目次

1. 製品開発の根拠 7
1.1 がん疼痛と治療の現状 7
1.1.1 がん疼痛について 7
1.1.2 がん疼痛の治療について 7
1.2 海外でのヒドロモルフォンの使用状況 9
1.3 ヒドロモルフォン開発の意義 9
1.4 ヒドロモルフォン錠（即放性製剤）の位置付け 9
1.5 臨床開発計画 10
1.5.1 臨床開発計画 10
1.5.1.1 申請適応症 10
1.5.1.2 ヒドロモルフォン製剤の臨床開発計画 10
1.5.1.3 ヒドロモルフォン錠（即放性製剤）の臨床データパッケージ 11
2. 生物薬剤学に関する概括評価 14
2.1 製剤間の同等性 14
2.2 薬物動態に及ぼす食事の影響 14
3. 臨床薬理に関する概括評価 15
3.1 薬物動態特性 15
3.2 内因性要因 16
3.2.1 がん疼痛患者 16
3.2.2 民族 16
3.2.3 高齢者 17
3.2.4 腎機能低下者 17
3.2.5 肝機能低下者 17
3.2.6 性別 18
3.3 薬物相互作用 18
3.4 血漿中薬物濃度と QT 間隔の関係 18
4. 有効性の概括評価 20
4.1 有効性評価の概観 20
4.1.1 有効性評価対象試験 20
4.1.2 対象被験者集団の選択 20
4.1.3 試験デザイン 22
4.1.3.1 試験デザイン 22
4.1.3.2 投与量及び投与方法 23
4.1.3.3 疼痛の測定方法 25
4.1.3.4 有効性主要評価項目 25

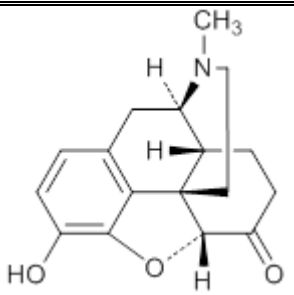
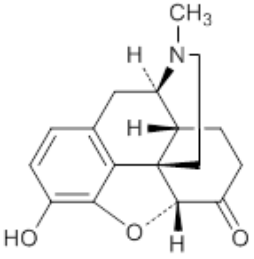
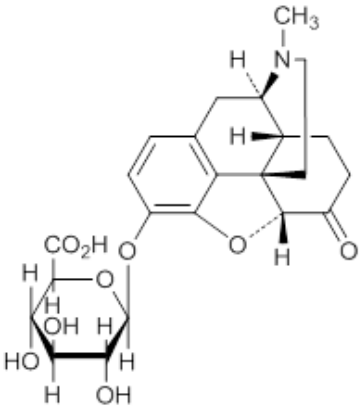
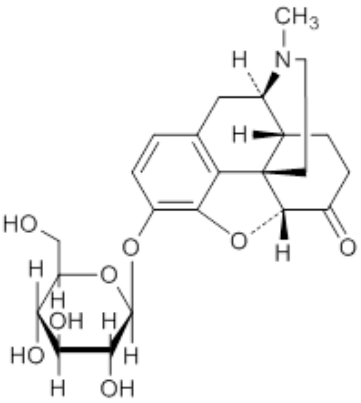
4.1.3.5　全試験に共通の副次評価項目 26
4.1.3.6　ヒドロモルフォン錠のレスキュー薬としての評価 27
4.1.4　有効性解析対象集団の内訳 27
4.1.5　曝露状況及び観察期間 28
4.1.6　有効性解析対象集団の被験者背景 29
4.2　定時投与での有効性 29
4.2.1　各種がん疼痛患者での有効性 29
4.2.2　オピオイド使用患者での有効性 31
4.2.2.1　モルヒネとの効力比 31
4.2.2.2　強オピオイドからの切替 32
4.2.2.3　弱オピオイドからの切替 35
4.2.3　オピオイド非使用患者での有効性 35
4.3　長期投与時の有効性及び耐薬性 36
4.4　レスキュー薬としての有効性 37
4.5　有効性のまとめ 37
4.6　有効性及び安全性の観点からの推奨用法・用量 38
4.6.1　定時投与の推奨用法・用量 38
4.6.1.1　オピオイド使用患者に対する投与量 39
4.6.1.2　オピオイド非使用患者に対する投与量 40
4.6.1.3　オピオイド使用患者及びオピオイド非使用患者での用法 41
4.6.1.4　用法・用量のまとめ 41
4.6.2　レスキュー薬としての用法・用量 42
4.6.3　特殊集団での用法・用量 42
5.　安全性の概括評価 44
5.1　安全性評価の概観 44
5.2　安全性の主要な評価方法 44
5.3　患者集団の特徴と曝露の程度 44
5.4　比較的よくみられる有害事象及び副作用 45
5.4.1　比較的よくみられる有害事象及び副作用 45
5.4.1.1　有害事象、副作用の発現率 45
5.4.1.2　有害事象ごとの発現状況 46
5.4.2　重症度別有害事象 46
5.4.3　投与量別の有害事象発現状況 47
5.4.3.1　初回投与量の安全性 47
5.4.3.2　投与量ごとの安全性 48
5.4.3.3　増量時の安全性 48
5.4.4　経時的な有害事象発現状況 48

5.4.5 レスキュー薬としての安全性 49
5.5 重篤な有害事象 49
5.5.1 死亡 49
5.5.2 その他の重篤な有害事象 50
5.5.3 重要な有害事象 50
5.6 臨床検査値 53
5.7 バイタルサイン及び体重 53
5.8 心電図 54
5.8.1 心電図異常所見 54
5.8.2 QT 間隔に及ぼす影響の評価 54
5.9 特別な患者集団における安全性 55
5.9.1 内因性要因 55
5.9.2 外因性要因（前治療オピオイド鎮痛薬の有無） 57
5.10 薬物間相互作用 57
5.11 その他の安全性に関する情報 58
5.11.1 過量投与 58
5.11.2 薬物依存 58
5.11.3 離脱症状及び反跳現象 58
5.11.4 自動車運転及び機械操作に対する影響 58
5.12 ヒドロモルフォン徐放錠臨床試験でのヒドロモルフォン錠の安全性（参考資料） 59
5.13 市販後の使用経験 59
6. ベネフィットとリスクに関する結論 60
6.1 ベネフィット及び医療上の位置付け 60
6.1.1 強オピオイド鎮痛薬としての新たな選択肢 60
6.1.2 即放性製剤としての位置付け 61
6.2 リスク 61
6.3 ベネフィットとリスクのバランス 62
6.4 推奨される効能・効果（案）及び用法・用量（案） 63
6.4.1 効能・効果（案） 63
6.4.2 用法・用量（案） 63
7. 参考文献 66

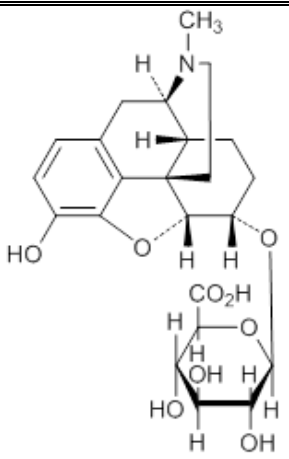
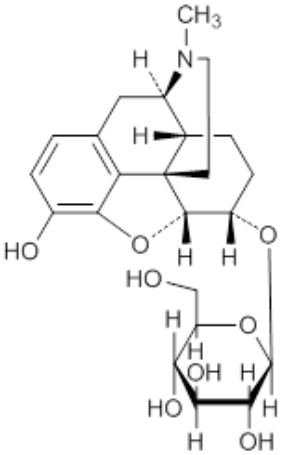
略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
AST	L-aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24h}$	area under the plasma concentration-time curve up to 24 hours	投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}6h}$	area under the plasma concentration-time curve up to 6 hours	投与後 6 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUCinf	area under the plasma concentration-time curve up to infinity	無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUClast	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
AUCtau	area under the plasma concentration-time curve during dosing interval	投与間隔ごとの血漿中濃度－時間曲線下面積
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
Cmax	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
Cmin	minimum plasma concentration	最低血漿中濃度
CTCAE	common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
EAPC	European Association for Palliative Care	欧州緩和ケア学会
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
ESMO	European Society for Medical Oncology	欧州臨床腫瘍学会
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
$Fe_{0\text{-}48h}$	cumulative percentage of dose excreted into urine up to time 48 hours	投与後 48 時間までの累積尿中排泄率
H3G	hydromorphone-3-glucuronide	ヒドロモルフォン-3-グルクロニド
mRNA	messenger ribonucleic acid	伝令 RNA（リボ核酸）
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	全米総合がん情報ネットワーク
NRS	numeric rating scale	数値評価尺度
PI	pain intensity	疼痛強度
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	pain relief	疼痛緩和
$T_{1/2}$	terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
Tmax	time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
VAS	visual analogue scale	視覚的アナログ尺度
WHO	World Health Organization	世界保健機関

化合物一覧（1/2）

一般名	化学名	構造式
ヒドロモルフォン	(5*R*)-4,5-Epoxy-3-hydroxy-17-methylmorphinan-6-one	
ヒドロモルフォン塩酸塩	(5*R*)-4,5-Epoxy-3-hydroxy-17-methylmorphinan-6-one monohydrochloride	 ・HCl
ヒドロモルフォン-3-グルクロニド（代謝物）	4,5α-Epoxy-6-oxo-17-methylmorphinan-3-yl β-D-glucopyranosiduronic acid	
ヒドロモルフォン-3-グルコシド（代謝物）	4,5α-Epoxy-3-(β-D-glucopyranosyloxy)-17-methylmorphinan-6-one	

化合物一覧（2/2）

一般名	化学名	構造式
ジヒドロモルフィン-6-グルクロニド（代謝物）	4,5α-Epoxy-3-hydorxy-17-methylmorphinan-6α-yl β-D-glucopyranosiduronic acid	
ジヒドロモルフィン-6-グルコシド（代謝物）	4,5α-Epoxy-6α-(β-D-glucopyranosyloxy)-3-hydorxy-17-methylmorphinan	

1. 製品開発の根拠

1.1 がん疼痛と治療の現状

1.1.1 がん疼痛について

がん罹患者数は年々増加し 1981 年以降は日本人の死因の第 1 位であり、現在の年間死亡者数は 35 万人を超えている[1]。生涯のうちにがんを罹患する可能性は、約 2 人に 1 人と推計されており、がん罹患者数は高齢化の進行と合わせて今後も増加していくと推測される[1]。がん罹患率が上昇する一方で診断・治療の進歩によって生存率が大幅に向上し、長期生存する患者が増加してきており、がん患者の QOL を高める治療の重要性が高まっている。がん患者は身体的、精神的な苦痛を伴い、その一因であるがん疼痛を抱えている割合は 53%～71%と報告されている[2]。日本政府により制定されたがん対策推進基本計画では、2007 年時に「治療の初期段階からの緩和ケアの実施」が重点課題の一つとして掲げられ国内の緩和ケアの整備が行われてきたが、迅速かつ適切な緩和ケアはまだ十分に提供されていないため、今後も本邦でのがん疼痛治療の治療戦略のさらなる強化が望まれている[3]。

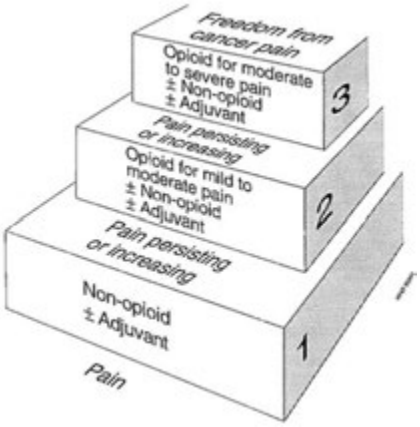
1.1.2 がん疼痛の治療について

1) WHO 方式がん疼痛治療法

1986 年に世界保健機関（World Health Organization: WHO）から公表された WHO 方式がん疼痛治療法[4]では、「WHO 三段階除痛ラダー」（図 2.5.1-1）として非オピオイド鎮痛薬で十分な効果が得られない、又は中等度以上のがん疼痛を持った患者に対しては、弱オピオイド鎮痛薬を使用し（除痛ラダーの第 2 段階）、弱オピオイド鎮痛薬で効果が不十分であれば強オピオイド鎮痛薬へ変更する方法（除痛ラダーの第 3 段階）が推奨されている。また、強オピオイド鎮痛薬の中ではモルヒネが第一選択薬に、モルヒネの使用が困難な患者には代替薬としてヒドロモルフォンを含む他の強オピオイド鎮痛薬が推奨されている[4]。強オピオイド鎮痛薬はがん疼痛に最も有効な治療手段であり、効果的に疼痛のコントロールを行うことが可能とされている[5]。現在国内で用いられている WHO 三段階除痛ラダーの第 3 段階として使用可能なオピオイド鎮痛薬にはモルヒネの他、オキシコドン、フェンタニル、及びタペンタドールなどがある。

WHO 方式がん疼痛治療法は世界各国でがん疼痛に対する薬物療法の基本となっており、日本緩和医療学会編集のがん疼痛の薬物療法に関するガイドライン（2014 年版）[6]も、WHO 方式がん疼痛治療法をもとに作成されている。

図 2.5.1-1　WHO 三段階除痛ラダー[3]



2)　オピオイド非使用患者への強オピオイドの投与

近年になって、非オピオイド鎮痛薬で十分な効果が得られない、中等度以上のがん疼痛のある患者に対して、最初から強オピオイド鎮痛薬を投与する臨床研究が行われた。その結果、低用量の強オピオイド鎮痛薬を最初から投与する方法は、弱オピオイド鎮痛薬から開始して、強オピオイド鎮痛薬へ変更する方法と同様に安全かつ有効であることが示された[7,8]。これを受けて、欧州緩和ケア学会（European Association for Palliative Care: EAPC）[9]、欧州臨床腫瘍学会（European Society for Medical Oncology: ESMO）[10]、全米総合がん情報ネットワーク（National Comprehensive Cancer Network: NCCN）[11]のガイドライン、及びがん疼痛の薬物療法に関するガイドライン（2014 年版）[6]では、中等度以上のがん疼痛のあるオピオイド鎮痛薬非使用の患者に対して、強オピオイド鎮痛薬を低用量から開始することを含めて、オピオイド鎮痛薬の使用を推奨している。

3)　オピオイドスイッチング

オピオイドスイッチングとは、投与中のオピオイド鎮痛薬から他のオピオイド鎮痛薬に変更することを言う。投与中のオピオイド鎮痛薬の副作用によって鎮痛効果を得るだけの投与量を投与できない場合、スイッチングにより副作用が改善することが知られている。また、同じオピオイド鎮痛薬の継続投与で鎮痛効果が減弱し、増量しても鎮痛効果が得られない場合、スイッチングにより鎮痛効果が適切に発揮される場合がある。これは、異なるオピオイド鎮痛薬間では交叉耐性が不完全なためであると考えられている[6]。

1.2　海外でのヒドロモルフォンの使用状況

ヒドロモルフォンは 1920 年代にドイツで合成された選択的 μ オピオイド受容体作動性の強オピオイド鎮痛薬である[12]。徐放性及び即放性の経口剤、注射剤、液剤など複数の剤形があり、現在 45 の国と地域で中等度から高度のがん疼痛又は非がん疼痛患者の疼痛に対する適応で使用されている[13]。ヒドロモルフォンは WHO ガイドラインに加え、EAPC、ESMO、NCCN のガイドラインでも、モルヒネやオキシコドンと同様にがん疼痛治療に用いる標準的薬剤とされており、海外ではオピオイドスイッチングを含めた疼痛治療に欠かせない薬剤となっている。

1.3　ヒドロモルフォン開発の意義

ヒドロモルフォンは海外ではがん疼痛治療に欠かせない薬剤として使われているものの、国内では未承認のため、本剤で疼痛を取り除くことができる可能性のある患者が、適切な鎮痛治療を得る機会を失っている。このような状況を受け、日本緩和医療学会及び日本緩和医療薬学会から厚生労働省の「第一回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に対し、ヒドロモルフォン開発の要望書が提出され、本会議の検討の結果、ヒドロモルフォンは「医療上の必要性あり」と判断された。

がん患者の 30%はがんと診断された時点で疼痛があり、末期においては 75%の患者が疼痛を有している[14]。また、WHO 方式がん疼痛治療法を用いてもなお、10%～30%の患者では疼痛が消失せず、がん患者の疼痛の除去は医療上の課題となっている[4]。第一三共プロファーマ株式会社及び第一三共株式会社は、がん疼痛治療で世界的に使用されているヒドロモルフォンを開発し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る。

第一三共プロファーマ株式会社及び第一三共株式会社は、ヒドロモルフォン製剤を共同開発することとし、開発する剤形はがん疼痛を効果的にコントロールするために必要な剤形として即放性製剤、徐放性製剤、及び注射剤とした。

1.4　ヒドロモルフォン錠（即放性製剤）の位置付け

がん疼痛には 24 時間のうち 12 時間以上経験される平均的な痛みである持続痛と、疼痛治療の有無に関わらず発生する一過性の痛みの増強である突出痛があり、多くの患者はこれらの性質が複合した痛みを感じている[6]。がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014 年版では、即放性製剤と徐放性製剤の鎮痛効果と副作用に臨床的に意味のある差はなく、中等度以下かつ安定している痛みでは即放性製剤と徐放性製剤のいずれを使用しても良いとされている。ただし、徐放性製剤で治療を行う場合には一時的な痛みの増強に対するレスキュー薬として、即放性製剤の使用が必須とされており、また、痛みが高度又は不安定な場合には即放性製剤や持続注射を用いることが推奨されている[6]。また、オピオイドスイッチングの初期治療や痛みの評価に基づく定時投与量の調節時には、短い期間で適切な用量を設定する目的で即放性製剤を用いることが一般的である。このように、即放性製剤は、がん疼痛を効果

的に治療するために欠かせない剤形である。

なお、現在レスキュー投与に用いることができる即放性製剤には、モルヒネ、オキシコドン、フェンタニルがある。ただし、徐放性製剤と異なる成分のオピオイドを用いたレスキュー投与は、投与量の換算が煩雑であったり、フェンタニルでは効力比を用いた用量換算が用いられない等の理由から、疼痛のコントロールは同一成分の即放性製剤と徐放性製剤で行うことが望ましいとされている。また、モルヒネやオキシコドンの即放性製剤には液剤及び散剤があるが、オピオイドの持つ独特の苦味を消すために添加された甘味剤が味覚の面から口に合わない、さらに液剤では外包装に直接口をつけ服用するなどの衛生面での懸念、といった各剤形に起因する服薬アドヒアランスの懸念も考えられる。一方、ヒドロモルフォン即放性製剤（以下、ヒドロモルフォン錠）は錠剤であり、また甘味剤も添加していないことから味覚に関する影響は比較的少ないと考えられる。また、ヒドロモルフォン徐放性製剤（以下、ヒドロモルフォン徐放錠）との取り違えが起こらないよう異なる形状の製剤とし、含量の違う製剤は異なる色とし、識別性を高めている。

1.5　臨床開発計画

1.5.1　臨床開発計画

1.5.1.1　申請適応症

本申請の効能・効果は以下のとおりである。

- 中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛

1.5.1.2　ヒドロモルフォン製剤の臨床開発計画

開発の対象とした即放性製剤、徐放性製剤、及び注射剤のうち、即放性製剤は、がん疼痛の持続痛への定時投与に加え、一時的な疼痛の増強へのレスキュー薬、及び徐放錠導入前のタイトレーションに用いることが可能なことから、多様な疼痛緩和治療の基本となる剤形である。ヒドロモルフォンの臨床開発計画は即放性製剤であるヒドロモルフォン錠を中心として構築し、がん疼痛患者を対象とした臨床試験はヒドロモルフォン錠の臨床試験から開始した。

ヒドロモルフォン錠の臨床開発では、モルヒネに対するヒドロモルフォンの効力比が 1:8 及び 1:5 となる投与量での有効性及び安全性を検討した第 II 相試験（日本人 Ph2 効力比試験）、オキシコドン即放性製剤を対照薬とした第 III 相試験（日本人 Ph3 比較試験）、及び長期投与時の有効性、安全性を検討した第 III 相試験（日本人 Ph3 長期試験）を実施した。ヒドロモルフォン徐放錠の臨床開発では、オキシコドン徐放性製剤を対照薬とした第 III 相比較試験及び長期投与時の有効性、安全性を検討した第 III 相長期投与試験を実施した。ヒドロモルフォン注射剤の臨床開発では、静脈内投与及び皮下投与のそれぞれで、第 II/III 相一般臨床・継続投与試験を実施中である。

いずれの剤形も目標適応症は、中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛とした。また、ヒドロモルフォン錠を申請品目とした本申請と同時にヒドロモルフォン徐放錠も製造

販売承認申請している。

1.5.1.3　ヒドロモルフォン錠（即放性製剤）の臨床データパッケージ

ヒドロモルフォン錠の臨床データパッケージは、4 つの臨床試験（日本人 Ph1 単回投与試験、日本人 Ph2 効力比試験、日本人 Ph3 比較試験、及び日本人 Ph3 長期試験）を評価資料とした。

日本人 Ph1 単回投与試験は、健康成人男性を対象に、ヒドロモルフォン錠又はヒドロモルフォン徐放錠を単回投与したときの安全性、忍容性、薬物動態、及び薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。日本人 Ph2 効力比試験では、経口モルヒネによってがん疼痛治療中の患者を対象に、モルヒネに対するヒドロモルフォンの効力比が 1:8 又は 1:5 となる投与量でヒドロモルフォン錠へ切り替えを行い、有効性及び安全性を検討した。日本人 Ph3 比較試験では、非オピオイド鎮痛薬による治療では疼痛が改善しないオピオイド鎮痛薬非使用のがん疼痛患者を対象に、ヒドロモルフォン錠又はオキシコドン即放性製剤を追加投与し、ヒドロモルフォン群のオキシコドン群に対する有効性の非劣性を検証するとともに、安全性を比較した。日本人 Ph3 長期試験では、オピオイド鎮痛薬使用中のがん疼痛患者、オピオイド非使用患者、及び日本人 Ph3 比較試験に参加したがん疼痛患者を対象に、ヒドロモルフォン錠を長期投与したときの安全性及び有効性を検討した。さらに日本人 Ph3 長期試験では、ヒドロモルフォン錠をレスキュー薬として投与したときの有効性及び安全性を検討した。

本申請における評価試験及び参考試験の概略を表 2.5.1-1 に示す。

なお、開発計画は、医薬品[redacted]相談（薬機審長発第[redacted]号、平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、及び医薬品[redacted]相談（薬機審長発第[redacted]号、平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日）での助言を踏まえて構築した。

表 2.5.1-1　臨床試験一覧（1/2）

試験略名、計画番号（添付資料番号）	試験デザイン	対象被験者	試験の主目的	1 日投与量	目標被験者数
評価試験					
日本人 Ph1 単回投与試験 DS7113-A-J102 (5.3.3.1-1)	［ステップ 1、4、及び 5］ 単一施設、非盲検、非対照、単回投与試験 ［ステップ 2 及び 3］ 単一施設、非盲検、無作為化、2-way クロスオーバー試験	健康成人男性	ヒドロモルフォン錠又はヒドロモルフォン徐放錠を単回投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態の検討、並びに薬物動態に及ぼす食事の影響の検討	［ステップ 1］ ヒドロモルフォン錠 1 mg 単回投与（空腹時投与） ［ステップ 2］ ヒドロモルフォン錠 2 mg 単回投与（空腹時又は食後投与） ［ステップ 3］ ヒドロモルフォン徐放錠 2 mg 単回投与（空腹時又は食後投与） ［ステップ 4］ ヒドロモルフォン徐放錠 6 mg 単回投与（空腹時投与） ［ステップ 5］ ヒドロモルフォン錠 4 mg 単回投与（空腹時投与）	30 名（6 名 × 5 ステップ）
日本人 Ph2 効力比試験 DS7113-A-J201 (5.3.5.1-1)	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験	経口モルヒネ製剤を使用しているがん疼痛患者	経口モルヒネ製剤から、ヒドロモルフォン錠に、効力比 1:8 又は効力比 1:5 で切り替えたときの、有効性及び安全性の検討	・1:5 群: 12 又は 18 mg／日 ・1:8 群: 7.5 又は 12 mg／日	70 名（35 名 ×2 群）
日本人 Ph3 比較試験 DS7113-A-J301 (5.3.5.1-2)	多施設共同、実薬対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験	オピオイド非使用の非オピオイド鎮痛薬で疼痛改善の見られないがん疼痛患者	オキシコドン即放性製剤を対照とした、ヒドロモルフォン錠の有効性及び安全性の検討	・ ヒドロモルフォン群: 第 1 用量（4 mg／日）から開始し、適宜増減 ・ オキシコドン群: 第 1 用量（10 mg／日）から開始し、適宜増減	180 名（90 名 ×2 群）
日本人 Ph3 長期試験 DS7113-A-J302 (5.3.5.2-1)	多施設共同、非無作為化、非盲検、非対照、長期投与試験	オピオイド使用中又はオピオイド非使用のがん疼痛患者、及び日本人 Ph3 比較試験参加患者	ヒドロモルフォン錠を長期投与（最長 84 日間）したときの安全性及び有効性、並びに薬物動態の検討 ヒドロモルフォン錠をレスキュー薬として投与したときの有効性及び安全性の検討	・ オピオイド使用患者群: 医師が適切と判断する用量、適宜増減 ・ オピオイド非使用患者群: 第 1 用量（4 mg／日）から開始し、適宜増減 ・ 日本人 Ph3 比較試験参加患者群: 日本人 Ph3 比較試験の投与終了時の用量又は減量した用量から開始し、適宜増減 ・ レスキュー薬: 1, 2, 3, 4, 6, 及び 8 mg	50 名

