

# 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

がん疼痛治療用注射剤

劇薬、麻薬、処方箋医薬品

ヒドロモルフォン塩酸塩注

**ナルベイン<sup>®</sup>注2mg****ナルベイン<sup>®</sup>注20mg****NARUVEIN<sup>®</sup> INJECTION**

剤形	注射剤
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	ナルベイン注2mg： 1アンプル中にヒドロモルフォン塩酸塩2.3mg/1mL （ヒドロモルフォンとして2mg/1mL）を含有 ナルベイン注20mg： 1アンプル中にヒドロモルフォン塩酸塩22.6mg/2mL （ヒドロモルフォンとして20mg/2mL）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：2018年1月19日 薬価基準収載年月日：2018年4月18日 販売開始年月日：2018年5月16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 <a href="https://www.medicalcommunity.jp">https://www.medicalcommunity.jp</a>

本IFは2025年4月改訂（第5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)14987081520807

# 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	7
3. 製品の製剤学的特性	2	(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	7
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	(2) 包 装	7
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	(3) 予備容量	7
(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	9
(2) 洋 名	3	3. 用法及び用量	9
(3) 名称の由来	3	(1) 用法及び用量の解説	9
2. 一般名	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	9
(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	11
(3) ステム	3	(1) 臨床データパッケージ	11
3. 構造式又は示性式	3	(2) 臨床薬理試験	13
4. 分子式及び分子量	3	(3) 用量反応探索試験	13
5. 化学名（命名法）又は本質	3	(4) 検証的試験	13
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	1) 有効性検証試験	13
III. 有効成分に関する項目	4	2) 安全性試験	13
1. 物理化学的性質	4	(5) 患者・病態別試験	13
(1) 外観・性状	4	(6) 治療的使用	40
(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	40
(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	41
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	4	(7) その他	41
(5) 酸塩基解離定数	4	VI. 薬効薬理に関する項目	42
(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	42
(7) その他の主な示性値	4	2. 薬理作用	42
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	42
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	45
IV. 製剤に関する項目	5	(3) 作用発現時間・持続時間	46
1. 剤 形	5	VII. 薬物動態に関する項目	47
(1) 剤形の区別	5	1. 血中濃度の推移	47
(2) 製剤の外観及び性状	5	(1) 治療上有効な血中濃度	47
(3) 識別コード	5	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	47
(4) 製剤の物性	5	(3) 中毒域	48
(5) その他	5	(4) 食事・併用薬の影響	48
2. 製剤の組成	5	2. 薬物速度論的パラメータ	49
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	5	(1) 解析方法	49
(2) 電解質等の濃度	5	(2) 吸収速度定数	49
(3) 熱 量	5	(3) 消失速度定数	49
3. 添付溶解液の組成及び容量	5		
4. 力 価	5		
5. 混入する可能性のある夾雑物	5		
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 .....	49	(1) 臨床使用に基づく情報 .....	69
(5) 分布容積 .....	49	(2) 非臨床試験に基づく情報 .....	69
(6) その他 .....	49		
3. 母集団（ポピュレーション）解析 .....	49	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	70
(1) 解析方法 .....	49	1. 薬理試験 .....	70
(2) パラメータ変動要因 .....	49	(1) 薬効薬理試験 .....	70
4. 吸収 .....	49	(2) 安全性薬理試験 .....	70
5. 分布 .....	49	(3) その他の薬理試験 .....	70
(1) 血液－脳関門通過性 .....	49	2. 毒性試験 .....	71
(2) 血液－胎盤関門通過性 .....	49	(1) 単回投与毒性試験 .....	71
(3) 乳汁への移行性 .....	50	(2) 反復投与毒性試験 .....	72
(4) 髄液への移行性 .....	50	(3) 遺伝毒性試験 .....	73
(5) その他の組織への移行性 .....	50	(4) がん原性試験 .....	74
(6) 血漿蛋白結合率 .....	50	(5) 生殖発生毒性試験 .....	74
6. 代謝 .....	51	(6) 局所刺激性試験 .....	75
(1) 代謝部位及び代謝経路 .....	51	(7) その他の特殊毒性 .....	75
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等） の分子種、寄与率 .....	51	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	76
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 .....	51	1. 規制区分 .....	76
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 .....	51	2. 有効期間 .....	76
7. 排泄 .....	52	3. 包装状態での貯法 .....	76
8. トランスポーターに関する情報 .....	52	4. 取扱い上の注意 .....	76
9. 透析等による除去率 .....	52	5. 患者向け資材 .....	76
10. 特定の背景を有する患者 .....	52	6. 同一成分・同効薬 .....	76
11. その他 .....	52	7. 国際誕生年月日 .....	76
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	53	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 .....	76
1. 警告内容とその理由 .....	53	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 .....	76
2. 禁忌内容とその理由 .....	53	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容 .....	76
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 .....	53	11. 再審査期間 .....	77
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 .....	54	12. 投薬期間制限に関する情報 .....	77
5. 重要な基本的注意とその理由 .....	54	13. 各種コード .....	77
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 .....	54	14. 保険給付上の注意 .....	77
(1) 合併症・既往歴等のある患者 .....	54	<b>XI. 文 献</b> .....	78
(2) 腎機能障害患者 .....	56	1. 引用文献 .....	78
(3) 肝機能障害患者 .....	56	2. その他の参考文献 .....	78
(4) 生殖能を有する者 .....	56	<b>XII. 参考資料</b> .....	79
(5) 妊婦 .....	57	1. 主な外国での発売状況 .....	79
(6) 授乳婦 .....	57	2. 海外における臨床支援情報 .....	84
(7) 小児等 .....	57	<b>XIII. 備 考</b> .....	88
(8) 高齢者 .....	57	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 .....	88
7. 相互作用 .....	58	(1) 粉碎 .....	88
(1) 併用禁忌とその理由 .....	58	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの 通過性 .....	88
(2) 併用注意とその理由 .....	58	2. その他の関連資料 .....	88
8. 副作用 .....	58		
(1) 重大な副作用と初期症状 .....	58		
(2) その他の副作用 .....	60		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	68		
10. 過量投与 .....	68		
11. 適用上の注意 .....	68		
12. その他の注意 .....	69		

## 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
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 <sub>last</sub>	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
CL <sub>cr</sub>	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL <sub>ss</sub>	total body clearance at steady state	定常状態における全身クリアランス
CL/F	apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
CL <sub>ss</sub> /F	apparent total body clearance at steady state	定常状態における見かけの全身クリアランス
C <sub>max</sub>	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DAMGO	[D-Ala <sup>2</sup> , N-MePhe <sup>4</sup> , Gly <sup>5</sup> -ol]-enkephalin	—
EC <sub>50</sub>	half maximal effective concentration	50%有効濃度
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	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
ED <sub>50</sub>	half maximal effective dose	50%有効量
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
GTPyS	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 <sub>50</sub>	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 <sub>i</sub>	inhibitory constant	阻害定数
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
PS	Performance Status	一般状態評価指標
PT	preferred term	基本語
QOL	quality of life	生活の質
$\lambda_z$	elimination rate constant associated with the terminal phase	終末相における消失速度定数
RH	relative humidity	相対湿度
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 <sub>max</sub>	time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
t <sub>1/2</sub>	terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
VAS	visual analogue scale	視覚的アナログ尺度
V <sub>z</sub>	volume of distribution based on the terminal phase	終末相分布容積
V <sub>z</sub> /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 $\mu$ 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<sup>注1)</sup>に加え、欧州緩和ケア学会 (European Association for Palliative Care; EAPC)<sup>注2)</sup>、欧州臨床腫瘍学会 (European Society for Medical Oncology; ESMO)<sup>注3)</sup>、全米総合がん情報ネットワーク (National Comprehensive Cancer Network; NCCN)<sup>注4)</sup>のガイドラインでも、モルヒネやオキシコドンと同様の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疼痛治療に欠かせない薬剤となっている。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、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同剤を共同開発した。開発する剤形は、がん疼痛の効果的なコントロールに必要な剤形として即放錠、徐放錠、及び注射剤とし、即放錠と徐放錠は2017年3月に製造販売承認を取得した。

がん患者の中には、経口投与が不可能となったり、経口投与又は貼付剤で十分な鎮痛効果が得られない場合があり、経口剤と同一成分の注射剤が臨床使用できることは医療上の意義が大きいと考え、強オピオイド鎮痛薬の新たな選択肢として、持続静脈内投与及び持続皮下投与がいずれも可能なヒドロモルフォン注射剤 ナルベイン注2mg及び注20mgの製造販売承認申請を行い、2018年1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注射剤である。
- (2) がん疼痛患者を対象とした静脈内投与及び皮下投与の各第II/第III相試験 (一般臨床・継続投与試験) において、投与7日目までの疼痛コントロール達成率は、持続静脈内投与で73.9%、持続皮下投与で85.7%であった (「V.治療に関する項目」参照)。
- (3) 本剤は、0.2%製剤及び高濃度の1.0%製剤の2規格であり、持続静脈内投与及び持続皮下投与が選択できる。投与量及び投与方法に応じた選択が可能である (「V.治療に関する項目」参照)。
- (4) ヒドロモルフォンは、 $\mu$ 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 $\mu$ 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)。
- (5) 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)。
- (6) 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)。

I. 概要に関する項目

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

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	有	療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等の一部改正等について（平成31年4月26日付 保医発0426第3号） （「X.14.保険給付上の注意」参照）

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

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
なし
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
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

ナルベイン®注 2mg

ナルベイン®注 20mg

## (2)洋名

NARUVEIN® INJECTION 2mg

NARUVEIN® INJECTION 20mg

## (3)名称の由来

本剤は、ヒドロモルフォンの注射剤であり、narcotic（麻薬） + vein（静脈、血管）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）

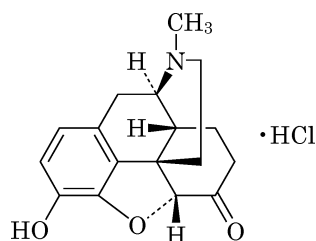
Hydromorphone Hydrochloride（JAN）

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：C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> · 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）	3 ヶ月	変化なし
	温度・ 湿度	40℃/75%RH	シャーレ開放	2 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 (≥200W・h/m <sup>2</sup> )	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

注射剤

## (2) 製剤の外観及び性状

無色～微黄褐色澄明の液

## (3) 識別コード

該当しない

## (4) 製剤の物性

販売名	pH	浸透圧比 (生理食塩液対比)
ナルベイン注 2mg	3.5～4.5	約1
ナルベイン注 20mg		

## (5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体：窒素

## 2. 製剤の組成

## (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

1 アンプル中にそれぞれ次の成分を含有

販売名	有効成分	添加剤
ナルベイン注 2mg	ヒドロモルフォン塩酸塩2.3mg/1mL (ヒドロモルフォンとして 2mg/1mL)	クエン酸ナトリウム水和物、クエン酸水和物、等張化剤、pH調節剤
ナルベイン注 20mg	ヒドロモルフォン塩酸塩22.6mg/2mL (ヒドロモルフォンとして 20mg/2mL)	

## (2) 電解質等の濃度

ナルベイン注 2mg : 1 アンプル (1mL 中)  $\text{Na}^+$  0.15mEq、 $\text{Cl}^-$  0.14mEqナルベイン注 20mg : 1 アンプル (2mL 中)  $\text{Na}^+$  0.25mEq、 $\text{Cl}^-$  0.28mEq

## (3) 熱量

該当しない

## 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

#### IV. 製剤に関する項目

##### 6. 製剤の各種条件下における安定性

###### ナルベイン注 2mg、注 20mg の安定性試験

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	無色ガラス製アンプル/紙箱	36 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	無色ガラス製アンプル/紙箱	4 週	変化なし
	光	2000lx (D65 ランプ)、 25°C/60%RH	無色ガラス製アンプル	20 万 lx・h	20 万 lx・h 時点で類縁物質増加 (規格外)
	無色ガラス製アンプル/紙箱		120 万 lx・h ( $\geq 200W \cdot h/m^2$ )	変化なし	

試験項目：性状、浸透圧比\*1、pH、類縁物質、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌\*1、含量 \*1：長期保存試験のみ実施

###### ナルベイン注 2mg の希釈後の安定性試験

希釈液	保存条件	保存形態	保存期間	結果
生理食塩液 50mL	室内散光 (1000lx、 白色蛍光灯)、 25°C/60%RH	プラスチック製輸液用ボトル	48 時間	変化なし
	遮光、25°C/60%RH	プラスチック製輸液用ボトル	30 日	変化なし
ブドウ糖注射液 5% 50mL	室内散光 (1000lx、 白色蛍光灯)、 25°C/60%RH	プラスチック製輸液用ボトル	48 時間	24 時間時点で類縁物質増加 (規格外)
	遮光、25°C/60%RH	プラスチック製輸液用ボトル	48 時間	変化なし*2

試験項目：性状、pH、類縁物質、不溶性微粒子、含量

\*2：類縁物質のみ実施

「VIII.11.適用上の注意」参照

##### 7. 調製法及び溶解後の安定性

ナルベイン注 2mg の希釈後の安定性は上記「IV.6.製剤の各種条件下における安定性」参照

##### 8. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)

「XIII.2.その他の関連資料 ナルベイン注 2mg・注 20mg 配合変化試験」参照

##### 9. 溶出性

該当しない

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

〈ナルベイン注 2mg〉

(0.2%) 1mL 10 アンプル

〈ナルベイン注 20mg〉

(1.0%) 2mL 10 アンプル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

アンプル：ガラス（無色）

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持続静脈内投与時及び持続皮下投与時の有効性を確認した。

静脈内投与試験及び皮下投与試験では、オピオイド鎮痛剤使用中のがん疼痛患者及びオピオイド鎮痛剤非使用のがん疼痛患者を対象に、本剤 1 日 0.5～1.0mg から開始し適宜増減、又は各種オピオイド鎮痛剤（オキシコドン経口剤・注射剤、モルヒネ経口剤・注射剤、トラマドール経口剤又はフェンタニル貼付剤・注射剤）で治療中のがん疼痛患者を対象に前治療のオピオイド鎮痛剤の 1 日用量に基づき本剤に変更し適宜増減しながら 7 日間投与した。疼痛コントロール達成率は、静脈内投与試験で 73.9%（51/69 例）であり、95%信頼区間の下限は事前に設定した閾値の 70%を上回らなかった。皮下投与試験での疼痛コントロール達成率は 85.7%（18/21 例）であった。

## 各試験の投与開始7日目までの疼痛コントロール達成率

	持続静脈内投与			持続皮下投与		
	例数	達成例数	達成率 (%) [95%信頼区間]	例数	達成例数	達成率 (%) [95%信頼区間]
各種オピオイド鎮痛剤から切り替え	61	44	72.1 [59.2～82.9]	19	16	84.2 [60.4～96.6]
オピオイド鎮痛剤非使用	8	7	87.5 [47.3～99.7]	2	2	100 [15.8～100.0]
合計	69	51	73.9 [61.9～83.7]	21	18	85.7 [63.7～97.0]

また、本剤の国内臨床試験で、一時的な疼痛の増強時に本剤をレスキュー薬として投与したところ、投与 10 分後の鎮痛効果の有効率\*は、静脈内投与の 50 例では 39.8%（74/186 件）、皮下投与の 18 例では 48.5%（33/68 件）であった（「V.5.(5) ①がん疼痛患者を対象としたヒドロモルフォン注射剤の一般臨床・継続投与試験（第Ⅱ/Ⅲ相試験 静脈内投与：C-J305 試験）<sup>1)</sup>」及び「V.5.(5) ②がん疼痛患者を対象としたヒドロモルフォン注射剤の一般臨床・継続投与試験（第Ⅱ/Ⅲ相試験 皮下投与：C-J306 試験）<sup>2)</sup>」参照）。

※有効率：患者自身による鎮痛評価（0. 全くおさまっていない、1. 多少おさまった、2. 適度におさまった、

3. かなりおさまった、4. 完全におさまった）のうち 2 以上であった投与件数の割合

## 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0.5～25mgを持続静脈内又は持続皮下投与する。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

英国及び国内で実施した本剤の臨床試験の成績に基づき設定した。

英国で実施した日本人を対象とした第I相試験において、本剤の皮下投与時のバイオアベイラビリティは高く、静脈内投与時とほぼ同程度の曝露が得られ、また、国内臨床試験の静脈内投与時と皮下投与時の定常状態時のクリアランスは同程度であったことから、用法及び用量は、持続静脈内投与時と持続皮下投与時で共通とした。国内臨床試験において、投与量下限はオピオイド非使用患者に対する開始用量に基づき0.5mg/日と設定した。国内臨床試験では本剤の投与量の上限は設けなかったが、投与量上限の目安として、他のオピオイド鎮痛剤と同様にモルヒネ注射剤200mg/日に相当する25mg/日を設定した。本剤の投与が25mg/日を超えた患者は、静脈内投与試験で1例認められたが、この患者で副作用は認められず、規定の投与期間を完了した。

がん疼痛患者では原疾患の進行や治療などにより痛みが変化するため、痛みの評価を行いながら、最適な投与量について患者の症状に応じて適宜増減すること。

## 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 注20mg使用時

20mg注射液(1.0%製剤)は、2mg注射液(0.2%製剤)の5倍濃度であるので、製剤の切り替えにあたっては、持続注入器の注入速度、注入量を慎重に設定し、過量投与とならないように注意して使用すること。

#### 7.2 持続投与時

##### 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日0.5～1.0mg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、モルヒネ注射剤1日用量の1/8量を目安とすること。

##### (3)ヒドロモルフォン経口剤を使用している患者

ヒドロモルフォン経口剤から本剤に変更する場合には、ヒドロモルフォン経口剤1日用量の1/5量を本剤の1日用量の目安とすること。

##### (4)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。増量の目安は1日用量の25～50%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〕

**7.3 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1日用量の1/24量（1時間量相当分）を目安とし早送りによる臨時追加投与を行い、鎮痛を図ること。ただし、臨時追加投与を連続して行う場合は、呼吸抑制等の副作用の発現に注意すること。

**解説：**

**7.2.1** 本剤の国内臨床試験の成績に基づき設定した。

- (1) オピオイド非使用患者での初回投与量は、海外の添付文書、国内外のガイドライン等のうち、患者の安全確保を優先して、最も低用量である0.5～1.0mg/日に設定した。
- (2) モルヒネ注射剤に対する本剤の効力比の範囲は1：3.3～1：8.5が報告されており、より投与量が少なく、換算が簡便となる効力比の1：8を目安とし、前治療薬の投与量を考慮して投与量を決められるよう設定した。
- (3) ヒドロモルフォン経口剤に対するヒドロモルフォン注射剤の効力比は1：5と報告されていることから設定した。なお、国内臨床試験では、ヒドロモルフォン経口剤から本剤への切り替え経験はない。
- (4) 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ている薬剤濃度が50%に減少するまでの時間を考慮し設定した。

**7.2.2** 本剤の国内臨床試験では、痛みの規定に基づき直前24時間の定時投与量の25～50%の幅で本剤の増量を行った。投与中に本剤を5回以上増量した患者は、静脈内投与試験で70例中10例、皮下投与試験で21例中2例であったが、オピオイド鎮痛剤の過量投与時に問題となる傾眠、呼吸抑制、及び意識障害等の副作用や、投与中止又は減量が大きく増加する傾向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1日用量の25～50%増を目安として用量調整を行うこと。

**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、オピオイド鎮痛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、及び散瞳など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。

**7.3** 本剤の国内臨床試験において、1回あたり1日用量の1/24量を目安に一時的な疼痛の増強に対して本剤をレスキュー薬として投与した。臨時追加投与10分後の鎮痛効果の有効率\*は、静脈内投与50例では39.8%（74/186件）、皮下投与18例では48.5%（33/68件）であった。1日6回以上のレスキュー薬投与を受けた患者で、レスキュー薬を1日6回以上投与した当日に投与中止に至った有害事象は認められなかったが、本剤の過量投与により呼吸抑制等の症状が発現するおそれがあるので、患者の状態に注意すること。

※有効率：患者自身による鎮痛評価（0. 全くおさまっていない、1. 多少おさまった、2. 適度におさまった、3. かなりおさまった、4. 完全におさまった）のうち2以上であった投与件数の割合

## 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
日本人単回・反復投与試験 (英国)	A-E101	健康成人男女(22~30例)	—	○	○	ヒドロモルフォンを単回経口投与、反復経口投与、又は単回静脈内投与したときの安全性、忍容性、及び薬物動態の検討
静脈内投与第Ⅱ/Ⅲ相試験 (国内)	C-J305	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 (70例)	◎	◎	◎	ヒドロモルフォンを静脈内投与したときの有効性、安全性、及び薬物動態の検討
皮下投与第Ⅱ/Ⅲ相試験 (国内)	C-J306	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 (20例)	◎	◎	◎	ヒドロモルフォンを皮下投与したときの有効性、安全性、及び薬物動態の検討

◎：評価資料    ○：参考資料    —：非検討項目

## 【臨床効果の評価方法】

各臨床試験における有効性の評価方法は以下のとおりとした。

## 1) 疼痛コントロールの達成基準及び達成率の定義

投与開始後7日目までに以下のすべてを満たす状態が2日間継続していた場合、疼痛コントロール達成とした。

## i) 試験薬剤の1日投与量が一定

試験薬剤投与開始時刻を起点とし、各評価日 (Day) で試験薬剤投与開始時刻±2時間内に増量・減量が行われた場合、当該評価日は達成基準を満たさないものとした。また、上記時間外で増量・減量が行われた場合、次評価日は達成基準を満たさないものとした。

## ii) 疼痛強度が「0. なし (痛くない)」又は「1. 軽度 (少し痛い)」

試験薬剤投与開始時刻を起点とし、24時間 (±2時間) ごとの測定値を各評価日 (Day) の疼痛評価とした。

## iii) レスキュー薬の投与が1日4回以下

試験薬剤投与開始時刻を起点とし、24時間ごとのレスキュー薬投与回数を各評価日 (Day) のレスキュー薬投与回数とした。

なお、初回の疼痛コントロール達成基準が満たされた後に、達成基準を満たさない場合は疼痛コントロール達成として取り扱った。

疼痛コントロール達成率は、達成基準を満たす患者の評価対象集団に対する割合とした。

## 2) 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・大橋の評価方法<sup>3)</sup>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の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のA (著明改善)、B (中等度改善) のいずれかに該当した患者の評価対象集団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	

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

A	著明改善
B	中等度改善
C	軽度改善
D	不変
E	悪化

3) 疼痛評価

VAS 値 : 患者が患者日誌又は調査票にある 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。

4) QOL 評価<sup>注)</sup>

各評価日で、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

5) 睡眠評価

各評価日で睡眠状況を「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。

6) 本剤のレスキュー薬としての有効性

レスキュー薬投与調査期間 (投与開始後 7 日間) における、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 10 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及び 10 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
- ・投与回数 : 観察日ごとにレスキュー薬の投与の実施回数を集計

## (2)臨床薬理試験 (A-E101 試験)

日本人健康成人を対象に、ヒドロモルフォン塩酸塩の単回経口投与 (1.3mg) 及び反復経口投与 (1.3mg を 6 時間間隔で計 5 回投与) 時の薬物動態と安全性を検討した。単回経口投与では白人も対象に加えた。また、クロスオーバーによる急速単回静脈内投与 (1mg) 及び単回経口投与 (2.6mg) の後、急速単回皮下投与 (1mg) を行い、各投与時の薬物動態と安全性を検討した。薬物動態では、単回経口投与後の日本人のヒドロモルフォン及び H3G の血漿中濃度は、白人と類似した推移を示した。反復経口投与における累積係数は、約 2 であった。ヒドロモルフォン塩酸塩 2.6mg 単回経口投与後の絶対生物学的利用率は 24% (90%信頼区間: 17%~33%) であった。皮下投与時のバイオアベイラビリティは高く、静脈内投与時とほぼ同程度の曝露が得られると考えられた。安全性では、それぞれの投与において頭痛、疲労、悪心、浮動性めまい等の有害事象が認められた。いずれも軽度又は中等度で重篤なものではなく、忍容性に問題はなかった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、1 日 0.5~25mg を持続静脈内又は持続皮下投与である。

## (3)用量反応探索試験

該当資料なし

## (4)検証的試験

## 1) 有効性検証試験

該当資料なし

## 2) 安全性試験

該当資料なし

## (5)患者・病態別試験

①がん疼痛患者を対象としたヒドロモルフォン注射剤の一般臨床・継続投与試験 (第 II/III 相試験 静脈内投与: C-J305 試験)<sup>1)</sup>

