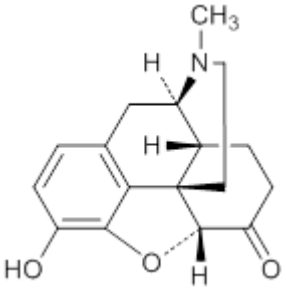
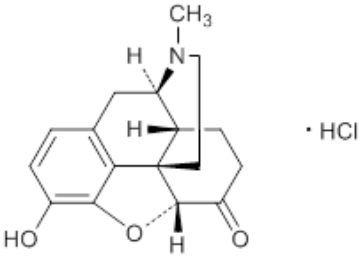
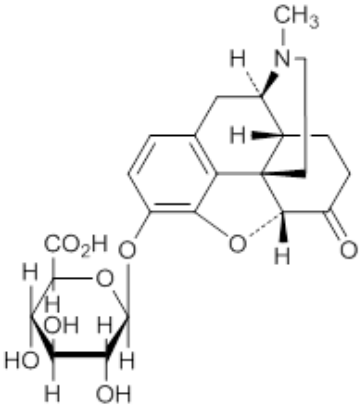
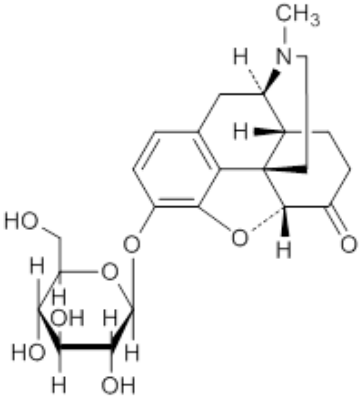
目次

1. 背景及び概観 4
1.1 製剤開発の経緯 4
1.2 分析法の概観 4
1.3 食事の影響及びバイオアベイラビリティを評価した試験の概観 6
2. 個々の試験結果の要約 6
2.1 ヒドロモルフォン錠の処方間の生物学的同等性評価（資料番号: 3.2.P.2-1） 6
2.2 日本人 Ph1 単回投与試験（資料番号: 5.3.3.1-1） 8
2.3 日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）（資料番号: 5.3.3.1-2［参考資料］） 9
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 10
3.1 製剤の同等性 10
3.2 食事の影響 10
3.3 バイオアベイラビリティ 10
4. 付録 10

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
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
Cmax	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
$Fe_{0\text{-}48h}$	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
LC-MS/MS	liquid chromatography tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析
MRTinf	mean residence time up to infinity	無限大時間までの平均滞留時間
$T_{1/2}$	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

化合物一覧

一般名	化学名（分子量、フリー体への換算係数）	構造式
ヒドロモルフォン	(5*R*)-4,5-Epoxy-3-hydroxy-17-methylmorphinan-6-one （分子量: 285.34）	
ヒドロモルフォン塩酸塩	(5*R*)-4,5-Epoxy-3-hydroxy-17-methylmorphinan-6-one monohydrochloride （分子量: 321.80、換算係数: 0.8867）	
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	

国内の臨床試験では、ヒドロモルフォン塩酸塩の投与量及び濃度はフリー体（ヒドロモルフォン）相当量とした。

1. 背景及び概観

1.1 製剤開発の経緯

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。申請用製剤と臨床試験用製剤の生物学的同等性は、「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）の別紙 1 及び別紙 3 に基づき評価した。

1.2 分析法の概観

臨床試験では、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（hydromorphone-3-glucuronide: H3G）の血漿中濃度及び尿中濃度、ヒドロモルフォン-3-グルコシドの血漿中濃度を液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析（liquid chromatography tandem mass spectrometry: LC-MS/MS）法で定量した。濃度測定を実施した臨床試験一覧を表 2.7.1.1-1 に示す。