表 2.5.1-1　臨床試験一覧（2/2）

試験略名、計画番号（添付資料番号）	試験デザイン	対象被験者	試験の主目的	1 日投与量	目標被験者数
参考試験					
日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国） DS7113-A-E101 (5.3.3.1-2)	［Part A］ 無作為化、プラセボ対照、盲検化、単回投与試験 ［Part B］ 無作為化、プラセボ対照、盲検化、反復投与試験 ［Part C］ 無作為化、非盲検、3 期、一部クロスオーバー、単回投与試験	健康成人男女	• ヒドロモルフォンを単回経口投与したときの安全性、忍容性、及び薬物動態の検討 • 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	［Part A］ ヒドロモルフォンカプセル剤 1.3 mg 又はプラセボ単回経口投与 ［Part B］ ナルトレキソン投与後に、ヒドロモルフォンカプセル剤 1.3 mg 又はプラセボを 6 時間ごとに反復経口投与 ［Part C］ • ナルトレキソン投与後に、ヒドロモルフォンカプセル剤 2.6 mg 経口投与又は注射剤 1 mg 静脈内投与（クロスオーバー法） • ナルトレキソン投与後に、ヒドロモルフォン注射剤 1 mg を皮下投与	22～30 名
徐放錠日本人 Ph3 比較試験 DS7113-B-J303 (5.3.5.1-3)	多施設共同、実薬対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験	オピオイド非使用の非オピオイド鎮痛薬で疼痛改善の見られないがん疼痛患者	オキシコドン徐放性製剤を対照とした、ヒドロモルフォン徐放錠の有効性及び安全性の検討	・ ヒドロモルフォン群: 第 1 用量（4 mg／日）から開始し、適宜増減 ・ オキシコドン群: 第 1 用量（10 mg／日）から開始し、適宜増減	180 名（90 名×2 群）
徐放錠日本人 Ph3 長期試験 DS7113-B-J304 (5.3.5.2-2)	多施設共同、非無作為化、非盲検、非対照、長期投与試験	オピオイド使用中又はオピオイド非使用のがん疼痛患者、及び徐放錠日本人 Ph3 比較試験参加患者	ヒドロモルフォン徐放錠を長期投与（最長 84 日間）したときの安全性及び有効性、並びに薬物動態の検討 ヒドロモルフォン錠をレスキュー薬として投与したときの有効性及び安全性の検討	・ オピオイド使用患者群: 医師が適切と判断する用量からヒドロモルフォン錠でタイトレーションし、ヒドロモルフォン徐放錠に切り替え、適宜増減 ・ オピオイド非使用患者群: 第 1 用量（4 mg／日）からヒドロモルフォン錠でタイトレーションし、ヒドロモルフォン徐放錠に切り替え、適宜増減 ・ 徐放錠日本人 Ph3 比較試験参加患者群: 徐放錠日本人 Ph3 比較試験投与終了時の用量から開始し、適宜増減	50 名

2. 生物薬剤学に関する概括評価

2.1 製剤間の同等性

申請用製剤は、含量間の識別性を確保するため、色素を含有する五角形のヒドロモルフォン錠 1 mg、同錠 2 mg、及び同錠 4 mg とした。日本人 Ph1 単回投与試験、日本人 Ph2 効力比試験、日本人 Ph3 比較試験では、白色のヒドロモルフォン錠 1 mg、同錠 1.25 mg（日本人 Ph2 効力比試験のみ）、同錠 2 mg、及び同錠 4 mg（日本人 Ph1 単回投与試験及び日本人 Ph3 比較試験のみ）を用いた（以下、臨床試験用製剤）。日本人 Ph3 長期試験では、臨床試験用製剤及び申請用製剤のヒドロモルフォン錠 1 mg、同錠 2 mg、及び同錠 4 mg を用いた。

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）別紙 1「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」及び別紙 3「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づくと、臨床試験用製剤と申請用製剤の処方変更の程度は [redacted] 水準であり、両製剤の溶出挙動を比較することで生物学的同等性を評価した。その結果、申請用製剤（試験製剤）と臨床試験用製剤（標準製剤）の溶出挙動は、すべての試験条件で同等性の判定基準に適合したため、両製剤は生物学的に同等とみなすことができると判断した（2.7.1.2.1 参照）。

2.2 薬物動態に及ぼす食事の影響

日本人 Ph1 単回投与試験で、健康成人男性 6 名を対象に臨床試験用製剤を用いて、ヒドロモルフォン錠の薬物動態に及ぼす食事の影響を評価した。ヒドロモルフォン錠 2 mg を投与すると、空腹時投与と比較して食後投与でヒドロモルフォンの Cmax、AUClast、AUCinf はいずれも約 1.3 倍高かった（2.7.1.2.2 参照）。また、健康被験者 30 名及びがん疼痛患者 117 名を対象とした母集団薬物動態解析結果では、共変量モデル選択の結果、ヒドロモルフォン錠の相対バイオアベイラビリティに対し有意な共変量として食事の有無が選択され、空腹時投与と比較して食後投与※の場合に相対バイオアベイラビリティが約 26%上昇すると推定された（2.7.2.3.3 参照）。シミュレーションの結果、空腹時投与と比較して食後投与※では、がん疼痛患者の定常状態での $AUC_{0\text{-}24h}$、Cmax、及び Cmin はいずれも約 1.3 倍増加すると予測された。なお、ヒドロモルフォンカプセル製剤を用いた検討（参考資料）では、ヒドロモルフォン塩酸塩 2.6 mg 経口投与時の絶対バイオアベイラビリティは 24%であった（2.7.1.2.3 参照）。

※: がん疼痛患者では、食後 2 時間以内に服薬した場合又は服薬後 1 時間以内に食事摂取した場合を食後投与として扱った。

3. 臨床薬理に関する概括評価

3.1 薬物動態特性

日本人 Ph1 単回投与試験で健康成人男性を対象に、ヒドロモルフォン錠の薬物動態を検討した。空腹時にヒドロモルフォン錠 1 mg、2 mg、又は 4 mg を単回経口投与後、ヒドロモルフォンは 30 分～1 時間程度で最高血中濃度に達し、平均血漿中ヒドロモルフォン濃度は投与量の増加に伴い上昇した。ヒドロモルフォンの Cmax、AUCinf、及び AUClast は投与量にほぼ比例して上昇したことから、曝露は用量にほぼ比例すると考えられた。$T_{1/2}$ の算術平均値は、1 mg、2 mg、及び 4 mg でそれぞれ約 5 時間、9 時間、及び 18 時間と、投与量増加に伴い延長したが、低用量では消失相で定量下限未満の濃度が多かったことに伴う見かけ上の延長と考えられた（2.7.2.2.2.1 参照）。なお、ヒドロモルフォンカプセル製剤を用いた検討（参考資料）では、ヒドロモルフォン塩酸塩 2.6 mg 経口投与時の絶対バイオアベイラビリティは 24%であった（2.7.1.2.3 参照）。

ヒト生体試料を用いた試験（参考資料）より、ヒドロモルフォン塩酸塩濃度 10～100 ng/mL でのヒト血漿蛋白結合率は 24%～30%であった。また、主たる結合蛋白はアルブミンと推定され、α_1-酸性糖蛋白との蛋白結合は少ないものと考えられた（2.7.2.2.1.1 参照）。日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）（参考資料）では、ヒドロモルフォン塩酸塩 1 mg 静脈内投与時の分布容積の幾何平均値は 438 L であり、ヒドロモルフォンは体内に広く分布するものと考えられた（2.7.2.2.2.2 参照）。

ヒドロモルフォンの臨床試験で得られた血漿及び尿サンプルを用いてヒドロモルフォンの代謝物プロファイルを検討した結果（参考資料）、ヒドロモルフォン-3-グルクロニド（hydromorphone-3-glucuronide: H3G）、ヒドロモルフォン-3-グルコシド、6 位還元後のグルクロン酸抱合体、6 位還元後のグルコース抱合体が同定され、血漿及び尿ともに H3G が主であった（2.7.2.2.1.2 参照）。したがって、ヒドロモルフォンの代謝には、CYP による代謝ではなく抱合代謝が寄与していると考えられた。なお、ヒトの 3 位グルクロン酸抱合反応には UGT2B7 の関与が報告されている [15]。日本人 Ph1 単回投与試験では、ヒドロモルフォン錠投与後の H3G はヒドロモルフォンと同様に投与量の増加に伴い上昇した。ヒドロモルフォン錠 4 mg 投与後の H3G の AUCinf は、ヒドロモルフォンと比較して約 30 倍高かった（2.7.2.2.2.1 参照）。なお、各オピオイド受容体サブタイプに対する親和性及びヒト μ オピオイド受容体に対する in vitro でのアゴニスト活性の検討より、H3G は薬理作用にほとんど寄与しないものと考えられた（2.4.5.1 参照）。

ヒドロモルフォン錠単回投与 48 時間後までの尿中排泄率は、ヒドロモルフォンで投与量の約 3%、H3G で投与量の約 30%であり（2.7.2.2.2.1 参照）、未変化体として腎排泄される割合は低かった。累積尿中排泄率の推移より、ヒドロモルフォン、H3G ともに投与 48 時間後以降の排泄はほぼないものと考えられた。なお、ヒドロモルフォン塩酸塩 1 mg 静脈内投与時の 48 時間後までの尿中排泄率（幾何平均値）は、ヒドロモルフォンが 7.93%、H3G が 36.3%であった（2.7.2.2.2.2 参照）。

以上より、ヒドロモルフォンは経口投与後に速やかに吸収されて体内に分布し、曝露の上

昇は用量に比例すると考えられた。また、初回通過効果を受けるとともに、未変化体の尿中排泄は少なく、体内からの消失に抱合体への代謝が寄与していると考えられた。

ヒドロモルフォンカプセル製剤を用いた検討（参考資料）で、ヒドロモルフォン塩酸塩 1.3 mg を 6 時間間隔で 5 回反復投与した結果、5 回目投与後（投与 2 日目）のヒドロモルフォンの Cmax、AUCtau は初回投与後の Cmax、$AUC_{0\text{-}6h}$ と比較して約 2 倍高かった。また、各被験者の血漿中ヒドロモルフォン濃度推移より、5 回目投与後には定常状態に達していると考えられた（2.7.2.2.2.2 参照）。

3.2　内因性要因

3.2.1　がん疼痛患者

日本人 Ph2 効力比試験及び日本人 Ph3 長期試験で、がん疼痛患者を対象にヒドロモルフォン錠を投与し、ヒドロモルフォン及び H3G の血漿中濃度を測定した。

日本人 Ph2 効力比試験では、ヒドロモルフォンを 1 日量（6 回分服）として 7.5 mg、12 mg、又は 18 mg 投与した結果、ヒドロモルフォンのトラフ濃度は投与量に応じて増加した。また、投与量によらず投与 2 日目の 2 回目投与前と 3 回目投与前のヒドロモルフォンのトラフ濃度は同程度であり、投与 2 日目には定常状態に達していると考えられた（2.7.2.2.2.3 参照）。日本人 Ph3 長期試験では、ヒドロモルフォンを 1 日量（4 回～6 回分服）として 4～90 mg（血漿中濃度が得られた用量範囲は 4～60 mg）投与した結果、ヒドロモルフォンのトラフ濃度は、投与量に応じて増加した。また、60 mg／日（N = 1）を除き、投与開始 2 週後、6 週後、10 週後のトラフ濃度は同程度であり、長期投与による蓄積はないものと考えられた。ただし、4 mg／日を除く用量での評価対象者数は 3 名以下と少数であった（2.7.2.2.2.4 参照）。

日本人 Ph2 効力比試験では、血漿中のヒドロモルフォン濃度に対して H3G 濃度は約 30 倍～40 倍であり、健康成人男性を対象とした日本人 Ph1 単回投与試験の結果と同程度であった。

母集団薬物動態解析では、共変量モデル選択の結果、病態（健康被験者又はがん疼痛患者）は共変量に選択されず（2.7.2.3.3 参照）、ヒドロモルフォンの薬物動態に健康被験者とがん疼痛患者で明確な差はないことが示唆された。

3.2.2　民族

日本人単回・反復投与試験（英国）（参考資料）では、ヒドロモルフォン塩酸塩 1.3 mg 単回経口投与後の血漿中のヒドロモルフォン濃度、H3G 濃度の推移は日本人と白人で同様であった。また、ヒドロモルフォンの薬物動態パラメータ（AUClast の比［日本人／白人、以下同様］が 1.18、Cmax の比が 1.06、$Fe_{0\text{-}48h}$ が日本人 2.89%、白人 2.96%）及び H3G の薬物動態パラメータ（AUClast の比が 0.99、Cmax の比が 1.17、$Fe_{0\text{-}48h}$ が日本人 26.0%、白人 33.3%）は、日本人と白人で同程度であった（2.7.2.2.2.2 参照）。ヒドロモルフォンのグルクロン酸抱合に関与する酵素である UGT2B7[15] では、日本人と白人で遺伝子多型（UGT2B7*1、UGT2B7*2）の頻度が異なることが知られているが [16]、これらの遺伝子多型はヒドロモルフォン徐放錠（OROS® hydromorphone）投与後の AUC 及び H3G とヒドロモルフォンの曝露比

に影響しなかった[17]。したがって、日本人と白人の薬物動態に明確な差はないものと考えられた。

3.2.3　高齢者

母集団薬物動態解析では、共変量モデル選択の結果、年齢は共変量に選択されなかった（2.7.2.3.3 参照）。

健康な白人若年者 18 名（18 歳～38 歳）及び白人高齢者 18 名（65 歳～74 歳）にヒドロモルフォン塩酸塩 4 mg を空腹時単回投与した結果[18]、若年者と比較して高齢者で Cmax が 14%低く、$AUC_{0\text{-}24h}$ が 11%高かった。

以上より、年齢の薬物動態への影響は少ないと考えられた。

3.2.4　腎機能低下者

母集団薬物動態解析では、共変量モデル選択の結果、クレアチニンクリアランス（creatinine clearance: CLcr）が見かけの全身クリアランスに影響を及ぼす共変量として選択された。共変量の影響度分析の結果、見かけの全身クリアランスは、CLcr が 68.5 mL/min（中央値）のがん疼痛患者と比較して、CLcr が 23.8 mL/min（最小値）のがん疼痛患者で約 46%低下した（2.7.2.3.3 参照）。また、CLcr が 68.5 mL/min（中央値）のがん疼痛患者と比較すると、CLcr が 50 mL/min のがん疼痛患者の Cmax は約 1.2 倍、AUC は約 1.2 倍、CLcr が 29 mL/min のがん疼痛患者の Cmax は約 1.5 倍、AUC は約 1.7 倍になると推定された。

白人の腎機能正常者（CLcr: > 80 mL/min）7 名、腎機能中等度低下者（CLcr: 40～60 mL/min）8 名、腎機能高度低下者（CLcr: < 30 mL/min、透析患者を含む）8 名に、ヒドロモルフォン塩酸塩 4 mg を空腹時単回投与した結果[19]、ヒドロモルフォンの薬物動態パラメータは、腎機能正常者と比較して、腎機能中等度低下者では Tmax は同程度で Cmax は約 1.4 倍高く、腎機能高度低下者では Cmax が同程度で Tmax が遅く（腎機能正常者で 0.68 時間、腎機能高度低下者で 1.96 時間）、その後の消失も遅延した。ヒドロモルフォンの AUCinf は、腎機能正常者と比較して、腎機能中等度低下者では約 2 倍、腎機能高度低下者では約 4 倍上昇した。また、腎機能高度低下者の 2 名は、投与約 48 時間後に 4 時間の血液透析を受け、血液透析後の血漿中ヒドロモルフォン濃度は血液透析前の約 40%であった。

母集団薬物動態解析による CLcr の変動に伴う AUC 上昇の程度は、海外の腎機能低下者対象試験の成績と比較すると小さいものの、ヒドロモルフォンの曝露は腎機能が低下した場合には大きくなるものと考えられた。

3.2.5　肝機能低下者

母集団薬物動態解析では、共変量モデル選択の結果、アルブミン値、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）値が見かけの全身クリアランスに影響を及ぼす共変量として選択された。共変量の影響度分析の結果、見かけの全身クリアランスは、アルブミンが 3.6 g/dL（中央値）のがん疼痛患者と比較して、アルブミンが 2.4 g/dL（最小値）のがん疼痛

患者で約 53%低下、AST が 23 U/L（中央値）のがん疼痛患者と比較して、AST が 178 U/L（最大値）のがん疼痛患者で約 38%低下した。（2.7.2.3.3 参照）。また、アルブミンが 3.6 g/dL（中央値）のがん疼痛患者と比較すると、アルブミンが 3.15 g/dL のがん疼痛患者の Cmax は約 1.2 倍、AUC は約 1.3 倍、アルブミンが 2.4 g/dL のがん疼痛患者の Cmax は約 1.9 倍、AUC は約 2.1 倍になると推定された。

白人の肝機能正常者 12 名、肝機能中等度低下者（Child-Pugh score※が 7 点～9 点）12 名を対象に、ヒドロモルフォン塩酸塩 4 mg を空腹時単回投与した結果[20]、ヒドロモルフォンの薬物動態パラメータは、肝機能正常者と比較して、肝機能中等度低下者で Cmax 及び $AUC_{0\text{-}48h}$ が約 4 倍高かった。Tmax は同程度であり、消失相に明確な差は認められなかった。

以上より、ヒドロモルフォンの曝露は肝機能が低下した場合には大きくなるものと考えられた。

※Child-Pugh score: 腹水、脳症、血清ビリルビン値、血清アルブミン値、プロトロンビン時間について各 1 点～3 点で判定され、5 点（いずれも 1 点）が正常とされる。

3.2.6　性別

母集団薬物動態解析では、共変量モデル選択の結果、性別は共変量に選択されなかった（2.7.2.3.3 参照）。

健康な白人男性 18 名及び白人女性 18 名にヒドロモルフォン塩酸塩 8 mg を空腹時単回投与した結果[21]、ヒドロモルフォンの Cmax は女性で 30%高く、$AUC_{0\text{-}24h}$ は同程度（男女差は 2%未満）であった。

以上より、性差によりヒドロモルフォンの曝露が著しく増加する可能性は低いものと考えられた。

3.3　薬物相互作用

ヒト肝ミクロソームを用いた検討から、ヒドロモルフォン及び H3G は 10 μM でチトクローム P450（cytochrome P450: CYP）分子種（CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4/5、及び CYP4A11［CYP4A11 はヒドロモルフォンのみで検討］）に対して明らかな阻害（> 50%）を示さなかった（2.7.2.2.1.3、2.7.2.2.1.5 参照）。また、ヒト肝細胞を用いた検討から、ヒドロモルフォンは 1 μM、H3G は 10 μM で CYP1A2、CYP2B6、及び CYP3A4 の mRNA 発現量及び酵素活性を増加させなかった（2.7.2.2.1.4 参照）。また、ヒドロモルフォンは体内で H3G に代謝され、そのグルクロン酸抱合には UGT2B7 の関与が報告されている[15]。これらの結果から、薬物動態に関する薬物間相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

3.4　血漿中薬物濃度と QT 間隔の関係

薬物濃度－反応モデル解析の手法を用いて、ヒドロモルフォン投与後の心電図 QT/QTc 間隔との関連を評価した結果、血漿中ヒドロモルフォン濃度が高くなるに従い ΔQTcF が延長す

る傾向は認められなかった（2.7.2.4.1 参照）。

なお、安全性薬理試験では、ヒドロモルフォン塩酸塩 250 ng/mL で 15.0%の hERG K^+電流抑制が認められたが、ヒト血漿中濃度に比べて高濃度であり臨床使用で問題となる可能性は低いと考えられたこと（2.4.5.1 参照）、海外では古くから使用されている薬剤であり、これまでに潜在的な催不整脈作用を懸念する報告がないことを踏まえ、健康被験者に対して高用量の麻薬を投与することになる QT/QT_C 評価試験（thorough QT 試験）は計画しなかった。

4. 有効性の概括評価

4.1 有効性評価の概観

4.1.1 有効性評価対象試験

ヒドロモルフォン即放性製剤（以下、ヒドロモルフォン錠）の経口投与による有効性は、中等度から高度の疼痛を伴う各種がん疼痛患者を対象とした下記の 3 試験で評価した。

1) 日本人 Ph2 効力比試験

経口モルヒネ製剤によってがん疼痛治療中の患者を対象に、ヒドロモルフォン錠へ切り替えを行い、ヒドロモルフォンのモルヒネとの効力比、有効性、及び安全性を多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験により検討した。

2) 日本人 Ph3 比較試験

非オピオイド鎮痛薬による治療では疼痛が改善しないオピオイド鎮痛薬非使用のがん疼痛患者（以下、オピオイド非使用患者）を対象に、ヒドロモルフォン錠を追加投与し、オキシコドン即放性製剤に対するヒドロモルフォン錠の有効性の非劣性を多施設共同、実薬対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験により検証した。

3) 日本人 Ph3 長期試験

オピオイド鎮痛薬使用中のがん疼痛患者（以下、オピオイド使用患者）、オピオイド非使用患者、及び日本人 Ph3 比較試験に参加したがん疼痛患者（以下、日本人 Ph3 比較試験参加患者）を対象に、ヒドロモルフォン錠の有効性及び安全性を多施設共同、非無作為化、非盲検、非対照、長期投与試験により確認した。

4.1.2 対象被験者集団の選択

有効性を評価した 3 試験は、中等度から高度の疼痛を伴う各種がん疼痛患者を対象とした。

各試験での、選択基準及び除外基準の一覧を表 2.5.4-1 に示す。

表 2.5.4-1　選択基準・除外基準の一覧（1/2）

試験名	対象被験者	前治療オピオイドの使用	主な選択基準	主な除外基準
全試験共通	—	—	• 各種がん診断／告知済み • ECOG PS ≤ 3 • 年齢が 20 歳以上	• 経口モルヒネの禁忌又は原則禁忌に該当 • 重篤な肝、腎、又は呼吸器障害 • 疼痛評価の実施が困難 • 頭蓋内圧亢進、頭部外傷、又は脳腫瘍などにより呼吸抑制を起こしやすい • 疼痛評価に影響すると判断される放射線療法、神経ブロック、経皮的椎体形成術、外科的手術、又はがんに対する新たな治療の実施が必要

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status.

表 2.5.4-1　選択基準・除外基準の一覧（2/2）

試験名	対象被験者	前治療オピオイドの使用	主な選択基準	主な除外基準
日本人 Ph2 効力比試験	経口モルヒネで治療中患者	あり	• 前観察期モルヒネ 60/90 mg／日投与 • 登録前 3 日間の PI: 0 又は 1 • 登録前 3 日間のレスキュー薬投与が 1 日 2 回以下	—
日本人 Ph3 比較試験	オピオイド非使用患者	なし	• 非オピオイド鎮痛薬投与 • 登録前 14 日以内のオピオイド非使用 • 登録時 VAS 値≥35 mm • 強オピオイド治療が必要と判断	• オキシコドンの禁忌又は原則禁忌に該当
日本人 Ph3 長期試験	オピオイド使用患者	あり	• モルヒネ換算 240 mg／日以下のオピオイド投与 [a] • 強オピオイド治療が有効と判断	• オキシコドンの禁忌又は原則禁忌に該当
	オピオイド非使用患者	なし	• 登録前 14 日以内のオピオイド非使用 • 登録時 VAS 値≥35 mm • 強オピオイド治療が必要と判断	
	日本人 Ph3 比較試験参加患者	なし／あり（ヒドロモルフォン／オキシコドン）	• 治験薬の服薬継続を希望	

a: モルヒネ、オキシコドン、フェンタニル（フェントス®、デュロテップ®、ワンデュロ®）、トラマドール
PI: pain intensity（疼痛強度）、VAS: visual analogue scale（視覚的アナログ尺度）.