## 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、継続投与試験
目的	オピオイド鎮痛薬使用中及び非使用のがん疼痛患者を対象に、ヒドロモルフォン注射剤を静脈内投与したときの有効性及び安全性、並びに薬物動態を検討する。 また、副次的な目的としてヒドロモルフォン注射剤によるレスキュー薬を投与した場合の安全性及び有効性を検討する。
対象	オピオイド鎮痛薬使用中及び非使用の 20 歳以上のがん疼痛患者 〔有効性解析対象症例 69 例: オピオイド使用患者群 61 例、オピオイド非使用患者群 8 例〕 〔安全性解析対象症例 70 例: オピオイド使用患者群 62 例、オピオイド非使用患者群 8 例〕 〔レスキュー薬投与評価対象症例 50 例: オピオイド使用患者群 43 例、オピオイド非使用患者群 7 例〕 ・試験薬剤投与期間中入院が可能、かつ静脈内投与を実施するためのルートが確保できる者 ・以下のいずれかの疼痛治療を実施中の者 オピオイド使用患者群: 患者登録の 7 日間以上前からがん疼痛に対しオピオイド鎮痛薬 (モルヒネ製剤、オキシコドン製剤、フェンタニル製剤、トラマドール) が定時投与されている者 オピオイド非使用患者群: 患者登録前 14 日以内にかん疼痛に対しオピオイド鎮痛薬を使用しておらず、患者登録時の疼痛強度が「2. 中等度 (痛い)」、「3. 高度 (非常に痛い) 」かつ視覚的評価スケール (VAS) 値が 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薬での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>ヒドロモルフォン注射剤を、初回投与量として、オピオイド使用患者群では前治療のオピオイド鎮痛薬 1 日投与量に応じた用量（±20%）（下表）を、オピオイド非使用患者群では 0.5～1.0mg/日を、静脈内に持続投与した。増量又は減量規定を満たし、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は投与量を増量又は減量した。希釈が必要な場合には生理食塩水を使用した。試験薬剤投与期間は最長 28 日間とした。投与終了後は試験責任医師又は試験分担医師が適切と判断する疼痛治療/適当と判断する鎮痛薬への切り替えを行った。</p>																																
	<p><b>ヒドロモルフォン注射剤の初回投与量</b> <b>経口オピオイド製剤からの切り替え</b></p>																																
	<table border="1"> <tr> <td>経口モルヒネ（mg/日）</td> <td>—</td> <td>30</td> <td>60</td> <td>90</td> <td>120</td> <td>150</td> <td>180</td> </tr> <tr> <td>経口オキシコドン（mg/日）</td> <td>10</td> <td>20</td> <td>40</td> <td>60</td> <td>80</td> <td>100</td> <td>120</td> </tr> <tr> <td>トラマドール（mg/日）</td> <td>75</td> <td>150</td> <td>300</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>ヒドロモルフォン注射剤（mg/日）</td> <td>0.6</td> <td>1.2</td> <td>2.4</td> <td>3.6</td> <td>4.8</td> <td>6.0</td> <td>7.2</td> </tr> </table>	経口モルヒネ（mg/日）	—	30	60	90	120	150	180	経口オキシコドン（mg/日）	10	20	40	60	80	100	120	トラマドール（mg/日）	75	150	300	—	—	—	—	ヒドロモルフォン注射剤（mg/日）	0.6	1.2	2.4	3.6	4.8	6.0	7.2
	経口モルヒネ（mg/日）	—	30	60	90	120	150	180																									
	経口オキシコドン（mg/日）	10	20	40	60	80	100	120																									
	トラマドール（mg/日）	75	150	300	—	—	—	—																									
	ヒドロモルフォン注射剤（mg/日）	0.6	1.2	2.4	3.6	4.8	6.0	7.2																									
	<p><b>フェンタニル貼付剤からの切り替え</b></p>																																
	<table border="1"> <tr> <td>デュロテップ MT パッチ（mg/3 日）</td> <td>2.1</td> <td>4.2</td> <td>8.4</td> <td>12.6</td> </tr> <tr> <td>フェントステープ（mg/日）</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>4</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>ワンデュロパッチ（mg/日）</td> <td>0.84</td> <td>1.7</td> <td>3.4</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>定常状態の平均吸収（mg/日）</td> <td>0.3</td> <td>0.6</td> <td>1.2</td> <td>1.8</td> </tr> <tr> <td>ヒドロモルフォン注射剤（mg/日）</td> <td>1.25</td> <td>2.5</td> <td>5.0</td> <td>7.5</td> </tr> </table>	デュロテップ MT パッチ（mg/3 日）	2.1	4.2	8.4	12.6	フェントステープ（mg/日）	1	2	4	6	ワンデュロパッチ（mg/日）	0.84	1.7	3.4	5	定常状態の平均吸収（mg/日）	0.3	0.6	1.2	1.8	ヒドロモルフォン注射剤（mg/日）	1.25	2.5	5.0	7.5							
	デュロテップ MT パッチ（mg/3 日）	2.1	4.2	8.4	12.6																												
フェントステープ（mg/日）	1	2	4	6																													
ワンデュロパッチ（mg/日）	0.84	1.7	3.4	5																													
定常状態の平均吸収（mg/日）	0.3	0.6	1.2	1.8																													
ヒドロモルフォン注射剤（mg/日）	1.25	2.5	5.0	7.5																													
<p><b>オピオイド注射剤からの切り替え</b></p>																																	
<table border="1"> <tr> <td>モルヒネ（mg/日）</td> <td>20</td> <td>40</td> <td>60</td> <td>80</td> <td>100</td> <td>120</td> </tr> <tr> <td>フェンタニル（mg/日）</td> <td>0.4</td> <td>0.8</td> <td>1.2</td> <td>1.6</td> <td>2.0</td> <td>2.4</td> </tr> <tr> <td>オキシコドン（mg/日）</td> <td>25</td> <td>50</td> <td>75</td> <td>100</td> <td>125</td> <td>150</td> </tr> <tr> <td>ヒドロモルフォン注射剤（mg/日）</td> <td>2.5</td> <td>5.0</td> <td>7.5</td> <td>10.0</td> <td>12.5</td> <td>15.0</td> </tr> </table>	モルヒネ（mg/日）	20	40	60	80	100	120	フェンタニル（mg/日）	0.4	0.8	1.2	1.6	2.0	2.4	オキシコドン（mg/日）	25	50	75	100	125	150	ヒドロモルフォン注射剤（mg/日）	2.5	5.0	7.5	10.0	12.5	15.0					
モルヒネ（mg/日）	20	40	60	80	100	120																											
フェンタニル（mg/日）	0.4	0.8	1.2	1.6	2.0	2.4																											
オキシコドン（mg/日）	25	50	75	100	125	150																											
ヒドロモルフォン注射剤（mg/日）	2.5	5.0	7.5	10.0	12.5	15.0																											
<p><b>ヒドロモルフォン注射剤の増量及び減量</b></p>																																	
<p><b>増量</b> 以下の 1)、2)、3)のいずれかの規定を満たした場合、直前 24 時間の定時投与量の 1.25 倍～1.5 倍を目安として増量可能とした。増量は試験薬剤投与開始時刻を起点として 24 時間（±2 時間）間隔で実施した。その間に実施できない場合は、前投与量の投与開始から 24 時間以上経過した後とした。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 過去 24 時間の疼痛強度が「2. 中等度（痛い）」又は「3. 高度（非常に痛い）」</li> <li>2) 24 時間以内に 5 回以上レスキュー薬を投与</li> <li>3) その他、試験責任医師又は試験分担医師が必要と認めた場合</li> </ol>																																	
<p><b>減量</b> 有害事象の発現などにより減量が必要であると試験責任医師又は試験分担医師が判断した場合、可能とした。減量後、再び試験薬剤の増量が必要と判断した場合は、増量規定に従い試験薬剤の増量を行うこととした。なお、0.5mg/日よりさらに減量が必要な場合には、試験を中止し適切な治療へ切り替えることとした。</p>																																	
<p><b>〈レスキュー薬の投与〉</b> 一時的な疼痛の増強時には、オピオイド鎮痛薬の臨時追加投与ができることとした。試験薬剤の投与期間中はレスキュー薬としてヒドロモルフォン注射剤を使用し、1 回あたりの投与量は 1 日投与量の 1/24 量を目安に投与した。試験薬剤の初回投与時とレスキュー薬の投与間隔、連続するレスキュー薬の投与間隔は原則として 10 分以上とした。</p>																																	

方 法	<p>〈試験デザイン〉</p>																																						
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>スクリーニング時</th> <th colspan="5">試験薬剤投与期</th> <th>後観察期</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>規定 Visit</td> <td>Visit1 : 投与開始前</td> <td>Visit1 : 投与開始時</td> <td>Visit2</td> <td>Visit3</td> <td>Visit4</td> <td>Visit5 : 投与終了時</td> <td>Visit6 : 後観察終了時</td> </tr> <tr> <td>規定日(カレンダー日)</td> <td>Day1</td> <td>Day1</td> <td>Day8</td> <td>Day15</td> <td>Day22</td> <td>Day29</td> <td>Day30</td> </tr> <tr> <td>許容範囲</td> <td>Day 0~1</td> <td>—</td> <td>Day 8~9</td> <td>Day 14~16</td> <td>Day 21~23</td> <td>Day 28~30</td> <td>Visit5 +1~3 day</td> </tr> </tbody> </table>									スクリーニング時	試験薬剤投与期					後観察期	規定 Visit	Visit1 : 投与開始前	Visit1 : 投与開始時	Visit2	Visit3	Visit4	Visit5 : 投与終了時	Visit6 : 後観察終了時	規定日(カレンダー日)	Day1	Day1	Day8	Day15	Day22	Day29	Day30	許容範囲	Day 0~1	—	Day 8~9	Day 14~16	Day 21~23	Day 28~30
	スクリーニング時	試験薬剤投与期					後観察期																																
規定 Visit	Visit1 : 投与開始前	Visit1 : 投与開始時	Visit2	Visit3	Visit4	Visit5 : 投与終了時	Visit6 : 後観察終了時																																
規定日(カレンダー日)	Day1	Day1	Day8	Day15	Day22	Day29	Day30																																
許容範囲	Day 0~1	—	Day 8~9	Day 14~16	Day 21~23	Day 28~30	Visit5 +1~3 day																																
評価項目	<p>主要評価項目：投与開始後 7 日目までの疼痛コントロール達成*率          ※投与開始後 7 日目までに以下のすべてを満たす状態が 2 日間継続していた場合、疼痛コントロール達成とした。          i) 試験薬剤の 1 日投与量が一定          ii) 疼痛強度が「0. なし」又は「1. 軽度」          iii) レスキュー薬の投与が 1 日 4 回以下          なお、初回の疼痛コントロール達成基準が満たされた後に、達成基準を満たさない場合は疼痛コントロール達成として取り扱った。</p> <p>副次評価項目：評価期間ごとの有効率（切り替え改善度及び鎮痛改善度）、疼痛強度、VAS 値の推移、レスキュー薬の投与状況、ヒドロモルフォン注射剤によるレスキュー薬投与時の有効性（レスキュー薬投与直前の疼痛強度、レスキュー薬投与 10 分後の疼痛強度、疼痛緩和、投与量、及び投与回数）、QOL 評価、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</p> <p>i) 主解析          投与開始後 7 日目までの疼痛コントロール達成率の閾値を 70%と設定し、これを帰無仮説とする片側 2 項検定を行った。疼痛コントロール達成率の 95%信頼区間は Clopper &amp; Pearson 信頼区間とした。</p> <p>ii) 副解析          a) 疼痛コントロール達成までの到達日数に基づいて、Kaplan-Meier 法により達成率を推定した。各時点 (Day3~8) での達成率の 95%信頼区間 (Greenwood 法) を算出した。          b) 疼痛コントロール達成患者を対象に、初回の疼痛コントロール達成までに要した日数の要約統計量を算出した。</p> <p>2) 副次評価項目に対する解析</p> <p>i) 評価期間ごとの有効率（切り替え改善度及び鎮痛改善度）          Day2~8、Day15、Day22、Day29、及び投与終了時/中止時の時点ごとに頻度集計を行い、有効率及びその 95%信頼区間 (Clopper &amp; Pearson の信頼区間) を算出した。</p> <p>ii) 疼痛強度          Day1 投与開始前、Day2~8、Day15、Day22、Day29、及び投与終了時/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 4 段階）について、時点ごとに頻度集計を行い、度数及び割合について累積棒グラフを用いた推移図を作成した。</p> <p>iii) VAS 値の推移          Day1 投与開始前、Day2~8、Day15、Day22、Day29、及び投与終了時/中止時の VAS 値の要約統計量を時点ごとに算出し、推移図を作成した。</p> <p>iv) レスキュー薬投与状況          患者ごとに各評価時期 (Day1、Day8、Day15、Day22、Day29) の採用範囲内で投与され</p>																																						

解析計画	<p>たレスキュー薬の1日あたりの平均投与回数（四捨五入して小数点第1位）に基づき要約統計量を算出した。</p> <p>v) ヒドロモルフォン注射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について、レスキュー薬投与調査期間内において以下の集計を行った。</p> <p>a) 疼痛緩和の全測定値について頻度表を作成した。</p> <p>b) 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 10 分後のクロス頻度表を作成した。</p> <p>c) 観察日ごと（Day1～9）にレスキュー薬の投与回数（0回、1～2回、3～4回、5～9回、10回以上）を集計した。</p> <p>vi) QOL 評価</p> <p>a) 評価時期ごと（Day1 投与開始前、Day8、Day29、及び投与終了時/中止時）に、SF-8 の8つの評価項目（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]）について要約統計量を算出し、頻度表を作成した。</p> <p>b) 評価時期ごと（Day1 投与開始前、Day8、Day29、及び投与終了時/中止時）に、SF-8 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<sup>注</sup>）及び投与開始前からの変化量の要約統計量を算出した。</p> <p>vii) 睡眠評価 Day1 投与開始前、Day2～8、Day15、Day22、Day29、及び投与終了時/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）について、時点ごとに頻度集計を行った。</p> <p>3) サブグループ解析 FAS を対象に、オピオイド使用患者群及びオピオイド非使用患者群で主要評価項目（疼痛コントロール達成率）と同様の解析を行った。</p> <p>〈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表を作成した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ヒドロモルフォン注射剤によるレスキュー薬投与あり</li> <li>・ヒドロモルフォン注射剤によるレスキュー薬投与なし</li> </ul>
------	---

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)

	オピオイド 使用患者群 [N=61] n (%)	オピオイド 非使用患者群 [N=8] n (%)	全体 [N=69] n (%)
年齢 (歳)			
平均値±標準偏差	66.0±8.99	72.0±10.31	66.7±9.27
65歳未満	21 (34.4)	2 (25.0)	23 (33.3)
65歳以上	40 (65.6)	6 (75.0)	46 (66.7)
75歳以上	8 (13.1)	5 (62.5)	13 (18.8)
性別			
男性	37 (60.7)	3 (37.5)	40 (58.0)
女性	24 (39.3)	5 (62.5)	29 (42.0)
体重 (kg)			
平均値±標準偏差	48.60±8.396	52.89±17.805	49.10±9.836
50kg 以下	30 (49.2)	5 (62.5)	35 (50.7)
50kg 超	31 (50.8)	3 (37.5)	34 (49.3)
原疾患 (腫瘍名)			
頭頸部	3 (4.9)	0 (0.0)	3 (4.3)
肺	10 (16.4)	1 (12.5)	11 (15.9)
乳房	3 (4.9)	1 (12.5)	4 (5.8)
消化管	23 (37.7)	2 (25.0)	25 (36.2)
肝・胆・膵	15 (24.6)	2 (25.0)	17 (24.6)
泌尿・生殖器	4 (6.6)	0 (0.0)	4 (5.8)
その他	3 (4.9)	2 (25.0)	5 (7.2)
転移部位			
なし	8 (13.1)	0 (0.0)	8 (11.6)
あり	53 (86.9)	8 (100.0)	61 (88.4)
頭頸部	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.6)
肺	19 (35.8)	4 (50.0)	23 (37.7)
乳房	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化管	7 (13.2)	1 (12.5)	8 (13.1)
肝・胆・膵	20 (37.7)	2 (25.0)	22 (36.1)
泌尿・生殖器	1 (1.9)	1 (12.5)	2 (3.3)
その他	38 (71.7)	6 (75.0)	44 (72.1)
がん疼痛部位			
頭頸部	3 (4.9)	1 (12.5)	4 (5.8)
上肢・肩部	10 (16.4)	0 (0.0)	10 (14.5)
背部	26 (42.6)	1 (12.5)	27 (39.1)
胸部	16 (26.2)	2 (25.0)	18 (26.1)
腹部	37 (60.7)	4 (50.0)	41 (59.4)
腰部	15 (24.6)	2 (25.0)	17 (24.6)
臀部	8 (13.1)	1 (12.5)	9 (13.0)
下肢	9 (14.8)	1 (12.5)	10 (14.5)

V. 治療に関する項目

	オピオイド 使用患者群 [N=61] n (%)	オピオイド 非使用患者群 [N=8] n (%)	全体 [N=69] n (%)
ECOG PS*			
0	3 (4.9)	0 (0.0)	3 (4.3)
1	22 (36.1)	3 (37.5)	25 (36.2)
2	16 (26.2)	3 (37.5)	19 (27.5)
3	20 (32.8)	2 (25.0)	22 (31.9)
前治療オピオイド鎮痛薬 [N=61]			
経口オキシコドン製剤	26 (42.6)	—	26 (42.6)
経口モルヒネ製剤	7 (11.5)	—	7 (11.5)
経口トラマドール製剤	3 (4.9)	—	3 (4.9)
オキシコドン注射剤	9 (14.8)	—	9 (14.8)
モルヒネ注射剤	4 (6.6)	—	4 (6.6)
フェンタニル注射剤	4 (6.6)	—	4 (6.6)
フェンタニル貼付剤	8 (13.1)	—	8 (13.1)
既往歴、合併症の有無			
なし	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
あり	61 (100.0)	8 (100.0)	69 (100.0)
VAS 値 (mm)			
平均値±標準偏差	32.4±22.01	59.5±18.92	35.5±23.26
0mm 以上 4mm 以下	4 (6.6)	0 (0.0)	4 (5.8)
5mm 以上 14mm 以下	11 (18.0)	0 (0.0)	11 (15.9)
15mm 以上 24mm 以下	10 (16.4)	0 (0.0)	10 (14.5)
25mm 以上 34mm 以下	12 (19.7)	0 (0.0)	12 (17.4)
35mm 以上 44mm 以下	5 (8.2)	3 (37.5)	8 (11.6)
45mm 以上 54mm 以下	10 (16.4)	1 (12.5)	11 (15.9)
55mm 以上 64mm 以下	4 (6.6)	0 (0.0)	4 (5.8)
65mm 以上 74mm 以下	3 (4.9)	2 (25.0)	5 (7.2)
75mm 以上 84mm 以下	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (1.4)
85mm 以上 94mm 以下	1 (1.6)	1 (12.5)	2 (2.9)
95mm 以上 100mm 以下	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.4)
疼痛強度			
0. なし (痛くない)	7 (11.5)	0 (0.0)	7 (10.1)
1. 軽度 (少し痛い)	28 (45.9)	0 (0.0)	28 (40.6)
2. 中等度 (痛い)	24 (39.3)	7 (87.5)	31 (44.9)
3. 高度 (非常に痛い)	2 (3.3)	1 (12.5)	3 (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)
1. あまり眠れなかった	12 (19.7)	3 (37.5)	15 (21.7)
2. まあまあ眠れた	35 (57.4)	4 (50.0)	39 (56.5)
3. よく眠れた	14 (23.0)	1 (12.5)	15 (21.7)
クレアチニンクリアランス (mL/min)			
平均値±標準偏差	71.20±26.215	59.99±23.260	69.90±25.984
30 未満	2 (3.3)	1 (12.5)	3 (4.3)
30 以上 60 未満	19 (31.1)	3 (37.5)	22 (31.9)
60 以上	40 (65.6)	4 (50.0)	44 (63.8)

\* 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) 投与量と曝露状況 (安全性解析対象集団)

		オピオイド 使用患者群 [N=62]	オピオイド 非使用患者群 [N=8]	全体 [N=70]
ヒドロモルフォン 総投与量 (レスキュー薬含む) (mg)	平均値 ±標準偏差	74.517 ±142.0328	25.574 ±33.8194	68.924 ±134.8940
	中央値 (最小値～最大値)	34.150 (2.11～846.56)	8.669 (4.09～102.20)	31.448 (2.11～846.56)
ヒドロモルフォン 投与期間 (Day)	平均値 ±標準偏差	15.5 ±9.16	12.8 ±4.50	15.2 ±8.78
	中央値 (最小値～最大値)	14.5 (1～29)	12.0 (8～19)	14.0 (1～29)

## iii) 最大投与量の集計 (安全性解析対象集団)

		オピオイド 使用患者群 [N=62]	オピオイド 非使用患者群 [N=8]	全体 [N=70]
ヒドロモルフォン 1日最大投与量 (レスキュー薬含む) (mg)	平均値 ±標準偏差	6.825 ±10.1934	3.943 ±6.3728	6.495 ±9.8403
	中央値 (最小値～最大値)	3.230 (0.63～66.68)	1.160 (0.60～19.08)	3.130 (0.60～66.68)

## iv) 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)

	完了患者数	中止患者数	試験薬剤投与継続患者数*			
			Day 1～7	Day 8～14	Day 15～21	Day 22～
オピオイド使用患者群 [N=62]	15 (24.2)	47 (75.8)	62 (100.0)	52 (83.9)	31 (50.0)	20 (32.3)
オピオイド非使用患者群 [N=8]	0 (0.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	2 (25.0)	0 (0.0)
全体 [N=70]	15 (21.4)	55 (78.6)	70 (100.0)	60 (85.7)	33 (47.1)	20 (28.6)

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

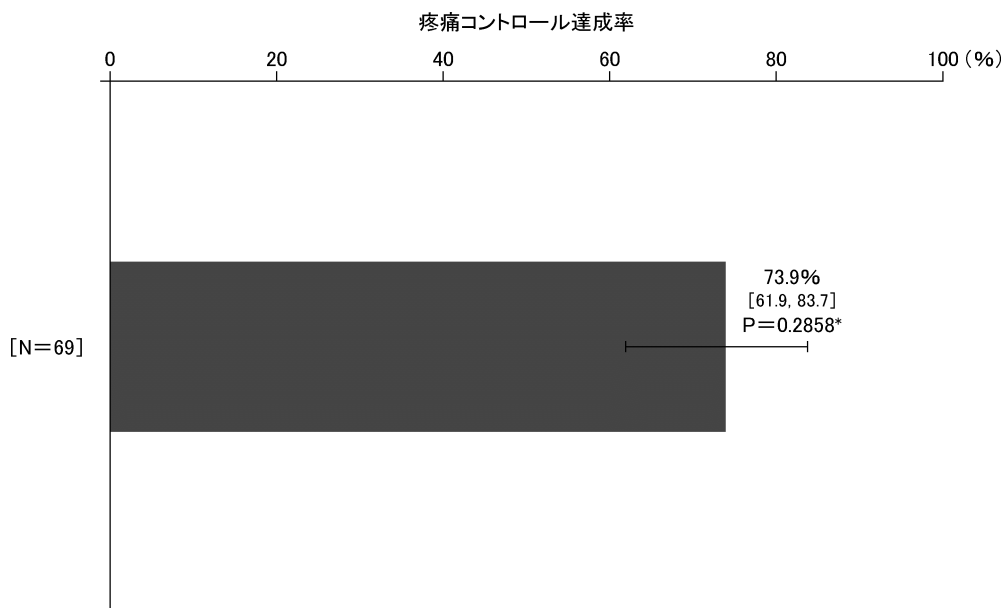
## c) 有効性

## i) 疼痛コントロール達成率 (主要評価項目)

## 主解析

疼痛コントロール達成率は 73.9% (51/69 例) であった。疼痛コントロール達成率の 95%信頼区間 (Clopper & Pearson の信頼区間) は 61.9%～83.7%であり、95%信頼区間の下限は設定した閾値である 70%を上回らなかった (閾値を 70%と設定した片側 2 項検定: P=0.2858)。

疼痛コントロール達成率 (FAS)



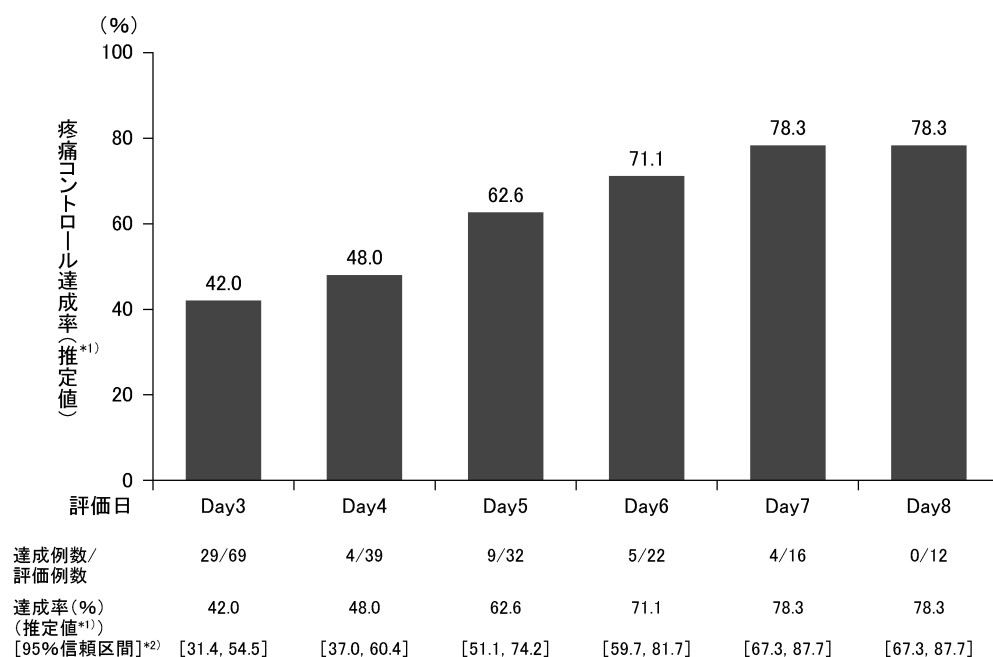
— [ ] 95%信頼区間(Clopper & Pearsonの信頼区間)

\* 閾値を70%と設定した片側2項検定

副解析

疼痛コントロール達成までの到達日数に基づいて、Kaplan-Meier法で推定した疼痛コントロール達成率の推定値はDay3で42.0%であり、Day7及びDay8では78.3%であった。また、疼痛コントロール達成患者が初回の疼痛コントロール達成までに要した日数(平均値±標準偏差)は4.0±1.37日であった。

疼痛コントロール達成率(推定値)の推移 (FAS)



