1	【全体的健康感】 全体的にみて、過去 24 時間のあなたの健康状態はいかがでしたか。	ぜんぜん良くない	26.89
		良くない	34.38
		あまり良くない	40.40
		良い	50.27
		とても良い	58.54
2	【身体機能】 過去 24 時間に、体を使う日常活動（歩いたり階段を上ったりなど）をすることが身体的な理由でどのくらい妨げられましたか。	体を使う日常活動ができなかった	16.69
		かなり妨げられた	27.59
		少し妨げられた	41.45
		わずかに妨げられた	47.77
		ぜんぜん妨げられなかった	53.54
3	【日常役割機能（身体）】 過去 24 時間に、いつもの仕事（家事も含みます）をすることが、身体的な理由でどのくらい妨げられましたか。	いつもの仕事ができなかった	21.80
		かなり妨げられた	27.91
		少し妨げられた	40.65
		わずかに妨げられた	47.42
		ぜんぜん妨げられなかった	54.09
4	【体の痛み】 過去 24 時間に、体の痛みはどのくらいありましたか。	非常に激しい痛み	21.68
		強い痛み	31.59
		中くらいの痛み	38.21
		軽い痛み	46.10
		かすかな痛み	52.46
5	【活力】 過去 24 時間、どのくらい元気でしたか。	ぜんぜん元気でなかった	28.68
		わずかに元気だった	38.51
		少し元気だった	44.48
		かなり元気だった	53.74
		非常に元気だった	60.01
6	【社会生活機能】 過去 24 時間に、家族や友人とのふだんのつきあいが、身体的あるいは心理的な理由で、どのくらい妨げられましたか。	つきあいができなかった	26.00
		かなり妨げられた	29.15
		少し妨げられた	37.65
		わずかに妨げられた	45.60
		ぜんぜん妨げられなかった	55.14
7	【心の健康】 過去 24 時間に、心理的な問題（不安を感じたり、気分が落ち込んだり、イライラしたり）に、どのくらい悩まされましたか。	非常に悩まされた	27.59
		かなり悩まされた	36.30
		少し悩まされた	44.94
		わずかに悩まされた	50.72
		ぜんぜん悩まされなかった	56.93
8	【日常役割機能（精神）】 過去 24 時間に、日常行う行動（仕事、学校、家事などのふだんの行動）が、心理的な理由で、どのくらい妨げられましたか。	日常行う行動ができなかった	19.98
		かなり妨げられた	31.42
		少し妨げられた	42.24
		わずかに妨げられた	48.04
		ぜんぜん妨げられなかった	54.19

表 2 身体的サマリースコアと精神的サマリースコアの係数

SF-8 問番号	SF-8 尺度	身体的サマリースコアの係数	精神的サマリースコアの係数
1	全体的健康感	0.23024	-0.02020
2	身体機能	0.40672	-0.19972
3	日常役割機能 (身体)	0.38317	-0.16579
4	体の痛み	0.33295	-0.15992
5	活力	0.07537	0.16737
6	社会生活機能	-0.01275	0.27264
7	心の健康	-0.30469	0.57583
8	日常役割機能 (精神)	-0.14803	0.42927
	切片 (定数)	0.67371	4.34744

〔文献請求先及び問い合わせ先〕

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: 0120-065-132 (がん・医療用麻薬専用)