モルヒネに対するヒドロモルフォンの効力比を検討した日本人 Ph2 効力比試験では、等鎮痛量に基づく評価を行うため、モルヒネで疼痛がコントロールされており、安全性に問題のない患者を対象被験者とする必要があった。そのため、被験者の選択基準は、前観察期にモルヒネ 60 又は 90 mg／日が投与され、登録時の疼痛強度（pain intensity: PI）が 0（なし［痛くない］）又は 1（軽度［少し痛い］）で、レスキュー薬投与が 1 日 2 回以下の患者とした。

オピオイド鎮痛薬を使用せず非オピオイド鎮痛薬での疼痛のコントロールが不十分な患者を対象に、ヒドロモルフォンの低用量からの新規投与の有効性をオキシコドン塩酸塩散と比較検討した日本人 Ph3 比較試験では、治験薬の有効性及び安全性評価に対し、オピオイド鎮痛薬の使用経験による影響を最小限にするために、被験者の選択基準を治験登録前 14 日以内のオピオイド鎮痛薬使用がなく、非オピオイド鎮痛薬が投与され、疼痛評価の視覚的アナログ尺度（visual analogue scale: VAS）値が 35 mm 以上で、担当医師が強オピオイド鎮痛薬での治療を必要と判断した患者とした。

日本人 Ph3 長期試験では、強オピオイド鎮痛薬の治療対象となる中等度から高度の疼痛を伴う各種がん疼痛患者での長期投与時の安全性及び有効性を確認するため、実際の臨床での使用を想定し、オピオイド使用患者及びオピオイド非使用患者を対象とした。当該試験では、これらの患者に加え、日本人 Ph3 比較試験参加患者でヒドロモルフォンによる治療継続を希望する患者を対象に加えた。オピオイド使用患者としては、1 日定時投与量がモルヒネ換算で 240 mg 以下のオピオイド鎮痛薬（経口モルヒネ製剤、経口オキシコドン製剤、フェンタニル貼付剤、又はトラマドール）が投与され、担当医師が強オピオイドでの治療を有効と判断した患者を対象とした。なお、前治療薬は治験実施計画当時にがん疼痛治療に用いられている代表的なオピオイド製剤を対象に選定した。オピオイド非使用患者としては、日本人 Ph3

比較試験と同様に、治験登録前 14 日以内のオピオイド使用がなく、非オピオイド鎮痛薬による治療では疼痛が改善せず VAS 値が 35 mm 以上で、担当医師が強オピオイドでの治療を必要と判断した患者を対象とした。

日本人 Ph3 比較試験の対象被験者は、WHO 三段階除痛ラダーの第二段階の低用量強オピオイド鎮痛薬の治療対象に該当する。日本人 Ph3 長期試験の対象被験者は、上記試験の対象に加えて、第三段階の強オピオイド鎮痛薬、及びオピオイドスイッチングに用いる強オピオイド鎮痛薬の治療対象に該当する。これらの試験により、実臨床でがん疼痛患者を対象とした強オピオイド鎮痛薬の治療対象となる患者層を概ね包含した。また、日本人 Ph3 長期試験のオピオイド使用患者群で治験薬が投与された被験者は、前治療オピオイド鎮痛薬が経口モルヒネ製剤 5 名、経口オキシコドン製剤 17 名、フェンタニル貼付剤 2 名、トラマドール 6 名であり、代表的なオピオイド鎮痛薬からの切り替えの使用実績が得られた。ただし、有効性の評価を行った 3 試験は市販後に臨床使用される患者をすべて網羅しているわけではなく、より疼痛強度が高い患者や全身状態が悪化している患者に対する効果は確認できていない。今回の試験でオピオイド非使用患者での新規投与又はオピオイド使用患者での切り替え時の有効性と安全性が確認できたことから、これらの患者に対しても医師の適切な評価のもと患者ごとに用量調節が行われることで疼痛のコントロールは可能と考える。

4.1.3　試験デザイン

4.1.3.1　　試験デザイン

海外ではモルヒネからヒドロモルフォンへの切り替え時の効力比は複数の報告が存在し、主に 1:8（経口モルヒネ製剤を 1 とした場合の経口ヒドロモルフォン製剤の鎮痛効力が 8。以下同様）～1:5 の効力比が使用されている。近年、海外ではモルヒネとの効力比を 1:5 とした事例が増えていることから、効力比は 1:5 とすることが適切と考えた。しかし、日本人でモルヒネからヒドロモルフォンへの切り替えを検討した臨床報告は確認できなかったことから、がん疼痛患者を治療対象とした世界保健機構（World Health Organization: WHO）方式がん疼痛治療法[4]、国内外の疼痛緩和ガイドライン[6,9,10]及び文献報告[22,23,24,25,26,27,28,29,30]を参考に、ヒドロモルフォンのモルヒネに対する効力比として代表的な 1:5 及び 1:8 を選択し、日本人でこれらの効力比を用いて切り替えを行った場合の有効性、安全性、及び薬物動態を確認するため、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験として日本人 Ph2 効力比試験を実施した。目標被験者数は、類薬の国内臨床試験成績を参考に疼痛コントロール達成率（85%～90%）及びその群間差（20%又は 10%）を仮定し、検出力 80%を超えるために必要な被験者数として 1 群 35 名（合計 70 名）とした。被験者の割付は、前投与経口モルヒネ投与量（60 mg／日、90 mg／日）を因子とした層別割付を用いて、1:5 群及び 1:8 群に 1:1 の比で行った。有効性の主要評価項目は疼痛コントロール達成率（4.1.3.3 及び 4.1.3.4 参照）とした。治験薬投与期間は疼痛コントロール達成まで又は最長 5 日間とした。

日本人 Ph3 比較試験では、現在国内でがん疼痛に対し頻用され、オピオイド非使用患者での有効性が確認されており、かつヒドロモルフォン錠と同じ即放性製剤で鎮痛作用のプロフ

ファイル（作用発現までの時間や効果持続時間など）が類似しているオキシコドン塩酸塩散を対照薬として、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験により非劣性を検証した。被験者の割付は、オピオイド治療歴（なし、あり）を因子とした層別置換ブロック法により、ヒドロモルフォン群及びオキシコドン群に 1:1 の比で割り付けた。治験薬投与期間は 5 日間とした。有効性の主要評価項目は、投与前後の VAS 値変化量（4.1.3.3 及び 4.1.3.4 参照）とした。平賀・大橋らは、VAS を 10 mm 単位で 11 段階に区切って改善判定を行うことで有効性を評価しており[31]、この評価方法が国内で承認されているがん疼痛治療薬の臨床試験にて一般的に使用されている。また、疼痛評価の別の尺度として国際的に繁用されている数値評価尺度（numeric rating scale: NRS）でも同様に 11 段階での評価が行われている。これらの評価方法の最小単位が VAS の 10 mm に相当すると考えられることから、臨床的有効性として許容できる差である 10 mm を非劣性限界値として設定した。目標被験者数は、VAS 値変化量を群間で等しいと仮定し、非劣性限界値を 10 mm とし、がん疼痛患者でオピオイド非使用患者を対象とした類薬の国内臨床試験成績から標準偏差を 22.5 mm と見積もった場合、1 群あたり 81 名で検出力が 80%以上となることから、10%程度の脱落を見込み、目標被験者数を 1 群 90 名（合計 180 名）と設定した。

日本人 Ph3 長期試験では、ヒドロモルフォン錠長期投与時の安全性、有効性、及び薬物動態を多施設共同、非無作為化、非盲検、非対照試験により確認した。目標被験者数は、オピオイド使用患者群の前治療オピオイド鎮痛薬ごと（経口モルヒネ製剤、経口オキシコドン製剤、フェンタニル貼付剤、又はトラマドール）、及びオピオイド非使用患者群で各 5 名以上とし、実施可能性の観点から全体で 50 名とした。同試験では、オピオイド使用患者群及びオピオイド非使用患者群を対象に、治験薬投与開始から投与 7 日目まで入院管理の下、ヒドロモルフォン錠によるレスキュー薬としての有効性及び安全性を評価した。

4.1.3.2　投与量及び投与方法

各試験の投与方法を表 2.5.4-2 に示す。

表 2.5.4-2　各試験の投与方法

試験略名	対象患者	投与量	投与回数	投与期間
日本人 Ph2 効力比試験	経口モルヒネ 60 mg 又は 90 mg 使用患者	1:5 群: 12 及び 18 mg／日	1 日 6 回	疼痛コントロール達成まで最長 5 日間（Day 6 まで）
		1:8 群: 7.5 及び 12 mg／日		
日本人 Ph3 比較試験	オピオイド非使用患者	ヒドロモルフォン群: 4、8、12、及び 16 mg／日	1 日 4 回	5 日間（Day 6 まで）
		オキシコドン群: 10、20、40、及び 60 mg／日	1 日 4 回	
日本人 Ph3 長期試験	オピオイド使用患者群[a]又はオピオイド非使用患者群	第 1 用量（4 mg／日）	1 日 4 回	最長 84 日間（Day 85 まで）
		第 2 用量以降 6、12、18、24、36、及び 48 mg／日	1 日 6 回	
	日本人 Ph3 比較試験参加患者群	第 1 用量（4 mg／日）、第 2 用量以降 8、12、16、24、36、及び 48 mg／日	1 日 4 回	

a: オピオイド使用患者群ではモルヒネ:ヒドロモルフォンの効力比 1:5 をもとに算出した前治療オピオイド鎮痛薬に対応する換算値を参考に、担当医師が適切と判断する用量から治験薬の投与を開始することとした。

日本人 Ph2 効力比試験では、前治療の経口モルヒネ製剤の投与量に関しては、WHO 三段階除痛ラダーにおける第二段階の鎮痛薬（弱オピオイド鎮痛薬）がモルヒネ 60 mg／日までを用法の範囲としていることから、第三段階（強オピオイド鎮痛薬）での切り替え対象として適切な被験者層と考えられるモルヒネ 60 mg／日以上の患者を設定した。また、一度に全量を切り替えるデザインであることから、被験者の安全性確保のため投与量の上限を 90 mg／日と設定した。したがって、ヒドロモルフォンの投与量は、前治療のモルヒネが 60 mg／日又は 90 mg／日の被験者に対し、効力比 1:5 群で 12 mg／日又は 18 mg／日を、効力比 1:8 群で 7.5 mg／日又は 12 mg／日を投与した。投与期間の設定は、治験薬が即放性製剤であること、類薬の臨床試験で、用量調節に要した日数の平均が 1 日程度であったことから、最長 5 日間とした。

日本人 Ph3 比較試験では、ヒドロモルフォン群の投与量は 4～16 mg／日（オキシコドン群の投与量は 10～60 mg／日）を 1 日 4 回分割経口投与とした。いずれの群も第 1 用量（ヒドロモルフォン錠 4 mg／日、オキシコドン塩酸塩散 10 mg／日）から投与を開始し、増量が必要と判断された場合は 1 段階ずつ、最大で第 4 用量（ヒドロモルフォン錠 16 mg／日、オキシコドン塩酸塩散 60 mg／日）まで増量した。同試験では、類薬の臨床試験 [32] での用量調節及び疼痛コントロール達成に要した期間を参考に投与期間を 5 日間と設定したため、最大投与量は第 4 用量とした。

日本人 Ph3 長期試験では、治験薬の開始用量は、オピオイド使用患者では、前治療オピオイド鎮痛薬に対応する投与量を参考に、担当医師が適切と判断する投与量とし、オピオイド非使用患者群では第 1 用量とした。治験薬の投与回数は、オピオイド使用患者、オピオイド非使用患者ともに、いずれも第 1 用量（4 mg／日）の場合 1 日 4 回、第 2 用量以上は 1 日 6 回投与とした。日本人 Ph3 比較試験参加患者では、日本人 Ph3 比較試験の投与終了時の投与量から治験薬の投与を開始し、1 日 4 回投与とした。いずれの患者群でも増量規定に従い増量が必要と判断された場合には 1 段階ずつ増量した。投与量の上限は設定せず、第 7 用量（48 mg／日）より増量する場合は、前用量の 30%～50%増量を目安とし、担当医師が投与量

を決定した。治験薬の投与期間は、他の強オピオイド鎮痛薬の長期投与試験[33,34]を参考に、最長 84 日間投与とした。

日本人 Ph3 長期試験のレスキュー薬投与調査期間（オピオイド使用患者群及びオピオイド非使用患者群のみ）でのヒドロモルフォン錠のレスキュー薬としての 1 回あたりの投与量は、がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン[6]で、初回のレスキュー薬の経口投与では 1 日投与量の約 10%～20%のオピオイド即放性製剤を投与量として推奨していることから、治験薬の定時投与での 1 日投与量に応じて表 2.5.4-3 のとおりとした。なお、オピオイド使用患者群及びオピオイド非使用患者群のレスキュー薬投与調査期間以外及び日本人 Ph3 比較試験参加患者群の治験薬投与期間中は、レスキュー薬としてモルヒネ塩酸塩又はオキシコドン塩酸塩水和物の即放性製剤を使用し、1 回あたりの投与量は使用する薬剤の添付文書を参考に担当医師が決定した。

表 2.5.4-3　ヒドロモルフォン錠のレスキュー薬としての投与方法：日本人 Ph3 長期試験

対象患者	レスキュー薬としての投与量								投与回数
オピオイド使用患者群又はオピオイド非使用患者群	定時投与（mg／日）	4	6	12	18	24	36	48	1 日 4 回又は 6 回[a]
	レスキュー投与（mg／回）	1	1	2	3	4	6	8	投与間隔 1 時間以上

治験薬の投与量を第 7 用量より増量した場合、その時点でヒドロモルフォン錠のレスキュー薬としての評価を終了し、経口モルヒネ製剤又は経口オキシコドン製剤によるレスキュー薬投与を行うこととした。
a: 4 mg／日では 1 日 4 回、それ以上の投与量では 1 日 6 回分割投与。

4.1.3.3　疼痛の測定方法

有効性評価の 3 試験に共通する痛みの測定方法は下記の 2 つの手法を用いた（詳細は 2.7.3.1.1.6.1 参照）。

- 疼痛強度（pain intensity: PI）：痛みのレベルを 4 段階のカテゴリカルスコアで評価
- 視覚的アナログ尺度　（visual analogue scale: VAS）：痛みの程度を 100 mm スケールで評価

4.1.3.4　有効性主要評価項目

日本人 Ph2 効力比試験で主要評価項目とした疼痛コントロール達成率は、以下の 1)～3)のすべてを満たす状態が 2 日間継続した場合に疼痛コントロール達成とし、達成した被験者の割合を疼痛コントロール達成率とした。

1)　治験薬投与が継続
2)　疼痛強度が「0. なし（痛くない）」又は「1. 軽度（少し痛い）」のいずれかである
3)　レスキュー薬の投与が 1 日 2 回以下

疼痛コントロール達成率は、他オピオイドからの切り替え成否を確認する臨床試験の評価項目として用いられており、治験薬と同じ即放性オピオイド鎮痛薬であるオキシコドン塩酸塩散の国内臨床試験での主要評価項目として採用されていることから設定した[32]。最大の解析対象集団（full analysis set: FAS）を対象として Fisher の直接確率法を用いて効力比 1:5 群と効力比 1:8 群の検定を行い、疼痛コントロール達成率の差及び差の 95%信頼区間（正規近似）

を算出した。有意水準は両側 5%とした。

日本人 Ph3 比較試験では、主要評価項目を VAS 値変化量（投与開始前からの投与終了時／中止時の VAS 値の変化量）とした。VAS は臨床的に広く用いられている痛みの測定方法であり、VAS 値変化量は他のオピオイド鎮痛薬の複数の臨床試験[32,33,35,36,37,38,39,40]でも評価項目として用いられていることから設定した。FAS を対象として投与開始前からの投与終了時／中止時の VAS 値の変化量について、投与前値を共変量とした共分散分析を用いてヒドロモルフォン群とオキシコドン群の VAS 値変化量の最小二乗平均値の差の両側 95%信頼区間を算出し、その上限が非劣性限界値である 10 mm を超えないことを検証した。

日本人 Ph3 長期試験では、主要評価項目を各評価時期ごとの有効率（VAS 値による切り替え改善度及び鎮痛改善度）とした。治験薬投与開始前後の VAS 値を用いて、表 2.5.4-4 に照合し、切り替え改善度判定基準 1（コントロール改善）、2（コントロール良好）、又は鎮痛改善度判定基準 A（著明改善）、B（中等度改善）のいずれかに該当した被験者の割合を有効率とした。

表 2.5.4-4　有効率の効果判定基準

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

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

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

4.1.3.5　全試験に共通の副次評価項目

有効性評価の 3 試験に共通する副次評価項目は下記のとおりである。

1) 有効率
2) 疼痛強度（PI）
3) VAS 値の推移
4) レスキュー薬投与状況
5) QOL

Medical Outcome Study Short-Form 8-Item Health Survey（SF-8）[41] の 8 つの調査項目（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］）について評価した。

6) 睡眠評価
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。

4.1.3.6　ヒドロモルフォン錠のレスキュー薬としての評価

日本人 Ph3 長期試験では、Day 1～Day 7 をレスキュー薬投与調査期間とし、ヒドロモルフォン錠のレスキュー薬としての評価（疼痛緩和評価、疼痛強度、効果発現時間、実施回数）を副次評価項目として設定した。各項目の定義は下記のとおりである（詳細は 2.7.3.1.1.6.2.3 参照）。

1) 疼痛緩和（pain relief: PR）
レスキュー薬投与 60 分後に、5 段階のカテゴリカルスコアで、評価実施時の鎮痛効果を評価した。

2) 疼痛強度（PI）
レスキュー薬投与前と、レスキュー薬投与 30 分後及び 60 分後に評価実施時の痛みを 4 段階のカテゴリカルスコアで評価した。

3) 効果発現時間
レスキュー薬投与後、少しでも鎮痛効果が現れ始めたと感じられる時間を、レスキュー薬投与後の経過時間（分単位）で評価した。

4) レスキュー薬としての実施回数
観察日（Day 1～Day 7）ごとにレスキュー薬としての投与回数（0 回、1～2 回、3～4 回、5 回以上）を評価した。

4.1.4　有効性解析対象集団の内訳

日本人 Ph2 効力比試験では、71 名の被験者を無作為割付し（効力比 1:8 群 41 名、効力比 1:5 群 30 名）、治験を完了した被験者は、効力比 1:8 群 38 名（92.7%）、効力比 1:5 群 27 名（90.0%）であった。治験を中止した人数及び中止理由に投与群間の偏りは認められなかった。FAS は、無作為化被験者 71 名のうち、効力比 1:8 群の 1 名が有効性データがないため除外され、70 名（効力比 1:8 群 40 名、効力比 1:5 群 30 名）であった。

日本人 Ph3 比較試験では、181 名の被験者を無作為割付（ヒドロモルフォン群 92 名、オキシコドン群 89 名）した。治験を完了した被験者はヒドロモルフォン群 85 名（92.4%）、オキシコドン群 75 名（84.3%）であった。治験を中止した人数はオキシコドン群 14 名とヒドロモルフォン群 7 名よりも多かったが、投与群間で中止理由に著しい偏りは認められなかった。FAS は、無作為化被験者 181 名のうちオキシコドン群の 2 名が治験薬投与開始前に治験が中止されたため、ヒドロモルフォン群の 4 名及びオキシコドン群の 3 名がその他重要な逸脱があったため除外され、172 名（ヒドロモルフォン群 88 名、オキシコドン群 84 名）であった。

日本人 Ph3 長期試験では、49 名の被験者（オピオイド使用患者群 31 名［経口モルヒネ製剤 5 名、経口オキシコドン製剤 18 名、フェンタニル貼付剤 2 名、トラマドール 6 名］、オピオイド非使用患者群 7 名、日本人 Ph3 比較試験参加患者群 11 名）を登録した。がん疼痛患者を対象とした長期投与試験であるため、治験期間中に治験中止に至った被験者は 38 名と多かった。FAS は、登録被験者 49 名のうち、オピオイド使用患者群 1 名（治験薬投与なし）及び日本人 Ph3 比較試験参加患者群 1 名（有効性データなし）が除外され、47 名（オピオイド使用患者群 30 名、オピオイド非使用患者群 7 名、日本人 Ph3 比較試験参加患者群 10 名）であった。

4.1.5　曝露状況及び観察期間

各試験での投与量及び投与期間を表 2.5.4-5 に示す。

表 2.5.4-5　投与量及び曝露状況（安全性解析対象集団）

	日本人 Ph2 効力比試験	日本人 Ph3 比較試験	日本人 Ph3 長期試験
投与量	総投与回数　平均（標準偏差） 1:8 群: 11.9（1.77） 1:5 群: 12.9（4.29） 総投与量（mg）平均（標準偏差） 1:8 群: 16.354（4.1495） 1:5 群: 28.333（10.4000）	総投与回数　平均（標準偏差） ヒドロモルフォン群: 19.1（3.37） オキシコドン群: 18.7（3.76） 総投与量（mg）平均（標準偏差） ヒドロモルフォン群: 22.1（7.21） オキシコドン群: 59.5（29.53）	1 日最大投与量 オピオイド使用患者群: 90 mg オピオイド非使用患者群: 6 mg 日本人 Ph3 比較試験参加患者群: 16 mg
投与期間	投与期間（中央値）: 1:8 群: 3.0 日、1:5 群: 3.0 日	投与期間（中央値）: ヒドロモルフォン群: 6.0 日 オキシコドン群: 6.0 日	投与期間（中央値） 全体: 32.0 日 オピオイド使用患者群: 37.0 日 オピオイド非使用患者群: 18.0 日 日本人 Ph3 比較試験参加患者群:24.0 日

日本人 Ph2 効力比試験では、総投与量の平均値（標準偏差）は 1:8 群で 16.4（4.15）mg、1:5 群で 28.3（10.40）mg であった。投与日数の中央値は 1:8 群、1:5 群ともに 3 日であり、最長で 1:8 群で 4 日、1:5 群で 6 日まで投与された。

日本人 Ph3 比較試験では、総投与量の平均値（標準偏差）はヒドロモルフォン群で 22.1（7.21）mg、オキシコドン群で 59.5（29.53）mg であった。投与日数の中央値はいずれの群も 6 日であった。

日本人 Ph3 長期試験では、安全性解析対象集団の全体での投与期間（平均）は 38.0 日（最短 2 日、最長 85 日、中央値 32 日）であり、治験中止に至った被験者の 83.8%（31/37）で 38 日までに投与が中止された。投与初日から 38 日にかけて投与中止となった被験者は各日 0、1 又は 2 名で概ね均等に分布しており、投与開始直後が特に多いということはなかった。オピオイド使用患者群での最大投与量は 90 mg／日、投与日数（中央値）は 37 日、最長で 85 日投与された。オピオイド非使用患者群での最大投与量は 6 mg／日、投与日数（中央値）は 18 日、最長で 37 日投与された。日本人 Ph3 比較試験参加患者群での最大投与量は 16 mg／日、投与日数（中央値）は 24 日、最長で 85 日投与された。

オピオイド使用患者群及びオピオイド非使用患者群でのレスキュー薬の投与状況は、Day 1

～7 まで、0 回又は 1～2 回の被験者が概ね 90%以上であった。

4.1.6　有効性解析対象集団の被験者背景

日本人 Ph2 効力比試験、日本人 Ph3 比較試験、及び日本人 Ph3 長期試験での、年齢（平均値）は 64.3～67.3 歳、体重（平均値）は 52.30～55.00 kg、CLcr（平均値）は 70.40～74.73 mL/min の範囲内であり、試験間で大きな差はなかった。また、いずれの試験も、原疾患の腫瘍部位及びがん疼痛部位は様々な患者が登録された。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（Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status: ECOG PS）は、いずれの試験も 1 の割合が 42.6%～47.1%と多かった。