\*1) Kaplan-Meier法による推定値

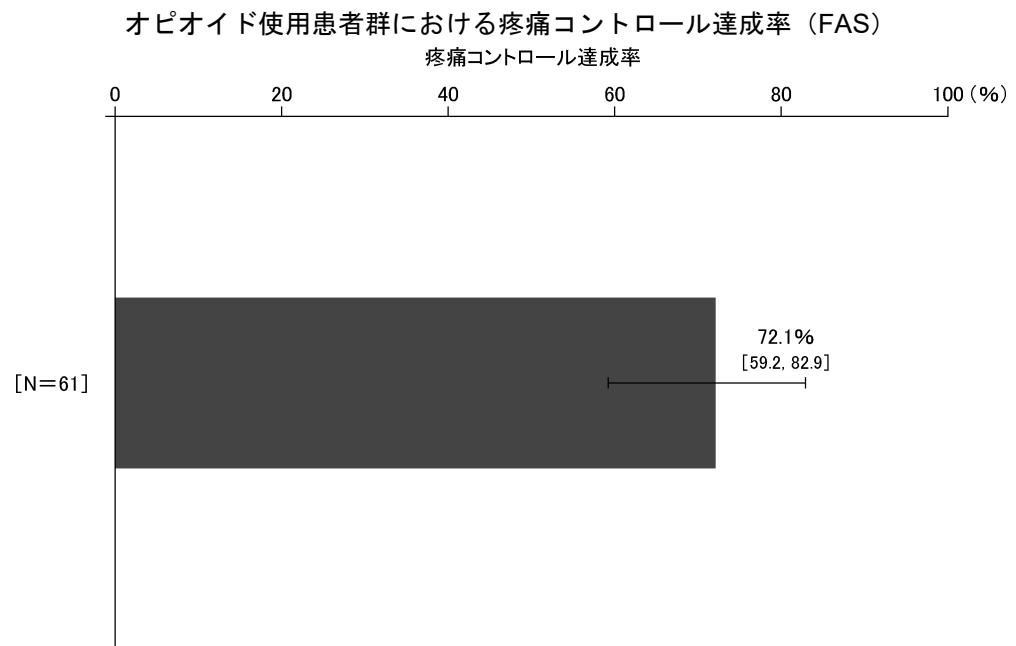
\*2) Greenwood法により算出

## 初回疼痛コントロール達成までの日数 (FAS)

評価例数	疼痛コントロール達成例数	平均値±標準偏差 (日)	中央値 (最小値～最大値) (日)
69	51	4.0±1.37	3.0 (3～7)

## ii) 前治療オピオイド鎮痛薬からの切り替え時の疼痛コントロール達成率 (サブグループ解析)

各種オピオイド鎮痛薬 (オキシコドン経口剤・注射剤、モルヒネ経口剤・注射剤、トラマドール経口剤又はフェンタニル貼付剤・注射剤) 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薬からヒドロモルフォン注射剤に切り替え、適宜増減しながら7日間投与した結果、疼痛コントロール達成率は72.1% (44/61例) であった。疼痛コントロール達成率の95%信頼区間 (Clopper & Pearson の信頼区間) は59.2%～82.9%であった。

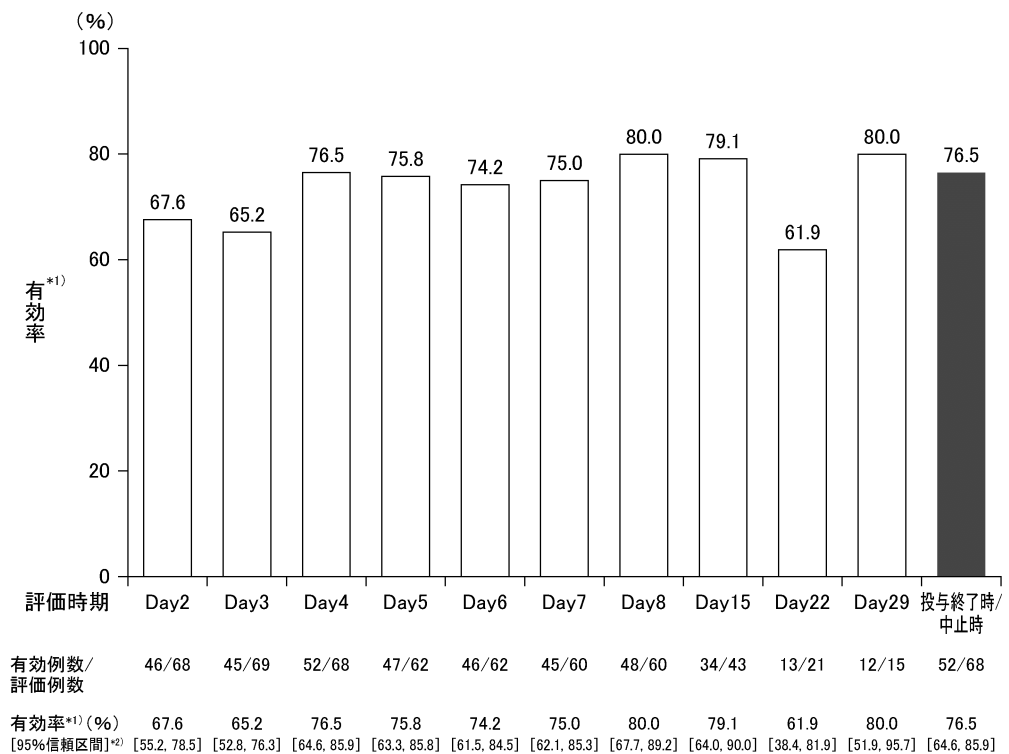


— [ ] 95%信頼区間 (Clopper & Pearsonの信頼区間)

iii) 評価期間ごとの有効率（切り替え改善度及び鎮痛改善度）（副次評価項目）

有効率は、Day8で80.0%（48/60例）、Day15で79.1%（34/43例）、Day22で61.9%（13/21例）、Day29で80.0%（12/15例）、投与終了時/中止時に76.5%（52/68例）であった。

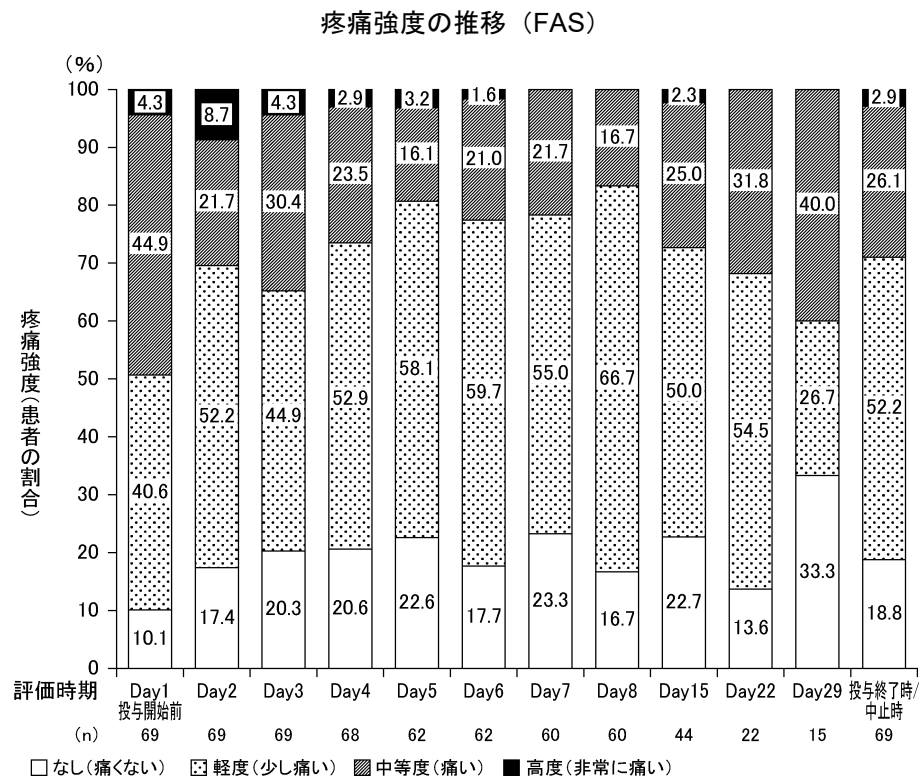
有効率（切り替え改善度及び鎮痛改善度）の推移（FAS）



\*1) 切り替え改善度又は鎮痛改善度に対する有効率  
 \*2) Clopper & Pearsonの信頼区間

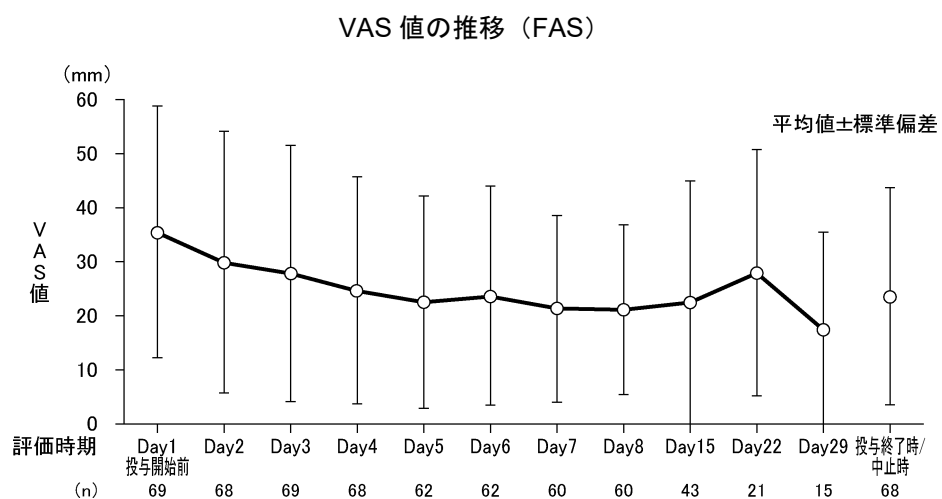
iv) 疼痛強度（副次評価項目）

疼痛強度について「なし（痛くない）」又は「軽度（少し痛い）」であった患者の割合は、投与開始前では約5割であり、ヒドロモルフォン注射剤投与後にはいずれの時点でも6割以上であった。



v) VAS 値の推移（副次評価項目）

各時点における Day1 投与開始前からの VAS 値変化量（平均値）は-3.9~-14.7mm であった。



vi) ヒドロモルフォン注射剤による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状況は、Day1 から Day29 まで平均値 1.47～1.95 回、中央値 0.50～1.30 回であった。

レスキュー薬投与回数の推移（FAS）

評価時期	評価例数	レスキュー薬の投与回数*（回）	
		平均値±標準偏差	中央値（最小値～最大値）
Day1	69	1.91±2.547	0.90（0.0～13.5）
Day8	60	1.47±1.601	0.90（0.0～6.0）
Day15	36	1.94±2.232	1.30（0.0～8.0）
Day22	20	1.95±2.367	0.85（0.0～8.7）
Day29	15	1.63±2.635	0.50（0.0～9.5）

\*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

vii) ヒドロモルフォン注射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

ヒドロモルフォン注射剤をレスキュー薬として投与し、投与 10 分後に患者による疼痛緩和の評価を実施した結果、「0. まったく治まっていない」が 19.9%（37/186 件）、「1. 多少治まった」以上が 80.1%（149/186 件）、「2. 適度に治まった」以上が 39.8%（74/186 件）であった。

ヒドロモルフォン注射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）

疼痛緩和スコア別集計	評価例数	50 例
	測定総数	186 件
	0. まったく治まっていない	37 件（19.9%）
	1. 多少治まった	75 件（40.3%）
	2. 適度に治まった	42 件（22.6%）
	3. かなり治まった	24 件（12.9%）
4. 完全に治まった	8 件（4.3%）	

疼痛強度

ヒドロモルフォン注射剤のレスキュー薬としての疼痛強度は、レスキュー薬投与前に「中等度（痛い）」58.1%（108/186 件）、「高度（非常に痛い）」13.4%（25/186 件）であった割合が、投与 10 分後には「中等度（痛い）」31.7%（59/186 件）、「高度（非常に痛い）」5.9%（11/186 件）と低くなった。

ヒドロモルフォン注射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）

評価例数 [N=50]	投与 10 分後				合計 件 (%)
	なし (痛くない)	軽度 (少し痛い)	中等度 (痛い)	高度 (非常に痛い)	
投与前					
なし (痛くない)	0	0	0	0	0 (0.0)
軽度 (少し痛い)	17	36	0	0	53 (28.5)
中等度 (痛い)	1	56	51	0	108 (58.1)
高度 (非常に痛い)	2	4	8	11	25 (13.4)
合計 件 (%)	20 (10.8)	96 (51.6)	59 (31.7)	11 (5.9)	186

表中の数値は件数を表す。

■ 投与前と投与 10 分後とで疼痛強度に変化がみられなかった件数

## レスキュー薬としての投与回数

ヒドロモルフォン注射剤のレスキュー薬としての投与回数最頻値は、Day1 から Day4 までは 0 回、Day5 から Day8 までは 1~2 回であった。また、投与回数 4 回以下の割合は、Day3 の 76.0% (38/50 例) を除き、Day1 から Day8 まで 80% 以上であった。

ヒドロモルフォン注射剤のレスキュー薬としての投与時の有効性：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	5~9 回	10 回以上
Day1	50	26 (52.0)	16 (32.0)	3 (6.0)	5 (10.0)	0 (0.0)
Day2	50	16 (32.0)	13 (26.0)	13 (26.0)	6 (12.0)	2 (4.0)
Day3	50	18 (36.0)	14 (28.0)	6 (12.0)	7 (14.0)	5 (10.0)
Day4	50	19 (38.0)	17 (34.0)	6 (12.0)	7 (14.0)	1 (2.0)
Day5	46	15 (32.6)	17 (37.0)	7 (15.2)	4 (8.7)	3 (6.5)
Day6	46	14 (30.4)	16 (34.8)	9 (19.6)	5 (10.9)	2 (4.3)
Day7	45	13 (28.9)	18 (40.0)	9 (20.0)	4 (8.9)	1 (2.2)
Day8	44	11 (25.0)	17 (38.6)	11 (25.0)	5 (11.4)	0 (0.0)
Day9	35	32 (91.4)	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)

## viii) QOL 評価 (副次評価項目)

SF-8 の各評価項目の解析結果及び SF-8 サマリースコアの推移から、投与期間中の QOL は以下のとおりであった。

## SF-8 サマリースコアの推移 (FAS)

サマリースコア	評価時期	評価例数	平均値±標準偏差	中央値 (最小値~最大値)
身体的 サマリースコア	Day1 投与開始前	69	33.23±9.134	31.40 (16.5~55.6)
	Day8	61	36.45±9.778	37.40 (17.2~58.1)
	Day29	15	39.63±11.650	37.60 (17.2~56.5)
	投与終了時/中止時	69	35.63±10.281	34.80 (17.2~56.5)
精神的 サマリースコア	Day1 投与開始前	69	46.17±8.742	46.40 (29.2~63.5)
	Day8	61	44.64±7.841	43.90 (26.9~67.1)
	Day29	15	47.49±5.671	47.20 (38.4~62.2)
	投与終了時/中止時	69	45.50±7.915	44.30 (28.3~67.1)

## ix) 睡眠評価（副次評価項目）

睡眠評価の解析の結果、「まあまあ眠れた」又は「よく眠れた」であった患者の割合は、投与開始前に78.3%（54/69例）であり、ヒドロモルフォン注射剤投与終了後も76.8%（53/69例）であった。

## 睡眠評価の推移（FAS）

評価時期	評価例数	睡眠評価 n (%)			
		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
Day1 投与開始前	69	0 (0.0)	15 (21.7)	39 (56.5)	15 (21.7)
Day2	69	7 (10.1)	13 (18.8)	30 (43.5)	19 (27.5)
Day3	69	1 (1.4)	14 (20.3)	29 (42.0)	25 (36.2)
Day4	68	2 (2.9)	11 (16.2)	39 (57.4)	16 (23.5)
Day5	62	0 (0.0)	13 (21.0)	27 (43.5)	22 (35.5)
Day6	62	2 (3.2)	10 (16.1)	29 (46.8)	21 (33.9)
Day7	60	2 (3.3)	10 (16.7)	24 (40.0)	24 (40.0)
Day8	60	2 (3.3)	11 (18.3)	24 (40.0)	23 (38.3)
Day15	44	3 (6.8)	6 (13.6)	21 (47.7)	14 (31.8)
Day22	22	1 (4.5)	5 (22.7)	11 (50.0)	5 (22.7)
Day29	15	0 (0.0)	2 (13.3)	5 (33.3)	8 (53.3)
投与終了時/中止時	69	4 (5.8)	12 (17.4)	30 (43.5)	23 (33.3)

## d) 安全性

## i) 本試験の安全性

副作用発現率は40.0%（28/70例）であった。主な副作用（発現率5%以上）は、傾眠20.0%（14/70例）、悪心10.0%（7/70例）、便秘、嘔吐各7.1%（5/70例）であった。

投与中止に至った副作用は7.1%（5/70例）であり、譫妄2例、幻覚、悪心、発熱、呼吸抑制、嘔吐各1例（悪心、発熱、嘔吐は同一患者）が認められた。

試験薬剤との関連のある重篤な副作用及び死亡は認められなかった。

## 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31.4%（22/70例）、Day8～14で13.3%（8/60例）、Day15～21で6.1%（2/33例）、Day22以降で0.0%（0/20例）であり、投与開始初期に高かった。Day1～7で副作用発現率5%以上の事象は、傾眠15.7%（11/70例）、悪心10.0%（7/70例）、便秘、嘔吐各5.7%（4/70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）

安全性解析対象集団のうち、レスキュー薬投与調査期間にヒドロモルフォン注射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60例、投与されなかった患者（レスキュー薬投与なし）は10例であった。

副作用発現率は、レスキュー薬投与あり31.7%（19/60例）、レスキュー薬投与なし30.0%（3/10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譫妄3.3%（2/60例）、悪心、嘔吐、発熱各1.7%（1/60例）であった。

試験薬剤との関連のある重篤な副作用は認められなかった。

## 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）

	ヒドロモルフォン注射剤によるレスキュー薬投与	
	あり [N=60] n (%)	なし [N=10] n (%)
副作用発現例数	19 (31.7)	3 (30.0)
代謝及び栄養障害	2 (3.3)	0 (0.0)
食欲減退	2 (3.3)	0 (0.0)
精神障害	3 (5.0)	0 (0.0)
譫妄	2 (3.3)	0 (0.0)
不眠症	1 (1.7)	0 (0.0)
神経系障害	10 (16.7)	1 (10.0)
浮動性めまい	1 (1.7)	0 (0.0)
構語障害	1 (1.7)	0 (0.0)
頭痛	1 (1.7)	0 (0.0)
傾眠	10 (16.7)	1 (10.0)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	1 (1.7)	1 (10.0)
無呼吸	1 (1.7)	0 (0.0)
呼吸抑制	0 (0.0)	1 (10.0)
胃腸障害	12 (20.0)	1 (10.0)
便秘	4 (6.7)	0 (0.0)
下痢	0 (0.0)	1 (10.0)
悪心	7 (11.7)	0 (0.0)
嘔吐	4 (6.7)	0 (0.0)
腎及び尿路障害	1 (1.7)	0 (0.0)
排尿困難	1 (1.7)	0 (0.0)
一般・全身障害及び投与部位の状態	2 (3.3)	0 (0.0)
倦怠感	1 (1.7)	0 (0.0)
発熱	1 (1.7)	0 (0.0)
臨床検査	1 (1.7)	0 (0.0)
酸素飽和度低下	1 (1.7)	0 (0.0)

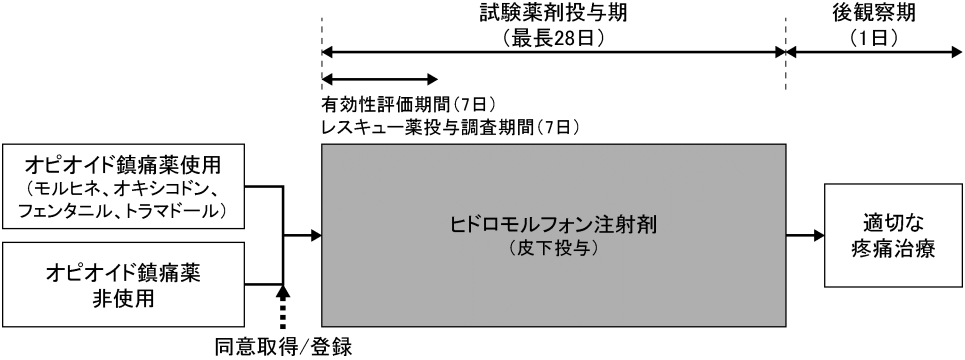
MedDRA/J ver. 18.1

レスキュー薬投与調査期間（Day1～7）に発現した有害事象を集計対象

②がん疼痛患者を対象としたヒドロモルフォン注射剤の一般臨床・継続投与試験（第Ⅱ/Ⅲ相試験 皮下投与：C-J306 試験）<sup>2)</sup>

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、継続投与試験																																																																																												
目的	オピオイド鎮痛薬使用中及び非使用のがん疼痛患者を対象に、ヒドロモルフォン注射剤を皮下投与したときの有効性、安全性、及び薬物動態を検討する。 また、副次的な目的としてヒドロモルフォン注射剤によるレスキュー薬を投与した場合の安全性及び有効性を検討する。																																																																																												
対象	<p>オピオイド鎮痛薬使用中及び非使用の 20 歳以上のがん疼痛患者</p> <p>[有効性解析対象症例 21 例：オピオイド使用患者群 19 例、オピオイド非使用患者群 2 例]</p> <p>[安全性解析対象症例 21 例：オピオイド使用患者群 19 例、オピオイド非使用患者群 2 例]</p> <p>[レスキュー薬投与評価対象症例 18 例：オピオイド使用患者群 16 例、オピオイド非使用患者群 2 例]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ Day1 投与開始時から Day8 までは入院が可能、かつ皮下投与を実施するための注射部位が確保できる者</li> <li>・ 以下のいずれかの疼痛治療を実施中の者             <ul style="list-style-type: none"> <li>オピオイド使用患者群：患者登録の 7 日間以上前からがん疼痛に対しオピオイド鎮痛薬（モルヒネ製剤、オキシコドン製剤、フェンタニル製剤、トラマドール）が定時投与されている者</li> <li>オピオイド非使用患者群：患者登録前 14 日以内になん疼痛に対しオピオイド鎮痛薬を使用しておらず、患者登録時の疼痛強度が「2. 中等度（痛い）」、「3. 高度（非常に痛い）」かつ視覚的評価スケール（VAS）値が 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薬での治療を必要と判断した者</li> </ul> </li> <li>・ 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</li> </ul>																																																																																												
方法	<p>ヒドロモルフォン注射剤を、初回投与量として、オピオイド使用患者群では前治療のオピオイド鎮痛薬 1 日投与量に応じた用量（±20%）（下表）を、オピオイド非使用患者群では 0.5～1.0mg/日を、皮下に持続投与した。1 つの注射部位からの持続注入速度の上限は 1mL/hr とし、上限を超えて投与が必要な場合は注射部位を増やすこととした。また、試験責任医師又は試験分担医師が注射部位反応など患者の安全性上問題があると判断した場合は、1 つの注射部位からの持続注入量を 20mL/日以下とすることを考慮した。増量又は減量規定を満たし、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は投与量を増量又は減量した。希釈が必要な場合には生理食塩水を使用した。試験薬剤投与期間は最長 28 日間とした。投与終了後は試験責任医師又は試験分担医師が適切と判断する疼痛治療/適当と判断する鎮痛薬への切り替えを行った。</p> <p><b>ヒドロモルフォン注射剤の初回投与量</b> <b>経口オピオイド製剤からの切り替え</b></p> <table border="1"> <tr> <td>経口モルヒネ（mg/日）</td> <td>—</td> <td>30</td> <td>60</td> <td>90</td> <td>120</td> <td>150</td> <td>180</td> </tr> <tr> <td>経口オキシコドン（mg/日）</td> <td>10</td> <td>20</td> <td>40</td> <td>60</td> <td>80</td> <td>100</td> <td>120</td> </tr> <tr> <td>トラマドール（mg/日）</td> <td>75</td> <td>150</td> <td>300</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>ヒドロモルフォン注射剤（mg/日）</td> <td>0.6</td> <td>1.2</td> <td>2.4</td> <td>3.6</td> <td>4.8</td> <td>6.0</td> <td>7.2</td> </tr> </table> <p><b>フェンタニル貼付剤からの切り替え</b></p> <table border="1"> <tr> <td>デュロテップ MT パッチ (mg/3 日)</td> <td>2.1</td> <td>4.2</td> <td>8.4</td> <td>12.6</td> </tr> <tr> <td>フェントステープ（mg/日）</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>4</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>ワンデュロパッチ（mg/日）</td> <td>0.84</td> <td>1.7</td> <td>3.4</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>定常状態の平均吸収（mg/日）</td> <td>0.3</td> <td>0.6</td> <td>1.2</td> <td>1.8</td> </tr> <tr> <td>ヒドロモルフォン注射剤（mg/日）</td> <td>1.25</td> <td>2.5</td> <td>5.0</td> <td>7.5</td> </tr> </table> <p><b>オピオイド注射剤からの切り替え</b></p> <table border="1"> <tr> <td>モルヒネ（mg/日）</td> <td>20</td> <td>40</td> <td>60</td> <td>80</td> <td>100</td> <td>120</td> </tr> <tr> <td>フェンタニル（mg/日）</td> <td>0.4</td> <td>0.8</td> <td>1.2</td> <td>1.6</td> <td>2.0</td> <td>2.4</td> </tr> <tr> <td>オキシコドン（mg/日）</td> <td>25</td> <td>50</td> <td>75</td> <td>100</td> <td>125</td> <td>150</td> </tr> <tr> <td>ヒドロモルフォン注射剤（mg/日）</td> <td>2.5</td> <td>5.0</td> <td>7.5</td> <td>10.0</td> <td>12.5</td> <td>15.0</td> </tr> </table>								経口モルヒネ（mg/日）	—	30	60	90	120	150	180	経口オキシコドン（mg/日）	10	20	40	60	80	100	120	トラマドール（mg/日）	75	150	300	—	—	—	—	ヒドロモルフォン注射剤（mg/日）	0.6	1.2	2.4	3.6	4.8	6.0	7.2	デュロテップ MT パッチ (mg/3 日)	2.1	4.2	8.4	12.6	フェントステープ（mg/日）	1	2	4	6	ワンデュロパッチ（mg/日）	0.84	1.7	3.4	5	定常状態の平均吸収（mg/日）	0.3	0.6	1.2	1.8	ヒドロモルフォン注射剤（mg/日）	1.25	2.5	5.0	7.5	モルヒネ（mg/日）	20	40	60	80	100	120	フェンタニル（mg/日）	0.4	0.8	1.2	1.6	2.0	2.4	オキシコドン（mg/日）	25	50	75	100	125	150	ヒドロモルフォン注射剤（mg/日）	2.5	5.0	7.5	10.0	12.5	15.0
経口モルヒネ（mg/日）	—	30	60	90	120	150	180																																																																																						
経口オキシコドン（mg/日）	10	20	40	60	80	100	120																																																																																						
トラマドール（mg/日）	75	150	300	—	—	—	—																																																																																						
ヒドロモルフォン注射剤（mg/日）	0.6	1.2	2.4	3.6	4.8	6.0	7.2																																																																																						
デュロテップ MT パッチ (mg/3 日)	2.1	4.2	8.4	12.6																																																																																									
フェントステープ（mg/日）	1	2	4	6																																																																																									
ワンデュロパッチ（mg/日）	0.84	1.7	3.4	5																																																																																									
定常状態の平均吸収（mg/日）	0.3	0.6	1.2	1.8																																																																																									
ヒドロモルフォン注射剤（mg/日）	1.25	2.5	5.0	7.5																																																																																									
モルヒネ（mg/日）	20	40	60	80	100	120																																																																																							
フェンタニル（mg/日）	0.4	0.8	1.2	1.6	2.0	2.4																																																																																							
オキシコドン（mg/日）	25	50	75	100	125	150																																																																																							
ヒドロモルフォン注射剤（mg/日）	2.5	5.0	7.5	10.0	12.5	15.0																																																																																							