LC-MS/MS 法によるヒドロモルフォン、H3G、ヒドロモルフォン-3-グルコシドの血漿中及び尿中濃度測定の分析バリデーション結果を表 2.7.1.1-2 及び表 2.7.1.1-3 に示す。また、がん疼痛患者対象の臨床試験では、前治療薬又はレスキュー薬として経口モルヒネ塩酸塩を用いたため、モルヒネとその代謝物の存在を考慮した測定条件に変更した。変更測定法のパーシャルバリデーション結果を表 2.7.1.1-2 に示す。

血漿中濃度測定及び尿中濃度測定では、ヒドロモルフォン及び H3G でともに選択性及び直線性が確認され、定量下限の真度及び精度、日内変動及び日間変動の真度及び精度は、いずれも適合基準（定量下限では真度±20%以内、精度 20%以内、定量下限以外では真度±15%以内、精度 15%以内）を満たした。また、100 倍希釈での測定の妥当性が確認された。

表 2.7.1.1-1　濃度測定を実施した臨床試験一覧

資料番号 試験略名	測定試料	測定対象	資料区分
5.3.3.1-1 日本人 Ph1 単回投与試験	血漿 尿	ヒドロモルフォン H3G ヒドロモルフォン-3-グルコシド[a]	評価
5.3.3.1-2 日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）[b]	血漿 尿	ヒドロモルフォン H3G	参考
5.3.5.1-1 日本人 Ph2 効力比試験	血漿	ヒドロモルフォン H3G	評価
5.3.5.2-1 日本人 Ph3 長期試験	血漿	ヒドロモルフォン H3G	評価

H3G: ヒドロモルフォン-3-グルクロニド
a: 血漿中濃度のみ測定
b: 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、中央検査機関の [redacted]（[redacted]）で、バリデートされた LC-MS/MS 法で測定された。

表 2.7.1.1-2　国内臨床試験での LC-MS/MS 法の分析バリデーション（血漿）

	フルバリデーション			パーシャルバリデーション[a]	
測定対象	ヒドロモルフォン	H3G	ヒドロモルフォン-3-グルコシド	ヒドロモルフォン	H3G
定量範囲 （ng/mL）	0.0500 to 50.0 （r: 0.9986）	0.500 to 100 （r: 0.9996）	0.0200 to 20.0 （r: 0.9999）	0.0500 to 50.0 （r: 0.9991）	0.500 to 100 （r: 0.9982）
定量下限	真度: 1.8% 精度: 15.9%	真度: 8.8% 精度: 7.4%	真度: −0.5% 精度: 12.6%	真度: 14.0% 精度: 16.5%	真度: −8.4% 精度: 10.5%
日内変動: 真度（%） 精度（%）	 −6.5 to −5.0 1.8 to 7.0	 −9.3 to 1.0 2.5 to 4.0	 −7.8 to −1.9 2.5 to 7.9	 2.5 to 13.0 1.0 to 7.1	 −8.4 to 4.0 2.0 to 5.8
日間変動: 真度（%） 精度（%）	 −7.1 to −4.8 3.4 to 9.3	 −7.9 to −5.2 2.8 to 9.2	 −7.1 to −3.5 3.2 to 7.3	 −0.3 to 4.0 4.0 to 10.6	 −3.7 to 1.0 2.5 to 7.3
安定性: 凍結（−20°C）	1 ヵ月 （32 日間）	1 ヵ月 （32 日間）	1 ヵ月 （34 日間）	-	-
資料番号	5.3.1.4-1		5.3.1.4-3	5.3.1.4-2	