試験ごとに被験者集団及び前治療が異なるため、VAS 値及び疼痛強度（PI）は大きく異なった。モルヒネで前治療されている被験者を対象とした日本人 Ph2 効力比試験では VAS 値（平均値）は 14.5 mm と低く、疼痛強度が「1. 軽度（少し痛い）」の割合が 64.3%と最も高かった。オピオイド非使用患者で登録時の VAS 値が 35 mm 以上の被験者を対象とした日本人 Ph3 比較試験では VAS 値（平均値）は 54.3 mm と高く、疼痛強度が「2. 中等度（痛い）」の割合が 62.2%と最も高かった。オピオイド使用患者及び非使用患者を対象とした日本人 Ph3 長期試験では VAS 値（平均値）は 32.8 mm、疼痛強度は「1. 軽度（少し痛い）」の割合が 52.2%であった。

4.2　定時投与での有効性

4.2.1　各種がん疼痛患者での有効性

日本人 Ph3 比較試験での VAS 値の投与前値からの変化量（最小二乗平均値）は、ヒドロモルフォン群が−29.7 mm、オキシコドン群が−26.4 mm であった。投与前 VAS 値を共変量とした共分散分析による VAS 値変化量の最小二乗平均値の差は−3.4 mm（95%信頼区間: −9.8～3.1 mm）であり、95%信頼区間の上限値の 3.1 mm は事前に非劣性限界値として設定した 10 mm を下回ったことから、ヒドロモルフォン群のオキシコドン群に対する非劣性が検証された（表 2.5.4-6）。

表 2.5.4-6　VAS 値変化量（投与終了時／中止時）の解析（共分散分析、FAS）：日本人 Ph3 比較試験

	ヒドロモルフォン群 N = 88	オキシコドン群 N = 84
VAS 値（投与前）（mm）		
平均値	54.8	53.9
標準偏差	15.44	12.09
最小値	18	36
中央値	50.0	51.0
最大値	100	100
VAS 値（投与終了時／中止時）（mm）		
平均値	24.7	27.9
標準偏差	22.11	21.05
最小値	0	0
中央値	18.0	26.0
最大値	85	89
VAS 値（投与前値からの変化量）（投与終了時／中止時）（mm）		
平均値	−30.0	−26.0
標準偏差	24.12	23.65
最小値	−85	−100
中央値	−33.5	−23.0
最大値	31	26
最小二乗平均値	−29.7	−26.4
最小二乗平均値の差 [a]	−3.4	
95%信頼区間	[−9.8, 3.1]	
P 値	0.3057	

共分散分析（説明変数: 投与前 VAS 値、投与群）
a: ヒドロモルフォン群 − オキシコドン群

日本人 Ph3 比較試験で対照薬としたオキシコドン塩酸塩散は、中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛に対する効能・効果を有し、その用法・用量は、「通常、成人にはオキシコドン塩酸塩（無水物）として 1 日 10～80 mg を 4 回に分割経口投与する」こととされている。日本人 Ph3 比較試験では、10 mg／日を 1 日 4 回分割投与から開始し、増量が必要な場合、20、40、及び 60 mg／日へと 1 段階ずつ増量可能とした。日本人 Ph3 比較試験の目標被験者数設定の際に参考とした類薬の国内臨床試験では、オピオイド非使用患者で投与前の VAS 値が 35 mm 以上の患者を対象とし、VAS 値変化量が算出されている試験では、VAS 値変化量（平均値）は−38.0～−30.2 mm であった。日本人 Ph3 比較試験でのオキシコドン群での VAS 値変化量は、それらの試験での変化量と概ね同程度であった。参考とした類薬の国内臨床試験と日本人 Ph3 比較試験は同様なデザイン（対象、評価基準など）であり、それらの試験のうち、オキシコドンの国内オープンラベル試験 [32] では、日本人 Ph3 比較試験でのオキシコドン群と同じ用法用量で有効性が確認されていることから、日本人 Ph3 比較試験では十分な分析感度を有していたと考える（2.7.3.3.2.2 参照）。

以上より、本剤は国内で用いられているオキシコドン塩酸塩散と同様に、中等度から高度の疼痛を伴う各種がん疼痛患者でのオピオイド鎮痛薬として有効であると考える。

日本人 Ph3 比較試験では、中等度から高度の疼痛を伴う各種がん疼痛患者としてオピオイド非使用患者を対象としたが、日本人 Ph3 長期試験では、多様な被験者層（オピオイド使用／非使用患者）を対象にヒドロモルフォンの有効性を確認した。オピオイド使用患者（前治療オピオイド鎮痛薬からの切り替え）及びオピオイド非使用患者（前治療オピオイド非使用

患者での低用量からの強オピオイド鎮痛薬の新規開始）を含む全体での投与開始（Visit 1［Day 1］）直後の評価時期（Visit 2［Day 2～11］）での有効率は 80.9%であった（表 2.5.4-7）。また、投与終了時／中止時の有効率は、有害事象などにより中止した被験者のデータが多く含まれるため、Visit 2～8 での有効率に比べ低め（66.0%［31/47］）であったが、Visit 8 まで投与が継続された被験者での有効率は、90.9%（10/11）と高かった。

副次評価項目の疼痛強度、VAS 値、QOL、及び睡眠評価のいずれも、投与前に比べ Visit 2 で改善傾向が認められた。主要評価項目及び副次評価項目のいずれにおいても、Visit 8 まで改善傾向が維持された。レスキュー薬の投与状況は、Visit 2 以降 Visit 5 まで平均約 0.2～0.4 回であり、Visit 6 以降も 0.1 回未満に維持されていた。

以上の成績は、ヒドロモルフォンは、中等度から高度の疼痛を伴う各種がん疼痛患者に対する強オピオイド鎮痛薬として、投与開始後から長期にわたり有効であることを支持するものと考える。

表 2.5.4-7　有効率の解析（FAS）：日本人 Ph3 長期試験

	評価時期	被験者数	有効率 n(%)	有効率 95%信頼区間 [a]
全体 (N = 47)	Visit 2 [Day 2 ~ 11]	47	38(80.9)	[66.7, 90.9]
	Visit 3 [Day 12 ~ 23]	37	28(75.7)	[58.8, 88.2]
	Visit 4 [Day 24 ~ 37]	25	21(84.0)	[63.9, 95.5]
	Visit 5 [Day 38 ~ 51]	19	16(84.2)	[60.4, 96.6]
	Visit 6 [Day 52 ~ 65]	15	12(80.0)	[51.9, 95.7]
	Visit 7 [Day 66 ~ 79]	13	12(92.3)	[64.0, 99.8]
	Visit 8 [Day 80 ~ 85]	11	10(90.9)	[58.7, 99.8]
	投与終了時／中止時	47	31(66.0)	[50.7, 79.1]

a: Clopper & Pearson の信頼区間

4.2.2　オピオイド使用患者での有効性

4.2.2.1　　モルヒネとの効力比

ヒドロモルフォン:モルヒネの効力比については、日本人 Ph2 効力比試験で効力比 1:5 群及び 1:8 群の群間比較を行った。疼痛コントロール達成率を表 2.5.4-8 に、疼痛コントロール達成までに要した日数を表 2.5.4-9 に示す。

モルヒネからの切り替え時の疼痛コントロール達成率は、1:8 群及び 1:5 群のいずれも 80%以上であることが確認された。また、疼痛コントロールを達成した被験者のうち、ほとんどの被験者が最短の投与 2 日目に疼痛コントロールを達成した（1:8 群 37/38 名、1:5 群 24/25 名）。投与 3 日目までのレスキュー薬の使用状況は、両投与群ともに約 80%以上の被験者で 1 日あたりの使用回数が 0 回又は 1 回であった。

以上より、日本人がん患者でのヒドロモルフォンのモルヒネに対する効力比は、1:8 及び 1:5 で切り替え時に有効であったことから、海外のヒドロモルフォン製剤の添付文書やガイドラインと同様に 1:8～1:5 で切り替え時に有効であると考える。

表 2.5.4-8　疼痛コントロール達成率の解析（FAS）：日本人 Ph2 効力比試験

	N	疼痛コントロール達成率 n(%)	疼痛コントロール達成率の 95%CI	疼痛コントロール達成率の差 [a]	疼痛コントロール達成率の差の 95%CI	*P* 値 [b]
効力比 1:8 群	40	38(95.0)	(83.1, 99.4)	−11.7	(−26.6, 3.3)	0.1298
効力比 1:5 群	30	25(83.3)	(65.3, 94.4)			

a: 効力比 1:5 群 − 効力比 1:8 群
b: Fisher の直接確率法

表 2.5.4-9　疼痛コントロール達成までの日数（FAS）：日本人 Ph2 効力比試験

	効力比 1:8 群 N = 40	効力比 1:5 群 N = 30
未達成被験者数	2（5.0）	5（16.7）
達成被験者数	38（95.0）	25（83.3）
Day 2	37（92.5）	24（80.0）
Day 3	1（2.5）	0
Day 4	0	1（3.3）
Day 5	0	0

n（%）

4.2.2.2　強オピオイドからの切替

強オピオイド鎮痛薬からの切り替えとしては、日本人 Ph2 効力比試験で経口モルヒネ製剤から、日本人 Ph3 長期試験で経口モルヒネ製剤、経口オキシコドン製剤、フェンタニル貼付剤からヒドロモルフォンへの切り替えを行った。

日本人 Ph2 効力比試験及び日本人 Ph3 長期試験での有効率の成績を表 2.5.4-10 及び表 2.5.4-11 に示す。

いずれの強オピオイド鎮痛薬からの切り替えでも、切り替え直後（日本人 Ph2 効力比試験での投与終了時／中止時[最長 5 日間投与]及び日本人 Ph3 長期試験での Visit 2[Day 2～11]）の有効率は 60%～100%であった。その後、日本人 Ph3 長期試験で Visit 3～8 の各評価時点まで投与が継続された被験者での有効率は 66.7%～100%で維持された。

本申請では、本来オピオイドスイッチングが必要とされる状態の患者（既存薬で疼痛のコントロールが取れない、あるいは副作用が忍容できない、など）を対象としたヒドロモルフォンの有効性は検証していない。しかし、日本人 Ph3 長期試験の強オピオイド鎮痛薬使用患者では、投与前の VAS 値が 35 mm 以上の被験者は 8 名存在した。これらの患者は前治療オピオイド鎮痛薬で効果不十分な状態に近いと考えられるが、切り替え直後（Visit 2［Day 2～11］）の有効率は 50.0%であった。その後、Visit 3（Day 12～23）～Visit 8（Day 80～85）の有効率は、各評価時点まで投与が継続された被験者数が 3～4 名と少ない状況ではあるが、66.7%～100%で維持された。この間、副次評価項目の疼痛強度、VAS 値、QOL、及び睡眠評価のいずれも、投与前に比べ Visit 2 で改善傾向が認められ、その後、Visit 8 まで改善傾向が維持された。また、FAS 全体での集計ではあるが、レスキュー薬の投与回数も Visit 2 以降 Visit 5（Day 38～51）まで平均約 0.2～0.4 回であり、Visit 6（Day 52～65）以降も 0.1 回未満に維持された。

以上より、ヒドロモルフォンは、強オピオイド鎮痛薬（経口モルヒネ製剤、経口オキシコドン製剤、フェンタニル貼付剤）使用患者でのオピオイドスイッチングに用いる強オピオイド鎮痛薬として有効であると考える。

表 2.5.4-10　投与終了時／中止時の有効率（FAS）：日本人 Ph2 効力比試験

	N	有効率 n（%）	有効率の差 [a]	有効率の差の 95%CI	*P* 値 [b]
効力比 1:8 群	40	36（90.0）	0.0	（−14.2, 14.2）	1.0000
効力比 1:5 群	30	27（90.0）			

a: 効力比 1:5 群 − 効力比 1:8 群
b: Fisher の直接確率法

表 2.5.4-11　有効率の解析（FAS、サブグループ解析）：日本人 Ph3 長期試験（1/2）

鎮痛剤		評価時期	被験者数	有効率 [a] n(%)	有効率 [b] 95%信頼区間
経口モルヒネ製剤 (N = 5)	全体 (N = 5)	Visit 2 [Day 2 ~ 11]	5	3(60.0)	[14.7, 94.7]
		Visit 3 [Day 12 ~ 23]	3	3(100.0)	[29.2, 100.0]
		Visit 4 [Day 24 ~ 37]	3	3(100.0)	[29.2, 100.0]
		Visit 5 [Day 38 ~ 51]	3	2(66.7)	[9.4, 99.2]
		Visit 6 [Day 52 ~ 65]	2	2(100.0)	[15.8, 100.0]
		Visit 7 [Day 66 ~ 79]	2	2(100.0)	[15.8, 100.0]
		Visit 8 [Day 80 ~ 85]	1	1(100.0)	[2.5, 100.0]
		投与終了時／中止時	5	2(40.0)	[5.3, 85.3]
	投与前 VAS 値 34 mm 以下 (N = 3)	Visit 2 [Day 2 ~ 11]	3	3(100.0)	[29.2, 100.0]
		Visit 3 [Day 12 ~ 23]	3	3(100.0)	[29.2, 100.0]
		Visit 4 [Day 24 ~ 37]	3	3(100.0)	[29.2, 100.0]
		Visit 5 [Day 38 ~ 51]	3	2(66.7)	[9.4, 99.2]
		Visit 6 [Day 52 ~ 65]	2	2(100.0)	[15.8, 100.0]
		Visit 7 [Day 66 ~ 79]	2	2(100.0)	[15.8, 100.0]
		Visit 8 [Day 80 ~ 85]	1	1(100.0)	[2.5, 100.0]
		投与終了時／中止時	3	2(66.7)	[9.4, 99.2]
	投与前 VAS 値 35 mm 以上 (N = 2)	Visit 2 [Day 2 ~ 11]	2	0(0.0)	[0.0, 84.2]
		Visit 3 [Day 12 ~ 23]	0	-	[-, -]
		Visit 4 [Day 24 ~ 37]	0	-	[-, -]
		Visit 5 [Day 38 ~ 51]	0	-	[-, -]
		Visit 6 [Day 52 ~ 65]	0	-	[-, -]
		Visit 7 [Day 66 ~ 79]	0	-	[-, -]
		Visit 8 [Day 80 ~ 85]	0	-	[-, -]
		投与終了時／中止時	2	0(0.0)	[0.0, 84.2]

a: 全体: 切り替え改善度又は鎮痛改善度、投与前 VAS 値 34 mm 以下: 切り替え改善度、投与前 VAS 値 35 mm 以上: 鎮痛改善度
b: Clopper & Pearson の信頼区間

表 2.5.4-11　有効率の解析（FAS、サブグループ解析）：日本人 Ph3 長期試験（2/2）

鎮痛剤		評価時期	被験者数	有効率 [a] n(%)	有効率 [b] 95%信頼区間
経口オキシコドン製剤 (N = 17)	全体 (N = 17)	Visit 2 [Day 2 ~ 11]	17	14(82.4)	[56.6, 96.2]
		Visit 3 [Day 12 ~ 23]	14	11(78.6)	[49.2, 95.3]
		Visit 4 [Day 24 ~ 37]	10	10(100.0)	[69.2, 100.0]
		Visit 5 [Day 38 ~ 51]	8	8(100.0)	[63.1, 100.0]
		Visit 6 [Day 52 ~ 65]	7	6(85.7)	[42.1, 99.6]
		Visit 7 [Day 66 ~ 79]	7	6(85.7)	[42.1, 99.6]
		Visit 8 [Day 80 ~ 85]	6	6(100.0)	[54.1, 100.0]
		投与終了時／中止時	17	13(76.5)	[50.1, 93.2]
	投与前 VAS 値 34 mm 以下 (N = 11)	Visit 2 [Day 2 ~ 11]	11	10(90.9)	[58.7, 99.8]
		Visit 3 [Day 12 ~ 23]	10	8(80.0)	[44.4, 97.5]
		Visit 4 [Day 24 ~ 37]	7	7(100.0)	[59.0, 100.0]
		Visit 5 [Day 38 ~ 51]	5	5(100.0)	[47.8, 100.0]
		Visit 6 [Day 52 ~ 65]	4	4(100.0)	[39.8, 100.0]
		Visit 7 [Day 66 ~ 79]	4	4(100.0)	[39.8, 100.0]
		Visit 8 [Day 80 ~ 85]	3	3(100.0)	[29.2, 100.0]
		投与終了時／中止時	11	9(81.8)	[48.2, 97.7]
	投与前 VAS 値 35 mm 以上 (N = 6)	Visit 2 [Day 2 ~ 11]	6	4(66.7)	[22.3, 95.7]
		Visit 3 [Day 12 ~ 23]	4	3(75.0)	[19.4, 99.4]
		Visit 4 [Day 24 ~ 37]	3	3(100.0)	[29.2, 100.0]
		Visit 5 [Day 38 ~ 51]	3	3(100.0)	[29.2, 100.0]
		Visit 6 [Day 52 ~ 65]	3	2(66.7)	[9.4, 99.2]
		Visit 7 [Day 66 ~ 79]	3	2(66.7)	[9.4, 99.2]
		Visit 8 [Day 80 ~ 85]	3	3(100.0)	[29.2, 100.0]
		投与終了時／中止時	6	4(66.7)	[22.3, 95.7]
フェンタニル貼付剤 (N = 2)	全体 (N = 2)	Visit 2 [Day 2 ~ 11]	2	2(100.0)	[15.8, 100.0]
		Visit 3 [Day 12 ~ 23]	2	2(100.0)	[15.8, 100.0]
		Visit 4 [Day 24 ~ 37]	2	2(100.0)	[15.8, 100.0]
		Visit 5 [Day 38 ~ 51]	2	2(100.0)	[15.8, 100.0]
		Visit 6 [Day 52 ~ 65]	2	2(100.0)	[15.8, 100.0]
		Visit 7 [Day 66 ~ 79]	2	2(100.0)	[15.8, 100.0]
		Visit 8 [Day 80 ~ 85]	2	2(100.0)	[15.8, 100.0]
		投与終了時／中止時	2	2(100.0)	[15.8, 100.0]
	投与前 VAS 値 34 mm 以下 (N = 2)	Visit 2 [Day 2 ~ 11]	2	2(100.0)	[15.8, 100.0]
		Visit 3 [Day 12 ~ 23]	2	2(100.0)	[15.8, 100.0]
		Visit 4 [Day 24 ~ 37]	2	2(100.0)	[15.8, 100.0]
		Visit 5 [Day 38 ~ 51]	2	2(100.0)	[15.8, 100.0]
		Visit 6 [Day 52 ~ 65]	2	2(100.0)	[15.8, 100.0]
		Visit 7 [Day 66 ~ 79]	2	2(100.0)	[15.8, 100.0]
		Visit 8 [Day 80 ~ 85]	2	2(100.0)	[15.8, 100.0]
		投与終了時／中止時	2	2(100.0)	[15.8, 100.0]
	投与前 VAS 値 35 mm 以上 (N = 0)	Visit 2 [Day 2 ~ 11]	0	-	[-, -]
		Visit 3 [Day 12 ~ 23]	0	-	[-, -]
		Visit 4 [Day 24 ~ 37]	0	-	[-, -]
		Visit 5 [Day 38 ~ 51]	0	-	[-, -]
		Visit 6 [Day 52 ~ 65]	0	-	[-, -]
		Visit 7 [Day 66 ~ 79]	0	-	[-, -]
		Visit 8 [Day 80 ~ 85]	0	-	[-, -]
		投与終了時／中止時	0	-	[-, -]

a: 全体: 切り替え改善度又は鎮痛改善度、投与前 VAS 値 34 mm 以下: 切り替え改善度、投与前 VAS 値 35 mm 以上: 鎮痛改善度

b: Clopper & Pearson の信頼区間

4.2.2.3　弱オピオイドからの切替

弱オピオイド鎮痛薬からの切り替えとしては、日本人 Ph3 長期試験でトラマドールからヒドロモルフォンへの切り替え時の有効性を確認した。

日本人 Ph3 長期試験での有効率の成績を表 2.5.4-12 に示す。

弱オピオイド鎮痛薬からの切り替えでも、切り替え直後（Visit 2［Day 2～11］）の有効率は 83.3%であった。その後、Visit 3～6 の各評価時点まで投与が継続された被験者での有効率は 80.0%～100%に維持された。

以上より、ヒドロモルフォンは、弱オピオイド鎮痛薬（トラマドール）使用患者に対する WHO 三段階除痛ラダーの第三段階（弱オピオイド鎮痛薬からの切替）での強オピオイド鎮痛薬として有効であると考える。

表 2.5.4-12　有効率の解析（FAS、サブグループ解析: 弱オピオイド鎮痛薬）: 日本人 Ph3 長期試験

鎮痛剤		評価時期	被験者数	有効率 [a] n(%)	有効率 [b] 95%信頼区間
トラマドール (N = 6)	全体 (N = 6)	Visit 2 [Day 2 ~ 11]	6	5(83.3)	[35.9, 99.6]
		Visit 3 [Day 12 ~ 23]	5	4(80.0)	[28.4, 99.5]
		Visit 4 [Day 24 ~ 37]	2	2(100.0)	[15.8, 100.0]
		Visit 5 [Day 38 ~ 51]	2	2(100.0)	[15.8, 100.0]
		Visit 6 [Day 52 ~ 65]	1	1(100.0)	[2.5, 100.0]
		Visit 7 [Day 66 ~ 79]	0	-	[-, -]
		Visit 8 [Day 80 ~ 85]	0	-	[-, -]
		投与終了時／中止時	6	5(83.3)	[35.9, 99.6]
	投与前 VAS 値 34 mm 以下 (N = 3)	Visit 2 [Day 2 ~ 11]	3	3(100.0)	[29.2, 100.0]
		Visit 3 [Day 12 ~ 23]	2	2(100.0)	[15.8, 100.0]
		Visit 4 [Day 24 ~ 37]	1	1(100.0)	[2.5, 100.0]
		Visit 5 [Day 38 ~ 51]	2	2(100.0)	[15.8, 100.0]
		Visit 6 [Day 52 ~ 65]	1	1(100.0)	[2.5, 100.0]
		Visit 7 [Day 66 ~ 79]	0	-	[-, -]
		Visit 8 [Day 80 ~ 85]	0	-	[-, -]
		投与終了時／中止時	3	3(100.0)	[29.2, 100.0]
	投与前 VAS 値 35 mm 以上 (N = 3)	Visit 2 [Day 2 ~ 11]	3	2(66.7)	[9.4, 99.2]
		Visit 3 [Day 12 ~ 23]	3	2(66.7)	[9.4, 99.2]
		Visit 4 [Day 24 ~ 37]	1	1(100.0)	[2.5, 100.0]
		Visit 5 [Day 38 ~ 51]	0	-	[-, -]
		Visit 6 [Day 52 ~ 65]	0	-	[-, -]
		Visit 7 [Day 66 ~ 79]	0	-	[-, -]
		Visit 8 [Day 80 ~ 85]	0	-	[-, -]
		投与終了時／中止時	3	2(66.7)	[9.4, 99.2]

a: 全体: 切り替え改善度又は鎮痛改善度、投与前 VAS 値 34 mm 以下: 切り替え改善度、投与前 VAS 値 35 mm 以上: 鎮痛改善度
b: Clopper & Pearson の信頼区間

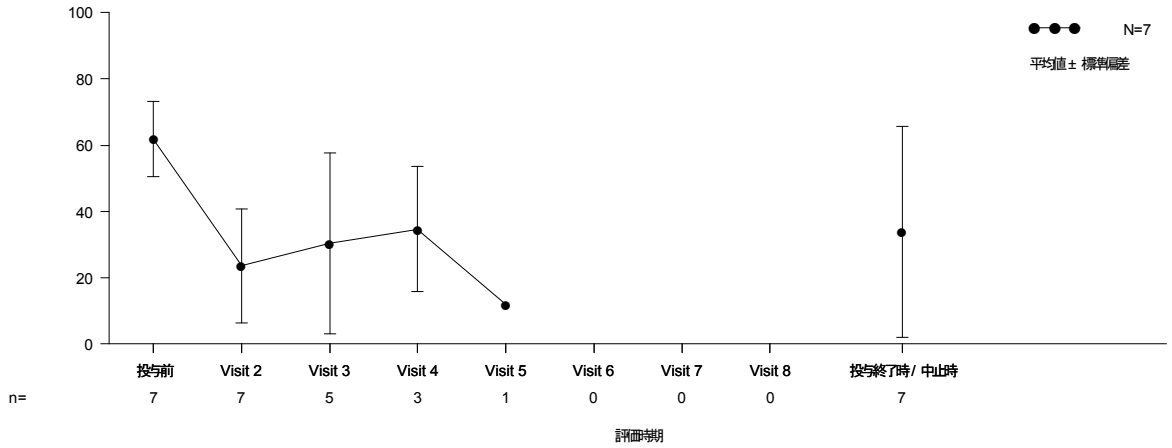
4.2.3　オピオイド非使用患者での有効性

4.2.1 に述べたとおり、日本人 Ph3 比較試験では、オピオイド非使用患者に対するヒドロモルフォンの有効性が検証された（表 2.5.4-6）。レスキュー薬の 1 日あたりの投与回数の平均