<p>方 法</p>	<p><b>ヒドロモルフォン注射剤の増量及び減量</b></p> <p><b>増量</b> 以下の1)、2)、3)のいずれかの規定を満たした場合、直前24時間の定時投与量の1.25倍～1.5倍を目安として増量可能とした。増量は試験薬剤投与開始時刻を起点として24時間(±2時間)間隔で実施した。その間に実施できない場合は、前投与量の投与開始から24時間以上経過した後とした。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 過去24時間の疼痛強度が「2. 中等度(痛い)」又は「3. 高度(非常に痛い)」</li> <li>2) 24時間以内に5回以上レスキュー薬を投与</li> <li>3) その他、試験責任医師又は試験分担医師が必要と認めた場合</li> </ol> <p><b>減量</b> 有害事象の発現などにより減量が必要であると試験責任医師又は試験分担医師が判断した場合、可能とした。減量後、再び試験薬剤の増量が必要と判断した場合は、増量規定に従い試験薬剤の増量を行うこととした。なお、0.5mg/日よりさらに減量が必要な場合には、試験を中止し適切な治療へ切り替えることとした。</p> <p><b>〈レスキュー薬の投与〉</b> 一時的な疼痛の増強時には、オピオイド鎮痛薬の臨時追加投与ができることとした。試験薬剤の投与期間中はレスキュー薬としてヒドロモルフォン注射剤を使用し、1回あたりの投与量は1日投与量の1/24量を目安に投与した。試験薬剤の初回投与時とレスキュー薬の投与間隔、連続するレスキュー薬の投与間隔は原則として10分以上とした。 持続投与時同様、1つの注射部位からの持続注入量は1mL/hrを上限とすることに留意し、上限を超えて投与が必要な場合は注射部位を増やすこととした。なお、試験責任医師又は試験分担医師が注射部位反応など患者の安全性上問題があると判断した場合は、1つの注射部位からの持続注入量を20mL/日以下とすることも考慮した。</p> <p><b>〈試験デザイン〉</b></p>  <table border="1" data-bbox="359 1355 1433 1664"> <thead> <tr> <th></th> <th>スクリーニング時</th> <th colspan="5">試験薬剤投与期</th> <th>後観察期</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>規定 Visit</td> <td>Visit1 : 投与開始前</td> <td>Visit1 : 投与開始時</td> <td>Visit2</td> <td>Visit3</td> <td>Visit4</td> <td>Visit5 : 投与終了時</td> <td>Visit6 : 後観察終了時</td> </tr> <tr> <td>規定日(カレンダー日)</td> <td>Day1</td> <td>Day1</td> <td>Day8</td> <td>Day15</td> <td>Day22</td> <td>Day29</td> <td>Day30</td> </tr> <tr> <td>許容範囲</td> <td>Day 0~1</td> <td>—</td> <td>Day 8~9</td> <td>Day 14~16</td> <td>Day 21~23</td> <td>Day 28~30</td> <td>Visit5 +1~3 day</td> </tr> </tbody> </table>		スクリーニング時	試験薬剤投与期					後観察期	規定 Visit	Visit1 : 投与開始前	Visit1 : 投与開始時	Visit2	Visit3	Visit4	Visit5 : 投与終了時	Visit6 : 後観察終了時	規定日(カレンダー日)	Day1	Day1	Day8	Day15	Day22	Day29	Day30	許容範囲	Day 0~1	—	Day 8~9	Day 14~16	Day 21~23	Day 28~30	Visit5 +1~3 day
	スクリーニング時	試験薬剤投与期					後観察期																										
規定 Visit	Visit1 : 投与開始前	Visit1 : 投与開始時	Visit2	Visit3	Visit4	Visit5 : 投与終了時	Visit6 : 後観察終了時																										
規定日(カレンダー日)	Day1	Day1	Day8	Day15	Day22	Day29	Day30																										
許容範囲	Day 0~1	—	Day 8~9	Day 14~16	Day 21~23	Day 28~30	Visit5 +1~3 day																										
<p>評価項目</p>	<p>主要評価項目は設定しなかった。以下を有効性の評価項目とした。</p> <p>有効性評価項目：投与開始後7日目までの疼痛コントロール達成*率、評価期間ごとの有効率(切り替え改善度及び鎮痛改善度)、疼痛強度、VAS値の推移、レスキュー薬の投与状況、ヒドロモルフォン注射剤によるレスキュー薬投与時の有効性(レスキュー薬投与直前の疼痛強度、レスキュー薬投与10分後の疼痛強度、疼痛緩和、投与量、及び投与回数)、QOL評価、睡眠評価</p> <p>※投与開始後7日目までに以下のすべてを満たす状態が2日間継続していた場合、疼痛コントロール達成とした。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>i) 試験薬剤の1日投与量が一定</li> <li>ii) 疼痛強度が「0. なし」又は「1. 軽度」</li> <li>iii) レスキュー薬の投与が1日4回以下</li> </ol> <p>なお、初回の疼痛コントロール達成基準が満たされた後に、達成基準を満たさない場合は疼痛コントロール達成として取り扱った。</p>																																

解析計画	<p><b>〈有効性の解析〉</b>  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) 有効性の評価項目に対する解析</p> <p>i) 投与開始後 7 日目までの疼痛コントロール達成率</p> <p>a) 投与開始後 7 日目までの疼痛コントロール達成率及びその 95%信頼区間（Clopper &amp; Pearson の信頼区間）を算出した。</p> <p>b) 疼痛コントロール達成までの到達日数に基づいて、Kaplan-Meier 法により達成率を推定した。各時点（Day3～8）での達成率の 95%信頼区間（Greenwood 法）を算出した。</p> <p>ii) 評価期間ごとの有効率（切り替え改善度及び鎮痛改善度）  Day2～8、Day15、Day22、Day29、及び投与終了時/中止時の時点ごとに頻度集計を行い、有効率及びその 95%信頼区間（Clopper &amp; Pearson の信頼区間）を算出した。</p> <p>iii) 疼痛強度  Day1 投与開始前、Day2～8、Day15、Day22、Day29、及び投与終了時/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 4 段階）について、時点ごとに頻度集計を行い、度数及び割合について累積棒グラフを用いた推移図を作成した。</p> <p>iv) VAS 値の推移  Day1 投与開始前、Day2～8、Day15、Day22、Day29、及び投与終了時/中止時の VAS 値の要約統計量を時点ごとに算出し、推移図を作成した。</p> <p>v) レスキュー薬投与状況  患者ごとに各評価時期（Day1、Day8、Day15、Day22、Day29）の採用範囲内で投与されたレスキュー薬の 1 日あたりの患者ごとの平均投与回数（四捨五入して小数点第 1 位）に基づき要約統計量を算出した。</p> <p>vi) ヒドロモルフォン注射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について、レスキュー薬投与調査期間内において以下の集計を行った。</p> <p>a) 疼痛緩和の全測定値について頻度表を作成した。</p> <p>b) 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 10 分後のクロス頻度表を作成した。</p> <p>c) 観察日ごと（Day1～8）にレスキュー薬の投与回数（0 回、1～2 回、3～4 回、5～9 回、10 回以上）を集計した。</p> <p>vii) QOL 評価</p> <p>a) 評価時期ごと（Day1 投与開始前、Day8、Day29、及び投与終了時/中止時）に、SF-8 の 8 つの評価項目（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]）について要約統計量を算出し、頻度表を作成した。</p> <p>b) 評価時期ごと（Day1 投与開始前、Day8、Day29、及び投与終了時/中止時）に、SF-8 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）<sup>注)</sup> 及び投与開始前からの変化量の要約統計量を算出した。</p> <p>viii) 睡眠評価  Day1 投与開始前、Day2～8、Day15、Day22、Day29、及び投与終了時/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）について、時点ごとに頻度集計を行った。</p> <p>2) サブグループ解析  FAS を対象に、オピオイド使用患者群及びオピオイド非使用患者群で有効性評価項目（疼痛コントロール達成率）と同様の解析を行った。</p> <p><b>〈安全性の解析〉</b>  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表を作成した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ヒドロモルフォン注射剤によるレスキュー薬投与あり</li> <li>・ヒドロモルフォン注射剤によるレスキュー薬投与なし</li> </ul>
------	---

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)

	オピオイド 使用患者群 [N=19] n (%)	オピオイド 非使用患者群 [N=2] n (%)	全体 [N=21] n (%)
年齢 (歳)			
平均値±標準偏差	65.0±10.07	64.0±2.83	64.9±9.58
65 歳未満	7 (36.8)	1 (50.0)	8 (38.1)
65 歳以上	12 (63.2)	1 (50.0)	13 (61.9)
75 歳以上	4 (21.1)	0 (0.0)	4 (19.0)
性別			
男性	12 (63.2)	2 (100.0)	14 (66.7)
女性	7 (36.8)	0 (0.0)	7 (33.3)
体重 (kg)			
平均値±標準偏差	51.52±9.993	57.45±14.920	52.09±10.207
50kg 以下	7 (36.8)	1 (50.0)	8 (38.1)
50kg 超	12 (63.2)	1 (50.0)	13 (61.9)
原疾患 (腫瘍名)			
頭頸部	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺	8 (42.1)	1 (50.0)	9 (42.9)
乳房	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (4.8)
消化管	5 (26.3)	0 (0.0)	5 (23.8)
肝・胆・膵	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
泌尿・生殖器	2 (10.5)	0 (0.0)	2 (9.5)
その他	3 (15.8)	1 (50.0)	4 (19.0)
転移部位			
なし	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (4.8)
あり	18 (94.7)	2 (100.0)	20 (95.2)
頭頸部	4 (22.2)	0 (0.0)	4 (20.0)
肺	7 (38.9)	1 (50.0)	8 (40.0)
乳房	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化管	3 (16.7)	1 (50.0)	4 (20.0)
肝・胆・膵	8 (44.4)	1 (50.0)	9 (45.0)
泌尿・生殖器	2 (11.1)	0 (0.0)	2 (10.0)
その他	15 (83.3)	2 (100.0)	17 (85.0)
がん疼痛部位			
頭頸部	2 (10.5)	1 (50.0)	3 (14.3)
上肢・肩部	4 (21.1)	0 (0.0)	4 (19.0)
背部	9 (47.4)	1 (50.0)	10 (47.6)
胸部	7 (36.8)	0 (0.0)	7 (33.3)
腹部	7 (36.8)	1 (50.0)	8 (38.1)
腰部	8 (42.1)	1 (50.0)	9 (42.9)
臀部	1 (5.3)	1 (50.0)	2 (9.5)
下肢	2 (10.5)	1 (50.0)	3 (14.3)
その他	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (4.8)

V. 治療に関する項目

	オピオイド 使用患者群 [N=19] n (%)	オピオイド 非使用患者群 [N=2] n (%)	全体 [N=21] n (%)
ECOG PS*			
0	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (4.8)
1	5 (26.3)	0 (0.0)	5 (23.8)
2	9 (47.4)	1 (50.0)	10 (47.6)
3	4 (21.1)	1 (50.0)	5 (23.8)
前治療オピオイド鎮痛薬 [N=19]			
経口オキシコドン製剤	8 (42.1)	—	8 (42.1)
経口トラマドール製剤	2 (10.5)	—	2 (10.5)
オキシコドン注射剤	3 (15.8)	—	3 (15.8)
フェンタニル貼付剤	6 (31.6)	—	6 (31.6)
既往歴、合併症の有無			
なし	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
あり	19 (100.0)	2 (100.0)	21 (100.0)
VAS 値 (mm)			
平均値±標準偏差	29.7±21.35	41.5±0.71	30.9±20.56
0mm 以上 4mm 以下	3 (15.8)	0 (0.0)	3 (14.3)
5mm 以上 14mm 以下	2 (10.5)	0 (0.0)	2 (9.5)
15mm 以上 24mm 以下	3 (15.8)	0 (0.0)	3 (14.3)
25mm 以上 34mm 以下	4 (21.1)	0 (0.0)	4 (19.0)
35mm 以上 44mm 以下	1 (5.3)	2 (100.0)	3 (14.3)
45mm 以上 54mm 以下	4 (21.1)	0 (0.0)	4 (19.0)
55mm 以上 64mm 以下	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (4.8)
65mm 以上 74mm 以下	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (4.8)
疼痛強度			
0. なし (痛くない)	3 (15.8)	0 (0.0)	3 (14.3)
1. 軽度 (少し痛い)	10 (52.6)	0 (0.0)	10 (47.6)
2. 中等度 (痛い)	6 (31.6)	2 (100.0)	8 (38.1)
3. 高度 (非常に痛い)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
睡眠評価			
0. まったく眠れなかった	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (4.8)
1. あまり眠れなかった	7 (36.8)	1 (50.0)	8 (38.1)
2. まあまあ眠れた	8 (42.1)	1 (50.0)	9 (42.9)
3. よく眠れた	3 (15.8)	0 (0.0)	3 (14.3)
クレアチニンクリアランス (mL/min)			
平均値±標準偏差	78.56±30.794	72.60±18.526	78.00±29.561
30 未満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
30 以上 60 未満	6 (31.6)	1 (50.0)	7 (33.3)
60 以上	13 (68.4)	1 (50.0)	14 (66.7)

\* 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) 投与量と曝露状況 (安全性解析対象集団)

		オピオイド 使用患者群 [N=19]	オピオイド 非使用患者群 [N=2]	全体 [N=21]
ヒドロモルフォン 総投与量 (レスキュー薬含む) (mg)	平均値 ±標準偏差	95.515 ±135.7780	15.664 ±4.9803	87.910 ±131.0352
	中央値 (最小値～最大値)	44.450 (6.86～552.00)	15.664 (12.14～19.19)	24.798 (6.86～552.00)
ヒドロモルフォン 投与期間 (Day)	平均値 ±標準偏差	15.4 ±9.23	12.0 ±4.24	15.0 ±8.87
	中央値 (最小値～最大値)	10.0 (6～30)	12.0 (9～15)	10.0 (6～30)

## iii) 最大投与量の集計 (安全性解析対象集団)

		オピオイド 使用患者群 [N=19]	オピオイド 非使用患者群 [N=2]	全体 [N=21]
ヒドロモルフォン 1日最大投与量 (レスキュー薬含む) (mg)	平均値 ±標準偏差	6.864 ±6.2757	1.600 ±0.0283	6.362 ±6.1606
	中央値 (最小値～最大値)	3.900 (1.04～21.60)	1.600 (1.58～1.62)	3.750 (1.04～21.60)

## iv) 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)

	完了患者数	中止患者数	試験薬剤投与継続患者数*			
			Day 1～7	Day 8～14	Day 15～21	Day 22～
オピオイド使用患者群 [N=19]	5 (26.3)	14 (73.7)	19 (100.0)	18 (94.7)	8 (42.1)	5 (26.3)
オピオイド非使用患者群 [N=2]	0 (0.0)	2 (100.0)	2 (100.0)	2 (100.0)	1 (50.0)	0 (0.0)
全体 [N=21]	5 (23.8)	16 (76.2)	21 (100.0)	20 (95.2)	9 (42.9)	5 (23.8)

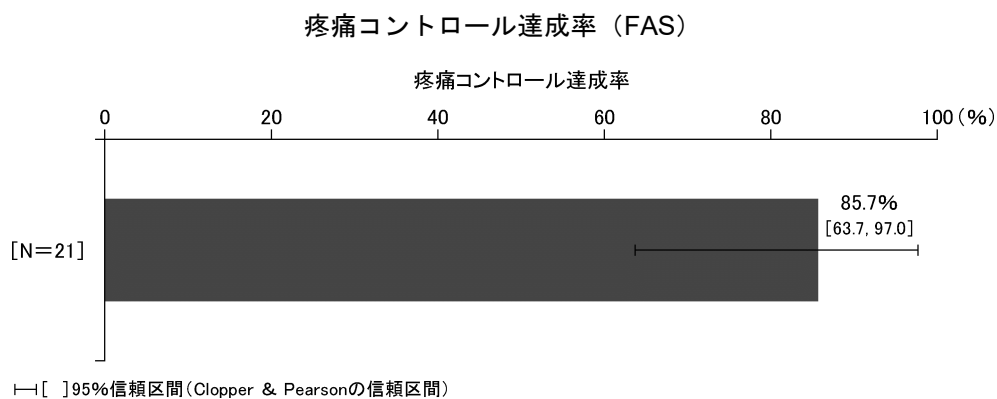
n (%)

\*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

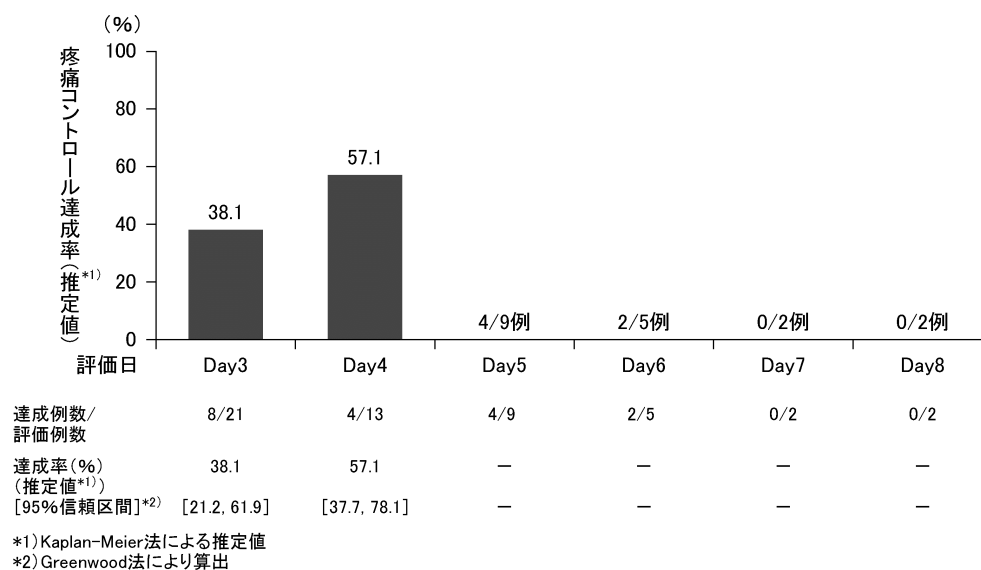
i) 疼痛コントロール達成率

疼痛コントロール達成率は 85.7% (18/21 例) であった。疼痛コントロール達成率の 95%信頼区間 (Clopper & Pearson の信頼区間) は 63.7%~97.0%であった。



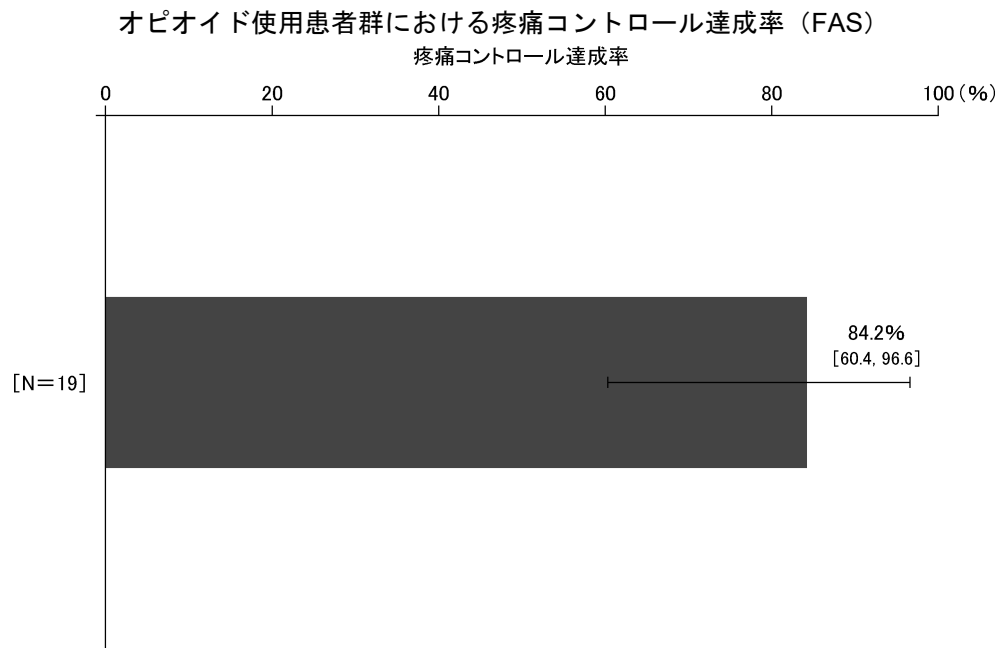
疼痛コントロール達成までの到達日数に基づいて、Kaplan-Meier 法で推定した疼痛コントロール達成率の推定値は Day3 で 38.1% (8/21 例) であり、Day5 で 4/9 例、Day6 で 2/5 例、Day7 で 0/2 例、Day8 で 0/2 例であった。

**疼痛コントロール達成率 (推定値) の推移 (FAS)**



ii) 前治療オピオイド鎮痛薬からの切り替え時の疼痛コントロール達成率 (サブグループ解析)

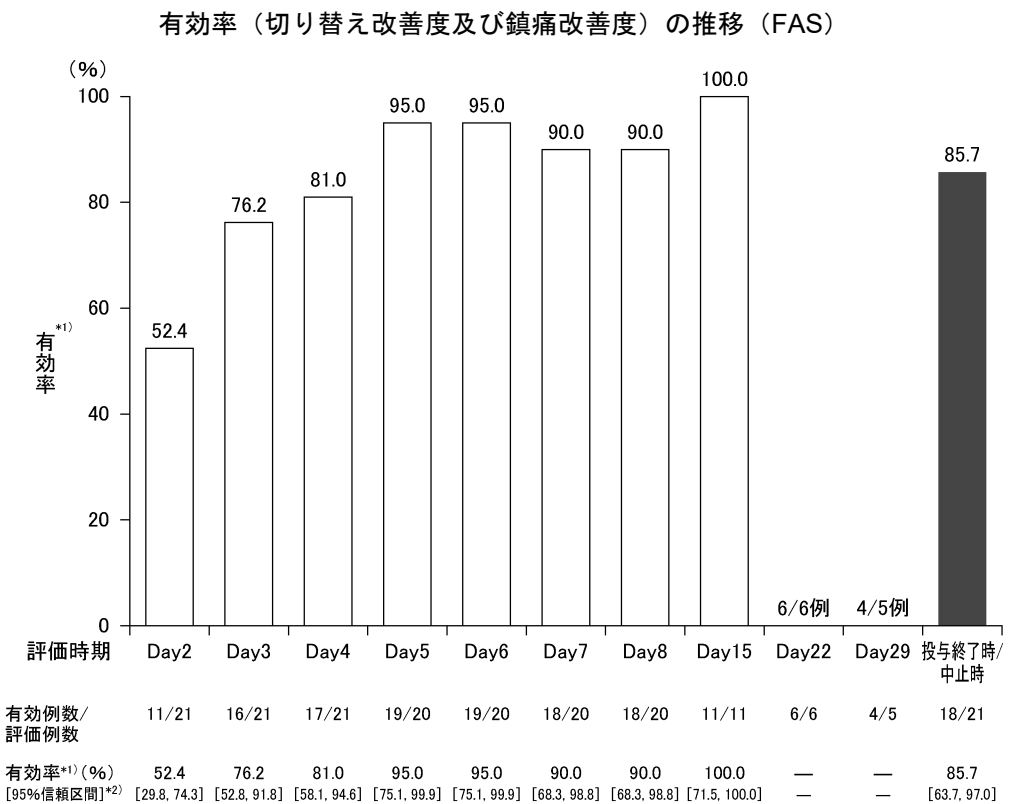
各種オピオイド鎮痛薬 (オキシコドン経口剤・注射剤、トラマドール経口剤又はフェンタニル貼付剤) で治療中の患者 (オピオイド使用患者群) に対し、前治療オピオイド鎮痛薬からヒドロモルフォン注射剤に切り替え、適宜増減しながら 7 日間投与した結果、疼痛コントロール達成率は 84.2% (16/19 例) であった。疼痛コントロール達成率の 95%信頼区間 (Clopper & Pearson の信頼区間) は 60.4%~96.6%であった。



— [ ] 95%信頼区間 (Clopper & Pearsonの信頼区間)

iii) 評価期間ごとの有効率 (切り替え改善度及び鎮痛改善度)

