

ナルサス錠 2mg
ナルサス錠 6mg
ナルサス錠 12mg
ナルサス錠 24mg
ナルラピド錠 1mg
ナルラピド錠 2mg
ナルラピド錠 4mg
ナルベイン注 2mg
ナルベイン注 20mg に係る

医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、第一三共プロファーマ株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

第一三共プロファーマ株式会社

ナルサス錠 2mg/6mg/12mg/24mg、ナルラピド錠 1mg/2mg/4mg、ナルベイン注 2mg/20mg に係る
 医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	ナルサス錠 2mg ナルサス錠 6mg ナルサス錠 12mg ナルサス錠 24mg ナルラピド錠 1mg ナルラピド錠 2mg ナルラピド錠 4mg ナルベイン注 2mg ナルベイン注 20mg	有効成分	ヒドロモルフォン塩酸塩
製造販売業者	第一三共プロファーマ株式会社	薬効分類	87811
提出年月		平成 31 年 2 月	

1.1 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
依存性	4	重要な潜在的リスク	7	重要な不足情報	7
呼吸抑制	4				
意識障害	5				
イレウス（麻痺性イレウスを含む）	6				
悪心、嘔吐	6				
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	8				

↓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		頁
通常の医薬品安全性監視活動		9
追加の医薬品安全性監視活動		
使用成績調査（ナルサス及びナルラピド）		9
一般使用成績調査（ナルベイン）		9
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁
使用成績調査（ナルサス及びナルラピド）		11
一般使用成績調査（ナルベイン）		11

↓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		頁
通常のリスク最小化活動		12
追加のリスク最小化活動		
該当なし		12

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

平成 31 年 2 月 13 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

東京都中央区日本橋本町三丁目 5 番 1 号

第一三共プロファーマ株式会社

代表取締役社長 井上 正也

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	①～⑦ 平成 29 年 3 月 30 日 ⑧、⑨ 平成 30 年 1 月 19 日	薬効分類	87811
再審査期間	①～⑦ 8 年 ⑧、⑨ 平成 30 年 1 月 19 日 ～平成 37 年 3 月 29 日	承認番号	① 22900AMX00515000 ② 22900AMX00516000 ③ 22900AMX00517000 ④ 22900AMX00518000 ⑤ 22900AMX00519000 ⑥ 22900AMX00520000 ⑦ 22900AMX00521000 ⑧ 23000AMX00018000 ⑨ 23000AMX00019000
国際誕生日	不明		
販売名	①ナルサス錠 2mg、②ナルサス錠 6mg、③ナルサス錠 12mg、④ナルサス錠 24mg、⑤ナルラピド錠 1mg、⑥ナルラピド錠 2mg、⑦ナルラピド錠 4mg、⑧ナルベイン注 2mg、⑨ナルベイン注 20mg		
有効成分	ヒドロモルフォン塩酸塩		
含量及び剤型	①1 錠中にヒドロモルフォン塩酸塩 2.3mg (ヒドロモルフォンとして 2mg) 含有する素錠 ②1 錠中にヒドロモルフォン塩酸塩 6.8mg (ヒドロモルフォンとして 6mg) 含有する素錠 ③1 錠中にヒドロモルフォン塩酸塩 13.5mg (ヒドロモルフォンとして 12mg) 含有する素錠		

	<p>④1錠中にヒドロモルフォン塩酸塩 27.1mg (ヒドロモルフォンとして 24mg) 含有する素錠</p> <p>⑤1錠中にヒドロモルフォン塩酸塩 1.1mg (ヒドロモルフォンとして 1mg) 含有する素錠</p> <p>⑥1錠中にヒドロモルフォン塩酸塩 2.3mg (ヒドロモルフォンとして 2mg) 含有する素錠</p> <p>⑦1錠中にヒドロモルフォン塩酸塩 4.5mg (ヒドロモルフォンとして 4mg) 含有する素錠</p> <p>⑧1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) 含有する注射液</p> <p>⑨1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) 含有する注射液</p>
用法及び用量	<p>①～④通常、成人にはヒドロモルフォンとして 4～24mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。</p> <p>⑤～⑦通常、成人にはヒドロモルフォンとして 1 日 4～24mg を 4～6 回に分割経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。</p> <p>⑧、⑨通常、成人にはヒドロモルフォンとして 1 日 0.5～25mg を持続静注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>
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
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。
備考	