値は、両群ともに、すべての測定日で 1 回未満であり、2 回以下の被験者が 90%以上を占めた。Day 1～Day 6 の全レスキュー薬投与回数の平均値は、ヒドロモルフォン群が 2.1 回、オキシコドン群が 2.3 回であった。レスキュー薬の実施状況に明らかな群間差は認められなかった。

日本人 Ph3 長期試験のオピオイド非使用患者群での有効性は、Visit 2 での有効率が 85.7%（6/7）であったが、以降被験者数が少ないため、Visit 5 までの各評価時期の有効率は 33.3%（1/3）～100%（1/1）とばらついた。VAS 値（平均値）の推移は、投与前が約 60 mm であったが、Visit 2 で約 25 mm に改善され、以降 Visit 5 まで 35 mm 以下で推移した（図 2.5.4-1）。副次評価項目の疼痛強度、VAS 値、QOL、及び睡眠評価のいずれも、投与前に比べ Visit 2 で改善傾向が認められ、その後、Visit 5 まで改善傾向が維持された。

図 2.5.4-1　VAS 値の推移図: サブグループ解析（FAS、オピオイド非使用患者群）: 日本人 Ph3 長期試験



また、日本人 Ph3 長期試験の FAS の日本人 Ph3 比較試験参加患者群 10 名のうち 6 名が前試験からヒドロモルフォン投与を継続した。これらの被験者のうち 2 名は最長 85 日投与されており、1 名は疼痛のコントロールも良好であった。

以上より、低用量（4 mg／日、1 日 4 回で投与）から開始するヒドロモルフォンは、オキシコドンと同様に、オピオイド非使用患者に対する WHO 三段階除痛ラダーの第二段階での低用量強オピオイド鎮痛薬として有効であると考える。

4.3　長期投与時の有効性及び耐薬性

日本人 Ph3 長期試験で FAS のうち 87.2%(41/47)が 14 日目まで投与を継続し、74.5%(35/47)が 28 日目までの投与を継続し、23.4%（11/47）が Visit 8 までの治験薬投与を完了した。治験を中止した被験者の中止時期は、概ね均等に分布しており、投与初期に中止が集中する傾向は認められなかった。頻度の高い中止理由は、有害事象による中止及びその他の理由による中止がそれぞれ 30.6%（15/49）であり、効果不十分による中止は認められなかった。

日本人 Ph3 長期試験での治験期間中、VAS 値は投与前値よりも低い値で推移し、疼痛強度の増加傾向は認められなかった。また、レスキュー薬の投与回数が長期投与にともなって増えることはなかった。

以上より、即放錠は鎮痛効果が継続し、長期投与時に鎮痛効果が不十分となる傾向は認められなかった。

4.4　レスキュー薬としての有効性

日本人 Ph3 長期試験のレスキュー薬投与評価対象集団で、Day 1～7 にヒドロモルフォン錠をレスキュー薬として投与した場合の有効性を検討した。その結果、疼痛緩和スコアの改善傾向が認められた。また、投与前に対する投与 30 分後及び 60 分後での疼痛強度に統計学的に有意な改善が確認された（いずれも $P < 0.0001$: Wilcoxon の符号付き順位検定）。ヒドロモルフォンによるレスキュー薬としての効果発現時間は、平均で 24.9 分であり、レスキュー薬投与機会の約 10%で 15 分未満に、60%以上で 30 分未満に、90%以上で 60 分未満に効果発現が認められた。

以上より、ヒドロモルフォンはレスキュー薬として、投与後速やかに鎮痛効果を示すことが確認された。

4.5　有効性のまとめ

本申請での有効性評価に用いた 3 試験の成績から、中等度から高度の疼痛を伴う各種がん疼痛患者に対するヒドロモルフォン錠の有効性を確認した。

日本人 Ph3 比較試験では、各種がん疼痛患者のオピオイド非使用患者を対象として、ヒドロモルフォン錠 1 日 4～12 mg を 4 回分割投与することにより、国内で用いられているオキシコドン塩酸塩散と同様に、中等度から高度の疼痛を伴う各種がん疼痛患者に対するオピオイド鎮痛薬として有効であることが確認された。

日本人 Ph2 効力比試験では、日本人がん患者でのヒドロモルフォンのモルヒネに対する効力比は、海外のヒドロモルフォン製剤の添付文書やガイドラインと同様に 1:8～1:5 の間で切り替え時に有効であることが確認された。

日本人 Ph3 長期試験では、オピオイド使用患者でのヒドロモルフォンのモルヒネに対する効力比 1:5 を指標とした切り替え時の有効性及び安全性の成績から、本剤は、強オピオイド鎮痛薬（経口モルヒネ製剤、経口オキシコドン製剤、フェンタニル貼付剤）使用患者でのオピオイドスイッチングに用いる強オピオイド鎮痛薬として、あるいは、弱オピオイド鎮痛薬（トラマドール）使用患者に対する WHO 三段階除痛ラダーの第三段階での強オピオイド鎮痛薬として有効であることが支持された。また、オピオイド非使用患者での 1 日 4 mg からの投与開始時の有効性及び安全性の成績から、オピオイド非使用患者に対する WHO 三段階除痛ラダーの第二段階での低用量強オピオイド鎮痛薬としても有効であることが支持された。

4.6　有効性及び安全性の観点からの推奨用法・用量

中等度から高度の疼痛を伴う各種がん疼痛患者に対する鎮痛のためのヒドロモルフォンの用法・用量は、1 日 4 mg～24 mg を 4～6 回に分割経口投与とし、症状に応じて、適宜増減することが適切と考える。また、腎機能障害患者又は肝機能障害患者などでは曝露量の増加が報告されているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与する必要があると考える。

以下に詳細を説明する。

4.6.1　定時投与の推奨用法・用量

中等度から高度の疼痛を伴う各種がん疼痛患者に対する鎮痛のためのヒドロモルフォン錠の有効性は、オピオイド非使用患者を対象とした日本人 Ph3 比較試験により、投与前後の VAS 値変化量を指標に評価した。ヒドロモルフォン錠の投与量は 4～16 mg／日（オキシコドン塩酸塩散の投与量は 10～60 mg／日）を 1 日 4 回分割経口投与とした。ヒドロモルフォン錠の開始用量は、WHO ガイドライン [4] でのヒドロモルフォンの標準開始用量が 1～2 mg／回であり、国内での経口モルヒネ製剤の添付文書に記されている 1 日投与量 [42,43,44,45,46] の下限が 20 mg（効力比 1:5 換算量でヒドロモルフォン 4 mg／日に相当）であることから、4 mg／日（オキシコドン塩酸塩散はモルヒネ 20 mg に相当する 10 mg）に設定した。最大投与量は、16 mg／日（オキシコドン塩酸塩散は 60 mg／日）に設定したが、これは、類薬の臨床試験 [32] での用量調節及び疼痛コントロール達成に要した期間を参考に投与期間を 5 日間としたため第 4 用量に設定したものであり、有効性及び安全性の観点から投与量の上限として設定したものではない。この用量設定のもと、日本人 Ph3 比較試験を実施し、実際の投与量としてヒドロモルフォン錠は 4～12 mg／日、オキシコドン塩酸塩散は 10～60 mg／日が使用され、ヒドロモルフォン錠のオキシコドン塩酸塩散に対する非劣性が検証された。

強オピオイド鎮痛薬は天井効果がなく、投与量に上限はないが、中等度から高度の疼痛を伴う各種癌での鎮痛を効能・効果としている経口モルヒネ製剤の投与量は 20～120 mg であり [42,43,44,45,46]、患者の症状に応じて適宜増減することとされている。日本人 Ph3 比較試験で 10～60 mg／日が使用されたオキシコドンについても、1 日投与量はモルヒネ 20～120 mg に相当する 10～80 mg であり [47,48]、症状に応じて適宜増減することとされている。また、医療用麻薬適正使用ガイダンス [49] には、使用方法例として、経口オピオイド鎮痛薬の維持量としてモルヒネでは 1 日 120 mg 以上、オキシコドンでは 1 日 80 mg 以上が必要な場合があることが記されている。一方、ヒドロモルフォン錠に関しては、日本人 Ph3 比較試験で実際に用いられた投与量は 4～12 mg／日であったが、オピオイド使用患者及びオピオイド非使用患者を対象とした日本人 Ph3 長期試験では、ヒドロモルフォン錠を経口モルヒネ製剤 20～120 mg に相当する 4～24 mg を超えた用量範囲で 1 日 4～6 回分割経口投与による長期投与時の使用経験が得られており、有効性が認められている。以上を考慮すると、中等度から高度の疼痛を伴う各種がん疼痛患者に対するヒドロモルフォンの用法・用量としては、他のオピオイド鎮痛薬と同様に経口モルヒネ製剤の 20～120 mg に相当する 1 日 4～24 mg を目安として 4～6 回に分割経口投与することとし、患者の症状に応じて適宜増減すると規定することが適切と考える。

ヒドロモルフォンの投与開始方法は、前治療の薬剤によって異なることから、以下に、オピオイド鎮痛薬による前治療の有無別での用法・用量の詳細を記す。

4.6.1.1　オピオイド使用患者に対する投与量

経口モルヒネ製剤との効力比について、経口ヒドロモルフォン製剤に関しては、各極ガイドライン[4,9,10,11]では 1:8～1:4 で記載されており、2012 年に改訂された EAPC ガイドライン[9]では 1:5 とされている。2000 年以降、がん疼痛に対して既知の効力比を用いて試験を実施した報告[22,23,24,50]では、いずれも効力比は 1:5 が用いられている。ヒドロモルフォンの海外製品では、最も古い Dilaudid[51]の効力比はおよそ 1:6.15～1:8、Palladone IR[52]ではおよそ 1:7.5 とされているが、2000 年以降に発売された Jurnista[53]及び Exalgo[54]では 1:5 とされている。このように近年、海外でモルヒネとの効力比を 1:5 とした事例が増えていることから、効力比は 1:5 とすることが適切と考えた。しかし、日本人でのヒドロモルフォンの切り替えを検討した試験報告は確認できなかったため、日本人 Ph2 効力比試験では、経口モルヒネ製剤から効力比 1:5 又は 1:8 でのヒドロモルフォン錠への切り替え時の有効性及び安全性について比較した。その結果、モルヒネとの効力比は 1:8 又は 1:5 いずれでも切り替え時に有効であり、安全性にも大きな違いは認められなかった。有害事象の発現率は投与群間で大きく発現状況が異なる事象はなく、低用量の 1:8 群に比べて 1:5 群でリスクが高まることはなかったことから、効力比は 1:5 を推奨することで問題ないと考える。また、日本人 Ph3 長期試験のオピオイド使用患者群での他剤からの切り替え時の投与量は、モルヒネとの効力比 1:5 を指標とした換算量とした。その結果、投与前後の VAS 値を用いた有効率の評価で約 80%の被験者で有効であった。安全性については、認められた有害事象は、ほとんどが原疾患に関連した事象、あるいはオピオイド鎮痛薬使用時に一般的に認められる事象であり、強オピオイド鎮痛薬の使用時に注意すべき安全性の問題以外の特筆すべきものは認められなかった。

オピオイド使用患者に対するヒドロモルフォンの投与量は、日本人 Ph3 長期試験では、強オピオイド鎮痛薬（モルヒネ、オキシコドン、又はフェンタニル）又は弱オピオイド鎮痛薬（トラマドール）からのヒドロモルフォンへの切り替え時には、臨床現場での使用方法と同様に、モルヒネとの効力比 1:5 を指標として換算した投与量を参考に、患者の状態に応じて医師が適切と判断した用量から投与を開始することとした。1 日投与量としては 4、6、12、18、24、36、及び 48 mg／日とし、48 mg／日を超えた場合、前用量の 30%～50%増量を目安として担当医師が投与量を決定することとした。実際には 4～90 mg／日が使用され、他剤からの切り替えの初回投与時には、4～36 mg／日が用いられた。日本人 Ph2 効力比試験では、効力比 1:8 群では 7.5 又は 12 mg／日、1:5 群では 12 又は 18 mg／日の固定用量を投与した。被験者の安全性を考慮して前治療のモルヒネの最大投与量を 90 mg／日としたため、ヒドロモルフォン錠の最大投与量は 18 mg／日であった。これらの試験の結果、前治療の強弱いずれのオピオイド鎮痛薬からの切り替えであっても忍容性及び安全性に問題は認められず、前治療からの疼痛のコントロール状態は概ね維持されており、有効性が確認された。

WHO 三段階除痛ラダー[4]でのオピオイド使用患者に対する第三段階オピオイド鎮痛薬とし

て、ヒドロモルフォンは 1 日 4 mg 以上での使用が推奨されている。一方で、強オピオイド鎮痛薬の投与量に上限はないが、国内で使用されているモルヒネ徐放性製剤[42,43,44,45,46]の多くは、添付文書上で用量範囲を 20～120 mg とし、症状に応じて適宜増減することとされている。国内で使用される強オピオイド鎮痛薬のひとつであるオキシコドン[47,48]もモルヒネ 120 mg に相当する 80 mg を用量範囲の上限とし、症状に応じて適宜増減することとされている。また、国内の医療用麻薬適正使用ガイダンス[49]には、通常、定時治療で用いられる最大投与量はモルヒネ 120 mg、オキシコドン 80 mg であるが、維持量として、モルヒネでは 120 mg 以上、オキシコドンでは 80 mg 以上を要する場合があることが記載されている。モルヒネ 20～120 mg に相当するヒドロモルフォンの 1 日投与量は 4～24 mg／日（効力比 1:5）である。日本人 Ph2 効力比試験での最大投与量は、試験デザイン上切り替え時の安全性に配慮する必要があり 18 mg／日としたが、日本人 Ph3 長期試験では、第 5 用量の 24 mg／日以上が投与された被験者は 6 名存在し、終了時／中止時の有効率は 100%であることが確認された。この 6 名での第 5 用量以上の投与期間中に 2 名で重篤な有害事象（肺の悪性新生物［原疾患の悪化］1 名、血小板数減少［血小板数減少の悪化］1 名）が認められたが、担当医師により治験薬との因果関係は関連なしと判断された。また、24 mg／日以上の投与量で有害事象による治験薬の投与中止や減量は行われなかった。したがって、ヒドロモルフォン錠の通常の投与量は、類薬と同様にモルヒネ 120 mg に相当する 24 mg／日を上限の目安とし、患者の状態に応じて適宜増減することが適切と考えた。

以上より、オピオイド使用患者に対するヒドロモルフォンの 1 日投与量は 4～24 mg／日とし、症状に応じて適宜増減することとした。

4.6.1.2　オピオイド非使用患者に対する投与量

日本人 Ph3 比較試験では、対象がオピオイド鎮痛薬非使用のがん疼痛患者であることから、WHO ガイドライン[4]で中等度から高度の疼痛患者に対し推奨されているヒドロモルフォンの開始用量は 1～2 mg／回であることを踏まえ、被験者の安全性に配慮し、ヒドロモルフォン錠の開始用量はモルヒネ換算（効力比 1:5）で 20 mg／日に相当する 4 mg／日とした。その結果、有効性はヒドロモルフォン群のオキシコドン群に対する非劣性が検証され、ヒドロモルフォン群の有害事象の発現状況はオキシコドン群と同様であった。したがって、オピオイド非使用患者に対する初回投与量として、ヒドロモルフォン錠の 4 mg／日は強オピオイド鎮痛薬として十分な効力を発揮し、オキシコドン即放性製剤の 10 mg／日に比べて安全性上も大きな違いはないと考えられる。EAPC ガイドライン[9]においても、WHO 三段階除痛ラダーでのオピオイド非使用患者に対する第二段階オピオイド鎮痛薬（低用量強オピオイド鎮痛薬）として、ヒドロモルフォンは 1 日 4 mg 以下からの開始が推奨されており、日本人 Ph3 比較試験での 4 mg／日投与時にはオキシコドンの開始用量投与時と比べて安全性上のリスクが上昇することもなかったことから、4 mg／日を開始用量とすることは妥当と考える。一方、投与量の上限については、日本人 Ph3 比較試験では 1 日 4 回（朝、昼、夕、夜）、5 日間投与による評価であり、増量・減量は必ず来院の上実施し、前投与量の投与開始から 24 時間

以上経過した後と規定したことから、第 4 用量（16 mg）とした。実際には、第 3 用量（12 mg／日）までが使用され、第 4 用量までの増量が必要な被験者は組み入れられなかった。日本人 Ph3 長期試験では 1 日 4～48 mg／日を投与することとし、48 mg／日を超えた場合、前用量の 30%～50%増量を目安として担当医師が投与量を決定することとした。同試験のオピオイド非使用患者群は被験者数が 7 名であり、実際に投与された最大投与量は、第 2 用量（6 mg／日）であった。また、同試験の日本人 Ph3 比較試験参加患者群では、前試験でヒドロモルフォンが投与されていた被験者は 6 名であり、最大で第 4 用量（16 mg／日）までが使用された。これらの結果から、少数での検討ではあるが、オピオイド非使用患者では、ヒドロモルフォン 4 mg／日を 1 日 4 回分割投与から開始し、第 2 用量の 6 又は 8 mg／日以上を 1 日 6 又は 4 回分割投与することで有効性が確認された。強オピオイド鎮痛薬には天井効果がなく、患者の状態に応じて適宜増減量して投与することから、オピオイド非使用患者でもオピオイド使用患者と同様に 24 mg／日を上限の目安とし、症状に応じて適宜増減すると規定することが適切と考える。

以上より、オピオイド非使用患者に対するヒドロモルフォンの 1 日投与量も、オピオイド使用患者に対する投与量と同じく 4～24 mg／日とし、症状に応じて適宜増減することとした。

4.6.1.3　オピオイド使用患者及びオピオイド非使用患者での用法

WHO のガイドライン[4]では、ヒドロモルフォンの作用時間は 3～4 時間と記載されている。ヒドロモルフォンの海外製品[51,52]での投与回数は、4～6 時間又は 4 時間ごとに（1 日 4～6 回又は 6 回）経口投与することと規定されている。これらの情報をもとに、有効性評価の 3 試験では、1 日投与回数は 4 回又は 6 回とした。有効性評価の 3 試験では、いずれも分割投与回数に関わらず、疼痛のコントロールが可能であることが確認された。

したがって、ヒドロモルフォン錠の投与方法は、1 日投与量を 4～6 回に分割経口投与することとした。

また、オピオイド使用患者及びオピオイド非使用患者での増量方法は、日本人 Ph3 長期試験で 4、6、12、18、24、36、及び 48 mg／日、あるいは、4、8、12、16、24、36、及び 48 mg／日と規定したが、安全性に関して特段の問題は認められなかった。

したがって、ヒドロモルフォン錠の増量方法として、4 mg から 8 mg、又は 6 mg から 12 mg への増量の場合を除き、増量の目安は使用量の 30%～50%増量とすることとした。

4.6.1.4　用法・用量のまとめ

以上をまとめ、中等度から高度の疼痛を伴う各種がん疼痛患者に対するヒドロモルフォン錠の用法・用量は、

- 通常、成人にはヒドロモルフォンとして 1 日 4 mg～24 mg 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
- 初回投与量に関しては、オピオイド鎮痛薬による治療の有無を考慮して設定する
  - オピオイド非使用患者では 1 回 1 mg、1 日 4 mg から開始する

- オピオイド使用患者ではモルヒネ製剤 1 日用量の 1/5 量を目安とする
- 増量の目安は使用量の 30%～50%増量とする

こととした。

4.6.2　レスキュー薬としての用法・用量

日本人 Ph3 長期試験ではオピオイド使用患者群及びオピオイド非使用患者群を対象に、定時投与での 1 日投与量及び分割回数に応じて表 2.5.4-3 のとおりに規定したレスキュー薬の 1 回投与量を投与した結果、ヒドロモルフォンは投与前に対する投与 30 分後及び 60 分後に疼痛強度の改善を示した（いずれも $P < 0.0001$: Wilcoxon の符号付き順位検定）。

したがって、レスキュー薬として本剤を使用する場合の 1 回投与量は、定時投与中のヒドロモルフォン塩酸塩経口製剤の 1 回分（分割回数に応じて 1 日量の 1/6～1/4）を経口投与することとした。

4.6.3　特殊集団での用法・用量

日本人 Ph1 単回投与試験での健康成人 30 名、並びに、日本人 Ph2 効力比試験及び日本人 Ph3 長期試験でのがん疼痛患者 117 名の血漿中ヒドロモルフォン濃度のデータを用いた母集団薬物動態（population pharmacokinetics: PPK）解析により、内因性要因（年齢、体重、性別、腎機能、肝機能）がヒドロモルフォン錠の薬物動態に及ぼす影響を検討した。その結果、腎機能の指標としたクレアチニンクリアランス（CLcr）、肝機能の指標としたアルブミン及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が見かけの全身クリアランスに対する共変量として選択され、シミュレーションの結果、CLcr 低下、アルブミン低下、AST 上昇により最大で 2 倍前後の曝露量の上昇が予測された（2.7.2.3.3 参照）。

ヒドロモルフォンの海外製品の Dilaudid では、海外での臨床試験により、年齢[18]、性別[21]、腎機能[19]、肝機能[20]がヒドロモルフォンの薬物動態に及ぼす影響について検討されている。その結果、高齢者での曝露量は若年者と比較して若干低く、影響は 10 数%程度と小さいことが確認されている[18]。女性では男性と比較して Cmax が高いが影響は 30%程度と著しく大きくはないことが確認されている[21]。中等度（CLcr: 40～60 mL/min）又は高度（CLcr: <30 mL/min）腎機能低下者では、腎機能正常者（CLcr: >80 mL/min）と比べて、中等度でヒドロモルフォンの Cmax 及び AUC が 2 倍、高度で AUC が 4 倍上昇することが確認されている[19]。中等度（Child-Pugh score が 7～9 点）肝機能低下者では、肝機能正常者と比較して、ヒドロモルフォンの Cmax 及び AUC が 4 倍上昇することが確認されている[20]。

有効性の評価対象である 3 試験では、これらの内因性要因のうち、年齢に関するサブグループ解析の結果、日本人 Ph3 長期試験では、年齢と有害事象発現率との間に明らかな関係は認められなかったが、重篤な有害事象及び重度の有害事象の発現率は、65 歳未満に比べて、65 歳以上で増加する傾向が認められた。一方、有効率についての併合解析の結果からは、年齢間に差は認められなかった。腎機能に関するサブグループ解析の結果からは、腎機能の程度と有害事象発現率の間に明らかな傾向は認められなかった。

以上のとおり、ヒドロモルフォン錠の PPK 解析及びヒドロモルフォンの海外臨床試験報告から、曝露量に対する年齢の影響は小さいと考えられたが、高齢者では生理機能が低下していることから、有害事象が重症化するリスクは高いと考えられるため、患者の状態を観察しながら、慎重に投与する必要があると考える。腎機能障害患者又は肝機能障害患者ではヒドロモルフォン投与時に曝露量の上昇が推測されることから、それらの患者に対してヒドロモルフォン錠を投与する際には、患者の状態を観察しながら慎重に投与する必要があると考える。用法・用量については、腎機能障害患者又は肝機能障害患者に投与する場合、海外報告からは曝露量は 4 倍に達する可能性が考えられるが、最小用量の 1 日 4 mg 投与時の曝露量が 4 倍になったとしても、通常用量の 4～24 mg を投与した際の曝露量の範囲内に納まると考えられることから、患者の状態を観察しながら慎重に投与することとした。

5. 安全性の概括評価

5.1 安全性評価の概観

ヒドロモルフォン即放性製剤（以下、ヒドロモルフォン錠）の安全性は、評価試験 4 試験（日本人 Ph1 単回投与試験、日本人 Ph2 効力比試験、日本人 Ph3 比較試験、及び日本人 Ph3 長期試験）で検討した。このうち、ヒドロモルフォン錠の主たる安全性の評価には、がん疼痛患者を対象にヒドロモルフォン錠を投与した 3 試験（日本人 Ph2 効力比試験、日本人 Ph3 比較試験、及び日本人 Ph3 長期試験）を用いた。また、QT 間隔に及ぼす影響の評価には、これらの試験に加え日本人 Ph1 単回投与試験及び日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）での 12 誘導心電図の結果を用いた。参考試験は日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）、徐放錠日本人 Ph3 比較試験、及び徐放錠日本人 Ph3 長期試験の 3 試験とした。