H3G: ヒドロモルフォン-3-グルクロニド
測定施設: [redacted]（[redacted]）
a: モルヒネとその代謝物の存在下での変更測定法

表 2.7.1.1-3　国内臨床試験での LC-MS/MS 法の分析バリデーション（尿）

	フルバリデーション	
測定対象	ヒドロモルフォン	H3G
定量範囲 （ng/mL）	2.00 to 1000 （r: 0.9959）	10.0 to 2000 （r: 0.9976）
定量下限	真度: 5.0% 精度: 10.5%	真度: 0.0% 精度: 16.0%
日内変動: 　真度（%） 　精度（%）	 −7.8 to 3.3 2.8 to 9.0	 −3.0 to 6.0 3.8 to 8.5
日間変動: 　真度（%） 　精度（%）	 −8.5 to −1.5 4.9 to 9.1	 −6.0 to −3.5 7.3 to 13.0
安定性: 凍結（−20°C）	1 ヵ月 （34 日間）	1 ヵ月 （34 日間）
資料番号	5.3.1.4-4	

H3G: ヒドロモルフォン-3-グルクロニド
測定施設: [redacted]（[redacted]）

1.3　食事の影響及びバイオアベイラビリティを評価した試験の概観

食事の影響は、日本人 Ph1 単回投与試験で臨床試験用製剤を用いて、日本人健康成人男性 6 名を対象に 2 群 2 期のクロスオーバー法により評価した。用量及び投与方法は、ヒドロモルフォン錠 2 mg を朝食後又は空腹時にそれぞれ単回経口投与とした。

絶対バイオアベイラビリティは、日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）（参考資料）で、日本人健康成人 6 名を対象に 2 群 3 期のクロスオーバー法により評価した。用量及び投与方法は、ヒドロモルフォンカプセル 2.6 mg（塩酸塩として）単回経口投与、ヒドロモルフォン注射剤 1 mg（塩酸塩として）単回静脈内投与、及びヒドロモルフォン注射剤 1 mg（塩酸塩として）単回皮下投与とした。

2.　個々の試験結果の要約

2.1　ヒドロモルフォン錠の処方間の生物学的同等性評価（資料番号: 3.2.P.2-1）

「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 日付 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。

試験液は、日局溶出試験第 1 液、[redacted]、日局溶出試験第 2 液、水とした。開始時の溶出率を 0%として、[redacted] 分、[redacted] 分、[redacted] 分、[redacted] 分にサンプリングした。

処方の異なる製剤間の溶出試験の結果を表 2.7.1.2-1 に示す。いずれのヒドロモルフォン含量でも、標準製剤（臨床試験用製剤）及び試験製剤（申請用製剤）はともに [redacted] 分以内に [redacted]%以上溶出し、最終比較時点（[redacted] 分）での試験製剤の個々の溶出率と平均溶出率の差の絶対値は [redacted]%を超えなかった。

以上より、溶出挙動の同等性の判定基準に適合したため、臨床試験用製剤と申請用製剤は生物学的に同等とみなした。

表 2.7.1.2-1　標準製剤（臨床試験用製剤）と試験製剤（申請用製剤）の溶出挙動結果

含量 (mg)	試験液	時間 (分)	標準製剤 平均溶出率 (%)	試験製剤 平均溶出率 (%)	[redacted]分（最終比較時点）の 試験製剤の個々の溶出率
1	日局溶出試験第 1 液	[redacted]			
	[redacted]				
	日局溶出試験第 2 液				
	水				
2	日局溶出試験第 1 液				
	[redacted]				
	日局溶出試験第 2 液				
	水				
4	日局溶出試験第 1 液				
	[redacted]				
	日局溶出試験第 2 液				
	水				

Source: ZC14-H0054-R01（3.2.P.2-1）　Table 2～25

市販予定製剤の含量が異なる製剤（1 mg 錠、2 mg 錠、及び 4 mg 錠）の生物学的同等性を保証するため、「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 2「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同