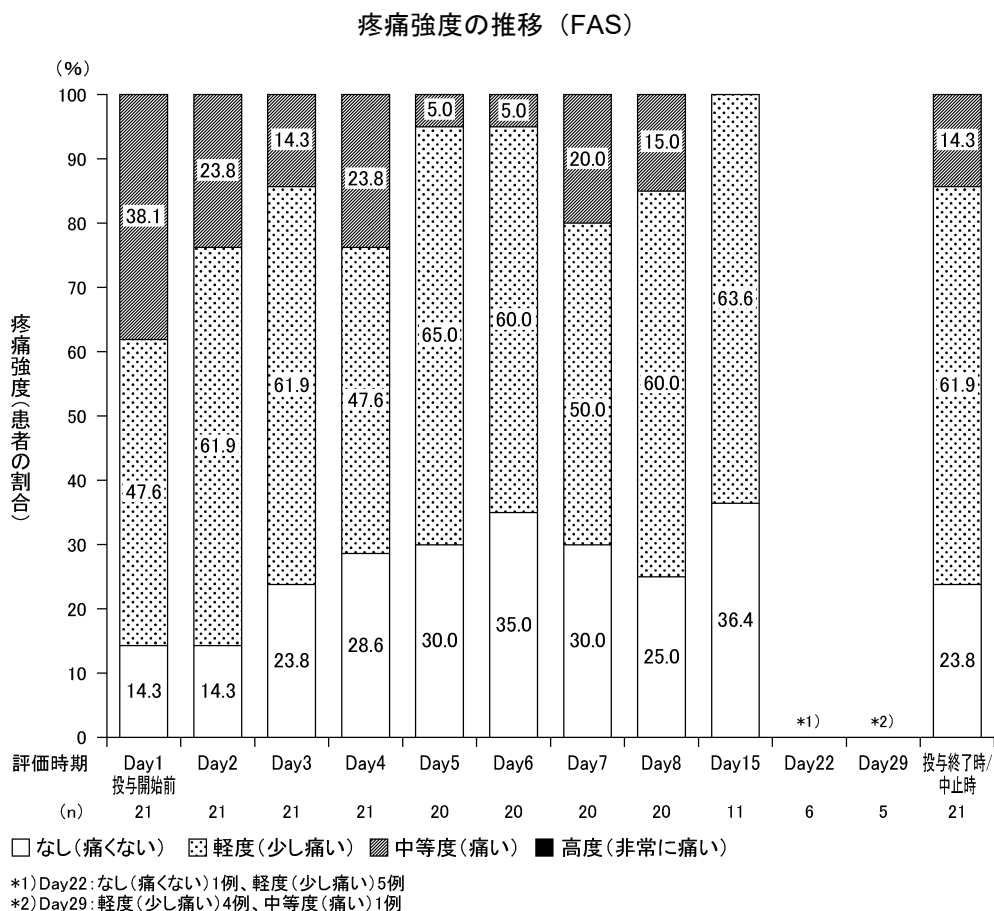
有効率は、Day8 で90.0% (18/20例)、Day15で100% (11/11例)、Day22で6/6例、Day29で4/5例、投与終了時/中止時に85.7% (18/21例)であった。



\*1) 切り替え改善度又は鎮痛改善度に対する有効率  
\*2) Clopper & Pearsonの信頼区間

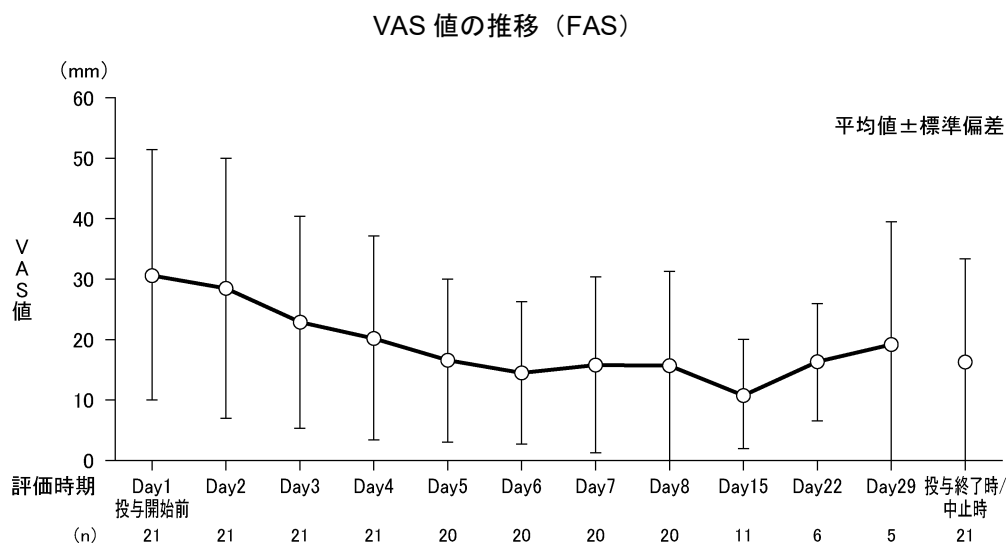
iv) 疼痛強度

疼痛強度について「なし（痛くない）」又は「軽度（少し痛い）」であった患者の割合は、投与開始前では約6割であり、ヒドロモルフォン注射剤投与後には7割以上であった。



v) VAS 値の推移

ヒドロモルフォン注投与各時点における Day1 投与開始前からの変化量（平均値）は-2.2~-16.5mmであった。



## vi) ヒドロモルフォン注射剤によるレスキュー薬の投与状況

レスキュー薬の投与状況は、Day1 から Day29 まで平均値 0.89~1.86 回、中央値 0.50~2.15 回であった。

## レスキュー薬投与回数の推移 (FAS)

評価時期	評価例数	レスキュー薬の投与回数* (回)	
		平均値±標準偏差	中央値 (最小値~最大値)
Day1	21	1.86±2.413	1.10 (0.0~9.3)
Day8	20	1.04±1.368	0.50 (0.0~5.0)
Day15	9	0.89±0.980	0.70 (0.0~3.0)
Day22	6	1.65±1.343	2.15 (0.0~2.9)
Day29	5	1.50±0.866	2.00 (0.0~2.0)

\*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

## vii) ヒドロモルフォン注射剤のレスキュー薬としての有効性

## 疼痛緩和スコア

ヒドロモルフォン注射剤をレスキュー薬として投与し、投与 10 分後に患者による疼痛緩和の評価を実施した結果、「0. まったく治まっていない」が 13.2% (9/68 件)、「1. 多少治まった」以上が 86.8% (59/68 件)、「2. 適度に治まった」以上が 48.5% (33/68 件) であった。

ヒドロモルフォン注射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)

疼痛緩和スコア別集計	評価例数	18 例
	測定総数	68 件
	0. まったく治まっていない	9 件 (13.2%)
	1. 多少治まった	26 件 (38.2%)
	2. 適度に治まった	19 件 (27.9%)
	3. かなり治まった	11 件 (16.2%)
4. 完全に治まった	3 件 (4.4%)	

## 疼痛強度

ヒドロモルフォン注射剤のレスキュー薬としての疼痛強度は、レスキュー薬投与前に「中等度 (痛い)」57.4% (39/68 件)、「高度 (非常に痛い)」25.0% (17/68 件) であった割合が、投与 10 分後には「中等度 (痛い)」29.4% (20/68 件)、「高度 (非常に痛い)」2.9% (2/68 件) となった。

ヒドロモルフォン注射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)

評価例数 [N=18]	投与 10 分後				
	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 件 (%)
投与前					
なし (痛くない)	0	0	0	0	0 (0.0)
軽度 (少し痛い)	4	7	1	0	12 (17.6)
中等度 (痛い)	2	24	13	0	39 (57.4)
高度 (非常に痛い)	2	7	6	2	17 (25.0)
合計 件 (%)	8 (11.8)	38 (55.9)	20 (29.4)	2 (2.9)	68

表中の数値は件数を表す。

■ 投与前と投与 10 分後とで疼痛強度に変化がみられなかった件数

レスキュー薬としての投与回数

ヒドロモルフォン注射剤のレスキュー薬としての投与回数は、Day1 から Day8 までは 0 回又は 1~2 回の患者の割合は 55.5%以上であった。また、投与回数 4 回以下の割合は、Day3 の 78.0% (14/18 例) を除き、Day1 から Day8 まで 80%以上であった。

ヒドロモルフォン注射剤のレスキュー薬としての投与時の有効性：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	5~9 回	10 回以上
Day1	18	8 (44.4)	6 (33.3)	2 (11.1)	2 (11.1)	0 (0.0)
Day2	18	4 (22.2)	6 (33.3)	5 (27.8)	2 (11.1)	1 (5.6)
Day3	18	6 (33.3)	8 (44.4)	0 (0.0)	3 (16.7)	1 (5.6)
Day4	18	6 (33.3)	7 (38.9)	2 (11.1)	1 (5.6)	2 (11.1)
Day5	18	7 (38.9)	7 (38.9)	2 (11.1)	2 (11.1)	0 (0.0)
Day6	18	9 (50.0)	5 (27.8)	2 (11.1)	1 (5.6)	1 (5.6)
Day7	17	5 (29.4)	7 (41.2)	3 (17.6)	2 (11.8)	0 (0.0)
Day8	17	8 (47.1)	7 (41.2)	1 (5.9)	1 (5.9)	0 (0.0)
Day9	0	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)

viii) QOL 評価 (参考情報)

SF-8 の各評価項目の解析結果及び SF-8 サマリースコアの推移から、投与期間中の QOL は以下のとおりであった。

SF-8 サマリースコアの推移 (FAS)

サマリースコア	評価時期	評価例数	平均値±標準偏差	中央値(最小値~最大値)
身体的 サマリースコア	Day1 投与開始前	21	35.35±9.518	37.00 (21.2~54.7)
	Day8	17	34.78±8.522	35.80 (20.9~47.4)
	Day29	5	33.90±8.586	32.60 (22.6~46.6)
	投与終了時/中止時	21	36.03±9.066	35.30 (22.6~49.0)
精神的 サマリースコア	Day1 投与開始前	21	47.72±8.354	46.20 (35.6~70.1)
	Day8	17	48.44±10.442	51.10 (33.4~64.8)
	Day29	5	55.10±7.926	53.50 (47.4~65.5)
	投与終了時/中止時	21	48.89±9.799	52.30 (28.5~65.5)

## ix) 睡眠評価（参考情報）

睡眠評価の解析の結果、「まあまあ眠れた」又は「よく眠れた」であった患者の割合は、投与開始前に 57.1%（12/21 例）であり、投与終了時/中止時には 85.7%（18/21 例）であった。

## 睡眠評価の推移（FAS）

評価時期	評価例数	睡眠評価 n (%)			
		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
Day1 投与開始前	21	1 (4.8)	8 (38.1)	9 (42.9)	3 (14.3)
Day2	21	0 (0.0)	6 (28.6)	11 (52.4)	4 (19.0)
Day3	21	0 (0.0)	3 (14.3)	12 (57.1)	6 (28.6)
Day4	21	0 (0.0)	3 (14.3)	13 (61.9)	5 (23.8)
Day5	20	0 (0.0)	2 (10.0)	11 (55.0)	7 (35.0)
Day6	20	0 (0.0)	4 (20.0)	9 (45.0)	7 (35.0)
Day7	20	0 (0.0)	6 (30.0)	8 (40.0)	6 (30.0)
Day8	20	0 (0.0)	4 (20.0)	8 (40.0)	8 (40.0)
Day15	11	0 (0.0)	1 (9.1)	5 (45.5)	5 (45.5)
Day22	6	0	2	4	0
Day29	5	0	0	2	3
投与終了時/中止時	21	0 (0.0)	3 (14.3)	8 (38.1)	10 (47.6)

## d) 安全性

## i) 本試験の安全性

副作用発現率は 33.3%（7/21 例）であった。主な副作用（発現率 5%以上）は、傾眠 28.6%（6/21 例）であり、その他の副作用は、呼吸抑制、便秘、悪心、嘔吐、肝機能異常、皮下出血 各 4.8%（1/21 例）であった。

試験薬剤との関連のある重篤な副作用及び投与中止例は認められなかった。

本試験では死亡は認められなかった。

## 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 28.6%（6/21 例）、Day8～14 で 15.0%（3/20 例）、Day15～21 で 0.0%（0/9 例）、Day22 以降で 20.0%（1/5 例）であり、投与開始初期に高かった。Day1～7 で副作用発現率 5%以上の事象は、傾眠 28.6%（6/21 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）

安全性解析対象集団のうち、レスキュー薬投与調査期間にヒドロモルフォン注射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 19 例、投与されなかった患者（レスキュー薬投与なし）は 2 例であった。

副作用発現率は、レスキュー薬投与あり 31.6%（6/19 例）であった。レスキュー薬投与なしでは副作用の発現は認められなかった。

試験薬剤との関連のある重篤な副作用及び投与中止例は認められなかった。

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）

	ヒドロモルフォン注射剤によるレスキュー薬投与	
	あり [N=19] n (%)	なし [N=2] n (%)
副作用発現例数	6 (31.6)	0 (0.0)
神経系障害	6 (31.6)	0 (0.0)
傾眠	6 (31.6)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	1 (5.3)	0 (0.0)
呼吸抑制	1 (5.3)	0 (0.0)
胃腸障害	1 (5.3)	0 (0.0)
嘔吐	1 (5.3)	0 (0.0)

MedDRA/J ver. 18.1

レスキュー薬投与調査期間（Day1～7）に発現した有害事象を集計対象

(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

一般使用成績調査（終了）

目的	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点を把握する。
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 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	2018年11月19日～2021年2月17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・中止時までに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・中止時までに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、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 560 例、安全性評価対象症例 558 例

結 果	<p>安全性評価対象症例 558 例のうち、本剤の投与経路は、持続静注のみが 216 例 (38.7%)、持続皮下注のみが 323 例 (57.9%)、持続静注及び持続皮下注の投与経路変更ありが 19 例 (3.4%) であった。本剤の投与継続症例 (投与開始後 12 週時点) は 16 例 (2.9%) であり、中止・脱落症例は 542 例 (97.1%) であった。中止・脱落時期は平均 14.9 日 (中央値 11.0 日) であった。</p> <p>安全性評価対象症例 558 例のうち、副作用は 97 例に認められ、副作用発現割合は 17.38% であった。主な副作用の種類は、便秘 11.11% (62 例)、悪心 4.66% (26 例)、譫妄が 2.15% (12 例)、嘔吐が 1.97% (11 例)、傾眠が 1.79% (10 例) であった。重篤な副作用は 5 例に認められ、重篤な副作用発現割合は 0.90% であった。重篤な副作用の種類は、譫妄 0.54% (3 例)、呼吸抑制、悪心及び嘔吐が各 0.18% (1 例) であり (悪心、嘔吐は同一症例)、死亡に至った症例はなかった。</p> <p>安全性検討事項のうち、重要な特定されたリスクの発現割合は、呼吸抑制 0.18% (1 例)、意識障害 2.69% (15 例)、悪心、嘔吐が 5.20% (29 例) であり、依存性及びイレウスの報告はなかった。</p> <p>肝機能障害患者、腎機能障害患者の副作用発現割合は各々 20.96% (35/167 例)、20.81% (41/197 例) であった。なお、肝機能障害、腎機能障害の有無別の副作用発現割合に統計的有意差は認められなかった。</p>
-----	--

## 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

該当しない

## (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 $\delta$ 及び $\kappa$ よりも $\mu$ オピオイド受容体に対し高い親和性を示した<sup>4)</sup>。

ヒトの $\mu$ オピオイド受容体を発現させた細胞の膜標品を用いて [<sup>35</sup>S]-GTP $\gamma$ S 結合増強作用を指標にアゴニスト活性の効力を示す EC<sub>50</sub> 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*)<sup>5)</sup>。

1) ヒト $\mu$ 、 $\delta$ 、及び $\kappa$ 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*)<sup>4)</sup>

## 【方法】

ヒト $\mu$ オピオイド受容体を発現させた CHO-K1 細胞、ヒト $\delta$ オピオイド受容体を発現させた HEK293 細胞、及びヒト $\kappa$ 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、 [<sup>3</sup>H]-diprenorphine を $\mu$ 及び $\kappa$ オピオイドリガンドとして、 [<sup>3</sup>H]-naltrindole を $\delta$ 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 [ $\mu$ ]、10~10000nmol/L [ $\delta$ ]、3~3000nmol/L [ $\kappa$ ])、ヒドロモルフォン-3-グルコシド塩酸塩 (10~10000nmol/L [ $\mu$ 、 $\delta$ 、 $\kappa$ ])、ヒドロモルフォン-3-グルクロニド (H3G) (10~10000nmol/L [ $\mu$ 、 $\delta$ 、 $\kappa$ ]) を、陽性対照物質として [D-Ala<sup>2</sup>, N-MePhe<sup>4</sup>, Gly<sup>5</sup>-ol]-enkephalin (DAMGO) 酢酸塩 (1~1000nmol/L [ $\mu$ ])、naltriben methanesulfonate hydrate (0.1~100nmol/L [ $\delta$ ])、U69593 (0.3~300nmol/L [ $\kappa$ ]) 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 (IC<sub>50</sub>) 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 $\mu$ 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 $\delta$ 及び $\kappa$ 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 $\mu$ 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 $\mu$ 、 $\delta$ 、及び $\kappa$ 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  $\mu$ 、 $\delta$  及び  $\kappa$  オピオイド受容体に対する  $K_i$  値

試験物質及び陽性対照物質	Ki 値(nmol/L)		
	$\mu$	$\delta$	$\kappa$
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：IC<sub>50</sub> が 10000nmol/L 以上であり、算出不能。

2) ヒト  $\mu$  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*)<sup>6)</sup>

## 【方法】

ヒト  $\mu$  オピオイド受容体を発現させた Chem-5 細胞の膜標品及び  $\mu$  オピオイドリガンドである [<sup>3</sup>H]-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、 $\mu$  オピオイド受容体に対する親和性を示す  $K_i$  値を求めた。 $K_i$  値は 3 例の平均値で表した。

## 【結果】

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

ヒト  $\mu$  オピオイド受容体に対する  $K_i$  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  $\kappa$  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*)<sup>7)</sup>

## 【方法】

ヒト  $\kappa$  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 [<sup>3</sup>H]-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、 $\kappa$  オピオイド受容体に対する親和性を示す  $K_i$  値を求めた。各  $K_i$  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  $\kappa$  オピオイド受容体に対するヒドロモルフォンの  $K_i$  値は代表的強オピオイドの  $K_i$  値より低かった。従って、ヒドロモルフォンの  $\kappa$  オピオイド受容体に対する親和性が最も高かった。

ヒト  $\kappa$  オピオイド受容体に対する  $K_i$  値

試験物質	$K_i$ 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アゴニスト活性 (*in vitro*)<sup>4)</sup>

## 【方法】

ヒト  $\mu$  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、 $[^{35}\text{S}]$  グアノシン 5'-O-(3-チオ三リン酸) (guanosine 5'-O-(3-thiotriphosphate):  $\text{GTP}\gamma\text{S}$ ) 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 ( $\text{EC}_{50}$ ) 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  $\text{EC}_{50}$  及び 95%信頼区間を算出した。

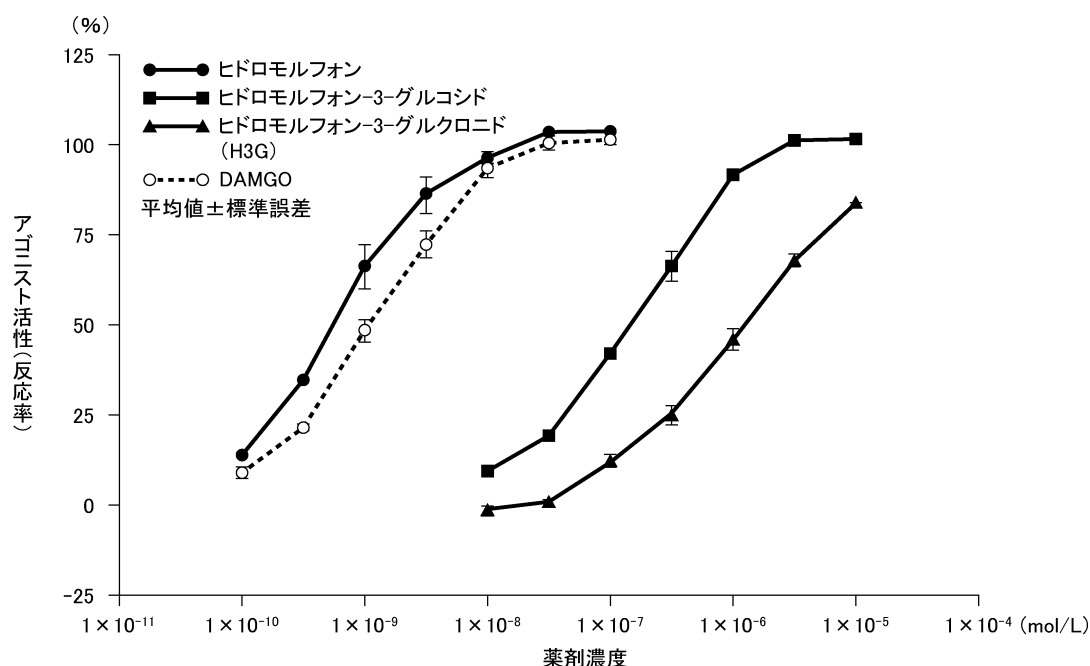
## 【結果】

ヒドロモルフォンはヒト  $\mu$  オピオイド受容体に対してアゴニスト活性を示し、その  $\text{EC}_{50}$  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  $\mu$  オピオイド受容体に対してアゴニスト活性を示したが、 $\text{EC}_{50}$  の比較から、 $\mu$  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  $\mu$  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	$\text{EC}_{50}$ (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  $\text{EC}_{50}$  と 95%信頼区間を示す。

ヒト  $\mu$  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  $\mu$  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*)<sup>7)</sup>

## 【方法】

ラット  $\mu$  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 $\gamma$ 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 (EC<sub>50</sub>) 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  $\mu$  オピオイド受容体に対するアゴニスト活性は、EC<sub>50</sub> の比較から、ヒドロモルフォンの  $\mu$  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  $\mu$  オピオイド受容体に対するアゴニスト活性

試験物質	EC <sub>50</sub> (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 (ED<sub>50</sub>) 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 ED<sub>50</sub> 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 ED<sub>50</sub> 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 ED<sub>50</sub>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 ED<sub>50</sub>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 ED<sub>50</sub>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<sup>8)</sup>。

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 ED<sub>50</sub> 値

動物種	試験方法	投与経路	ED <sub>50</sub> (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

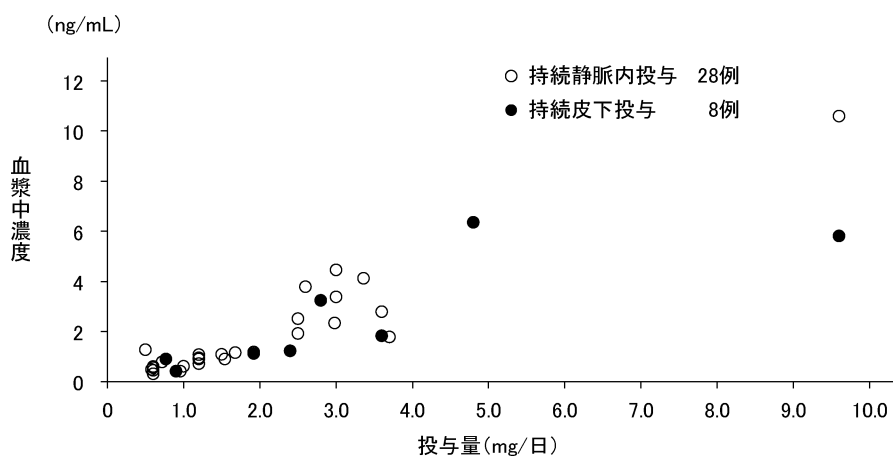
該当資料なし

## (2)臨床試験で確認された血中濃度

## 1) 持続投与

日本人がん疼痛患者に持続静脈内投与（28例）又は持続皮下投与（8例）したときの、1日あたりの投与量と定常状態における血漿中ヒドロモルフォン濃度（投与開始72時間後）の関係は以下のとおりであった。静脈内投与時の定常状態における全身クリアランス（CL<sub>ss</sub>）の平均値（±標準偏差）は51.3±17.4L/hr、皮下投与時の定常状態における見かけの全身クリアランス（CL<sub>ss/F</sub>）の平均値（±標準偏差）は61.2±23.2L/hrであった。なお、薬物動態用採血の30時間以内に本剤の投与量変更又はレスキュー薬投与が行われた患者は解析対象から除外した<sup>1,2)</sup>。

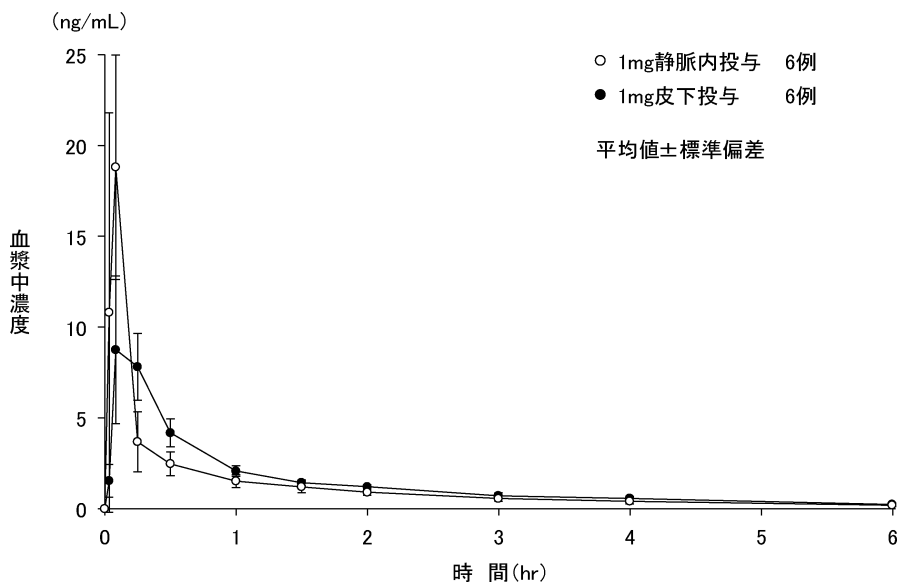
1日あたりの投与量と定常状態の血漿中ヒドロモルフォン濃度



2) 急速単回投与

日本人健康成人にヒドロモルフォン塩酸塩 1mg を静脈内又は皮下に急速単回投与したときの、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<sup>9)</sup>。

急速単回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（急速単回投与時）

投与経路・投与量	例数	AUC <sub>last</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	CL/F (L/hr)	V <sub>z</sub> /F (L)	λ <sub>z</sub> (hr <sup>-1</sup> )
静脈内投与 1mg	6	8.4 ± 1.3	20 ± 7.2	0.083 (0.033~0.10)	2.5 ± 0.36 <sup>b)</sup>	123 ± 16.5 <sup>b)</sup>	439 ± 35.2 <sup>b)</sup>	0.281 ± 0.0408 <sup>b)</sup>
皮下投与 1mg	6	9.9 ± 1.6	9.8 ± 3.5	0.26 (0.083~0.28)	5.1 ± 3.5	99.2 ± 18.9	672 ± 346	0.184 ± 0.0884