評価試験のうち日本人 Ph1 単回投与試験では、健康成人男性を対象にヒドロモルフォン錠を単回投与したときの安全性を検討した。日本人 Ph2 効力比試験は、経口モルヒネによってがん疼痛治療中の患者を対象に、モルヒネに対するヒドロモルフォンの効力比が 1:8 又は 1:5 となる投与量でヒドロモルフォン錠へ切り替えを行い、安全性を検討した。日本人 Ph3 比較試験は非オピオイド鎮痛薬による治療では疼痛が改善しない、オピオイド鎮痛薬非使用のがん疼痛患者（以下、オピオイド非使用患者）を対象に、ヒドロモルフォン錠又はオキシコドン即放性製剤を追加投与し、安全性を検討した。日本人 Ph3 長期試験は、オピオイド鎮痛薬使用中のがん疼痛患者（以下、オピオイド使用患者）、オピオイド非使用患者、及び日本人 Ph3 比較試験に参加したがん疼痛患者を対象に、ヒドロモルフォン錠を長期投与したときの安全性を検討し、また、ヒドロモルフォン錠を一時的な疼痛増強時のレスキュー薬として用いたときの安全性を検討した。

これらの試験ごとの評価に加え、比較的よくみられる有害事象、副作用の発現状況、並びに特別な患者集団における安全性は、がん疼痛患者を対象にヒドロモルフォン錠を投与した 3 試験を併合した解析結果を用いて評価した。

安全性評価試験の評価対象被験者数は、健康成人を対象とした日本人 Ph1 単回投与試験の被験者 30 名、がん疼痛患者を対象とした 3 試験でヒドロモルフォン錠を投与された被験者の合計 207 名、日本人 Ph3 比較試験で対照薬のオキシコドン即放性製剤を投与された被験者 84 名であった。

5.2 安全性の主要な評価方法

安全性の評価は、有害事象及び治験薬投与前後の臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図の推移に基づき行った。重要な有害事象としてがん疼痛患者を対象とした 3 試験では、呼吸抑制、昏迷、及び昏睡を評価した。

5.3 患者集団の特徴と曝露の程度

1) 曝露の程度

固定用量で実施した日本人 Ph2 効力比試験では、経口モルヒネ 60 mg／日又は 90 mg／日

での治療を、モルヒネに対するヒドロモルフォンの効力比が 1:8 又は 1:5 となる投与量のヒドロモルフォン錠での治療に切り替えた。

各群の被験者数は効力比 1:8 群 41 名、1:5 群 30 名であった。群ごとのヒドロモルフォンの投与量の内訳は、効力比 1:8 群が 7.5 mg／日 34 名、12 mg／日 7 名、1:5 群が 12 mg／日 24 名、18 mg／日 6 名であった。平均投与日数は、いずれの投与群も約 3 日間（1:8 群 2.8 日、1:5 群 3.1 日）であった。

日本人 Ph3 比較試験及び日本人 Ph3 長期試験は、効果及び安全性に基づき、被験者ごとの用量調節を可とした。日本人 Ph3 比較試験は、オピオイド非使用患者を対象とし、ヒドロモルフォン 4 mg／日又はオキシコドン 10 mg／日から投与を開始した。治験期間中に一度でも増量した被験者の割合は、ヒドロモルフォン群 25.0%（22/88）、オキシコドン群 28.6%（24/84）で、投与群間に大きな差はなく、また、第 3 用量（ヒドロモルフォン 12 mg／日又はオキシコドン 40 mg／日）以上に増量した被験者はヒドロモルフォン群が 2/88 名、オキシコドン群が 6/84 名と、両群ともに全体の 1 割以下であった。平均投与期間は、約 6 日間（ヒドロモルフォン群 5.7 日、オキシコドン群 5.6 日）であった。

日本人 Ph3 長期試験は、オピオイド使用患者、オピオイド非使用患者、及び日本人 Ph3 比較試験に参加した被験者を対象に、ヒドロモルフォン錠を長期間投与した。被験者ごとの最終投与量は、第 1 用量（4 mg／日）の割合が 58.3%（28/48）と最も高く、続いて第 3 用量（12 mg／日）が 16.7%（8/48）、第 2 用量（6 又は 8 mg／日）が 10.4%（5/48）であり、最高用量の 90 mg／日を投与した被験者は 1 名であった。平均投与期間は 38.0 日、最長投与期間は 85 日であった。

2) 被験者集団の特徴

がん疼痛患者を対象にヒドロモルフォン錠を投与した 3 試験の年齢及び体重の平均値は、64.4～67.7 歳及び 51.48～55.98 kg の範囲内であり、試験間に大きな差はなかった。また、いずれの試験も、がん疼痛部位が特定の部位に偏ることはなく、様々ながん疼痛の患者が登録された。米国東海岸癌臨床試験グループ（Eastern Cooperative Oncology Group: ECOG）の一般状態（Performance Status: PS）は、いずれの試験も 1 の割合が 41.7%～48.8%と多かった。

5.4　比較的よくみられる有害事象及び副作用

5.4.1　比較的よくみられる有害事象及び副作用

5.4.1.1　有害事象、副作用の発現率

がん疼痛患者を対象としたヒドロモルフォン錠の治験での、有害事象の発現率は、日本人 Ph2 効力比試験の効力比 1:8 群 58.5%（24/41）、1:5 群 46.7%（14/30）、日本人 Ph3 比較試験のヒドロモルフォン群 83.0%（73/88）、オキシコドン群 77.4%（65/84）であり、いずれの試験も投与群間に大きな差はなかった。非対照で実施した日本人 Ph3 長期試験の有害事象発現率は、95.8%（46/48）であった。前治療の種類ごとで集計した結果は、オピオイド使用患者群 93.3%（28/30）、オピオイド非使用患者群 100%（7/7）、日本人 Ph3 比較試験参加患者群 100%

（11/11）であった。

副作用の発現率は、日本人 Ph2 効力比試験の効力比 1:8 群 29.3%（12/41）、1:5 群 26.7%（8/30）、日本人 Ph3 比較試験のヒドロモルフォン群 61.4%（54/88）、オキシコドン群 54.8%（46/84）であり、いずれも投与群間に大きな差はなかった。日本人 Ph3 長期試験での発現率は、全体で 60.4%（29/48）、オピオイド使用患者群 56.7%（17/30）、オピオイド非使用患者群 85.7%（6/7）、日本人 Ph3 比較試験参加患者群 54.5%（6/11）であった。

5.4.1.2　有害事象ごとの発現状況

がん疼痛患者を対象としたヒドロモルフォン錠の 3 試験で、ヒドロモルフォン錠を投与された被験者を併合した群（以下、ヒドロモルフォン全体群）での、有害事象及び副作用の発現状況を検討した。

発現率が 2%以上の有害事象は、傾眠 19.8%（41/207）、悪心及び嘔吐各 17.9%（37/207）、便秘 16.9%（35/207）、下痢 10.1%（21/207）、食欲減退 3.9%（8/207）、浮動性めまい及び発熱が各 3.4%（7/207）、体重減少 2.9%（6/207）、頭痛 2.4%（5/207）であった。発現率が 2%以上の副作用は、傾眠 18.4%（38/207）、悪心 15.0%（31/207）、便秘 14.5%（30/207）、嘔吐 14.0%（29/207）、浮動性めまい 2.4%（5/207）であった。これらの事象のほとんどは、オピオイド鎮痛薬使用時に一般的に認められる中枢、消化管に対する有害事象であった。また、比較的よく認められる有害事象の発現状況は、がん疼痛患者を対象としたヒドロモルフォン錠の 3 試験ともに、概ね同じであった。

各試験の投与群間で、事象ごとの発現状況を検討した結果、日本人 Ph2 効力比試験では、器官別大分類で胃腸障害に分類される有害事象の発現率が 1:5 群の 16.7%（5/30）に比較して 1:8 群で 39.0%（16/41）と高い傾向が認められたが、その他には投与群間で発現状況が異なる事象はなかった。なお、前述のとおり、投与群ごとの有害事象発現率は、効力比 1:8 群 58.5%（24/41）、1:5 群 46.7%（14/30）であり大きな差はなかった。

日本人 Ph3 比較試験は、ヒドロモルフォン群とオキシコドン群で事象ごとの有害事象の発現状況に明確な違いは認められなかった。

日本人 Ph3 長期試験では、いずれの被験者群も認められた有害事象のほとんどは、原疾患に関連した事象あるいはオピオイド鎮痛薬使用時に一般的に認められる事象であった。

以上 3 試験の結果は安全性に特筆すべき問題はなく、また、日本人 Ph3 比較試験の結果では、ヒドロモルフォン群の有害事象の発現状況はオキシコドン群と同様であった。

5.4.2　重症度別有害事象

日本人 Ph2 効力比試験での重度の有害事象の発現率は、効力比 1:8 群 2.4%（1/41）、1:5 群 3.3%（1/30）であり、投与群間で同様であった。いずれの事象（効力比 1:8 群: 悪心、1:5 群: 昏迷）も、副作用と判定された。

日本人 Ph3 比較試験での重度の有害事象の発現率は、ヒドロモルフォン群 4.5%（4/88）、オキシコドン群 6.0%（5/84）であり、投与群間に大きな差はなかった。このうち、副作用と

判定されたのは、ヒドロモルフォン群 3 名（傾眠、誤嚥性肺炎、及び悪心が各 1 名、嘔吐が 2 名［このうち誤嚥性肺炎と嘔吐、悪心と嘔吐を発現した被験者が 1 名ずつ］）、オキシコドン群 2 名（肝機能異常及び誤嚥性肺炎が各 1 名）であった。

日本人 Ph3 長期試験での重度の有害事象の発現率は、20.8%（10/48［オピオイド使用患者群 5 名; オピオイド非使用患者群 1 名; 日本人 Ph3 比較試験参加患者群 4 名］）であり、このうち副作用と判定されたのは腸閉塞の 1 名（オピオイド使用患者群）のみであった。

以上 3 試験で認められた重度の有害事象で副作用と判定されたのは、いずれもオピオイド鎮痛薬使用時に一般的に認められる事象であった。また、日本人 Ph3 比較試験の結果では、ヒドロモルフォン群の重度の有害事象の発現率はオキシコドン群と同程度であった。

5.4.3　投与量別の有害事象発現状況

5.4.3.1　初回投与量の安全性

1)　オピオイド非使用の患者での初回投与量

オピオイド非使用患者に初回投与量として、ヒドロモルフォン錠 1 回 1 mg、1 日 4 mg 又はオキシコドン即放性製剤 1 回 2.5 mg、1 日 10 mg を 5 日間投与した日本人 Ph3 比較試験では、有害事象の発現状況に投与群間で大きな違いはなく、特筆すべき安全性の問題は認められなかった。また、日本人 Ph3 長期試験での投与開始後短期間（7 日間）での有害事象及び副作用発現率は、オピオイド非使用患者群の方がオピオイド使用患者群よりも高かったものの、いずれの投与群も認められた主な有害事象は傾眠、便秘、悪心、及び嘔吐といったオピオイド治療開始初期に一般的に認められる事象であった。

上記のヒドロモルフォン投与後短期間（最大で 7 日間）での結果より、オピオイド非使用患者に対する初回投与量としての、ヒドロモルフォン錠 1 回 1 mg、4 mg／日投与時の安全性は、オキシコドン即放性製剤 1 回 2.5 mg、10 mg／日と大きな違いはないと考えられた。

がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン（2014 年版）[6] では、非オピオイド鎮痛薬で鎮痛効果が得られない場合の治療法として、最初から低用量の強オピオイドを用いる治療を、弱オピオイドから開始して強オピオイドへ変更する WHO 方式のがん疼痛治療法 [4] とともに推奨している。オピオイド非使用患者に対しては、ヒドロモルフォン錠 1 回 1 mg（4 mg／日）から開始し、疼痛の包括的評価を行いながら用量調節を行うべきと考える。

2)　オピオイド使用患者での初回投与量

日本人 Ph2 効力比試験では、経口モルヒネ製剤 60 mg／日又は 90 mg／日のいずれか一定用量の治療で 3 日間以上疼痛がコントロールされた患者を、モルヒネに対するヒドロモルフォンの効力比が 1:8 又は 1:5 となる投与量のヒドロモルフォン錠での治療に切り替えた。前治療のモルヒネの投与量が 60 mg／日及び 90 mg／日のいずれの被験者集団でも、効力比 1:5 群と 1:8 群で有害事象の発現状況に違いは認められず、特筆すべき安全性の懸念は認められなかった。また、日本人 Ph3 長期試験のオピオイド使用患者群では、各種のオピオイド鎮痛薬から効力比 1:5（モルヒネ換算）を目安に換算量を設定し、ヒドロモルフォン錠に切り替

えた。切り替え後短期間（7 日間）で発現した主な有害事象は、傾眠、便秘、悪心、及び嘔吐などであり、既存のオピオイド鎮痛薬での報告と同様であった。

したがって､他のオピオイド鎮痛薬からヒドロモルフォン錠に切り替える場合の効力比（モルヒネ換算）は、1:8 及び 1:5 のいずれも安全性に特筆すべき問題はないと考える。

なお、日本人 Ph3 長期試験では、前治療オピオイド鎮痛薬の添付文書に従い、ヒドロモルフォン錠の初回投与前に適切な間隔を空けることとした。経皮フェンタニル貼付剤の添付文書には､製剤剥離後の血中フェンタニル濃度が 50%に減少するのに 17 時間以上（16.75～45.07 時間）かかることから、他のオピオイド鎮痛剤の投与は低用量から開始し、患者の状態を観察しながら適切な鎮痛効果が得られるまで漸増することと記載されている。経皮フェンタニル貼付剤から本剤に変更する場合には、本規定に従うべきと考える。

5.4.3.2　投与量ごとの安全性

固定用量で実施した日本人 Ph2 効力比試験では、1 日投与量 7.5、12、又は 18 mg でヒドロモルフォン錠を投与した。その結果、投与量に応じて曝露量は上昇したものの、有害事象の発現状況に大きな違いはなく、特筆すべき問題は認められなかった。さらに高用量での投与経験として日本人 Ph3 長期試験では、24 mg／日以上を投与した被験者は 6 名であった（最高用量の内訳は、90 mg: 1 名、48 mg: 1 名、36 mg: 1 名、及び 24 mg: 3 名）。投与量に応じて曝露量は概ね上昇したものの、これらの被験者で有害事象による中止や治験薬の減量は行われなかった。添付文書案の用法・用量に記載した、ヒドロモルフォン錠 4～24 mg／日の安全性は、他の強オピオイド鎮痛薬と同程度と考えられる。また、上市後は症状に応じて 24 mg／日を超えた投与量での使用も想定されるが、本治験での投与経験では、安全性に特筆すべき問題は認められなかった。

なお、1 日投与量を同一とし、分散回数を変えた場合（1 日 4 回又は 6 回投与）の安全性については、被験者数が限られていることから明確な傾向は認められなかった。

5.4.3.3　増量時の安全性

日本人 Ph3 比較試験及び日本人 Ph3 長期試験は、痛みの評価に基づき前の投与量の 30%～50%の幅で治験薬の増量を可とした。治験期間中に一度でもヒドロモルフォンを増量した被験者は、38 名（日本人 Ph3 比較試験 22 名、日本人 Ph3 長期試験 16 名）であったが、増量後に有害事象による治験薬の減量が必要となった被験者は傾眠（軽度、非重篤、減量後に回復）を発現した 1 名のみであった。

ヒドロモルフォンの増量に際しては、患者の状態に注意しながら 30%～50%の幅で増量しても安全性に大きな問題はないと考える。

5.4.4　経時的な有害事象発現状況

日本人 Ph3 長期試験で、被験者ごとでの初発の有害事象の発現率（各有害事象での初発を集計）の経時的な推移を検討した結果、約 3 ヵ月間の投与では経時的に上昇する傾向は認め

られなかった。ヒドロモルフォン錠の長期間の投与で初発の有害事象の発現率が上昇するリスクは低いと考えられるものの、継続的に初発の有害事象が発現しており、患者の状態変化や有害事象の発現状況には注意を払う必要がある。

5.4.5　レスキュー薬としての安全性

日本人 Ph3 長期試験のオピオイド使用患者群及びオピオイド非使用患者群では、治験薬投与 7 日目までをレスキュー薬投与調査期間とし、1 回あたり 1 日投与量の概ね 1/6 の投与量で、ヒドロモルフォン錠をレスキュー薬として投与した。レスキュー薬投与の前後によらずレスキュー薬投与調査期間中に発現した有害事象の発現率は、レスキュー薬ありの被験者で 70.0%（14/20）であり、レスキュー薬なしの被験者での発現率 70.6%（12/17）と同程度であった。また、重篤な有害事象、重要な有害事象、中止に至った有害事象、及び重度の有害事象の発現率もレスキュー薬ありの被験者となしの被験者で大きな差は認められなかった。有害事象発現時刻を調査していないため、レスキュー薬投与と有害事象発現の時間的関係を考慮しない集計ではあるが、ヒドロモルフォンをレスキュー薬として投与された被験者で有害事象発現率が高くなる傾向は認められなかった。

オピオイド使用患者群又はオピオイド非使用患者群でのレスキュー薬投与調査期間の事象別有害事象発現被験者数の集計では、傾眠がレスキュー薬なしの被験者 1 名（5.9%［1/17］）のみに認められたのに対し、レスキュー薬ありの被験者では 8 名（40.0%［8/20］）と発現被験者数が多かった。ただし、レスキュー薬ありで傾眠を発現した 8 名のうち、2 名はレスキュー薬投与日以前での発現であった。また、傾眠はいずれも非重篤で、レスキュー薬ありの 1 名が中等度であった以外はすべて軽度であった。傾眠以外の有害事象で発現被験者数に大きな差が認められたものはなかった。

以上より、一時的な疼痛の増強に対し、定時投与中のヒドロモルフォンの 1 日投与量の 1/6 を 1 回の投与量として、ヒドロモルフォン錠を投与したときの安全性に特筆すべき問題はないと考える。

5.5　重篤な有害事象

5.5.1　死亡

がん疼痛患者を対象としたヒドロモルフォン錠の治験で、ヒドロモルフォンを投与された被験者に認められた死亡は 5 名（日本人 Ph3 比較試験で誤嚥性肺炎が 1 名、日本人 Ph3 長期試験で胃癌が 2 名、肺の悪性新生物、肺腺癌が各 1 名）であった。このうち、副作用と判定されたのは誤嚥性肺炎の 1 名のみであった。誤嚥性肺炎は、治験薬投与開始 4 日後に発現し、事象発現 5 日後に被験者は死亡した。誤嚥性肺炎は嘔吐によるものである可能性が高いと判断された。嘔吐は原疾患（肝・胆・膵の腫瘍）の進行や腹水貯留によるものとも考えられるが、治験薬内服開始後より嘔吐症状が発現しているため、副作用と判定された。なお、本被験者は 4 mg／日から投与を開始し、増量は行われなかった。

5.5.2　その他の重篤な有害事象

日本人 Ph2 効力比試験での、重篤な有害事象の発現率は、効力比 1:8 群 9.8%（4/41）、1:5 群 10.0%（3/30）であり、投与群間に大きな差はなく、また、投与群間で発現頻度が顕著に異なる事象はなかった。重篤な有害事象のうち副作用と判定されたのは、1:8 群で発現した腸炎、イレウス、及び悪心の各 1 名、及び 1:5 群で発現した昏迷の 1 名であり、いずれもオピオイド鎮痛薬使用時に一般的に認められる中枢又は消化管に対する有害事象であった。

日本人 Ph3 比較試験での、重篤な有害事象（死亡を含む）の発現率は、ヒドロモルフォン群 8.0%（7/88）、オキシコドン群 9.5%（8/84）であり、投与群間に大きな差はなかった。また、ヒドロモルフォン群でオキシコドン群よりも発現頻度が顕著に高い事象はなかった。ヒドロモルフォン群で発現した重篤な有害事象のうち、副作用と判定されたのは 4 名（傾眠、誤嚥性肺炎、中毒性皮疹、悪心、及び嘔吐が各 1 名［悪心及び嘔吐は同一被験者で発現］）であり、中毒性皮疹以外は、オピオイド鎮痛薬使用時に一般的に認められる、中枢又は消化管に対する有害事象であった。中毒性皮疹は治験薬投与終了日の 2 日後に発現し、発現日の 11 日後に回復した。治験責任医師は、感染症や悪性腫瘍に伴う皮疹の可能性も考えられるが、治験薬との因果関係は否定できないと判定した。

日本人 Ph3 長期試験での、重篤な有害事象（死亡を含む）の発現率は、安全性解析対象集団全体 39.6%（19/48）、オピオイド使用患者群 33.3%（10/30）、オピオイド非使用患者群 42.9%（3/7）、日本人 Ph3 比較試験参加患者群 54.5%（6/11）であった。このうち複数の被験者に認められた事象は、嘔吐 3 名、胃癌 2 名、肺腺癌 2 名、及び中枢神経系転移 2 名であった。また、重篤な有害事象のうち、副作用と判定されたのは、嘔吐 3 名（オピオイド使用患者群 1 名、オピオイド非使用患者群 2 名）及びイレウス、腸閉塞、及び浮動性めまいが各 1 名（いずれもオピオイド使用患者群）のみであった。

以上 3 試験で認められた重篤な有害事象のうち副作用と判定された事象のほとんどは、オピオイド鎮痛薬使用時に一般的に認められる事象であった。また、日本人 Ph3 比較試験のヒドロモルフォン群での重篤な有害事象の発現率はオキシコドン群と大きな違いはなかった。

5.5.3　重要な有害事象

本承認申請資料では、がん疼痛患者を対象とした治験実施計画書で重要な有害事象と定義した、呼吸抑制、昏迷、及び昏睡に加え海外ヒドロモルフォン添付文書及び国内類薬の添付文書で注意喚起がなされている、依存性、意識障害、及びイレウス（麻痺性イレウスを含む）、並びに悪心、嘔吐を、医薬品リスク管理計画の重要な特定されたリスクとした。これらの検討は、国内臨床試験結果に加え、以下に示した海外ヒドロモルフォン製剤（表 2.5.5-1）、並びに国内のモルヒネ及びオキシコドン製剤の添付文書情報（表 2.5.5-2）をもとに実施し、国内のフェンタニルクエン酸塩製剤及びメサドン塩酸塩製剤の添付文書の記載内容も参照した。

以下に、治験薬の投与中止に至った有害事象と重要な特定されたリスク（悪心、嘔吐を除く）とした事象を、重要な有害事象として評価した。

表 2.5.5-1　検討に用いた海外ヒドロモルフォン添付文書

製品名	販売国
Dilaudid®- hydromorphone hydrochloride liquid, tablet[51] Exalgo®[54]	米国
Palladone® capsules[52] Palladone® SR capsules[55]	英国

表 2.5.5-2　検討に用いた国内類薬添付文書

製品名	有効成分名
モルヒネ塩酸塩水和物「第一三共」原末[56] オプソ®内服液[57] MS コンチン錠®[42]	モルヒネ塩酸塩
オキノーム®散[48] オキシコンチン®錠[47]	オキシコドン塩酸塩

1)　治験薬の投与中止に至った有害事象

日本人 Ph2 効力比試験では、治験薬の投与中止に至った有害事象は、各投与群に 1 名ずつ（1:8 群: イレウス［1/41］、1:5 群: 昏迷［1/30］）、計 2 名に発現した。いずれの事象も重篤、副作用と判定された。

日本人 Ph3 比較試験での、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、ヒドロモルフォン群 6.8%（6/88）、オキシコドン群 8.3%（7/84）であり、投与群間に大きな差は認められなかった。このうちヒドロモルフォン群で副作用と判定された事象は、5 名（傾眠、誤嚥性肺炎、悪心が各 1 名、嘔吐が 3 名［このうち悪心と嘔吐を発現した被験者が 1 名］）であった。