等性試験ガイドライン」）を準用し、溶出挙動の比較を実施した。含量違いの製剤間の処方変更水準は [redacted] 水準であり、第 III 相治験薬用に設定した規格試験方法を用いて溶出試験を実施した。試験液は[redacted]とし、開始時の溶出率を 0%として、[redacted] 分、[redacted] 分にサンプリングした含量の異なる製剤間の溶出試験の [redacted]mg（標準製剤）と [redacted]mg（試験製剤）結果を表 2.7.1.2-2 に、[redacted]mg（標準製剤）と [redacted]mg（試験製剤）の結果を表 2.7.1.2-3 に示す。その結果、いずれの比較でも、標準製剤及び試験製剤はともに [redacted] 分以内に [redacted]%以上溶出し、最終比較時点（[redacted] 分）での試験製剤の個々の溶出率と平均溶出率の差の絶対値は [redacted]%を超えなかった。したがって、ナルラピド錠の [redacted]mg と [redacted]mg、及び [redacted]mg と [redacted]mg は生物学的に同等とみなした。

表 2.7.1.2-2　[redacted]mg 錠と [redacted]mg 錠の溶出挙動の比較結果（12 ベッセル）

検体	[redacted]mg 錠 標準製剤	[redacted]mg 錠 試験製剤	[redacted] 分（最終比較時点）の試験製剤の個々の溶出率 (%)
Lot No.	[redacted]	[redacted]	
試験時間（分）	平均溶出率 (%)	平均溶出率 (%)	
[redacted]			

表 2.7.1.2-3　[redacted]mg 錠と [redacted]mg 錠の溶出挙動の比較結果（12 ベッセル）

検体	[redacted]mg 錠 標準製剤	[redacted]mg 錠 試験製剤	[redacted] 分（最終比較時点）の試験製剤の個々の溶出率 (%)
Lot No.	[redacted]	[redacted]	
試験時間（分）	平均溶出率 (%)	平均溶出率 (%)	
[redacted]			

2.2　日本人 Ph1 単回投与試験（資料番号: 5.3.3.1-1）

食事の影響は、日本人健康成人男性（20 歳以上 45 歳以下）6 名を対象に、無作為化、非盲検、2 群 2 期のクロスオーバー法により評価した。食後又は空腹時にヒドロモルフォン錠 2 mg を単回経口投与した。休薬期間は 6～8 日間とし、食事内容は 700 kcal 以下で、総エネルギーに対する脂質のエネルギーの占める割合は 20%以下の低脂肪食とした。

ヒドロモルフォン錠 2 mg を空腹時又は食後投与した際のヒドロモルフォンの薬物動態パラメータの比較を表 2.7.1.2-4 に示す。

空腹時投与に対する食後投与のヒドロモルフォンの薬物動態パラメータの幾何平均値の比（90%信頼区間）は、Cmax で 1.333（1.138～1.562）、AUClast で 1.343（0.922～1.956）、AUCinf で 1.263（0.916～1.742）であった。

表 2.7.1.2-4　ヒドロモルフォンの薬物動態パラメータ（日本人 Ph1 単回投与試験）

パラメータ	2 mg 空腹時投与 [a]（N = 6）	2 mg 食後投与 [a]（N = 6）	幾何平均値の比（食後／空腹時）（90%信頼区間）
Cmax (ng/mL)	0.980（0.352）	1.31（0.499）	1.333（1.138～1.562）
Tmax (h)	0.76（0.25, 1.50）	1.25（0.25, 2.50）	NC
AUClast (ng･h/mL)	4.05（0.949）	5.67（2.13）	1.343（0.922～1.956）
AUCinf (ng･h/mL)	5.23（1.18）	6.84（2.42）	1.263（0.916～1.742）
$T_{1/2}$ (h)	9.24（5.88）	9.40（4.86）	1.050（0.565～1.952）
MRTinf (h)	12.5（6.61）	10.7（4.14）	0.894（0.542～1.477）

Source: 日本人 Ph1 単回投与試験（5.3.3.1-1）　CSR Table 11.4.1-6、15.2-16～17、15.2-29
NC: not calculated
a: 算術平均値（標準偏差）、Tmax は中央値（最小値, 最大値）

