

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

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
提出年月日		令和5年6月16日	

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

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

第一三共プロファーマ株式会社

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 2017年3月30日 ⑧、⑨ 2018年1月19日	薬効分類	87811
再審査期間	①～⑦ 8年 ⑧、⑨ 2018年1月19日～ 2025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		
含量及び剤形	①1錠中ヒドロモルフォン塩酸塩 2.3mg (ヒドロモルフォンとして 2mg) ②1錠中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) ③1錠中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) ④1錠中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) ⑤1錠中ヒドロモルフォン塩酸塩 1.1mg (ヒドロモルフォンとして 1mg) ⑥1錠中ヒドロモルフォン塩酸塩 2.3mg (ヒドロモルフォンとして 2mg) ⑦1錠中ヒドロモルフォン塩酸塩 4.5mg (ヒドロモルフォンとして 4mg) ⑧1アンプル中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)		

	⑨1 アンプル中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)
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

令和4年6月17日

変更内容の概要：

1. 1. 医薬品リスク管理計画の概要の「追加の医薬品安全性監視活動」、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」、3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要における「一般使用成績調査（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. 一般使用成績調査（ナルベイン）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 <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 <p>【選択理由】 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】 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： 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 <p>【選択理由】 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。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。 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 <p>【選択理由】 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>
イレウス（麻痺性イレウスを含む）	
	<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 <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 <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

	<p>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、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	
	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。
	有効性に関する調査・試験の名称： <u>該当なし</u>
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： <u>該当なし</u>

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
該当なし

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

有効性に関する調査・試験の計画
該当なし

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)	終了	作成済み (2022 年 6 月提出)
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)	終了	作成済み (2023 年 6 月提出)

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)	終了	作成済み (2022 年 6 月提出)
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)	終了	作成済み (2023 年 6 月提出)

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	終了