日本人 Ph3 長期試験で、治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者は、オピオイド使用患者群 9 名（9/30、内訳は肝転移及び傾眠が各 2 名、悪性胸水、胃癌、イレウス、腸閉塞、嘔吐、及び悪心が各 1 名［肝転移 1 名と胃癌は同一被験者］）、オピオイド非使用患者群 4 名（4/7、内訳は嘔吐 2 名、腸管穿孔 1 名、粘膜障害 1 名）、日本人 Ph3 比較試験参加患者群 3 名（3/11、内訳は中枢神経系転移、嚥下障害、及び嘔吐が各 1 名）であった。このうち副作用と判定されたのは、オピオイド使用患者群 6 名（6/30、内訳はイレウス、腸閉塞、悪心、及び嘔吐が各 1 名、傾眠が 2 名）、オピオイド非使用患者群 3 名（3/7、内訳は嘔吐 2 名及び粘膜障害 1 名）、日本人 Ph3 比較試験参加患者群 1 名（1/11、嘔吐）であった。

以上 3 試験で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、副作用と判定された事象のほとんどは、オピオイド鎮痛薬使用時に一般的に認められる事象であった。また、日本人 Ph3 比較試験の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、ヒドロモルフォン群とオキシコドン群で同程度であった。

2)　依存性

がん疼痛患者を対象とした治験で、全被験者を対象に実施した薬物依存評価の調査項目ごとの集計からは、いくつかの項目で、回答のスコアが高い被験者が確認されたが、有害事象

として薬物依存が報告されたのは、日本人 Ph3 比較試験の 2 名（2/88）のみであった。いずれの事象も薬物依存評価での調査結果から有害事象として取り上げられたものであり、被験者に治療上問題となるような薬物依存の症状は発現しなかった。重症度は軽度で、副作用と判定され、治験薬投与の変更や、薬物依存に対する治療などの処置は必要としなかった。

海外のヒドロモルフォン添付文書では、依存性が Boxed warning 及び serious adverse reactions として記載されている。国内の他の強オピオイド鎮痛薬の添付文書では、薬物依存の既往歴が慎重投与に、薬物依存が生じる可能性があることが重要な基本的注意に、依存性が重大な副作用に記載されている。医療用麻薬適正使用ガイダンスでは、通常、がん疼痛患者において、オピオイド鎮痛薬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[49]、依存性はオピオイド鎮痛薬のクラスエフェクトとして知られており、ヒドロモルフォンでも依存性のリスクはあると考えられるため、国内の他の強オピオイド鎮痛薬と同様の注意喚起が必要と考える。

3)　呼吸抑制

呼吸抑制は、2 名（日本人 Ph2 効力比試験の 1:8 群 1 名［1/41］、日本人 Ph3 長期試験のオピオイド非使用患者群 1 名［1/7］）の被験者に認められた。いずれの事象も非重篤、副作用と判定された。日本人 Ph2 効力比試験の 1 名は、治験薬の投与を継続し、発現 2 日目に回復した。日本人 Ph3 長期試験の 1 名は、治験薬投与 36 日後に発現し、同日に治験薬の投与を中止し、発現から 3 日目に回復した。

呼吸抑制は、海外ヒドロモルフォン添付文書で、Boxed warning 及び Contraindications に記載されている。また、国内の他の強オピオイド鎮痛薬の添付文書では、禁忌、慎重投与、重大な副作用、高齢者への投与、及び過量投与に記載されている。ヒドロモルフォンの投与によって、呼吸抑制が増強及び発現するリスクがあると考えられるため、国内の他の強オピオイド鎮痛薬と同様の注意喚起が必要と考える。

4)　意識障害（昏迷、昏睡、錯乱、譫妄）

昏迷は、日本人 Ph2 効力比試験の 1:5 群で 1 名（1/30）に認められた。本事象は重篤、副作用と判定され、治験薬の投与を中止し、発現 2 日後に回復した。

昏迷が重症化した症状である昏睡は、海外ヒドロモルフォン添付文書で、中枢神経抑制剤との併用、頭部損傷、頭蓋内圧上昇を有する場合の使用、及び特別なリスクを有する患者の症状の一つとして注意喚起がなされている。譫妄は、3 名（日本人 Ph3 比較試験の 2 名［2/88］、日本人 Ph3 長期試験の 1 名［1/48］）に認められ、このうち日本人 Ph3 比較試験の 2 名が副作用と判定された。

海外のヒドロモルフォン添付文書では意識変容の症状である錯乱が、特別なリスクを有する患者の症状の一つとして注意喚起がなされている。また、国内の他の強オピオイド鎮痛薬の添付文書では、錯乱、譫妄が重大な副作用に記載されている。

ヒドロモルフォンの投与で、μ オピオイド受容体の刺激に基づく中枢作用として、昏迷、

昏睡、錯乱、及び譫妄が発現することがある。意識変容の症状である錯乱及び譫妄と、意識混濁の症状である昏睡及び昏迷を併せた意識障害に関する注意を、重大な副作用及び過量投与に記載して注意喚起する必要があると考える。

5)　イレウス（麻痺性イレウスを含む）

がん疼痛患者を対象としたヒドロモルフォン錠の治験では、腸閉塞とイレウスが認められた。いずれも麻痺性の閉塞と診断されていないものの、概略を以下に記載する。

腸閉塞は日本人 Ph3 長期試験のオピオイド使用患者群で 1 名（1/30）に認められた。治験責任医師は、腹膜播種による腸閉塞と考えられるが、時間的経過から副作用と判断した。本事象は重篤と判断され、治験薬の投与を中止した。

イレウスは 2 名（日本人 Ph2 効力比試験の 1:8 群 1 名［1/41］、日本人 Ph3 長期試験のオピオイド使用患者群 1 名［1/30］）の被験者に認められた。いずれも重篤、副作用と判定され、治験薬を投与中止し回復が認められた。

海外のヒドロモルフォン添付文書では、麻痺性イレウスが Contraindications 及び Warnings and precautions に記載されている。また、国内の他の強オピオイド鎮痛薬の添付文書では、麻痺性イレウスは禁忌又は慎重投与、並びに重大な副作用に記載されている。

ヒドロモルフォンの国内治験でのこれらの事象の発現頻度は低いものの、いずれの事象もオピオイド鎮痛薬のクラスエフェクトとして知られており、ヒドロモルフォンでも発現する可能性がある。麻痺性イレウスを禁忌及び重大な副作用として注意喚起する必要があると考える。

5.6　臨床検査値

日本人 Ph2 効力比試験、日本人 Ph3 比較試験、及び日本人 Ph3 長期試験のいずれも、ヒドロモルフォンの投与前後で、血液学的検査値、血液生化学検査値の結果に、特筆すべき変化は認められなかった。また、臨床検査値に関する有害事象で特に発現率が高いものは認められなかった。

ヒドロモルフォンの投与に起因した、臨床検査値の異常変動による有害事象が発現するリスクは低いと考える。

5.7 バイタルサイン及び体重

日本人 Ph2 効力比試験、日本人 Ph3 比較試験、及び日本人 Ph3 長期試験のいずれも、ヒドロモルフォンの投与前後で、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、体温、呼吸数、及び体重の測定結果に、特筆すべき変化は認められなかった。

ヒドロモルフォンの投与に起因した、バイタルサイン及び体重の異常変動による有害事象が発現するリスクは低いと考える。

5.8 心電図

5.8.1　心電図異常所見

健康成人を対象とした日本人 Ph1 単回投与試験及び日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）では、治験責任医師による判定で心電図の異常所見は認められなかった。

がん疼痛患者を対象としたヒドロモルフォン錠の治験で報告された心電図に関連する有害事象は、心筋虚血（日本人 Ph3 比較試験）、心電図 QT 延長（日本人 Ph3 長期試験）、及び不整脈（日本人 Ph3 長期試験）が各 1 名ずつであった。このうち心筋虚血は、合併症の洞性頻脈によるものであり治験薬との因果関係はないと判定された。心電図 QT 延長、不整脈はいずれも副作用と判定されたが、投与継続中に回復した。

したがって、ヒドロモルフォンの投与に起因した、心電図所見に関する有害事象が発現するリスクは低いと考える。

5.8.2　QT 間隔に及ぼす影響の評価

ヒドロモルフォンの QT/QTc 間隔に及ぼす影響について、日本人 Ph1 単回投与試験、日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）で、QT/QTc 間隔の経時的推移を検討した結果、いずれの試験でも QTcF 間隔の要約統計量に明らかな延長傾向は認められなかった。外れ値のカテゴリカル解析を実施した結果、日本人 Ph1 単回投与試験で、QTcF 間隔が 450 ms を超えた時点が、ヒドロモルフォン徐放性製剤（以下、ヒドロモルフォン徐放錠）6 mg 群の 1 名に認められたが、これは自動計測上の T 波の検出点のずれによるものであり、治験責任医師が被験者の心電図波形より計算した QT 間隔は延長傾向を認めなかった（408 及び 413 ms）。

ヒドロモルフォン錠を用いた、がん疼痛患者を対象とした 3 試験で、標準 12 誘導心電図によって、心拍数、PR 間隔、RR 間隔、QRS 間隔、及び QT 間隔を評価した結果、いずれの試験でも、QTcF 間隔の要約統計量に明らかな延長傾向は認められなかった。日本人 Ph3 長期試験では有害事象として心電図 QT 延長が 1 名報告されたが（QTcF 間隔が投与前の 450.3 ms から 484.5 ms に延長）投与量は変更されず、投与が継続されたまま発現日から 14 日目に回復した。また、外れ値のカテゴリカル解析を実施した結果、電気生理学的に催不整脈リスクが高まると考えられるような QT 延長は認められなかった。

ヒドロモルフォンの血中濃度と心電図 QT/QTc 間隔との関連を評価するため、日本人 Ph1 単回投与試験、日本人 Ph2 効力比試験、及び日本人 Ph3 長期試験で得られた血漿中ヒドロモルフォン濃度及び 12 誘導心電図検査データを併合し、薬物濃度－反応モデル解析の手法を用いて、ヒドロモルフォン投与後の心電図 QT/QTc 間隔との関連を評価した結果、血漿中ヒドロモルフォン濃度が高くなるに従い ΔQTcF が延長する傾向は認められなかった。

現在海外で使用されているヒドロモルフォン製剤である Dilaudid- hydromorphone hydrochloride liquid（米国）、Palladone capsules（英国）、Exalgo（米国）の添付文書では、QT 延長リスクに関する記載はない。Exalgo（米国）の臨床開発では、特別な QT 試験は実施されておらず、また、QT 延長に関係する事象は報告されていない。2 名の心室頻拍が報告されているものの、QT 延長に起因するような、Torsades de pointes を含む心室頻拍や多形性心室

頻拍ではなかった[58]。また、PubMed のデータベースで(hydromorphone OR dihydromorphinone) AND (QT)の検索式で文献を検索した結果、ヒドロモルフォンの QT 延長に関する報告はなかった。

安全性薬理試験では、ヒドロモルフォン塩酸塩は 250 ng/mL で hERG K^+電流を 15.0%抑制したが、250 ng/mL はヒトに薬効用量であるヒドロモルフォン錠 4 mg を投薬した場合の最大血漿中フリー体濃度の約 150 倍に相当する濃度であることから、臨床使用で問題となる可能性は低いと考えられた。

以上の臨床、非臨床での結果より、ヒドロモルフォンの投与で QT が延長するリスクは低いと考える。

5.9　特別な患者集団における安全性

5.9.1　内因性要因

1)　高齢者

がん疼痛患者を対象としたヒドロモルフォン錠の各治験及びそれらを併合したヒドロモルフォン全体群では、年齢と有害事象発現率との間に明らかな関係は認められなかった。しかし、重篤な有害事象及び重度の有害事象の発現率は、日本人 Ph3 長期試験において 65 歳未満に比べて、65 歳以上で増加する傾向が認められた。

日本人 Ph1 単回投与試験、日本人 Ph2 効力比試験、及び日本人 Ph3 長期試験の血漿中ヒドロモルフォン濃度のデータを用いた母集団薬物動態（population pharmacokinetics: PPK）解析の結果、年齢は共変量として選択されなかった。また、健康な白人の若年者及び高齢者にヒドロモルフォン塩酸塩 4 mg を空腹時投与した報告では、若年者と高齢者で血漿中ヒドロモルフォン濃度の推移は類似していた[18]。

したがって、年齢がヒドロモルフォンの薬物動態に及ぼす影響は少ないと考えられるものの、高齢者は一般的に生理機能が低下しているため有害事象が重篤、重症化するリスクがあると考えられる。高齢者に対しては、患者の状態を観察しながら慎重に投与する必要があると考える。

2)　低体重

がん疼痛患者を対象としたヒドロモルフォン錠の治験におけるヒドロモルフォン全体群の体重別の有害事象及び副作用の発現率は、50 kg 以下の群で 50 kg 超の群よりもやや高かった。この傾向は日本人 Ph3 比較試験でのオキシコドン群を含む、がん疼痛患者を対象としたヒドロモルフォン錠の治験のいずれの投与群も、概ね同様であった。

なお、PPK 解析の結果、体重は共変量として選択されなかったことから、体重がヒドロモルフォンの薬物動態に及ぼす影響は少ないと考えられた。

3)　腎機能低下者

がん疼痛患者を対象としたヒドロモルフォン錠の各治験及びヒドロモルフォン全体群では、

ベースライン時のクレアチニンクリアランス（CLcr）が 30 mL/min 未満である被験者数が少なく、腎機能低下者での有害事象発現状況に一定の傾向は確認できなかった。

PPK 解析の結果では CLcr が見かけの全身クリアランスに対する共変量として選択され、共変量の影響度分析の結果、CLcr 低下による曝露量の上昇が予測された。また、ヒドロモルフォン塩酸塩 4 mg を腎機能低下者に投与した海外の報告では、ヒドロモルフォンの AUCinf は、腎機能正常者と比較して、腎機能中等度低下者では約 2 倍、腎機能高度低下者では約 4 倍上昇した[19]。

したがって、腎機能障害のある患者では、患者の状態を観察しながら慎重に投与する必要があると考える。

4)　肝機能低下者

がん疼痛患者を対象としたヒドロモルフォン錠の治験では、いずれも有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE）v4.0-JCOG の Grade 3 に相当する重篤な肝障害を有する患者を除外した。肝機能が低下した被験者が組み入れられなかったことから、肝機能と有害事象発現率との関係を検討することは困難であった。

PPK 解析の結果ではアルブミン値及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）値が見かけの全身クリアランスに対する共変量として選択され、共変量の影響度分析の結果、アルブミン低下、AST 上昇により曝露量の上昇が予測された。また、ヒドロモルフォン塩酸塩 4 mg を肝機能低下者に投与した海外の報告では、ヒドロモルフォンの薬物動態パラメータは、肝機能正常者と比較して、肝機能中等度低下者で Cmax 及び $AUC_{0\text{-}48h}$ が約 4 倍高かった[20]。

したがって、肝機能障害のある患者では、患者の状態を観察しながら慎重に投与する必要があると考える。

5)　性別

がん疼痛患者を対象としたヒドロモルフォン錠の治験の、ヒドロモルフォン全体群での有害事象及び副作用発現率は、女性が男性よりもやや高かった。

なお、PPK 解析の結果、性別は共変量として選択されなかった。また、外国人の男女各 18 名にヒドロモルフォン塩酸塩 8 mg を空腹時投与した報告では、血漿中ヒドロモルフォン濃度の推移は類似していた[21]。したがって、性別がヒドロモルフォンの薬物動態に及ぼす影響は少ないと考えられた。

6)　妊婦、産婦及び授乳婦について

ヒドロモルフォンの臨床開発では妊婦、産婦及び授乳婦に対する投与は実施しなかった。

非臨床毒性試験では、胎盤通過が認められた。ただし、ラットの受胎能毒性試験、ラット及びウサギの胚・胎児発生毒性試験並びにラットの出生前、出生後の発生毒性試験の結果、催奇形性は認められず、受胎能及び児の生後発達にも影響は認められなかった。乳汁移行に

ついて、ヒトでは 8 名の外国人健康授乳婦にヒドロモルフォン塩酸塩 2 mg を経鼻投与した結果、ヒドロモルフォンの血漿中に対する乳汁中の AUC の比率は 2.56 であったことが報告されている[59] また、乳汁分泌ラットに ^{14}C-hydromorphone hydrochloride を単回経口投与後、乳汁中に放射能が検出され、その濃度は血漿中よりも低い濃度であったものの、乳汁への移行が認められた。

海外のヒドロモルフォンの添付文書では、新生児離脱症候群の可能性及び妊娠カテゴリー C であることが記載されており、マウス及びハムスターでの胎児奇形（頭蓋奇形、軟組織奇形、骨格変異）が記載されている。また、ヒトでのヒドロモルフォンの乳汁への移行についても記載がなされている[54]。

したがって、ヒドロモルフォンは、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与するべきと考える。授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせるべきと考える。

5.9.2　外因性要因（前治療オピオイド鎮痛薬の有無）

日本人 Ph3 長期試験では、オピオイド非使用患者群での有害事象及び副作用発現率は、オピオイド使用患者群よりも高く、その傾向はヒドロモルフォン錠投与開始後短期間（7 日間）での集計でも同様であった。ただし、いずれの患者群も、発現した主な有害事象は傾眠、便秘、悪心、及び嘔吐などであり、いずれもオピオイド鎮痛薬使用時に一般的に認められる事象であった。

オピオイド非使用患者に対しては、ヒドロモルフォン錠を低用量（1 回 1 mg［4 mg／日］）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、用量調節を行うべきと考える。

5.10 薬物間相互作用

薬物間相互作用の検討を目的とする治験を行わなかった。また、ヒドロモルフォン錠を用いた国内臨床試験で薬物間相互作用として報告された有害事象はなかった。

代謝に起因する薬物間相互作用について、非臨床試験でヒドロモルフォン及びヒドロモルフォン-3-グルクロニドは種々のチトクローム P450 分子種に対して明らかな阻害を示さず、発現量及び酵素活性を増加させなかった。また、ヒドロモルフォンは主としてグルクロン酸抱合により代謝される。以上より、代謝に起因する薬物間相互作用を引き起こす可能性は低いと考える。

薬理学的な薬物間相互作用について、海外のヒドロモルフォン添付文書及びヒドロモルフォンと同様の薬理作用を持つ、国内の他の強オピオイド鎮痛薬の添付文書に基づき検討した。中枢神経抑制作用を有する薬剤及び抗コリン作用を有する薬剤は、ヒドロモルフォンとの併用によって相加的にその作用が増強される可能性がある。また、μ オピオイド受容体の部分アゴニスト作用を有する薬剤は、ヒドロモルフォンとの併用によって鎮痛作用を減弱させ、退薬症状を起こす可能性がある。したがって、これらの薬剤の併用に際しては注意を払うべきと考える。

5.11 その他の安全性に関する情報

5.11.1 過量投与

固定用量で実施した日本人 Ph2 効力比試験、1 日最大投与量を 16 mg とし用量調節を可とした日本人 Ph3 比較試験ともに、規定の投与量を越えて過量投与された被験者は認められなかった。日本人 Ph3 長期試験は用量調節可で、1 日投与量の上限は設定しなかった。本治験では最大の 1 日投与量として 90 mg を投与された被験者が 1 名いたが、90 mg／日に増量後は、治験薬の減量や中止をすることなく 8 日間投与を継続し治験期間を終了した。

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薬と同様に、呼吸抑制、意識不明、痙攣、錯乱、血圧低下、重篤な脱力感、重篤な眩暈、嗜眠、心拍数の減少、神経過敏、不安、縮瞳、皮膚冷感などの症状が発現する可能性がある。ヒドロモルフォンの増量時には、患者の状態に注意を払い、過量投与の症状が認められた場合には、投与中止、麻薬拮抗薬の投与などの適切な処置を行うべきと考える。

5.11.2 薬物依存

5.5.3 2)に記載した。

5.11.3 離脱症状及び反跳現象

オピオイド非使用患者のみを対象とした、日本人 Ph3 比較試験で、後観察期に使用した併用薬の確認が可能な被験者のうち、他のオピオイド鎮痛薬に切り替えなかった被験者は、ヒドロモルフォン群で 2 名のみであった。これらの被験者で離脱症状、退薬症候、及び反跳現象に関係するような有害事象は認められなかった。

国内で実施した治験では評価可能な被験者数が少なく、ヒドロモルフォン投与終了後の離脱症状、退薬症候、及び反跳現象の検討は困難であった。しかし海外のヒドロモルフォン添付文書では、連用中の投与量の急激な減少や投与の中止により、オピオイド系薬剤に共通の離脱症状、退薬症候として、落ち着きのなさ、流涙、鼻漏、あくび、発汗、悪寒、筋肉痛、及び散瞳などの症状が認められることが記載されている。

ヒドロモルフォンの投与を中止する場合には、患者の状態を観察しながら 1 日投与量を徐々に減量するなどの注意喚起する必要があると考える。

5.11.4 自動車運転及び機械操作に対する影響

自動車運転及び機械操作に対する影響が考えられる有害事象として、眠気、錯乱などの神経系障害及び精神機能障害の有害事象が考えられる。ヒドロモルフォン錠の治験では、傾眠、譫妄、錯覚、浮動性めまいなどの神経系障害や精神障害に分類される有害事象が認められた。また、中枢神経系の受容体でのオピオイドの作用によって、眠気などの症状を訴えることが知られている[12]。

ヒドロモルフォンの投与により眠気、眩暈といった神経系障害や精神障害に分類される有害事象が発現する可能性があるため、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械

の操作に従事させないように注意喚起する必要があると考える。

5.12 ヒドロモルフォン徐放錠臨床試験でのヒドロモルフォン錠の安全性（参考資料）

徐放錠日本人 Ph3 長期試験では、各種のオピオイド鎮痛薬から効力比 1:5（モルヒネ換算）を目安に換算量を設定し、ヒドロモルフォン錠に切り替え、最長で投与開始後 7 日目まで用量調節を行った後にヒドロモルフォン徐放錠に切り替えた。その結果、ヒドロモルフォン錠による用量調節の期間で、安全性に特段の問題は認められなかった。

5.13 市販後の使用経験

ヒドロモルフォン製剤は、国内では発売されていない。

海外のヒドロモルフォン添付文書に記載された重要な副作用、外国人にヒドロモルフォンを投与した報告、及び国内臨床試験で認められた副作用情報などを参照し、医薬品リスク管理計画における重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクを策定した。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 ベネフィット及び医療上の位置付け

ヒドロモルフォン即放性製剤（以下、ヒドロモルフォン錠）は下記のとおり、がん疼痛治療に用いる強オピオイド鎮痛薬の新たな選択肢となる即放性製剤に位置付けられることから、十分なベネフィットを有すると考える。

6.1.1 強オピオイド鎮痛薬としての新たな選択肢

がん疼痛を発症している患者の割合は、慢性期で 30%～50%、進行期で 70%以上と推定されている[60]。転移性病変に対して積極的な治療を受けている患者の 33%には明らかながん疼痛が認められ、病気の進行に伴ってその割合は 60%～90%まで増加する[61]。がん疼痛に対する薬物療法の基本とされている WHO 方式がん疼痛治療法を用いても 10%～30%の患者では疼痛が消失せず[4]、がん疼痛のコントロールは医療上の課題となっている。

がん疼痛に対するオピオイド治療では、効果の減弱や副作用によって他のオピオイド鎮痛薬への切り替え（オピオイドスイッチング）が必要となる場合が多い。実臨床で特定のオピオイド鎮痛薬の治療を継続することができずに、他のオピオイド鎮痛薬へのスイッチングを実施した割合は最大約 40%であったとする報告も存在する[12]。したがって、オピオイド鎮痛薬の選択肢が増えることは、がん疼痛を有する患者に対して有益と考えられる。

現在、国内でがん疼痛治療の適応症を有し、WHO 三段階除痛ラダーの第 3 段階として使用可能なオピオイド鎮痛薬には、モルヒネ、オキシコドン、フェンタニル、及びタペンタドールなどがあるものの、海外に比べると選択肢は限定されている。ヒドロモルフォンは WHO を始めとする複数のガイドラインでモルヒネやオキシコドンと同様にがん疼痛治療の標準的薬剤とされ、海外ではオピオイドスイッチングを含むがん疼痛治療に欠かせない薬剤である。日本の臨床現場でヒドロモルフォンを使用可能にすることで国内のがん疼痛コントロールの治療戦略の充実に寄与できるものと考えられる。