2.3　日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）（資料番号: 5.3.3.1-2［参考資料］）

海外在住の日本人健康成人男女（20 歳以上 45 歳以下）6 名を対象に、無作為化、非盲検、2 群 3 期のクロスオーバー法によりヒドロモルフォンカプセル剤（Palladone®）のバイオアベイラビリティを検討した。Sequence 1（経口投与、静脈内投与［Palladon® Injekt］、皮下投与［Palladon® Injekt］）又は sequence 2（静脈内投与［Palladon® Injekt］、経口投与、皮下投与［Palladon® Injekt］）に被験者を無作為に割り付け、4 日以上の休薬期間をおいて、空腹時にヒドロモルフォン塩酸塩 2.6 mg を単回経口投与、1 mg を単回静脈内投与、又は 1 mg を単回皮下投与した。

単回経口投与、単回静脈内投与、単回皮下投与時のヒドロモルフォンの薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-5 に示す。

ヒドロモルフォン塩酸塩 2.6 mg 単回経口投与後の絶対バイオアベイラビリティ（幾何平均値）は 24%（90%信頼区間: 17%～33%）であった。

表 2.7.1.2-5　ヒドロモルフォンの薬物動態パラメータ
（日本人 Ph1 単回・反復投与試験［英国］）

パラメータ	2.6 mg 経口投与（N = 6）	1 mg 静脈内投与（N = 6）	1 mg 皮下投与（N = 6）
Cmax (ng/mL)	2.68（77.2）	18.5（46.3）	9.23（39.5）
Tmax (h)	0.517（0.250, 1.00）	0.0833（0.0333, 0.100）	0.258（0.0833, 0.283）
AUClast (ng･h/mL)	5.13（53.7）	8.31（15.6）	9.82（16.9）
AUCinf (ng･h/mL)	5.15（63.9） [a]	8.19（13.6） [b]	10.2（18.7）
$T_{1/2}$ (h)	7.45（74.4） [a]	2.48（14.6） [b]	4.32（68.6）
$Fe_{0\text{-}48h}$ (%)	3.59（43.9）	7.93（28.7）	10.7（17.8） [c]

Source: 日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）（5.3.3.1-2）　CSR Table 15.4.1.25～26
幾何平均値（幾何変動係数）、Tmax は中央値（最小値, 最大値）
a: N = 3
b: N = 4
c: N = 5

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 製剤の同等性

臨床試験用製剤と申請用製剤の処方変更の程度は、「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 3 に基づくと [redacted] 水準であった。臨床試験用製剤、申請用製剤の溶出挙動は、すべての試験条件で [redacted] 分の平均溶出率が [redacted]%以上であり、かつ、ガイドラインで示される溶出挙動の同等性の判定基準を満たした。したがって、臨床試験用製剤と申請用製剤は生物学的に同等とみなした。

3.2 食事の影響

食事の影響は、日本人 Ph1 単回投与試験で日本人健康成人男性 6 名を対象に、臨床試験用製剤を用いて評価した。その結果、ヒドロモルフォン錠の薬物動態に食事の影響が認められ、空腹時と比較して食後では Cmax、AUClast、AUCinf が、いずれも約 1.3 倍上昇した。

3.3 バイオアベイラビリティ

日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）では、ヒドロモルフォンカプセル剤（ヒドロモルフォン塩酸塩 2.6 mg 空腹時投与）の絶対バイオアベイラビリティは 24%（幾何平均値）であった。