変更の履歴

前回提出日

平成 30 年 9 月 14 日

変更内容の概要：

1. 2. 医薬品安全性監視計画の概要の「追加の医薬品安全性監視活動」及び4. リスク最小化計画の概要の「追加のリスク最小化活動」における「市販直後調査（ナルベイン）」の削除
2. 5. 医薬品安全監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧の「実施状況」及び「報告書の作成予定日」の更新

変更理由：

1. 市販直後調査終了のため。
2. 追加の医薬品安全性監視活動の実施状況更新のため。

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
依存性	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>オピオイド鎮痛剤の副作用として知られており、海外の製造販売後で報告されている。また、国内臨床試験においてナルラピドとの因果関係を否定できない薬物依存が 1.0% (2/207 名、いずれも非重篤) に認められている。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 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として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1. 使用成績調査 (ナルサス及びナルラピド)2. 一般使用成績調査 (ナルベイン) <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下において、通常の医薬品安全性監視活動として、依存性の発現状況を把握するため。また、これらの調査により減量・中断・切替時の退薬症候の有無等の発現状況を詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1. 添付文書の「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項に依存性に関する注意を記載する。また、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に減量及び投与中止時の退薬症候に関する注意を記載し、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に分娩前に投与した場合の出産後新生児の退薬症候に関する注意を記載して注意喚起する。2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対し、依存性に関するリスクについて情報提供を行うため。</p>
呼吸抑制	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>オピオイド鎮痛剤の副作用として知られており、海外の製造販売後で報告されている。また、国内臨床試験においてナルラピドとの因果関係を否定できない呼吸抑制が 1.0% (2/207 名、いずれも非重篤)、ナルベインとの因果関係を否定できない呼吸抑制^{注)}が 2.2% (2/91 名、いずれも非重篤) に認められている。</p> <p>注) がん患者を対象とした国内臨床試験では、1 分間あたりの呼吸数が 8 回未満の呼吸抑制を重要な有害</p>

	<p>事象と定義した。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査（ナルサス及びナルラピド） 2. 一般使用成績調査（ナルベイン） <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下において、通常の医薬品安全性監視活動として、呼吸抑制の発現状況を把握するため。また、これらの調査により呼吸抑制の発現状況を詳細に把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 添付文書の「禁忌」、「慎重投与」、「重大な副作用」、「高齢者への投与」、「過量投与」の項に呼吸抑制に関する注意を記載する。また、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に分娩時の投与による新生児の呼吸抑制に関する注意を記載して注意喚起する。 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対し、呼吸抑制に関するリスクについて情報提供を行うため。</p>
意識障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>オピオイド鎮痛剤の副作用として昏睡、昏迷、錯乱、譫妄等が知られており、海外の製造販売後で報告されている。国内臨床試験においてナルラピドとの因果関係を否定できない重篤な昏迷が0.5%（1/207名）、ナルサスとの因果関係を否定できない重篤な意識レベルの低下が0.7%（1/139名）に認められているため。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査（ナルサス及びナルラピド） 2. 一般使用成績調査（ナルベイン） <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下において、通常の医薬品安全性監視活動として、意識障害の発現状況を把握するため。また、これらの調査により意識障害の発現状況を詳細に把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 添付文書の「重大な副作用」、「過量投与」の項に意識障害に関する注意を記載する。