平均値±標準偏差

a) 中央値（最小値～最大値）

b) n=4

AUC<sub>last</sub> : 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<sub>max</sub> : 最高血漿中濃度、T<sub>max</sub> : 最高血漿中濃度到達時間、t<sub>1/2</sub> : 終末相の消失半減期、CL/F : 見かけの全身クリアランス（静脈内投与 : CL : 全身クリアランス）、V<sub>z</sub>/F : 見かけの終末相分布容積（静脈内投与 : V<sub>z</sub> : 終末相分布容積）、λ<sub>z</sub> : 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 0.5~25mg を持続静脈内又は持続皮下投与である。

3) 男女差

<外国人データ（経口投与）>

健康成人男女各 18 例に、ヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤 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<sup>10)</sup>。

(3)中毒域

該当資料なし

(4)食事・併用薬の影響

該当資料なし

## 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) 2) 急速単回投与」参照

## (4)クリアランス

「VII.1.(2) 2) 急速単回投与」参照

## (5)分布容積

「VII.1.(2) 2) 急速単回投与」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

該当資料なし

## (2)パラメータ変動要因

該当資料なし

## 4. 吸 収

## バイオアベイラビリティ

日本人健康成人男女 6 例に対し、空腹時にヒドロモルフォン塩酸塩注射剤 1mg を急速単回静脈内投与又は急速単回皮下投与すると、ヒドロモルフォンの  $AUC_{last}$  は同程度であった（ $AUC_{last}$  の幾何平均値の比 [皮下投与/静脈内投与] : 1.18）。

注）本剤の承認された用法及び用量は、1 日 0.5～25mg を持続静脈内又は持続皮下投与である。

## 5. 分 布

## (1)血液—脳関門通過性

該当資料なし

## (2)血液—胎盤関門通過性

## ＜動物データ（ラット、ウサギ）（経口投与）＞

妊娠 17 日の白色ラットに  $[^{14}C]$  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  $0.05 \pm 0.01$  及び  $0.02^*) \mu\text{g eq./g}$ 、母体血漿中  $0.60 \pm 0.10$  及び  $0.03 \pm 0.01 \mu\text{g eq./g}$  であった。

妊娠 19 日の白色ウサギに  $[^{14}C]$  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  $0.18 \pm 0.03$  及び  $0.04^*) \mu\text{g eq./g}$ 、母体血漿中  $2.69 \pm 0.41$  及び  $0.02 \pm 0.01 \mu\text{g eq./g}$  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（経鼻投与）＞

健康授乳婦 8 例に、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<sup>11)</sup>。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、1 日 0.5～25mg を持続静脈内又は持続皮下投与である。

## (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）（経口投与）＞

雄性ラットに [<sup>14</sup>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 (μg 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*)<sup>12)</sup>。

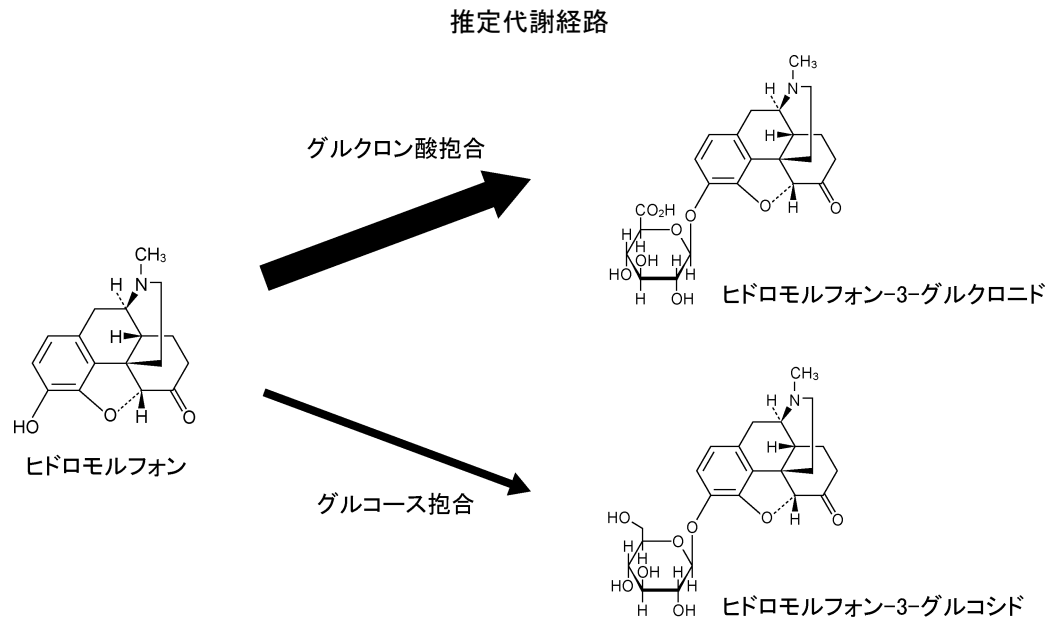
## 6. 代謝

## (1)代謝部位及び代謝経路

## &lt;外国人データ&gt;

ヒトにおけるヒドロモルフォン<sup>13)</sup>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<sup>13)</sup>。

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<sup>14)</sup>、CYP1A2、2B6及び3A4を誘導しなかった<sup>15)</sup> (*in vitro*)。

## (3)初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

## (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 $\mu$ 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アゴニスト活性 (*in vitro*)」参照）。

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### 7. 排 泄

日本人健康成人にヒドロモルフォン塩酸塩注射剤 1mg を静脈内及び皮下に急速単回投与したとき、投与後 48 時間までの尿中に、静脈内投与では投与量の約 8%、皮下投与では約 11%がヒドロモルフォンとして、静脈内投与では約 36%、皮下投与では約 27%がヒドロモルフォン-3-グルクロニドとして排泄された<sup>9)</sup>。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、1 日 0.5~25mg を持続静脈内又は持続皮下投与である。

### 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（経口投与）＞

腎機能正常者 (CLcr > 80L/min) 7 例、中等度腎機能障害患者 (CLcr 40~60mL/min) 8 例及び重度腎機能障害患者 (CLcr 30mL/min 未満) 8 例にヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤 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<sup>16)</sup>。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、1 日 0.5~25mg を持続静脈内又は持続皮下投与である。

#### (2)肝機能障害患者

＜外国人データ（経口投与）＞

肝機能正常者及び中等度肝機能障害患者 (Child-Pugh score 7~9 点) 各 12 例にヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤 4mg を空腹時単回経口投与したとき、中等度肝機能障害患者では肝機能正常者より AUC が 4 倍高かった<sup>17)</sup>。

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 0.5~25mg を持続静脈内又は持続皮下投与である。

#### (3)高齢者

＜外国人データ（経口投与）＞

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即放性製剤 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<sup>18)</sup>。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、1 日 0.5~25mg を持続静脈内又は持続皮下投与である。

### 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  $\mu$  オピオイド受容体作動作用を有することから、 $\mu$  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ため、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  $\gamma$ -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本剤の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  $\mu$  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。[14.3.1、14.3.2 参照]

解説：

- 8.1 本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、ナルラピド錠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が記載されている。ヒドロモルフォンは $\mu$ 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。本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- 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。
  - ・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 本剤は麻薬製剤である。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。細菌性下痢のある患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること。
- 9.1.2 本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、ナルサス錠及びナルラピド錠の国内臨床試験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）が認められた。なお、そのうち1例はナルサス錠及びナルラピド錠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ので心機能障害あるいは低血圧のある患者に投与する場合は慎重に投与すること。
- 9.1.3 本剤の国内臨床試験では呼吸抑制の副作用が3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ことから、呼吸機能障害のある患者に投与する場合は呼吸抑制を増強する可能性があるので慎重に投与すること。
- 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との報告がある<sup>19)</sup>。
- 9.1.14 本剤には胆道の平滑筋を緊張させ、また 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：

本剤の国内臨床試験では重度の腎機能障害患者を除外した。外国において、ヒドロモルフォン製剤を経口投与した中等度の腎機能障害患者で AUC が約 2 倍に増加し、重度の腎機能障害患者で AUC が約 4 倍に増加したとの報告<sup>16)</sup>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」及び「Ⅷ.8.(2)基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度<国内臨床試験における腎機能別の副作用発現状況>」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：

本剤の国内臨床試験では重度の肝機能障害患者を除外した。外国において、ヒドロモルフォン製剤を経口投与した中等度の肝機能障害患者で AUC と C<sub>max</sub> は約 4 倍に増加したとの報告<sup>17)</sup>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」及び「Ⅷ.8.(2)基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度<国内臨床試験における肝機能（ALT 及び総ビリルビン値）別の副作用発現状況>」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の添付文書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、乳汁への移行が報告されている<sup>11)</sup>。授乳中の女性には、本剤の投与中は授乳を避けるよう指導すること。

## (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：

一般に高齢者では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]

(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 セリシクロ [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。	$\mu$ オピオイド受容体拮抗作用により、本剤の作用が競合的に阻害される。

(2)併用注意とその理由

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 $\beta$ 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 $\mu$ 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（頻度不明）**

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）、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 本剤の国内臨床試験において重篤な副作用は認められなかったが、依存性、呼吸抑制、意識障害、麻痺性イレウス、及び中毒性巨大結腸は、オピオイド鎮痛剤のクラスエフェクトであり、ナルサス錠、ナルラピド錠と同じ記載とした。なお、重篤な副作用は海外又はナルサス錠、ナルラピド錠の国内臨床試験において認められている副作用のため頻度不明である。
- 11.1.1 本剤の国内臨床試験において重篤な薬物依存の副作用は認められなかったが、ナルラピド錠の国内臨床試験において非重篤な薬物依存の副作用が2例認められた。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ドンス\*)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 本剤の国内臨床試験において重篤な呼吸抑制の副作用は認められなかったが、非重篤な呼吸抑制の副作用が3例認められた。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も呼吸抑制が記載されている。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 本剤の国内臨床試験において、重篤な意識障害の副作用は認められなかったが、非重篤な副作用として譫妄が3例、幻覚が1例に認められた。また、ナルサス錠の国内臨床試験において、1例で重篤な意識レベルの低下（死亡例）の副作用が、ナルラピド錠の国内臨床試験において、1例で重篤な昏迷の副作用が認められた。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では、錯乱、譫妄が記載されており、昏睡、昏迷、錯乱、譫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、譫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 本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、ナルラピド錠の国内臨床試験において、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文では、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いるので、本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。

\*) 的場元弘 ほか：医療用麻薬適正使用ガイドンス。～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ンス～

<[https://www.mhlw.go.jp/bunya/iyakuhin/yakubuturanyou/other/iryo\\_tekisei\\_guide.html](https://www.mhlw.go.jp/bunya/iyakuhin/yakubuturanyou/other/iryo_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（22.0%）	めまい、頭痛	味覚異常、ミオクローヌス、縮瞳、痛覚過敏 <sup>注1)</sup> 、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	カテーテル留置部位反応 <sup>注2)</sup>	倦怠感、発熱	異常感、注射部位反応（疼痛、紅斑、腫脹等）、尿閉

注1) 増量により痛みが増悪する。

注2) 日本人健康成人を対象とした薬物動態試験より算出した。

## 解説：

本剤の国内臨床試験患者の2%以上（91例中2例以上）に発現した副作用のうち、「重大な副作用」の項に記載した以外の副作用を「5%以上」、「5%未満」に分けて記載し、ナルサス錠・ナルラピド錠の「その他の副作用」に記載している副作用を「頻度不明」に記載した。さらに本剤の患者を対象とした国内臨床試験では副作用は認められなかったが、英国で実施された日本人健康成人を対象とした薬物動態試験で認められた「カテーテル留置部位反応」を「5%以上」に記載した。また、海外添付文書の記載状況を踏まえ「注射部位反応（疼痛、紅斑、腫脹等）」を「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。なお、「カテーテル留置部位関連反応」は、ヒドロモルフォン塩酸塩 1mg を静脈内急速単回投与した日本人健康成人6例中1例（16.7%）に認められた。

## 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 2 試験〔注射剤 第Ⅱ/Ⅲ相試験（静脈内投与）、注射剤 第Ⅱ/Ⅲ相試験（皮下投与）〕の併合解析

	承認時
安全性評価対象例数	91
副作用発現症例数	35
副作用発現症例率（%）	38.5
副作用等の種類	発現例数（発現率：%）
<b>代謝及び栄養障害</b>	
食欲減退	2 (2.2)
<b>精神障害</b>	
譫妄	3 (3.3)
幻覚	1 (1.1)
不眠症	1 (1.1)
<b>神経系障害</b>	
浮動性めまい	1 (1.1)
構語障害	1 (1.1)
頭痛	1 (1.1)
傾眠	20 (22.0)
<b>呼吸器、胸郭及び縦隔障害</b>	
無呼吸	1 (1.1)
呼吸抑制	3 (3.3)
<b>胃腸障害</b>	
便秘	6 (6.6)
下痢	1 (1.1)
悪心	8 (8.8)
嘔吐	6 (6.6)
<b>肝胆道系障害</b>	
肝機能異常	1 (1.1)
<b>皮膚及び皮下組織障害</b>	
皮下出血	1 (1.1)
<b>腎及び尿路障害</b>	
排尿困難	1 (1.1)
蛋白尿	1 (1.1)
腎機能障害	1 (1.1)
<b>一般・全身障害及び投与部位の状態</b>	
倦怠感	1 (1.1)
発熱	1 (1.1)
<b>臨床検査</b>	
酸素飽和度低下	1 (1.1)

「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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

＜参考＞ヒドロモルフォンの製剤別有害事象発現頻度一覧

本剤、ナルサス錠及びナルラピド錠の国内臨床試験における有害事象の種類別一覧表を以下に示す。

	ナルサス錠	ナルラピド錠	ナルベイン注
安全性評価対象例数	139	207	91
有害事象発現症例数	120	157	74
有害事象発現症例率(%)	86.3	75.8	81.3

有害事象の種類	ナルサス錠	ナルラピド錠	ナルベイン注	有害事象の種類	ナルサス錠	ナルラピド錠	ナルベイン注
	発現例数（発現率）				発現例数（発現率）		
<b>感染症及び寄生虫症</b>				乳癌	1 (0.7%)	—	—
気管支炎	3 (2.2%)	—	1 (1.1%)	子宮頸部癌	1 (0.7%)	—	—
蜂巣炎	1 (0.7%)	—	—	結腸癌	2 (1.4%)	—	1 (1.1%)
膀胱炎	—	1 (0.5%)	—	胃癌	4 (2.9%)	3 (1.4%)	2 (2.2%)
胃腸炎	1 (0.7%)	1 (0.5%)	—	下咽頭癌	—	1 (0.5%)	—
ウイルス性胃腸炎*	—	—	1 (1.1%)	肺腺癌	—	2 (1.0%)	—
帯状疱疹	1 (0.7%)	—	—	悪性腹水	—	1 (0.5%)	—
感染*	—	—	2 (2.2%)	悪性胸水	1 (0.7%)	1 (0.5%)	—
インフルエンザ	—	1 (0.5%)	—	骨転移*	—	—	1 (1.1%)
髄膜炎	—	1 (0.5%)	—	肝転移	1 (0.7%)	2 (1.0%)	—
上咽頭炎	2 (1.4%)	2 (1.0%)	—	膝癌*	1 (0.7%)	1 (0.5%)	1 (1.1%)
口腔カンジダ症*	—	—	1 (1.1%)	再発直腸癌	1 (0.7%)	—	—
咽頭炎*	—	—	1 (1.1%)	腹膜転移	1 (0.7%)	—	—
中耳炎	—	1 (0.5%)	—	髄膜転移*	—	—	1 (1.1%)
歯周炎	—	1 (0.5%)	—	腫瘍熱	1 (0.7%)	1 (0.5%)	—
肺炎*	2 (1.4%)	1 (0.5%)	2 (2.2%)	癌性リンパ管症	—	—	—
偽膜性大腸炎	1 (0.7%)	—	—	肺の悪性新生物	2 (1.4%)	3 (1.4%)	—
副鼻腔炎	1 (0.7%)	—	—	中枢神経系転移	2 (1.4%)	3 (1.4%)	1 (1.1%)
尿路感染*	1 (0.7%)	—	3 (3.3%)	<b>血液及びリンパ系障害</b>			
歯感染	1 (0.7%)	—	—	貧血*	2 (1.4%)	4 (1.9%)	3 (3.3%)
クロストリジウム・ ディフィシル感染*	—	—	1 (1.1%)	播種性血管内凝固	—	1 (0.5%)	—
細菌感染*	—	—	2 (2.2%)	発熱性好中球減少症	2 (1.4%)	2 (1.0%)	1 (1.1%)
細菌性肺炎	1 (0.7%)	—	—	鉄欠乏性貧血	1 (0.7%)	—	—
気道感染	1 (0.7%)	—	—	白血球減少症	1 (0.7%)	—	—
<b>良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）</b>				好中球減少症	—	2 (1.0%)	—
胆管癌*	—	—	1 (1.1%)	血小板減少症	—	1 (0.5%)	—
膀胱癌	1 (0.7%)	1 (0.5%)	—	骨髄機能不全*	—	1 (0.5%)	1 (1.1%)
骨癌*	—	—	1 (1.1%)	<b>免疫性障害</b>			
				季節性アレルギー	1 (0.7%)	—	—

有害事象の種類	ナルサス錠	ナルラピド錠	ナルベイン注	有害事象の種類	ナルサス錠	ナルラピド錠	ナルベイン注
	発現例数（発現率）				発現例数（発現率）		
<b>代謝及び栄養障害</b>				<b>頻脈</b>			
脱水*	1 (0.7%)	1 (0.5%)	1 (1.1%)	—	1 (0.5%)	—	
電解質失調	1 (0.7%)	—	—	<b>血管障害</b>			
高アンモニア血症*	—	—	1 (1.1%)	潮紅	—	1 (0.5%)	—
高カルシウム血症	2 (1.4%)	—	—	高血圧*	1 (0.7%)	2 (1.0%)	1 (1.1%)
高カリウム血症	1 (0.7%)	1 (0.5%)	—	低血圧*	—	1 (0.5%)	1 (1.1%)
高尿酸血症*	—	—	1 (1.1%)	血管炎*	—	—	1 (1.1%)
低クロール血症	—	—	—	<b>呼吸器、胸郭及び縦隔障害</b>			
低血糖	2 (1.4%)	1 (0.5%)	1 (1.1%)	無呼吸*	—	—	2 (2.2%)
低カリウム血症*	—	1 (0.5%)	1 (1.1%)	慢性気管支炎	—	1 (0.5%)	—
低ナトリウム血症*	—	1 (0.5%)	1 (1.1%)	咳嗽*	—	1 (0.5%)	1 (1.1%)
食欲減退	16 (11.5%)	8 (3.9%)	3 (3.3%)	発声障害	2 (1.4%)	1 (0.5%)	—
過小食	—	2 (1.0%)	—	呼吸困難*	1 (0.7%)	4 (1.9%)	3 (3.3%)
<b>精神障害</b>				鼻出血	1 (0.7%)	1 (0.5%)	—
不安	1 (0.7%)	2 (1.0%)	—	咯血	3 (2.2%)	1 (0.5%)	1 (1.1%)
譫妄*	4 (2.9%)	3 (1.4%)	7 (7.7%)	しゃっくり*	—	1 (0.5%)	1 (1.1%)
薬物依存	—	2 (1.0%)	—	低酸素症	5 (3.6%)	3 (1.4%)	2 (2.2%)
摂食障害	—	1 (0.5%)	—	間質性肺疾患	1 (0.7%)	—	—
幻覚*	—	—	1 (1.1%)	誤嚥性肺炎*	—	1 (0.5%)	1 (1.1%)
幻視	1 (0.7%)	—	—	気胸*	—	—	1 (1.1%)
錯覚	—	1 (0.5%)	—	呼吸抑制*	—	2 (1.0%)	4 (4.4%)
不眠症*	1 (0.7%)	4 (1.9%)	3 (3.3%)	呼吸不全*	—	—	1 (1.1%)
落ち着きのなさ*	—	1 (0.5%)	2 (2.2%)	鼻漏	—	1 (0.5%)	—
<b>神経系障害</b>				頻呼吸	—	1 (0.5%)	—
アカシジア*	—	—	1 (1.1%)	喘鳴	1 (0.7%)	—	—
意識変容状態*	—	—	1 (1.1%)	口腔咽頭不快感	—	2 (1.0%)	—
失語症	—	1 (0.5%)	—	口腔咽頭痛*	—	—	1 (1.1%)
脳梗塞	—	1 (0.5%)	—	<b>胃腸障害</b>			
意識レベルの低下	1 (0.7%)	—	—	腹部不快感	—	3 (1.4%)	—
浮動性めまい	7 (5.0%)	7 (3.4%)	1 (1.1%)	腹部膨満	1 (0.7%)	—	—
構語障害*	—	—	1 (1.1%)	腹痛	1 (0.7%)	1 (0.5%)	—
味覚異常	5 (3.6%)	1 (0.5%)	—	上腹部痛	1 (0.7%)	3 (1.4%)	—
頭痛	3 (2.2%)	5 (2.4%)	1 (1.1%)	裂肛	1 (0.7%)	—	—
過眠症	—	—	—	アフタ性潰瘍	—	1 (0.5%)	—
感覚鈍麻*	1 (0.7%)	—	1 (1.1%)	腹水*	—	2 (1.0%)	1 (1.1%)
意識消失	1 (0.7%)	—	—	便秘	17 (12.2%)	35 (16.9%)	9 (9.9%)
脊髄症	—	—	—	齲歯	—	1 (0.5%)	—
末梢性ニューロパチー	2 (1.4%)	—	—	下痢	21 (15.1%)	21 (10.1%)	4 (4.4%)
痙攣発作	—	1 (0.5%)	—	口内乾燥	1 (0.7%)	—	—
傾眠*	32 (23.0%)	41 (19.8%)	21 (23.1%)	消化不良	—	2 (1.0%)	—
昏迷	—	1 (0.5%)	—	嚥下障害	1 (0.7%)	2 (1.0%)	—
振戦	—	—	—	腸炎	—	1 (0.5%)	—
声帯麻痺	2 (1.4%)	—	—	便失禁*	—	1 (0.5%)	1 (1.1%)
<b>眼障害</b>				びらん性胃炎	1 (0.7%)	—	—
眼の異常感*	—	—	1 (1.1%)	胃食道逆流性疾患	1 (0.7%)	—	—
眼脂	—	1 (0.5%)	—	胃腸管狭窄	1 (0.7%)	—	—
結膜充血	—	1 (0.5%)	—	イレウス*	1 (0.7%)	2 (1.0%)	1 (1.1%)
<b>耳及び迷路障害</b>				腸閉塞*	—	1 (0.5%)	1 (1.1%)
回転性めまい	—	1 (0.5%)	—	腸管穿孔	—	1 (0.5%)	—
<b>心臓障害</b>				メレナ*	—	—	1 (1.1%)
不整脈	—	1 (0.5%)	—	悪心	46 (33.1%)	37 (17.9%)	13 (14.3%)
心房細動	1 (0.7%)	—	—	食道静脈瘤出血*	—	—	1 (1.1%)
心不全*	—	—	1 (1.1%)	直腸炎	1 (0.7%)	—	—
心タンポナーデ*	—	—	1 (1.1%)	口内炎	4 (2.9%)	2 (1.0%)	1 (1.1%)
チアノーゼ*	—	—	1 (1.1%)	歯痛	—	1 (0.5%)	—
心筋虚血	—	1 (0.5%)	—	嘔吐	46 (33.1%)	37 (17.9%)	10 (11.0%)
心嚢液貯留	1 (0.7%)	—	—	肛門出血	—	1 (0.5%)	—
				痔出血	—	1 (0.5%)	—

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

有害事象の種類	ナルサス錠	ナルラピド錠	ナルベイン注
	発現例数（発現率）		
肛門周囲紅斑	—	1 (0.5%)	—
大腸閉塞	1 (0.7%)	—	—
便通不規則	—	1 (0.5%)	—
<b>肝胆道系障害</b>			
胆管炎	2 (1.4%)	—	—
急性胆管炎*	—	—	1 (1.1%)
肝機能異常*	2 (1.4%)	2 (1.0%)	7 (7.7%)
肝障害	2 (1.4%)	—	—
薬物性肝障害*	—	—	1 (1.1%)
<b>皮膚及び皮下組織障害</b>			
脱毛症*	—	1 (0.5%)	2 (2.2%)
冷汗	—	1 (0.5%)	—
褥瘡性潰瘍*	2 (1.4%)	2 (1.0%)	3 (3.3%)
皮膚炎*	—	—	1 (1.1%)
薬疹	1 (0.7%)	—	—
湿疹	1 (0.7%)	—	—
紅斑*	—	2 (1.0%)	2 (2.2%)
皮下出血*	—	—	1 (1.1%)
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 (0.7%)	1 (0.5%)	1 (1.1%)
紫斑*	—	—	1 (1.1%)
発疹	4 (2.9%)	4 (1.9%)	—
老人性そう痒症*	—	—	1 (1.1%)
皮膚剥脱	2 (1.4%)	—	—
蕁麻疹*	—	2 (1.0%)	1 (1.1%)
中毒性皮疹	—	1 (0.5%)	—
<b>筋骨格系及び結合組織障害</b>			
背部痛	1 (0.7%)	2 (1.0%)	—
瘻孔	—	1 (0.5%)	—
鼠径部痛	1 (0.7%)	—	—
筋痙縮	—	1 (0.5%)	—
筋力低下*	—	—	1 (1.1%)
筋骨格痛*	—	—	1 (1.1%)
筋肉痛*	—	2 (1.0%)	1 (1.1%)
四肢痛*	1 (0.7%)	—	1 (1.1%)
<b>尿及び尿路障害</b>			
膀胱刺激症状	—	—	1 (1.1%)
排尿困難*	2 (1.4%)	—	2 (2.2%)
腎障害	1 (0.7%)	—	—
尿失禁	1 (0.7%)	2 (1.0%)	—
蛋白尿*	—	—	1 (1.1%)
尿閉	1 (0.7%)	1 (0.5%)	—
腎機能障害*	1 (0.7%)	1 (0.5%)	4 (4.4%)
非感染性尿道炎*	—	—	1 (1.1%)
膀胱機能障害	1 (0.7%)	1 (0.5%)	—
<b>一般・全身障害及び投与部位の状態</b>			
胸痛	—	1 (0.5%)	—
悪寒	1 (0.7%)	—	—
不快感	1 (0.7%)	—	—
異常感	2 (1.4%)	1 (0.5%)	1 (1.1%)
歩行障害	1 (0.7%)	—	—
注射部位紅斑*	—	—	4 (4.4%)
注射部位反応*	—	—	2 (2.2%)
倦怠感*	4 (2.9%)	1 (0.5%)	4 (4.4%)