4. 付録

該当なし。

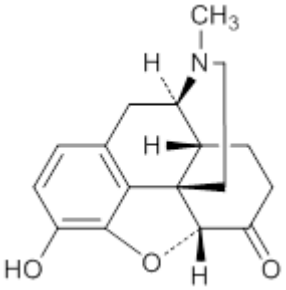
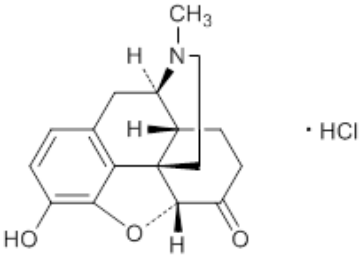
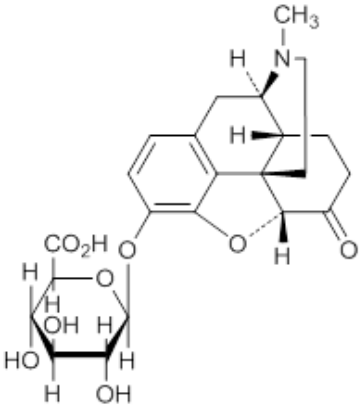
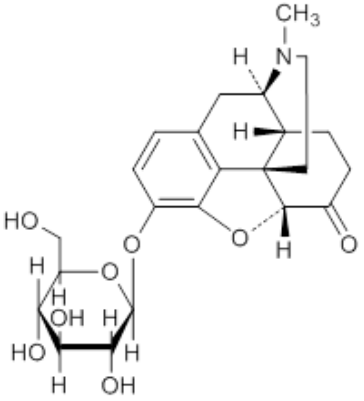
目次

1. 背景及び概観 4
1.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験 4
1.2 臨床薬理試験 5
1.3 母集団薬物動態解析 6
2. 個々の試験結果の要約 6
2.1 ヒト生体試料を用いた試験 6
2.1.1 血漿蛋白結合の検討（資料番号: 4.2.2.3-2［参考資料］） 6
2.1.2 代謝物の検討（資料番号: 4.2.2.4-1［参考資料］） 7
2.1.3 チトクローム P450 に対する直接的及び時間依存的阻害能の検討（資料番号: 5.3.2.2-1） 7
2.1.4 チトクローム P450 の誘導能の検討（資料番号: 5.3.2.2-2） 8
2.1.5 ［^{14}C］標識基質を用いたチトクローム P450 に対する阻害能の検討（資料番号: 5.3.2.2-3［参考資料］） 8
2.1.6 蛍光標識基質を用いたチトクローム P450 に対する阻害能の検討（資料番号: 5.3.2.2-4［参考資料］） 8
2.2 臨床薬理試験 9
2.2.1 日本人 Ph1 単回投与試験（資料番号: 5.3.3.1-1） 9
2.2.2 日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）（資料番号: 5.3.3.1-2［参考資料］） 13
2.2.3 日本人 Ph2 効力比試験（資料番号: 5.3.5.1-1） 18
2.2.4 日本人 Ph3 長期試験（資料番号: 5.3.5.2-1） 21
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 22
3.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験結果の臨床的な意味 22
3.2 基本的な薬物動態 22
3.2.1 薬物動態の特徴 22
3.2.2 薬物動態パラメータの用量比例性 23
3.2.3 薬物動態の民族間差 24
3.3 母集団薬物動態解析（資料番号: 5.3.3.5-1） 24
3.3.1 母集団薬物動態解析対象データ 24
3.3.2 母集団薬物動態解析モデルの構築 24
3.3.3 解析結果 26
4. 特別な試験 29
4.1 QTc 間隔と血漿中薬物濃度との関連性 29
4.2 QR 間隔に及ぼす影響の評価 31
5. 付録 31