種々のがん疼痛患者に対するヒドロモルフォン錠の有効性及び安全性を確認する目的で、国内でがん疼痛患者を対象とした 3 つの臨床試験を実施した。現在がん疼痛治療に広く使われている強オピオイド鎮痛薬である、オキシコドン即放性製剤を比較対照とした日本人 Ph3 比較試験の結果、ヒドロモルフォン群のオキシコドン群に対する非劣性が検証された。このことから、ヒドロモルフォン錠は日本人がん疼痛患者に対する鎮痛効果を有することが示された。日本人 Ph2 効力比試験では経口モルヒネ製剤によってがん疼痛治療中の患者を対象とし、モルヒネに対するヒドロモルフォンの効力比が 1:8 又は 1:5 となる投与量でヒドロモルフォン錠へ切り替えた。その結果、いずれの投与群も良好な疼痛コントロールが確認され、また特筆すべき安全性の問題も認められなかった。日本人 Ph3 長期試験では、オピオイド鎮痛薬使用中又は非使用の患者にヒドロモルフォン錠を最長 12 週間投与した。その結果、安全性に問題は認められず、良好な疼痛コントロールの持続が確認された。また、ヒドロモルフォン錠を一時的な疼痛増強時のレスキュー薬として用いた際の疼痛の改善が確認された。

したがってヒドロモルフォン錠は、オピオイド鎮痛薬非使用のがん疼痛患者及びオピオイ

ド鎮痛薬使用中のがん疼痛患者に対する定時鎮痛薬として有効であることが示され、また、一時的な疼痛増強時のレスキュー薬として用いたときの疼痛の改善効果が確認された。

なお、非臨床試験での検討の結果、ヒドロモルフォンはチトクローム P450（cytochrome P450: CYP）の阻害、誘導能は確認されず、また、主としてグルクロン酸抱合により代謝されることから、薬物動態学的な相互作用を起こす可能性は低いと考えられた。一方で、オキシコドン、フェンタニル、及びメサドンは、CYP 3A4 による代謝を受けるため、いずれの製剤の添付文書にも CYP3A4 の阻害及び誘導作用を有する薬剤は併用注意であることが記載されている。したがって、ヒドロモルフォンはこれらの強オピオイド鎮痛薬よりも、薬物動態学的な相互作用による併用薬の制限が少ないと考えられる。

6.1.2　即放性製剤としての位置付け

がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014 年版[6]では、即放性製剤と徐放性製剤の鎮痛効果と副作用に臨床的に意味のある差は無く、中等度以下かつ安定している痛みでは即放性製剤と徐放性製剤のいずれを使用しても良いとされている。ただし、徐放性製剤で治療を行う場合には一時的な痛みの増強に対するレスキュー薬として、即放性製剤の使用が必須とされており、また、痛みが高度又は不安定な場合には即放性製剤や持続注射を用いることが推奨されている[6]。オピオイドスイッチングの初期治療や痛みの評価に基づく定時投与量の調節時には、短い期間で適切な用量を設定する目的で即放性製剤を用いることが一般的である。また、オピオイド鎮痛薬非使用のがん疼痛患者に対しては、ヒドロモルフォン錠 1 回 1 mg から投与を開始し、効果と安全性を確認しながら用量調節を行うべきと考える。

6.2　リスク

ヒドロモルフォン錠のがん疼痛患者を対象とした 3 試験で認められた有害事象及び副作用のほとんどは、原疾患に関連したもの、あるいはオピオイド治療で一般的に認められる中枢及び消化管における有害事象であった。また、国内外でがん疼痛治療に広く使われている強オピオイド鎮痛薬である、オキシコドンを比較対象とした日本人 Ph3 比較試験の結果、ヒドロモルフォン群の有害事象及び副作用の発現状況はオキシコドン群と同様であった。また、日本人 Ph3 長期試験で最長約 3 ヵ月間ヒドロモルフォン錠を投与した結果、被験者ごとの初発の有害事象の発現率（各有害事象での初発を集計）が経時的に上昇する傾向は認められなかった。

これらの試験結果から、ヒドロモルフォン錠の投与によって本剤に特有と考えられる副作用は認められなかったものの、他の強オピオイド鎮痛薬と同様の副作用が発現するリスクがあると考えられる。よって、他の強オピオイド鎮痛薬と同様の注意喚起を実施することによって、副作用発現のリスク及び重篤化のリスクを管理する必要があると考える。本承認申請資料では、海外ヒドロモルフォン添付文書及び国内類薬の添付文書での注意喚起、並びに国内臨床試験成績をもとに医薬品リスク管理計画を策定した。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）、及び悪心、嘔吐を重要な特定されたリスクとした。

重要な特定されたリスクのうち､依存性はオピオイド鎮痛薬の副作用として知られている。添付文書では薬物依存者を慎重投与、依存性を重大な副作用とし、また、重要な基本的注意の項にヒドロモルフォン錠の投与で薬物依存が生じる可能性があることを記載する｡この他、適正使用を啓蒙する目的で、具体的な服用方法並びに管理方法を患者等に対する指導として記載する必要があると考える。

呼吸抑制は、オピオイド鎮痛薬の副作用として知られている。添付文書では、呼吸抑制が増強されるリスクを勘案して、重篤な呼吸抑制のある患者を禁忌とし、呼吸機能障害のある患者を慎重投与とする。また、重大な副作用として注意喚起する必要があると考える。

意識障害（昏睡、昏迷、錯乱、及び譫妄）は、オピオイド鎮痛薬の副作用として知られており､また､ヒドロモルフォン錠の国内臨床試験では重篤な副作用として昏迷が 0.5%（1/207）に認められた。添付文書では、重大な副作用の項に意識障害を記載し、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は従事させないことなどを記載して、注意喚起する必要があると考える。

イレウス（麻痺性イレウスを含む）はオピオイド鎮痛薬の副作用として知られている。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情報を記載し、注意喚起する必要があると考える。

医薬品リスク管理計画では上記の添付文書による注意喚起に加え、患者向医薬品ガイドによって、これらのリスクに関する情報提供を行う計画とした。また、追加の医薬品安全性監視活動として、市販直後調査によって日常診療下での各事象の発現状況を早期に把握、迅速に医療従事者にフィードバックし、使用成績調査により各事象の発現状況を詳細に把握する計画である。

また、添付文書では上記の事項以外の検討においても、国内の他の強オピオイド鎮痛薬の添付文書での注意喚起を精査した上で、海外ヒドロモルフォン添付文書及び国内臨床試験成績をもとに、発現し得る副作用の情報並びに禁忌又は慎重投与とする患者層を設定した。これらの注意喚起によって、ヒドロモルフォン錠投与時のリスクを管理する計画である。

6.3　ベネフィットとリスクのバランス

ヒドロモルフォン錠は、オピオイド鎮痛薬非使用及び使用中の中等度から高度の疼痛を伴う各種がん患者に対する定時鎮痛薬として有効であることが示され、また、一時的な疼痛増強時のレスキュー薬として用いたときの鎮痛効果が確認された。有害事象及び副作用発現のリスクは、既存の強オピオイド鎮痛薬と同様に存在すると考えられるものの、ヒドロモルフォン錠に特有と考えられる副作用は認められなかったことから、既存の強オピオイド鎮痛薬と同様の注意喚起によって、副作用の発現及び重篤化のリスクを管理することができると考えられた。したがって、ヒドロモルフォン錠は強オピオイド鎮痛薬としての新たな選択肢になると考える。がん疼痛治療に使用可能なオピオイド鎮痛薬の種類が限られている本邦の現状において、新たにヒドロモルフォン錠が加わり治療の選択肢が広がることは、患者及び医療従事者の双方にとって有益であると考える。

既存の強オピオイド鎮痛薬と比較して、ヒドロモルフォン錠に特有の新たな安全性のリスクはなく、新たな治療選択肢が増えることから、ヒドロモルフォン錠を臨床使用することによるがん疼痛治療に対するベネフィットは、リスクを上回ると考える。

6.4　推奨される効能・効果（案）及び用法・用量（案）

6.4.1　効能・効果（案）

効能・効果（案）として以下のとおり設定することが適切であると判断した。

効能・効果（案）
• 中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛

6.4.2　用法・用量（案）

用法・用量、用法・用量に関連する使用上の注意、として以下のとおり設定することが適切と判断した。

なお、オピオイド鎮痛薬の切り替え時の投与量の目安となる効力比は、古くから様々な報告がなされており、海外では同一の有効成分でも異なる効力比を推奨している製剤が多く存在する[12]。経口モルヒネ製剤に対する経口ヒドロモルフォン製剤の効力比（以下、効力比）は、これまで各種ガイドラインで 1:5、1: 8 などが記載されており、また、複数の効力比に基づく製剤が販売されている。1996 年に公表された WHO のガイドラインでは、効力比は 1:8 と記載されているが、1990 年代後半から効力比を 1:5 に設定して実施された臨床成績に関する報告が増加した[22,24]。2012 年に改訂された EAPC のガイドライン[9]は、WHO のガイドラインを、最新のエビデンスに基づくものではなく、効果的なオピオイド治療の妨げになっているとしている。EAPC のガイドラインでは、効力比 1:5 を用いたヒドロモルフォンの臨床試験成績が引用され[24]、経口モルヒネ製剤に対する経口ヒドロモルフォン製剤の効力比として 1:5 が記載されている。また、2000 年以降に上市され、現在、世界各国で広く使われているヒドロモルフォン製剤である Exalgo（Mallinckrodt 社、2012 年米国で上市）及び Jurnista（Janssen、2006 年上市［欧州及び一部アジア諸国で発売］）、はいずれも効力比 1:5 を設定している。以上より、日本人での効力比は 1:5 とすることが適切と考えられたが、日本人での研究報告は存在しないため、日本人に対し効力比 1:5 が安全性に問題なく十分な有効性を示すことを確認する目的で、効力比 1:8 を加えた 2 群での第 II 相並行群間比較試験（日本人 Ph2 効力比試験）を実施した。なお、実臨床でのオピオイド鎮痛薬の切り替えは、等鎮痛量を参考に段階的に行われることが多いが、本治験では結果の解釈を明確にするため等鎮痛量に換算し、一度で切り替えを行った。その結果、いずれの効力比も安全性に問題なく良好な疼痛コントロールが確認された。また、国内臨床試験では、効力比 1:5 を用いた切り替えによってより多くのデータを取得しており、ヒドロモルフォン錠の日本人 Ph2 効力比試験及び日本人 Ph3 長期試験のオピオイド使用患者群の合計 60 名に加え、徐放錠 Ph3 長期試験のオピオイド使用患者群 38 名の用量設定期で、各種のオピオイド鎮痛薬から効力比 1:5 となる投与量でヒド

ロモルフォン錠に切り替えた結果でも、安全性に特段の問題は認められなかった（2.5.5.12）。これらの試験結果より、海外のヒドロモルフォン製剤で広く用いられている効力比 1:5 による切り替えは安全性に問題はなく、日本人に対しても同様に適用することが可能と考えられた。なお、換算比は一つの目安でありオピオイド鎮痛薬であるヒドロモルフォンの用量は患者の症状に応じて適宜増減するべきと考えるため、効力比は「用法・用量に関連する使用上の注意」に記載する。

用法・用量（案）
• 通常、成人にはヒドロモルフォンとして 1 日 4～24 mg 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。

【用法・用量に関連する使用上の注意（案）】

1. 臨時追加投与として本剤を使用する場合

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

2. 定時投与時

1 日用量を 4 分割して使用する場合には、6 時間ごとの定時に経口投与すること。

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

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。

i) オピオイド鎮痛剤を使用していない患者

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

ii) 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、モルヒネ製剤 1 日用量の 1/5 量を目安とすること。

iii) 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。

2) 増量

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

3) 減量

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

4) 投与の中止

本剤の投与を中止する場合には、退薬症候の発現を防ぐために徐々に減量すること

7. 参考文献

1) 厚生労働省. 第 2 部 現下の政策課題への対応: がん・生活習慣病（NCDs（非感染性疾患）対策の総合的かつ計画的な推進）. 平成 26 年度版厚生労働白書.
2) Yamaguchi T, Narita M, Morita T, et al. Recent developments in the management of cancer pain in Japan: education, clinical guidelines and basic research. Jpn J Clin Oncol. 2012;42(12):1120-7.
3) 厚生労働省. がん対策推進基本計画. 平成 24 年 6 月.
4) WHO. Cancer Pain Relief. 2nd ed. 1996.
5) Zech DF, Grond S, Lynch J, et al. Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. Pain. 1995;63(1):65-76.
6) 日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン委員会編. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014 年版. 金原出版; 2014.
7) Marinangeli F, Ciccozzi A, Leonardis M, et al. Use of strong opioids in advanced cancer pain: a randomized trial. J Pain Symptom Manage. 2004;27(5):409-16.
8) Maltoni M, Scarpi E, Modonesi C, et al. A validation study of the WHO analgesic ladder: a two-step vs three-step strategy. Support Care Cancer. 2005;13:888-94.
9) Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. Lancet Oncol. 2012;13:e58-68.
10) Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, et al. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2012;23 Suppl 7:vii139-54.
11) National Comprehensive Cancer Network. Adult Cancer Pain. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) version 2. 2015.
12) Smith HS, editor, 井関雅子, 橋口さおり監訳. 21 世紀のオピオイド治療 2nd ed. メディカル・サイエンス・インターナショナル; 2014.
13) International Narcotics Control Board REPORT 2013. Available from: http://www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/Technical-Publications/2013/Part_4_tables_EFS.pdf
14) 並木昭義, 表圭一. オピオイド. 克誠堂出版; 2005. p. 126-7.
15) Radominska-Pandya A, Czernik PJ, Little JM, et al. Structural and functional studies of UDP-glucuronosyltransferases. Drug Metab Rev. 1999;31(4):817-99.
16) Bhasker CR, McKinnon W, Stone A, et al. Genetic polymorphism of UDP-glucuronosyltransferase 2B7 (UGT2B7) at amino acid 268: ethnic diversity of alleles and potential clinical significance. Pharmacogenetics. 2000;10(8):679-85.
17) Vandenbossche J, Richards H, Francke S, et al. The effect of UGT2B7*2 polymorphism on the pharmacokinetics of OROS® hydromorphone in Taiwanese subjects. J Clin Pharmacol. 2014;54(10):1170-9.
18) Durnin C, Hind ID, Ghani SP, et al. Pharmacokinetics of oral immediate-release

hydromorphone (Dilaudid® IR) in young and elderly subjects. Proc West Pharmacol Soc. 2001;44:79-80.

19) Durnin C, Hind ID, Wickens MM, et al. Pharmacokinetics of oral immediate-release hydromorphone (Dilaudid® IR) in subjects with renal impairment. Proc West Pharmacol Soc. 2001;44:81-2.

20) Durnin C, Hind ID, Ghani SP, et al. Pharmacokinetics of oral immediate-release hydromorphone (Dilaudid® IR) in subjects with moderate hepatic impairment. Proc West Pharmacol Soc. 2001;44:83-4.

21) Durnin C, Hind ID, Ghani SP, et al. Pharmacokinetics of oral immediate-release hydromorphone (Dilaudid® IR) in male and female subjects. Proc West Pharmacol Soc. 2001;44:77-8.

22) Palangio M, Northfelt DW, Portenoy RK, et al. Dose conversion and titration with a novel, once-daily, OROS® osmotic technology, extended-release hydromorphone formulation in the treatment of chronic malignant or nonmalignant pain. J Pain Symptom Manage. 2002;23(5):355-68.

23) Wallace M, Rauck RL, Moulin D, et al. Conversion from standard opioid therapy to once-daily oral extended-release hydromorphone in patients with chronic cancer pain. J Int Med Res. 2008;36(2):343-52.

24) Hanna M, Thipphawong J, and the 118 study group. A randomized, double-blind comparison of OROS® hydromorphone and controlled-release morphine for the control of chronic cancer pain. BMC Palliat Care. 2008;7:17.

25) Hays H, Hagen N, Thirlwell M, et al. Comparative clinical efficacy and safety of immediate release and controlled release hydromorphone for chronic severe cancer pain. Cancer. 1994;74(6):1808-16.

26) Wallace M, Rauck RL, Moulin D, et al. Once-daily OROS® hydromorphone for the management of chronic nonmalignant pain: a dose-conversion and titration study. Int J Clin Pract. 2007;61(10):1671-6.

27) Wallace M, Skowronski R, Khanna S, et al. Efficacy and safety evaluation of once-daily OROS hydromorphone in patients with chronic low back pain: a pilot open-label study(DO-127). Curr Med Res Opin. 2007;23(5):981-9.

28) Foley KM, Inturrisi CE. Analgesic drug therapy in cancer pain: principles and practice. Med Clin North Am. 1987;71(2):207-32.

29) Grosset AB, Roberts MS, Woodson ME, et al. Comparative efficacy of oral extended-release hydromorphone and immediate-release hydromorphone in patients with persistent moderate to severe pain: two randomized controlled trials. J Pain Symptom Manage. 2005;29(6):584-94.

30) Weinstein SM, Shi M, Buckley BJ, et al. Multicenter, open label, prospective evaluation of the conversion from previous opioid analgesics to extended-release hydromorphone hydrochloride

administered every 24 hours to patients with persistent moderate to severe pain. Clin Ther. 2006;28(1):86-98.

31) Hiraga K, Ohashi Y. Efficacy evaluation of analgesic agents used for cancer pain management by visual analogue scale - A survey by questionnaire to physicians, nurses and patients -. Pain Research. 1999;14(1):9-19.

32) 塩野義製薬株式会社. 2.7.6.7 国内オープンラベル試験. 申請資料概要オキノーム散 0.5%. 平成 18 年 10 月. [情報公開資料]

33) 久光製薬株式会社. 2.7.6.9 癌性疼痛に対する HFT-290 の臨床第 III 相試験—長期投与試験—（治験実施計画書番号：HFT-290-10、資料番号：5.3.5.2-5）. 申請資料概要フェントステープ 1 mg、同テープ 2 mg、同テープ 4 mg、同テープ 6 mg、同テープ 8 mg. 平成 22 年 4 月. [情報公開資料]

34) 田辺三菱製薬株式会社. 2.7.6.11 TA-8317 のがん疼痛を有する患者を対象とした長期投与試験. (試験番号: TA-8317-03, 資料番号: 5.3.5.2.2). 申請資料概要アクレフ口腔粘膜吸収剤 200 μg、同口腔粘膜吸収剤 400 μg、同口腔粘膜吸収剤 600 μg、同口腔粘膜吸収剤 800 μg. 平成 22 年 10 月. [情報公開資料]

35) 日本新薬株式会社. 2.7.6.19 癌性疼痛に対する NS-315（塩酸トラマドール）の臨床第 III 相試験—モルヒネ硫酸塩徐放性製剤を対照とした二重盲検並行群間比較試験—（試験番号: NS315/P03/04、資料番号: 5.3.5.1-3）. 申請資料概要トラマールカプセル 25 mg、同 50 mg. 平成 22 年 7 月. [情報公開資料]

36) 日本新薬株式会社. 2.7.6.21 癌性疼痛に対する NS-315（塩酸トラマドール）の臨床第 III 相試験—一般臨床試験（オープンラベル試験）—（試験番号：NS315/P03/03、資料番号：5.3.5.2-2）. 申請資料概要トラマールカプセル 25 mg、同 50 mg. 平成 22 年 7 月. [情報公開資料]

37) 久光製薬株式会社. 2.7.6.7 HFT-290 第 II 相試験—オピオイド系鎮痛薬非使用患者に対する貼付—（治験実施計画書番号：HFT-290-07、資料番号：5.3.5.2-3）. 申請資料概要フェントステープ 1 mg、同テープ 2 mg、同テープ 4 mg、同テープ 6 mg、同テープ 8 mg. 平成 22 年 4 月. [情報公開資料]

38) 久光製薬株式会社. 2.7.6.10 癌性疼痛に対する HFT-290 の臨床第 III 相試験—オピオイド系鎮痛薬非使用患者に対する有効性の検証試験—（治験実施計画書番号：HFT-290-11、資料番号：5.3.5.1-1）. 申請資料概要フェントステープ 1 mg、同テープ 2 mg、同テープ 4 mg、同テープ 6 mg、同テープ 8 mg. 平成 22 年 4 月. [情報公開資料]

39) ヤンセンファーマ株式会社. 2.7.6.5 国内臨床第 II/III 相試験（JNS020QD-JPN-C02 試験）. 申請資料概要ワンデュロパッチ 0.84 mg、同パッチ 1.7 mg、同パッチ 3.4 mg、同パッチ 5 mg、同パッチ 6.7 mg. 平成 22 年 10 月. [情報公開資料]

40) 日本新薬株式会社. 2.7.6.17 癌性疼痛に対する NS-315（塩酸トラマドール）の臨床第 II 相試験—漸増法による用量反応試験—（試験番号: NS315/P2/02 資料番号: 5.3.5.1-1）. 申請資料概要トラマールカプセル 25 mg、同 50 mg. 平成 22 年 7 月. [情報公開資料]

41) 福原俊一, 鈴鴨よしみ. 健康関連 QOL 尺度-SF-8 と SF-36. 医学の歩み. 2005;213(2):133-6.
42) MS コンチン錠 10mg／MS コンチン錠 30mg／MS コンチン錠 60mg [添付文書]. 塩野義製薬株式会社; 2014 Aug.
43) MS ツワイスロンカプセル 10mg／MS ツワイスロンカプセル 30mg／MS ツワイスロンカプセル 60mg [添付文書]. 日本化薬株式会社; 2014 Aug.
44) カディアンカプセル 20mg／カディアンカプセル 30mg／カディアンカプセル 60mg [添付文書]. 大日本住友製薬株式会社; 2013 Dec.
45) カディアンスティック粒 30mg／カディアンスティック粒 60mg／カディアンスティック粒 120mg [添付文書]. 大日本住友製薬株式会社; 2013 Dec.
46) ピーガード錠 20mg／ピーガード錠 30mg／ピーガード錠 60mg／ピーガード錠 120mg [添付文書]. 田辺三菱製薬株式会社; 2015 Apr.
47) オキシコンチン錠 5mg／オキシコンチン錠 10mg／オキシコンチン錠 20mg／オキシコンチン錠 40mg [添付文書]. 塩野義製薬株式会社; 2014 Aug.
48) オキノーム散 2.5mg／オキノーム散 5mg／オキノーム散 10mg／オキノーム散 20mg [添付文書]. 塩野義製薬株式会社; 2014 Jul.
49) 的場元弘、山本弘史、赤木徹、他. 医療用麻薬適正使用ガイダンス. がん疼痛治療における医療用麻薬の使用と管理のガイダンス. 厚生労働省医薬食品局 監視指導・麻薬対策課. [cited 2015 Aug 4]. Available from: http://www.mhlw.go.jp/bunya/iyakuhin/yakubuturanyou/other/iryo_tekisei_guide.html.
50) Wirz S, Wartenberg HC, Elsen C, et al. Managing cancer pain and symptoms of outpatients by rotation to sustained-release hydromorphone: a prospective clinical trial. Clin J Pain. 2006;22(9):770-5.
51) Dilaudid- hydromorphone hydrochloride liquid/Dilaudid- hydromorphone hydrochloride tablet [Package Insert]. Purdue Pharma LP; 2013 Jun.
52) Palladone - hydromorphone hydrochloride/Palladone capsules [Package Insert]. Napp Pharmaceuticals; 2014 Sep.
53) Jurnista prolonged-release tablets [Package Insert]. Janssen-Cilag Pty Ltd, 2011 Sep.
54) Exalgo- hydromorphone hydrochloride tablet, extended release tablets [Package Insert]. Mallinckrodt Inc; 2014 Apr.
55) Palladone - hydromorphone hydrochloride/Palladone SR capsules [Package Insert]. Napp Pharmaceuticals; 2014 Sep.
56) モルヒネ塩酸塩水和物「第一三共」原末 [添付文書]. 第一三共プロファーマ株式会社; 2015 Feb.
57) オプソ内服液 5mg／オプソ内服液 10mg [添付文書]. 大日本住友製薬株式会社; 2015 Apr.
58) Center for Drug Evaluation and Research. Medical review(s). Application number:

21-217s000.

59) Jeffrey E, Edwards BS, Anita C, et al. Hydromorphone transfer into breast milk after intranasal administration. Pharmacotherapy. 2003;23(2):153-8.

60) Portenoy RK, Lesage P. Management of cancer pain. Lancet. 1999;353:1695-700.

61) Fitzgibbon DR, Loeer JD. 中根実監訳. がんの痛み: アセスメント，診断，管理. メディカル・サイエンス・インターナショナル; 2013. p. 3-7.

62) Twycross RG, Lack SA. 武田文和訳. 末期癌患者の診療マニュアル 痛みの対策と症状のコントロール 第 2 版. 医学書院; 1991. p. 208.