有害事象の種類	ナルサス錠	ナルラピド錠	ナルベイン注
	発現例数（発現率）		
腫瘍*	—	—	1 (1.1%)
粘膜障害	—	1 (0.5%)	—
浮腫*	1 (0.7%)	3 (1.4%)	2 (2.2%)
末梢性浮腫	7 (5.0%)	3 (1.4%)	2 (2.2%)
疼痛	—	1 (0.5%)	—
発熱*	10 (7.2%)	7 (3.4%)	7 (7.7%)
口渇*	—	—	2 (2.2%)
カテーテル留置部位疼痛	—	1 (0.5%)	—
注射部位腫脹*	1 (0.7%)	—	1 (1.1%)
異物感	—	1 (0.5%)	—
医療機器位置異常	1 (0.7%)	—	—
医療機器閉塞	1 (0.7%)	—	—
穿刺部位疼痛*	—	—	5 (5.5%)
血管穿刺部位そう痒感*	—	—	1 (1.1%)
穿刺部位腫脹*	—	—	2 (2.2%)
滴下投与部位腫脹	—	2 (1.0%)	—
<b>臨床検査</b>			
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	—	2 (1.0%)	—
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7%)	2 (1.0%)	—
血中コレステロール増加	—	1 (0.5%)	—
血中クレアチニン増加	—	1 (0.5%)	—
血中カリウム増加*	—	—	1 (1.1%)
血圧低下*	1 (0.7%)	1 (0.5%)	1 (1.1%)
血圧上昇	—	1 (0.5%)	—
C-反応性蛋白増加*	—	1 (0.5%)	1 (1.1%)
心電図QT 延長*	—	1 (0.5%)	1 (1.1%)
γ-グルタミントランスフェラーゼ増加	2 (1.4%)	1 (0.5%)	—
好中球数減少	2 (1.4%)	1 (0.5%)	—
酸素飽和度低下*	2 (1.4%)	1 (0.5%)	3 (3.3%)
血小板数減少	—	2 (1.0%)	—
プロトロンビン時間延長	—	1 (0.5%)	—
体重減少	3 (2.2%)	6 (2.9%)	—
白血球数減少	—	3 (1.4%)	—
駆出率減少	—	1 (0.5%)	—
尿中蛋白陽性	—	1 (0.5%)	—
血中アルカリリフォスファターゼ増加	2 (1.4%)	1 (0.5%)	1 (1.1%)
尿量減少	1 (0.7%)	1 (0.5%)	—
ECOGパフォーマンスステータス悪化	—	1 (0.5%)	—
<b>傷害、中毒及び処置合併症</b>			
転倒*	1 (0.7%)	3 (1.4%)	3 (3.3%)
頭部損傷	1 (0.7%)	—	—
上腕骨骨折	1 (0.7%)	—	—
放射線性肺臓炎	1 (0.7%)	1 (0.5%)	—
硬膜下出血	1 (0.7%)	—	—
挫傷*	1 (0.7%)	2 (1.0%)	2 (2.2%)
創傷*	—	—	1 (1.1%)
口唇創傷*	—	—	1 (1.1%)
放射線皮膚損傷	1 (0.7%)	—	—
熱中症	—	1 (0.5%)	—
爪損傷*	—	—	1 (1.1%)
皮膚創傷	1 (0.7%)	—	—

「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。

\*本剤で発現率が高い、あるいは本剤だけで発現している有害事象

## 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

## ＜国内臨床試験における肝機能（ALT 及び総ビリルビン値）別の副作用発現状況＞

本剤投与開始前の ALT の値別の副作用発現状況を以下に示す。ALT が 100U/L 以上の患者は 1 例のみであったが、副作用は認められず、いずれも非重篤な副作用であった。

## 肝機能別の副作用発現状況（重度の肝機能障害患者は除外）

## 静脈内投与

	ALT		
	50U/L 未満	50U/L 以上 100U/L 未満	100U/L 以上
安全性評価対象例数	63	6	1
副作用発現症例数 (%)	27 (42.9)	1 (16.7)	0 (0.0)
無呼吸	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	5 (7.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
譫妄	3 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
構語障害	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
排尿困難	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
幻覚	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)
頭痛	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
不眠症	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
倦怠感	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	6 (9.5)	1 (16.7)	0 (0.0)
酸素飽和度低下	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
蛋白尿	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸抑制	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
傾眠	14 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	4 (6.3)	1 (16.7)	0 (0.0)
食欲減退	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎機能障害	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

## 皮下投与

	ALT		
	50U/L 未満	50U/L 以上 100U/L 未満	100U/L 以上
安全性評価対象例数	19	2	0
副作用発現症例数 (%)	6 (31.6)	1 (50.0)	0 (-)
便秘	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (-)
皮下出血	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (-)
肝機能異常	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (-)
悪心	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (-)
呼吸抑制	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (-)
傾眠	6 (31.6)	0 (0.0)	0 (-)
嘔吐	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (-)

「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J ver. 18.1)」の基本語 (PT) を記載した。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

本剤投与開始前の総ビリルビンの値別の副作用発現状況を以下に示す。総ビリルビンが 3.0mg/dL 以上の患者は 2 例であったが、副作用は認められず、いずれも非重篤な副作用であった。

### 肝機能別の副作用発現状況（重度の肝機能障害患者は除外）

#### 静脈内投与

	総ビリルビン		
	1.6mg/dL 未満	1.6mg/dL 以上 3.0mg/dL 未満	3.0mg/dL 以上
安全性評価対象例数	68	0	2
副作用発現症例数 (%)	28 (41.2)	0 (-)	0 (0.0)
無呼吸	1 (1.5)	0 (-)	0 (0.0)
便秘	5 (7.4)	0 (-)	0 (0.0)
譫妄	3 (4.4)	0 (-)	0 (0.0)
下痢	1 (1.5)	0 (-)	0 (0.0)
浮動性めまい	1 (1.5)	0 (-)	0 (0.0)
構語障害	1 (1.5)	0 (-)	0 (0.0)
排尿困難	1 (1.5)	0 (-)	0 (0.0)
幻覚	1 (1.5)	0 (-)	0 (0.0)
頭痛	1 (1.5)	0 (-)	0 (0.0)
不眠症	1 (1.5)	0 (-)	0 (0.0)
倦怠感	1 (1.5)	0 (-)	0 (0.0)
悪心	7 (10.3)	0 (-)	0 (0.0)
酸素飽和度低下	1 (1.5)	0 (-)	0 (0.0)
蛋白尿	1 (1.5)	0 (-)	0 (0.0)
発熱	1 (1.5)	0 (-)	0 (0.0)
呼吸抑制	2 (2.9)	0 (-)	0 (0.0)
傾眠	14 (20.6)	0 (-)	0 (0.0)
嘔吐	5 (7.4)	0 (-)	0 (0.0)
食欲減退	2 (2.9)	0 (-)	0 (0.0)
腎機能障害	1 (1.5)	0 (-)	0 (0.0)

#### 皮下投与

	総ビリルビン		
	1.6mg/dL 未満	1.6mg/dL 以上 3.0mg/dL 未満	3.0mg/dL 以上
安全性評価対象例数	21	0	0
副作用発現症例数 (%)	7 (33.3)	0 (-)	0 (-)
便秘	1 (4.8)	0 (-)	0 (-)
皮下出血	1 (4.8)	0 (-)	0 (-)
肝機能異常	1 (4.8)	0 (-)	0 (-)
悪心	1 (4.8)	0 (-)	0 (-)
呼吸抑制	1 (4.8)	0 (-)	0 (-)
傾眠	6 (28.6)	0 (-)	0 (-)
嘔吐	1 (4.8)	0 (-)	0 (-)

「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J ver. 18.1)」の基本語 (PT) を記載した。

### ＜国内臨床試験における腎機能別の副作用発現状況＞

本剤投与開始前のクレアチンクリアランス（CLcr）の値別の副作用発現状況を以下に示す。

CLcr 別に副作用発現率を算出したところ、腎機能低下者での副作用発現状況に一定の傾向は確認できず、いずれも非重篤な副作用であった。

#### 腎機能別の副作用発現状況（重度の腎機能障害患者は除外）

##### 静脈内投与

	クレアチンクリアランス		
	30mL/min 未満	30mL/min 以上 60mL/min 未満	60mL/min 以上
安全性評価対象例数	4	22	44
副作用発現症例数（%）	1 (25.0)	9 (40.9)	18 (40.9)
便秘	0 (0.0)	2 (9.1)	3 (6.8)
譫妄	1 (25.0)	1 (4.5)	1 (2.3)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
構語障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
排尿困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
幻覚	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
頭痛	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
悪心	0 (0.0)	1 (4.5)	6 (13.6)
酸素飽和度低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
蛋白尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
発熱	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)
呼吸抑制	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (2.3)
傾眠	1 (25.0)	5 (22.7)	8 (18.2)
嘔吐	0 (0.0)	1 (4.5)	4 (9.1)
食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.5)
腎機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)

##### 皮下投与

	クレアチンクリアランス		
	30mL/min 未満	30mL/min 以上 60mL/min 未満	60mL/min 以上
安全性評価対象例数	0	7	14
副作用発現症例数（%）	0 (—)	1 (14.3)	6 (42.9)
便秘	0 (—)	0 (0.0)	1 (7.1)
皮下出血	0 (—)	0 (0.0)	1 (7.1)
肝機能異常	0 (—)	0 (0.0)	1 (7.1)
悪心	0 (—)	0 (0.0)	1 (7.1)
呼吸抑制	0 (—)	1 (14.3)	0 (0.0)
傾眠	0 (—)	1 (14.3)	5 (35.7)
嘔吐	0 (—)	0 (0.0)	1 (7.1)

「ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J ver. 18.1）」の基本語（PT）を記載した。

## 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より短いので、患者のモニタリングを行うか又は患者の反応に応じて初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する。
- ・必要に応じて補液、昇圧剤等の投与又は他の補助療法を行う。

**解説：**本剤の国内臨床試験において、本剤の1日投与量が25mg/日を超えた患者が1例認められたが、本患者で副作用は認められなかった。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 薬剤調製時の注意

本剤をブドウ糖を含有する輸液に希釈して用いる場合、遮光すること。

#### 14.2 薬剤投与時の注意

##### 14.2.1 投与経路

オピオイド製剤のがん疼痛における臨床使用方法としては、経口投与又は直腸内投与が不可能なとき、はじめて注射を用いる。

##### 14.2.2 注射速度

急速静注により、アナフィラキシー、重篤な呼吸抑制、低血圧、末梢循環虚脱、心停止が起こるおそれがあるので、静注する場合には緩徐に行うことが望ましい。

#### 14.3 薬剤交付時の注意

14.3.1 具体的な投与方法、投与時の注意点、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]

14.3.2 本剤が不要となった場合には、病院又は薬局へ返却するなどの処置について適切に指導すること。[8.5 参照]

**解説：**

14.1 本剤をブドウ糖液で希釈した場合の安定性試験に基づく持続注入時の注意事項として設定した（「Ⅳ.6. 製剤の各種条件下における安定性」参照）。

14.2.1 及び 14.2.2 オピオイド製剤の注射剤に共通の注意事項である。

14.3.1 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の添付文書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。

14.3.2 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<sup>+</sup>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<sup>+</sup>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<sup>+</sup>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 ヶ月齢) 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 ヶ月齢) 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 <sub>50</sub> (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 (雌雄)	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 (mg/kg)	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200mg/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。ウサギで胎児体重の減少が、ラットで出生児の体重減少及び生存率の低下がみられたが、受胎能への影響や催奇形性はみられなかった。

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（ウサギ）

ウサギ局所刺激性試験では、静脈近傍、動脈内、静脈内、筋肉内、又は皮下にヒドロモルフォン塩酸塩溶液を単回投与したが、いずれの投与経路でも局所刺激性を示す所見は認められなかった。

## 局所刺激性試験

試験	動物種 (系統)	投与経路	投与量 (mg/kg)	性別 1群動物数	投与 期間	特記すべき所見
局所刺激性試験	ウサギ (NZW)	静脈近傍 動脈内 静脈内 筋肉内 皮下	0 0.31~0.38	雄性 n=3	単回	いずれの投与経路でも 投与局所に刺激性なし

## (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

3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  
外箱開封後は遮光して保存すること。

解説：「Ⅷ.11.適用上の注意」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

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
ナルベイン注 2mg <sup>注)</sup>	2018年1月19日	23000AMX00018	2018年4月18日	2018年5月16日
ナルベイン注 20mg <sup>注)</sup>		23000AMX00019		

注) 2025年4月1日 製造販売承認承継：ナルベイン注 2mg、ナルベイン注 20mg（第一三共株式会社）  
2018年1月19日 承認：ナルベイン注 2mg、ナルベイン注 20mg（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

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

ナルサス錠及びナルラピド錠の再審査期間の残余期間（2018年1月19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107号（平成18年3月6日付）に基づき、1回14日分を限度として投与する。

## 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
ナルベイン注 2mg	1262544010101	8119401A1020	8119401A1020	622625401
ナルベイン注 20mg	1262551010101	8119401A2026	8119401A2026	622625501

## 14.保険給付上の注意

本製剤はヒドロモルフォン塩酸塩製剤であり、本製剤の在宅における鎮痛療法又は悪性腫瘍の化学療法を行っている末期の患者に対して指導管理を行った場合は、医科点数表区分番号「C108」在宅悪性腫瘍等患者指導管理料又は「C108-2」在宅悪性腫瘍患者共同指導管理料を算定できるものであること。

※以下の条件を満たすバルーン式ディスポーザブルタイプの連続注入器等に必要な応じて生理食塩水等で希釈の上充填して交付した場合に限る。

ア 薬液が取り出せない構造であること

イ 患者等が注入速度を変えることができないものであること

（平成31年4月26日付 保医発0426第3号）

## XI. 文 献

### 1. 引用文献

- 1) 社内資料：がん疼痛患者を対象とした DS-7113b 注射剤の一般臨床・継続投与試験（静脈内投与）（2018 年 1 月 19 日承認、CTD2.7.6.2）
- 2) 社内資料：がん疼痛患者を対象とした DS-7113b 注射剤の一般臨床・継続投与試験（皮下投与）（2018 年 1 月 19 日承認、CTD2.7.6.3）
- 3) Hiraga K and Ohashi Y : Pain Research 1999;14(1):9-19
- 4) 社内資料：オピオイド受容体サブタイプに対する親和性（2018 年 1 月 19 日承認、CTD2.6.2.2）
- 5) 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（2018 年 1 月 19 日承認、CTD2.6.2.2）
- 6) Volpe DA, et al. : Regul Toxicol Pharmacol 2011;59(3):385-390 (PMID : 21215785)
- 7) Peckham EM and Traynor JR : J Pharmacol Exp Ther 2006;316(3):1195-1201 (PMID : 16291875)
- 8) Knoll J, et al. : J Pharm Pharmacol 1975;27(2):99-105 (PMID : 237084)
- 9) 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（2018 年 1 月 19 日承認、CTD2.7.6.1）
- 10) Durnin C, et al. : Proc West Pharmacol Soc 2001;44:77-78 (PMID : 11794002)
- 11) Edwards JE, et al. : Pharmacotherapy 2003;23(2):153-158 (PMID : 12587803)
- 12) 社内資料：血漿蛋白結合率の検討（2018 年 1 月 19 日承認、CTD2.7.2.2）
- 13) 社内資料：代謝物の検討（2018 年 1 月 19 日承認、CTD2.7.2.2）
- 14) 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（2018 年 1 月 19 日承認、CTD2.7.2.2）
- 15) 社内資料：チトクローム P450 の誘導能の検討（2018 年 1 月 19 日承認、CTD2.7.2.2）
- 16) Durnin C, et al. : Proc West Pharmacol Soc 2001;44:81-82 (PMID : 11794004)
- 17) Durnin C, et al. : Proc West Pharmacol Soc 2001;44:83-84 (PMID : 11794005)
- 18) Durnin C, et al. : Proc West Pharmacol Soc 2001;44:79-80 (PMID : 11794003)
- 19) 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 injection, solution, Fresenius Kabi USA, LLC, 2020年1月)	<p><b>1 INDICATIONS AND USAGE</b></p> <p>DILAUDID INJECTION is indicated for the management of pain severe enough to require an opioid analgesic and for which alternate treatments are inadequate.</p> <p><u>Limitations of Use:</u></p> <p>Because of the risks of addiction, abuse, and misuse with opioids, even at recommended doses [see <i>Warnings and Precautions (5.1)</i>], reserve DILAUDID INJECTION 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"> <li>• Have not been tolerated, or are not expected to be tolerated</li> <li>• Have not provided adequate analgesia, or are not expected to provide adequate analgesia</li> </ul> <p><b>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</b></p> <p><b>2.1 Important Dosage and Administration Instructions</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Use the lowest effective dosage for the shortest duration consistent with individual patient treatment goals [see <i>Warnings and Precautions (5)</i>].</li> <li>• Initiate the dosing regimen for each patient individually, taking into account the patient's severity of pain, patient response, prior analgesic treatment experience, and risk factors for addiction, abuse, and misuse [see <i>Warnings and Precautions (5.1)</i>].</li> <li>• Monitor patients closely for respiratory depression, especially within the first 24-72 hours of initiating therapy and following dosage increases with DILAUDID INJECTION and adjust the dosage accordingly [see <i>Warnings and Precautions (5.2)</i>].</li> <li>• Inspect parenteral drug products visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. A slight yellowish discoloration may develop in DILAUDID INJECTION. No loss of potency has been demonstrated. DILAUDID INJECTION is physically compatible and chemically stable for at least 24 hours at 25°C, protected from light in most common large-volume parenteral solutions.</li> <li>• Discard any unused portion in an appropriate manner.</li> </ul> <p><b>2.2 Initial Dosage</b></p> <p><u>Use of DILAUDID INJECTION as the First Opioid Analgesic:</u>  <u>Subcutaneous or Intramuscular Administration:</u></p> <p>The usual starting dose of DILAUDID INJECTION is 1 mg to 2 mg every 2 to</p>

3 hours as necessary. Depending on the clinical situation, the initial starting dose may be lowered in patients who are opioid naïve.

*Intravenous Administration:*

The initial starting dose is 0.2 mg to 1 mg every 2 to 3 hours. Intravenous administration should be given slowly, over at least 2 to 3 minutes, depending on the dose. The initial dose should be reduced in the elderly or debilitated and may be lowered to 0.2 mg.

Conversion From Other Opioids to DILAUDID INJECTION:

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 INJECTION. It is safer to underestimate a patient's 24-hour DILAUDID INJECTION dosage than to overestimate the 24-hour DILAUDID INJECTION dosage and manage an adverse reaction due to overdose.

If the decision is made to convert to Hydromorphone Hydrochloride Injection from another opioid analgesic using publicly available data, convert the current total daily amount(s) of opioid(s) received to an equivalent total daily dose of DILAUDID INJECTION and reduce by one-half due to the possibility of incomplete cross tolerance. Divide the new total amount by the number of doses permitted based on dosing interval (e.g., 8 doses for every-three-hour dosing). Titrate the dose according to the patient's response.

**2.3 Dosage Modifications in Patients with Hepatic Impairment**

Start patients with hepatic impairment on one-fourth to one-half the usual DILAUDID INJECTION starting dose depending on the extent of impairment [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

**2.4 Dosage Modifications in Patients with Renal Impairment**

Start patients with renal impairment on one-fourth to one-half the usual DILAUDID INJECTION starting dose depending on the degree of impairment [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

**2.5 Titration and Maintenance of Therapy**

Individually titrate DILAUDID INJECTION to a dose that provides adequate analgesia and minimizes adverse reactions. Continually reevaluate patients receiving DILAUDID INJECTION to assess the maintenance of pain control and the relative incidence of adverse reactions, as well as monitoring for the development of addiction, abuse, or misuse [see *Warnings and Precautions (5.1)*]. Frequent communication is important among the prescriber, other members of the healthcare team, the patient, and the caregiver/family during periods of changing analgesic requirements, including initial titration.

If the level of pain increases after dosage stabilization, attempt to identify the source of increased pain before increasing the DILAUDID INJECTION dosage. If unacceptable opioid-related adverse reactions are observed, consider reducing the dosage. Adjust the dosage to obtain an appropriate balance between management of pain and opioid-related adverse reactions.

**2.6 Discontinuation of DILAUDID INJECTION**

When a patient who has been taking DILAUDID INJECTION regularly and may be physically dependent no longer requires therapy with DILAUDID

	<p>INJECTION, taper the dose gradually, by 25% to 50% every 2 to 4 days, while monitoring carefully for signs and symptoms of withdrawal. If the patient develops these signs or symptoms, raise the dose to the previous level and taper more slowly, either by increasing the interval between decreases, decreasing the amount of change in dose, or both. Do not abruptly discontinue DILAUDID INJECTION in a physically-dependent patient [see <i>Warnings and Precautions (5.11), Drug Abuse and Dependence (9.3)</i>].</p>
<p>英国の SPC (Palladone 2mg/ml solution for injection or infusion, Napp Pharmaceuticals Limited, 2024 年 3 月)</p>	<p><b>4. Clinical particulars</b></p> <p><b>4.1 Therapeutic indications</b></p> <p>For the relief of severe pain in cancer.</p> <p><i>Palladone</i> injection is indicated in adults and adolescents aged &gt;12 years.</p> <p><b>4.2 Posology and method of administration</b></p> <p><u>Method of administration</u></p> <p>Intravenous injection or infusion</p> <p>Subcutaneous injection or infusion</p> <p>The medicinal product is to be visually inspected prior to use. Only clear solutions free from particles should be used.</p> <p>After opening, this medicinal product should be used immediately (please refer to section 6.3).</p> <p>For instructions on dilution of the medicinal product before administration, see section 6.6.</p> <p><u>Posology</u></p> <p>The dosing of <i>Palladone</i> injection has to be adjusted to the patients' severity of pain and to their individual response. The dose should be titrated until optimum analgesic effect is achieved.</p> <p>While the dose to be administered should be sufficient to achieve appropriate analgesia, the aim should also be to keep the dose as small as possible in the individual case.</p> <p><i>Palladone</i> injection should not be administered longer than absolutely necessary. If long-term treatment is required careful and regular monitoring should control whether and to what degree further treatment is necessary. 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). When a patient no longer requires therapy with hydromorphone, it may be advisable to taper the daily dose gradually to prevent withdrawal symptoms.</p> <p><i>Palladone</i> 10 mg/ml injection is not suitable for initial opioid therapy. This higher strength may only be used as individual doses in patients who have no longer sufficiently responded to lower doses of hydromorphone preparations (<i>Palladone</i> 2 mg) or comparably strong analgesics within the scope of chronic pain therapy. The reservoir of a pain pump can also be filled with individual doses of 10 mg/ml as the dose control is secured by the pump calibration.</p>

Age	Bolus	Infusion
Adults and adolescents (> 12 years)		
subcutaneous (s.c.) use	1-2 mg s.c. every 3-4 hours	0.15-0.45 mg/h 0.004 mg/kg bodyweight/h
intravenous (i.v.) use	1-1.5 mg i.v. every 3-4 hours to be injected slowly over at least 2-3 minutes	0.15-0.45 mg/h 0.004 mg/kg bodyweight/h
PCA (s.c. and i.v.)	0.2 mg bolus, stop interval 5-10 min.	
Paediatric population (< 12 years)	Not recommended	

Transferring patients between oral and parenteral hydromorphone:

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).

Paediatric population:

***Palladone*** injection is not recommended for use in children under 12 years of age as the safety and efficacy has not yet been established. No data are available.

Elderly patients

Elderly patients (as a rule over 75 years) may require a lower dosage than other adults to achieve adequate analgesia.

Patients with hepatic and/or renal impairment

These patients may require lower doses than other patient groups to achieve adequate analgesia. They should be carefully titrated to clinical effect (see Section 5.2).

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0.5～25mgを持続静脈内又は持続皮下投与する。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 注20mg使用時</p> <p>20mg注射液（1.0%製剤）は、2mg注射液（0.2%製剤）の5倍濃度であるので、製剤の切り替えにあたっては、持続注入器の注入速度、注入量を慎重に設定し、過量投与とならないように注意して使用すること。</p> <p>7.2 持続投与時</p> <p>7.2.1 初回投与</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日0.5～1.0mg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>

**(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、モルヒネ注射剤1日用量の1/8量を目安とすること。

**(3) ヒドロモルフォン経口剤を使用している患者**

ヒドロモルフォン経口剤から本剤に変更する場合には、ヒドロモルフォン経口剤1日用量の1/5量を本剤の1日用量の目安とすること。

**(4) 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。増量の目安は1日用量の25～50%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]

**7.3 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1日用量の1/24量（1時間量相当分）を目安とし早送りによる臨時追加投与を行い、鎮痛を図ること。ただし、臨時追加投与を連続して行う場合は、呼吸抑制等の副作用の発現に注意すること。

## 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 / DILAUDID-HP (HYDROMORPHONE HYDROCHLORIDE) INJECTION, 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 injection, solution, Fresenius Kabi USA, LLC, 2020年1月)	<p><b>5 WARNINGS AND PRECAUTIONS</b></p> <p><b>5.3 Neonatal Opioid Withdrawal Syndrome</b></p> <p>Prolonged use of DILAUDID INJECTION during pregnancy can result in withdrawal in the neonate. Neonatal opioid withdrawal syndrome, unlike opioid withdrawal syndrome in adults, may be life-threatening if not recognized and treated, and requires management according to protocols developed by neonatology experts. Observe newborns for signs of neonatal opioid withdrawal syndrome and manage accordingly. Advise pregnant women using opioids for a prolonged period of the risk of neonatal opioid withdrawal syndrome and ensure that appropriate treatment will be available [<i>see Use in Specific Populations (8.1), Patient Counseling Information (17)</i>].</p> <p><b>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</b></p> <p><b>8.1 Pregnancy</b></p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Prolonged use of opioid analgesics during pregnancy may cause neonatal opioid withdrawal syndrome [<i>see Warnings and Precautions (5.3)</i>]. There are no available data with DILAUDID injection 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 body weight 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 estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population,</p>

the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

#### Clinical Considerations

##### *Fetal/Neonatal Adverse Reactions*

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

Neonatal opioid withdrawal syndrome presents as irritability, hyperactivity and abnormal sleep pattern, high pitched cry, tremor, vomiting, diarrhea, and failure to gain weight. The onset, duration, and severity of neonatal opioid withdrawal syndrome vary based on the specific opioid used, duration of use, timing and amount of last maternal use, and rate of elimination of the drug by the newborn. Observe newborns for symptoms of neonatal opioid withdrawal syndrome and manage accordingly [see *Warnings and Precautions (5.3)*].