	<p>また、「重要な基本的注意」の項に自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないこと、過量投与の可能性があるので本剤の減量を考慮することを記載して注意喚起する。</p> <p>2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対し、意識障害に関するリスクについて情報提供を行うため。</p>
<p>イレウス（麻痺性イレウスを含む）</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>オピオイド鎮痛剤の副作用として知られており、海外の製造販売後で報告されている。国内臨床試験においてナルラピドとの因果関係を否定できない重篤なイレウス／腸閉塞が1.4%（3/207名）に認められている。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査（ナルサス及びナルラピド） 2. 一般使用成績調査（ナルベイン） <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下において、通常の医薬品安全性監視活動として、イレウスの発現状況を把握するため。また、これらの調査によりイレウスの発現状況を詳細に把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 添付文書の「禁忌」、「重大な副作用」の項に麻痺性イレウスに関する注意を記載して注意喚起する。 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対し、麻痺性イレウスに関するリスクについて情報提供を行うため。</p>
<p>悪心、嘔吐</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>オピオイド鎮痛剤の副作用として知られており、海外の製造販売後で報告されている。国内臨床試験においてナルラピドとの因果関係を否定できない重篤な悪心が1.0%（2/207名）、嘔吐が1.9%（4/207名）、ナルサスとの因果関係を否定できない重篤な悪心が0.7%（1/139名）、嘔吐が1.4%（2/139名）に認められている。</p> <p>オピオイド非使用のがん疼痛患者を対象としたナルラピドの国内第Ⅲ相試験では、ナルラピドとの因果関係を否定できない悪心が14.8%（13/88名）、嘔吐が17.0%（15/88名）に認められた。また、オピオイド非使用のがん疼痛患者を対象としたナルサスの国内第Ⅲ相試験では、悪心が38.6%（34/88名）、嘔吐が30.7%（27/88名）に認められ、ナルサスではオピオ</p>

<p>イド鎮痛剤使用歴のない患者で、悪心、嘔吐が多く認められた。</p>
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査（ナルサス及びナルラピド） 2. 一般使用成績調査（ナルベイン） <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下において、通常の医薬品安全性監視活動として、悪心、嘔吐の発現状況を把握するため。また、これらの調査により悪心、嘔吐の発現状況を詳細に把握するため。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 添付文書の「重要な基本的注意」、「その他の副作用」の項に悪心、嘔吐に関する注意を記載して注意喚起する。 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対し、悪心、嘔吐に関するリスクについて情報提供を行うため。</p>

重要な潜在的リスク
該当なし

重要な不足情報
該当なし

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	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： 使用実態下における有効性について確認するため。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： 使用成績調査（ナルサス及びナルラピド） 一般使用成績調査（ナルベイン）</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： これらの調査において、有効性に関する情報も収集し検討する。</p>

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	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討 (及び実行)	
追加の医薬品安全性監視活動	
使用成績調査（ナルサス及びナルラピド）	
	<p>【安全性検討事項】 依存性、呼吸抑制、意識障害、イレウス、悪心、嘔吐</p> <p>【目的】 使用実態下における本剤（ナルラピド、ナルサス）の安全性及び有効性に関する問題点を把握する。</p> <p>【実施計画案】 実施予定期間：2017年12月19日～2020年3月18日 目標症例数：1,000例 実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は12週間。但し、本剤による治療を中止した場合、中止日より1週間後までとする。 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、肝機能障害患者及び腎機能障害患者での安全性</p> <p>【実施計画の根拠】 臨床試験において、最も低頻度で認められた副作用（0.5%）に注目し、0.3%以上の頻度で発現する有害事象について、少なくとも1事象を95%以上の確率で検出可能な症例数として設定した。 即放錠（ナルラピド）は、定時投与のほか、徐放製剤を用いる際の用量調節や、一時的な疼痛増強時の臨時追加投与として使用されると想定され、実臨床では両剤が併用される事が多いと考えられることから、剤型毎の製造販売後調査は実施せず、本調査内で、両剤併用時、単剤使用時について、それぞれ安全性及び有効性を検討する。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告作成時及び当該調査終了時。安全性情報について包括的な検討を行うため。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 安全性定期報告作成時及び当該調査終了時に、必要に応じて医薬品リスク管理計画（Risk Management Plan: RMP）の見直しを行う。</p>
一般使用成績調査（ナルベイン）	
	<p>【安全性検討事項】 依存性、呼吸抑制、意識障害、イレウス、悪心、嘔吐</p>