##### *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 INJECTION 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 INJECTION, 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 sternbrae, 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><b>8.2 Lactation</b></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 INJECTION and any potential adverse effects on the breastfed infant from DILAUDID INJECTION or from the underlying maternal condition.</p> <p><u>Clinical Considerations</u></p> <p>Monitor infants exposed to DILAUDID INJECTION 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><b>8.3 Females and Males of Reproductive Potential</b></p> <p><u>Infertility</u></p> <p>Chronic use of opioids may cause reduced fertility in females and males of reproductive potential. It is not known whether these effects on fertility are reversible [see Adverse Reactions (6), Clinical Pharmacology (12.2), Nonclinical Toxicology (13.1)].</p>
<p>英国の SPC (Palladone 2mg/ml solution for injection or infusion, Napp Pharmaceuticals Limited, 2024 年 3 月)</p>	<p><b>4. Clinical particulars</b></p> <p><b>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</b></p> <p><u>Pregnancy</u></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><b><i>Palladone</i></b> injection is 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.</p> <p>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><u>Breast-feeding</u></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><u>Fertility</u></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。

<b>9.5 妊婦</b>	<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>
<b>9.6 授乳婦</b>	<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
米国の添付文書 (DILAUDID - hydromorphone hydrochloride injection, solution, Fresenius Kabi USA, LLC, 2020年1月)	<p><b>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</b></p> <p><b>8.4 Pediatric Use</b></p> <p>The safety and effectiveness of DILAUDID INJECTION in pediatric patients has not been established.</p>
英国のSPC (Palladone 2mg/ml solution for injection or infusion, Napp Pharmaceuticals Limited, 2024年3月)	<p><b>4. Clinical particulars</b></p> <p><b>4.2 Posology and method of administration</b></p> <p><u>Posology</u></p> <p><u>Paediatric population:</u></p> <p><b><i>Palladone</i></b> injection is not recommended for use in children under 12 years of age as the safety and efficacy has not yet been established. No data are available.</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。

<b>9.7 小児等</b>	<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

該当しない

#### (2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

### 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

SF-8 日本語版マニュアル<sup>注)</sup>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	<b>【全体的健康感】</b> 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	<b>【身体機能】</b> 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	<b>【日常役割機能（身体）】</b> 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	<b>【体の痛み】</b> 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	<b>【活力】</b> 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	<b>【社会生活機能】</b> 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	<b>【心の健康】</b> 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	<b>【日常役割機能（精神）】</b> 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。	日常行う活動ができなかった	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

**ナルベイン注 2mg・注 20mg 配合変化試験****配合方法：**

- ① 配合薬剤 1 本分（表示量相当の容量）、ナルベイン注（2mg/1mL）1mL、及び生理食塩液 50mL 1 本分を混合する。
- ② 配合薬剤 1 袋及びナルベイン注（2mg/1mL）1mLを混合する。
- ③ 配合薬剤 1 本分の内容物を、生理食塩液 50mL のプラスチックボトルから採取した生理食塩液（適量）により溶解し、その液全量、ナルベイン注（2mg/1mL）1mL、及び残りの生理食塩液を混合する。
- ④ 配合薬剤 1 本分（表示量相当の容量）、ナルベイン注（2mg/1mL）1mL、及び生理食塩液 250mL 1 本分を混合する。
- ⑤ 配合薬剤 1 本分の内容物を添付注射用水 2mLにより溶解し、その液全量、ナルベイン注(2mg/1mL)1mL、及び生理食塩液 50mL 1 本分を混合する。
- ⑥ 配合薬剤 1 本分の内容物を添付注射用水 1mLにより溶解し、その液全量、ナルベイン注(2mg/1mL)1mL、及び生理食塩液 50mL 1 本分を混合する。
- ⑦ 配合薬剤 1 本及び計 5 管から採取したナルベイン注（2mg/1mL）5mLを混合する。
- ⑧ 配合薬剤 1 本及び計 5 管から採取したナルベイン注（20mg/2mL）10mLを混合する。
- ⑨ 配合薬剤 1 本及びナルベイン注（2mg/1mL）1mLを混合する。

**保存条件：**

室内散光（白色蛍光灯；1000lx）

（但し、配合薬剤が遮光保存製剤の場合又は保存中に明確な品質変化が確認された場合は、必要に応じて遮光条件下での試験も実施した。）

測定項目：性状（外観）、pH、含量

配合変化試験の結果：表 1～6

実施期間：2016 年 1 月～2017 年 11 月

（記載されている配合薬剤名及び会社名は各試験実施当時のものである。）

表 1 配合変化試験の結果：神経系及び感覚器官用医薬品

分類	薬剤名		配合方法	保存条件	試験項目	保存期間			
	販売名 [会社名]	配合量				0 時間	6 時間	24 時間	48 時間
神経系及び感覚器官用医薬品	ケタラル静注用 200mg [第一三共プロファーマ]	1 Va	①	室内散光	性状	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
					pH	4.4	4.3	4.3	4.3
					残存率 (%)	100.0	—	98.8	98.3
	ドルミカム注射液 10mg [アステラス製薬]	1 管	①	室内散光	性状	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
					pH	4.1	4.1	4.0	4.1
					残存率 (%)	100.0	—	99.9	99.8
	ロヒブノール静注用 2mg [エーザイ]	1 管	①	室内散光	性状	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
					pH	4.4	4.3	4.3	4.3
					残存率 (%)	100.0	—	98.9	98.8
	ロビオン静注 50mg [科研製薬]	1 管	①	室内散光	性状	白色の乳濁液	白色の乳濁液	白色の乳濁液	白色の乳濁液
					pH	4.5	4.6	4.5	4.5
					残存率 (%)	100.0	—	99.8	100.0
	アセリオ静注液 1000mg [テルモ]	1 Va	①	室内散光	性状	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
					pH	4.7	4.7	4.7	4.7
					残存率 (%)	100.0	—	99.0	99.0
	アタラックス-P 注射液 (50mg/ml) [ファイザー]	1 管	①	室内散光	性状	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
					pH	4.4	4.3	4.3	4.4
					残存率 (%)	100.0	—	100.2	100.3
	セレネース注 5mg [大日本住友製薬]	1 管	①	室内散光	性状	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
					pH	4.1	4.0	3.9	4.0
残存率 (%)					100.0	—	99.0	98.2	
リントン注 5mg [田辺三菱製薬]	1 管	①	室内散光	性状	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	
				pH	4.0	3.9	3.9	4.1	
				残存率 (%)	100.0	—	98.9	98.8	
ノバミン筋注 5mg [塩野義製薬]	1 管	①	室内散光	性状	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	
				pH	4.7	4.7	4.6	4.4	
				残存率 (%)	100.0	—	100.4	104.1	
				表示含量 (%)	80.4	—	80.7	83.7	
ハイスコ皮下注 0.5mg [杏林製薬]	1 管	①	室内散光	性状	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	
				pH	4.3	4.4	4.4	4.4	
				残存率 (%)	100.0	—	99.2	99.0	
ブスコパン注 20mg [サノフィ]	1 管	①	室内散光	性状	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	
				pH	4.3	4.3	4.3	4.3	
				残存率 (%)	100.0	—	99.2	98.9	
トラベルミン注 [エーザイ]	1 管	①	室内散光	性状	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	
				pH	4.3	4.3	4.3	4.3	
				残存率 (%)	100.0	—	98.4	98.0	

残存率 (%)：ヒドロモルフォンの配合直後の含量を 100.0 として算出  
 表示含量 (%)：ヒドロモルフォンの配合直後の含量が 90.0%未満のものについて記載  
 a：バイアル

表 2 配合変化試験の結果：個々の器官系用医薬品

分類	薬剤名		配合方法	保存条件	試験項目	保存期間			
	販売名 [会社名]	配合量				0 時間	6 時間	24 時間	48 時間
個々の器官系用医薬品	ネオフィリン注点滴用バッグ 250mg [エーザイ]	1 袋	②	室内散光	性状	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
					pH	8.8	8.8	8.9	8.8
					残存率 (%)	100.0	—	86.5	75.5
				遮光	性状	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
					pH	8.8	8.8	8.8	8.8
					残存率 (%)	100.0	—	99.4	99.1
	イノバン注 100mg [協和発酵キリン]	1 管	①	室内散光	性状	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
					pH	4.3	4.3	4.3	4.2
					残存率 (%)	100.0	—	101.0	104.9
					表示含量 (%)	69.7	—	70.4	73.1
	ドブトレックス注射液 100mg [塩野義製薬]	1 管	①	室内散光	性状	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
					pH	4.0	4.0	4.1	4.0
					残存率 (%)	100.0	—	100.5	102.8
					表示含量 (%)	74.2	—	74.6	76.3
	静注用キシロカイン 2% [アストラゼネカ]	1 管	①	室内散光	性状	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
					pH	4.9	5.0	4.9	4.9
					残存率 (%)	100.0	—	99.4	99.2
	ソルダクトン静注用 100mg [ファイザー]	1 管	③	室内散光	性状	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
					pH	7.6	7.8	8.0	8.0
					残存率 (%)	100.0	—	93.7	87.9
遮光				性状	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色の液 結晶の析出	
	pH	7.7	7.8	8.0	8.1				
	残存率 (%)	100.0	—	100.0	99.7				
ラシックス注 20mg [サノフィ]	1 管	①	室内散光	性状	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	
				pH	4.8	4.7	4.8	4.8	
				残存率 (%)	100.0	—	100.0	100.9	
イミグラン注 3 [グラクソ・スミスクライン]	1 管	①	室内散光	性状	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	
				pH	4.4	4.4	4.5	4.4	
				残存率 (%)	100.0	—	98.5	97.6	
ハンブ注射用 1000 [第一三共]	1 Va	③	室内散光	性状	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	
				pH	4.3	4.3	4.4	4.3	
				残存率 (%)	100.0	—	99.6	99.6	
ガスター注射液 20mg [アステラス製薬]	1 管	①	室内散光	性状	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	
				pH	5.3	5.3	5.4	5.3	
				残存率 (%)	100.0	—	100.0	100.7	
ザンタック注射液 50mg [グラクソ・スミスクライン]	1 管	①	室内散光	性状	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	
				pH	6.0	6.1	6.1	6.1	
				残存率 (%)	100.0	—	99.6	99.6	
タガメット注射液 200mg [大日本住友製薬]	1 管	①	室内散光	性状	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	
				pH	5.5	5.5	5.6	5.5	
				残存率 (%)	100.0	—	100.2	100.0	
オメプラール注用 20 [アストラゼネカ]	1 Va	③	室内散光	性状	無色澄明の液	微黄色澄明の液	微黄色澄明の液	黄色澄明の液	
				pH	8.6	8.6	8.6	8.4	
				残存率 (%)	100.0	—	113.6	108.5	
タケブロン静注用 30mg [武田薬品工業]	1 Va	③	室内散光	性状	無色澄明の液	微黄色澄明の液	微黄色の液 結晶の析出	黄色の液 結晶の析出	
				pH	9.5	9.5	9.4	9.4	
				残存率 (%)	100.0	—	92.7	88.1	
			遮光	性状	無色澄明の液	無色澄明の液	微黄色澄明の液	黄色澄明の液	
				pH	9.5	9.5	9.5	9.4	
				残存率 (%)	100.0	—	100.3	102.4	
プリンペラン注射液 10mg [アステラス製薬]	1 管	①	室内散光	性状	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	
				pH	4.3	4.2	4.3	4.2	
				残存率 (%)	100.0	—	100.3	100.6	
				表示含量 (%)	72.4	—	72.6	72.8	

XIII. 備 考

分類	薬剤名		配合方法	保存条件	試験項目	保存期間			
	販売名 [会社名]	配合量				0 時間	6 時間	24 時間	48 時間
個々の器 官系用医薬品	デカドロン注射液 1.65mg [アスペンジャパン]	1 管	①	室内散光	性状	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
					pH	5.6	5.6	5.7	5.6
					残存率 (%)	100.0	—	100.4	100.0
	リンデロン注 4mg (0.4%) [塩野義製薬]	1 管	①	室内散光	性状	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
					pH	6.3	6.2	6.2	6.1
					残存率 (%)	100.0	—	105.3	105.9
	水溶性プレドニン 50mg [塩野義製薬]	1 管	③	室内散光	性状	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
					pH	6.3	6.3	6.3	6.3
					残存率 (%)	100.0	—	98.6	97.4
	ノルアドリナリン注 1mg [第一三共]	1 管	④	室内散光	性状	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
					pH	4.5	4.5	4.5	4.5
					残存率 (%)	100.0	—	99.2	99.0
	ボスミン注 1mg [第一三共]	1 管	①	室内散光	性状	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
					pH	4.3	4.3	4.3	4.2
					残存率 (%)	100.0	—	99.9	100.1
	ソル・メドロール静注用 125mg [ファイザー]	1 Va	⑤	室内散光	性状	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
					pH	6.9	6.9	6.9	6.8
					残存率 (%)	100.0	—	98.1	96.7
	サンドスタチン皮下注用 100 $\mu$ g [ノバルティス ファーマ]	1 管	①	室内散光	性状	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
					pH	4.2	4.2	4.2	4.2
					残存率 (%)	100.0	—	99.6	99.4
	ソマバート皮下注用 10mg [ファイザー]	1 Va	⑥	室内散光	性状	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
					pH	4.7	4.8	4.8	4.7
					残存率 (%)	100.0	—	99.8	100.1

残存率 (%) : ヒドロモルフォンの配合直後の含量を 100.0 として算出

表示含量 (%) : ヒドロモルフォンの配合直後の含量が 90.0%未満のものについて記載

a : パイアル

表 3 配合変化試験の結果：代謝性医薬品（1）

分類	薬剤名		配合方法	保存条件	試験項目	保存期間			
	販売名 [会社名]	配合量				0 時間	6 時間	24 時間	48 時間
代謝性医薬品	マルタミン注射用 [エイワイファーマ]	1 Va	③	室内散光	性状	黄褐色澄明の液	黄褐色澄明の液	黄褐色澄明の液	黄褐色澄明の液
					pH	4.8	5.1	4.6	3.9
					残存率 (%)	100.0	—	95.1	93.3
				遮光	性状	黄褐色澄明の液	黄褐色澄明の液	黄褐色澄明の液	黄褐色澄明の液
					pH	4.8	4.8	5.0	4.9
					残存率 (%)	100.0	—	94.4	88.8
	ピタメジン静注用 [第一三共]	1 Va	③	室内散光	性状	淡赤色澄明の液	淡赤色澄明の液	淡赤色澄明の液	淡赤色澄明の液
					pH	4.7	4.6	4.7	4.6
					残存率 (%)	100.0	—	100.1	100.7
	アミカリック輸液 [テルモ]	1 袋	②	室内散光	性状	微黄色澄明の液	微黄色澄明の液	微黄色澄明の液	微黄色澄明の液
					pH	5.1	5.1	5.1	5.0
					残存率 (%)	100.0	—	93.9	81.6
					表示含量 (%)	47.2	—	44.3	38.5
	エルネオパ 1 号輸液 [大塚製薬工場]	1 袋	②	遮光	性状	黄色澄明の液	黄色澄明の液	黄色澄明の液	黄色澄明の液
					pH	5.1	5.1	5.1	5.1
					残存率 (%)	100.0	—	100.4	100.4
					表示含量 (%)	85.3	—	85.6	85.6
	エルネオパ 2 号輸液 [大塚製薬工場]	1 袋	②	遮光	性状	黄色澄明の液	黄色澄明の液	黄色澄明の液	黄色澄明の液
					pH	5.3	5.3	5.3	5.3
					残存率 (%)	100.0	—	100.0	100.3
					表示含量 (%)	85.3	—	85.6	85.6
	ネオパレン 1 号輸液 [大塚製薬工場]	1 袋	②	遮光	性状	黄色澄明の液	黄色澄明の液	黄色澄明の液	黄色澄明の液
					pH	5.6	5.6	5.6	5.6
					残存率 (%)	100.0	—	98.5	97.8
					表示含量 (%)	85.3	—	85.6	85.6
	ネオパレン 2 号輸液 [大塚製薬工場]	1 袋	②	遮光	性状	黄色澄明の液	黄色澄明の液	黄色澄明の液	黄色澄明の液
					pH	5.4	5.4	5.4	5.4
					残存率 (%)	100.0	—	99.5	98.6
表示含量 (%)					85.3	—	85.6	85.6	
ビーエヌツイン-1 号輸液 [エイワイファーマ]	1 袋	②	室内散光	性状	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	
				pH	5.0	5.0	5.0	5.0	
				残存率 (%)	100.0	—	93.5	93.7	
ビーエヌツイン-2 号輸液 [エイワイファーマ]	1 袋	②	室内散光	性状	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	
				pH	5.1	5.1	5.1	5.1	
				残存率 (%)	100.0	—	98.1	98.2	
ビーエヌツイン-3 号輸液 [エイワイファーマ]	1 袋	②	室内散光	性状	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	
				pH	5.2	5.2	5.2	5.1	
				残存率 (%)	100.0	—	96.3	96.4	
ビーフリード輸液 [大塚製薬工場]	1 袋	②	遮光	性状	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	
				pH	6.8	6.8	6.8	6.7	
				残存率 (%)	100.0	—	100.0	99.9	
フルカリック 1 号輸液 [テルモ]	1 袋	②	遮光	性状	黄色澄明の液	黄色澄明の液	黄色澄明の液	黄色澄明の液	
				pH	5.1	5.1	5.1	5.1	
				残存率 (%)	100.0	—	99.3	99.2	
フルカリック 2 号輸液 [テルモ]	1 袋	②	遮光	性状	黄色澄明の液	黄色澄明の液	黄色澄明の液	黄色澄明の液	
				pH	5.3	5.3	5.3	5.3	
				残存率 (%)	100.0	—	95.8	95.7	
フルカリック 3 号輸液 [テルモ]	1 袋	②	遮光	性状	黄色澄明の液	黄色澄明の液	黄色澄明の液	黄色澄明の液	
				pH	5.5	5.4	5.4	5.4	
				残存率 (%)	100.0	—	98.0	99.8	
イントラリボス輸液 20% [大塚製薬工場]	1 袋	②	室内散光	性状	白色の乳濁液	白色の乳濁液	白色の乳濁液	白色の乳濁液	
				pH	6.8	6.9	6.8	6.9	
				残存率 (%)	100.0	—	99.9	99.3	
ソルデム 3 輸液 [テルモ]	1 袋	②	室内散光	性状	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	
				pH	6.0	5.9	6.0	6.0	
				残存率 (%)	100.0	—	99.5	99.5	
トランサミン注 10% [第一三共]	1 管	①	室内散光	性状	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	
				pH	6.3	6.2	6.2	6.2	
				残存率 (%)	100.0	—	99.7	99.3	

XIII. 備 考

分類	薬剤名		配合方法	保存条件	試験項目	保存期間			
	販売名 [会社名]	配合量				0 時間	6 時間	24 時間	48 時間
代謝性医薬品	ヘパリンナトリウム注 1 万単位 /10mL 「ニプロ」 [ニプロ]	1 Va	①	室内散光	性状	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
					pH	4.9	4.9	4.9	4.9
					残存率 (%)	100.0	—	99.8	99.5
	メイロン静注 7% [大塚製薬工場]	1 袋	②	室内散光	性状	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
					pH	8.1	8.1	8.1	8.2
					残存率 (%)	100.0	—	93.2	83.1
				遮光	性状	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
					pH	8.1	8.1	8.2	8.3
					残存率 (%)	100.0	—	99.2	98.5
ゾメタ点滴静注 4mg/5mL [ノバルティス ファーマ]	1 Va	①	室内散光	性状	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	
				pH	5.7	5.7	5.6	5.7	
				残存率 (%)	100.0	—	99.9	100.1	

残存率 (%) : ヒドロモルフォンの配合直後の含量を 100.0 として算出

表示含量 (%) : ヒドロモルフォンの配合直後の含量が 90.0%未満のものについて記載

a : バイアル

表 4 配合変化試験の結果 : 代謝性医薬品 (2)

分類	薬剤名		配合方法	保存条件	試験項目	保存期間						
	販売名 [会社名]	配合量				0 時間	6 時間	24 時間	48 時間	7 日	14 日	30 日
代謝性医薬品	大塚糖液 5% [大塚製薬工場] 500mL	1 袋	②	室内散光	性状	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
					pH	4.7	4.6	4.7	4.6	4.6	4.6	4.6
					残存率 (%)	100.0	—	98.2	97.0	93.5	88.9	78.9
				遮光	性状	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
					pH	4.6	4.6	4.6	4.6	4.6	4.6	4.6
					残存率 (%)	100.0	—	99.5	99.4	99.5	99.3	99.1
	大塚生食注 [大塚製薬工場] 50mL	1 本	⑦	室内散光	性状	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
					pH	4.1	4.1	4.1	4.1	4.2	4.1	4.1
					残存率 (%)	100.0	—	100.4	100.2	100.1	99.1	98.9
				室内散光	性状	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
					pH	4.0	4.0	4.0	4.0	4.1	4.0	4.1
					残存率 (%)	100.0	—	100.2	101.3	101.3	100.3	100.2
大塚生食注 [大塚製薬工場] 500mL	1 袋	②	室内散光	性状	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	
				pH	5.1	5.1	5.1	5.1	5.1	5.1	5.1	
				残存率 (%)	100.0	—	99.6	99.8	99.0	98.2	96.3	

残存率 (%) : ヒドロモルフォンの配合直後の含量を 100.0 として算出

表 5 配合変化試験の結果：組織細胞機能用医薬品・病原生物に対する医薬品

分類	薬剤名		配合方法	保存条件	試験項目	保存期間				
	販売名 [会社名]	配合量				0 時間	6 時間	24 時間	48 時間	
組織細胞機能用医薬品	ヒベルナ注 25mg [田辺三菱製薬]	1 管	①	室内散光	性状	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	淡赤色澄明の液	
					pH	4.6	4.5	4.2	3.9	
					残存率 (%)	100.0	—	113.1	118.6	
					表示含量 (%)	78.6	—	88.9	93.2	
					性状	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	
					pH	4.5	4.5	4.5	4.5	
				遮光	残存率 (%)	100.0	—	100.9	101.6	
					表示含量 (%)	76.4	—	77.1	77.6	
病原生物に対する医薬品	塩酸バンコマイシン点滴静注用 0.5g [塩野義製薬]	1 瓶	③	室内散光	性状	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	
					pH	3.7	3.8	3.8	3.7	
					残存率 (%)	100.0	—	99.9	100.4	
	フルマリン静注用 1g [塩野義製薬]	1 瓶	③	室内散光	性状	無色澄明の液	無色澄明の液	淡黄色澄明の液	淡黄色澄明の液	
					pH	4.8	4.9	5.1	5.4	
					残存率 (%)	100.0	—	99.9	95.4	
				遮光	性状	無色澄明の液	無色澄明の液	微黄色澄明の液	淡黄色澄明の液	
					pH	4.8	4.8	5.1	5.4	
					残存率 (%)	100.0	—	99.7	97.9	
	メロペン点滴用バイアル 0.5g [大日本住友製薬]	1 Va	③	室内散光	性状	無色澄明の液	無色澄明の液	淡黄色澄明の液	黄色澄明の液	
					pH	7.8	7.7	7.7	7.6	
					残存率 (%)	100.0	—	85.4	70.0	
					表示含量 (%)	82.8	—	70.7	58.0	
					遮光	性状	無色澄明の液	無色澄明の液	微黄色澄明の液	淡黄色澄明の液
						pH	7.8	7.7	7.7	7.6
				残存率 (%)		100.0	—	85.3	85.1	
				表示含量 (%)	78.4	—	66.9	66.7		

残存率 (%)：ヒドロモルフォンの配合直後の含量を 100.0 として算出

表示含量 (%)：ヒドロモルフォンの配合直後の含量が 90.0%未満のものについて記載

a：バイアル

表 6 配合変化試験の結果：治療を目的としない医薬品・麻薬

分類	薬剤名		配合方法	保存条件	試験項目	保存期間			
	販売名 [会社名]	配合量				0 時間	6 時間	24 時間	48 時間
し治療を目的としない医薬品	大塚蒸留水 (20mL 管) [大塚製薬工場]	1 管	⑨	室内散光	性状	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
					pH	4.4	4.4	4.4	4.4
					残存率 (%)	100.0	—	99.7	99.3
麻薬	オキファスト注 50mg [塩野義製薬]	1 管	①	室内散光	性状	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
					pH	4.7	4.7	4.8	4.7
					残存率 (%)	100.0	—	99.9	99.8
	モルヒネ塩酸塩注射液 50mg 「第一三共」 [第一三共プロファーマ]	1 管	①	室内散光	性状	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
					pH	4.1	4.0	4.1	4.1
					残存率 (%)	100.0	—	100.1	99.7
	フェンタニル注射液 0.25mg 「第一三共」 [第一三共プロファーマ]	1 管	①	室内散光	性状	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
					pH	4.4	4.3	4.4	4.4
					残存率 (%)	100.0	—	99.9	99.5

残存率 (%)：ヒドロモルフォンの配合直後の含量を 100.0 として算出

〔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)