【目的】

使用実態下における本剤（ナルベイン）の安全性及び有効性に関する問題点を把握する。

【実施計画】

実施予定期間：2018年11月19日～2021年2月17日

目標症例数：500例

実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は12週。なお、本剤の投与が中止となった場合、中止日より1週間後までとする。

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、肝機能障害患者及び腎機能障害患者での安全性

【実施計画の根拠】

強オピオイドを使用するがん患者数は年間26万人程度と推定され、その内の注射剤使用者数、本剤の処方率等を勘案し、登録期間2年での収集可能な患者数を500例と設定した。

目標症例数を500例と設定した場合、発現率0.6%以上の頻度で発現する有害事象については、少なくとも1事象を95%の確率で検出可能である。臨床試験で発現した、本剤投与時に注意を要する副作用及びその臨床試験における発現割合は、悪心8.8%、嘔吐6.6%、及び呼吸抑制3.3%であり、各事象の発現割合に対応する二項分布の正規近似に基づく95%信頼区間は、それぞれ±2.5%、±2.2%、及び±1.6%の精度で算出可能である。なお、ばらつきが最大となる発現割合50%であっても、±4.4%の精度で算出可能であり、発現割合に係わらず適切な推定精度で評価可能であると判断した。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

安全性定期報告作成時及び当該調査終了時。安全性情報について包括的な検討を行うため。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

安全性定期報告作成時及び当該調査終了時に、必要に応じてRMPの見直しを行う。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

使用成績調査（ナルサス及びナルラピド）	
	2.医薬品安全性監視計画の概要の使用成績調査（ナルサス及びナルラピド）を参照。
一般使用成績調査（ナルベイン）	
	2.医薬品安全性監視計画の概要の一般使用成績調査（ナルベイン）を参照。

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動
該当なし

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例の評価				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査(ナルサス及びナルラピド)	該当せず	販売開始から 6 ヵ月後	終了	作成済み (2018 年 2 月提出)
市販直後調査(ナルベイン)	該当せず	販売開始から 6 ヵ月後	終了	作成済み (2019 年 1 月提出)
使用成績調査(ナルサス及びナルラピド)	1,000 例 (最終解 析)	・安全性定期報 告作成時 ・報告書作成時 (調査終了時)	実施中	調査開始後 4 年 (最終報告書作 成時)
一般使用成績調 査 (ナルベイン)	500 例 (最終解 析)	・安全性定期報 告作成時 ・報告書作成時 (調査終了時)	実施中	調査開始後 4 年 (最終報告書作 成時)

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する 調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
使用成績調査(ナルサス及びナルラピド)	1,000 例 (最終解 析)	・安全性定期報 告作成時 ・報告書作成時 (調査終了時)	実施中	調査開始後 4 年 (最終報告書作 成時)
一般使用成績調 査 (ナルベイン)	500 例 (最終解 析)	・安全性定期報 告作成時 ・報告書作成時 (調査終了時)	実施中	調査開始後 4 年 (最終報告書作 成時)

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供 (ナルサス及びナルラピド)	実施期間:販売開始後 6 ヶ月間 評価の予定時期:販売開始 6 ヶ月後 報告の予定時期:販売開始後 8 ヶ月以内	終了
市販直後調査による情報提供 (ナルベイン)	実施期間:販売開始後 6 ヶ月間 評価の予定時期:販売開始 6 ヶ月後 報告の予定時期:販売開始後 8 ヶ月以内	<u>終了</u>