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	L-alanine aminotransferase (glutamic pyruvic acid transaminase)	アラニンアミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）
AST	L-aspartate aminotransferase (glutamic oxaloacetic acid transaminase)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ）
$AUC_{0\text{-}24h,ss}$	area under the plasma concentration-time curve up to 24 hours at steady state	定常状態での投与後 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
CL/F	apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
Cmax	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
Cmax,ss	maximum plasma concentration at steady state	定常状態での最高血漿中濃度
Cmin,ss	minimum plasma concentration at steady state	定常状態での最低血漿中濃度
CRR	concentration-response relationship	薬物濃度－反応モデル
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
ER	extended release	徐放性製剤
γ-GT	γ-glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
Fe	fraction of dose excreted in urine	尿中排泄率
$Fe_{0\text{-}48h}$	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
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
IR	immediate release	即放性製剤
LC/MS^n	liquid chromatography multi-stage mass spectrometry	液体クロマトグラフィー質量分析
mRNA	messenger ribonucleic acid	伝令 RNA（リボ核酸）
MRTinf	mean residence time up to infinity	無限大時間までの平均滞留時間
QID	quater in die	1 日 4 回投与
QTc	corrected QT interval	心拍数により補正した QT 間隔
QTcF	Fridericia-corrected QT	Fridericia 法により補正した QT 間隔
$T_{1/2}$	terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
$T_{1/2,ss}$	terminal elimination half-life at steady state	定常状態での終末相の消失半減期
Tmax	time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
Tmax,ss	time to reach maximum plasma concentration at steady state	定常状態での最高血漿中濃度到達時間
VAS	visual analogue scale	視覚的アナログ尺度
Vz	volume of distribution based on the terminal phase	終末相分布容積
Vz/F	apparent volume of distribution based on the terminal phase	見かけの終末相分布容積

化合物一覧

一般名	化学名（分子量、フリー体への換算係数）	構造式
ヒドロモルフォン	(5*R*)-4,5-Epoxy-3-hydroxy-17-methylmorphinan-6-one （分子量: 285.34）	
ヒドロモルフォン塩酸塩	(5*R*)-4,5-Epoxy-3-hydroxy-17-methylmorphinan-6-one monohydrochloride （分子量: 321.80、換算係数: 0.8867）	
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 （分子量: 461.46）	
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 （分子量: 447.48）	

国内の臨床試験では、ヒドロモルフォン塩酸塩の投与量及び濃度はフリー体（ヒドロモルフォン）相当量とした。

1. 背景及び概観

1.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

ヒト生体試料を用いた試験一覧を表 2.7.2.1-1 に示す。

[redacted]から、血漿蛋白結合率測定試験（資料番号［以下同様］: 4.2.2.3-2）、代謝試験（4.2.2.4-1）、及び薬物相互作用評価試験（5.3.2.2-3、5.3.2.2-4）の 4 試験の報告書を入手した（いずれも参考資料）。また、第一三共株式会社で、薬物相互作用評価試験（5.3.2.2-1）及び酵素誘導評価試験（5.3.2.2-2）を実施した。代謝試験（4.2.2.4-1、参考資料）は、ヒト肝細胞試料並びに臨床試験で得られた血漿及び尿試料を用いて代謝物を検索した。薬物相互作用評価試験（5.3.2.2-1、評価資料）では、ヒト肝ミクロソームを用いて、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（hydromorphone-3-glucuronide: H3G）のチトクローム P450（cytochrome P450: CYP）分子種の阻害能を検討した。さらに、酵素誘導評価試験（5.3.2.2-2、評価資料）では、ヒト新鮮肝細胞を用いてヒドロモルフォン及び H3G の CYP 分子種の誘導能を検討した。

表 2.7.2.1-1　ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の一覧

資料番号	試験タイトル	用いたヒト試料	試験内容	資料区分
4.2.2.3-2	Investigation of the Extent of In Vitro Binding of [^{14}C]Hydromorphone to Animal and Human Plasma Proteins	血漿	ヒト血漿に［^{14}C］標識ヒドロモルフォン塩酸塩を添加し、［^{14}C］標識ヒドロモルフォンの蛋白結合率を測定した。	参考
4.2.2.4-1	Hydromorphone Metabolites Identified by LC/MS^{n} Analysis from Different Biological Samples	血漿 尿 肝細胞	ヒドロモルフォンの臨床試験で得られたヒトの血漿及び尿を用いて、ヒドロモルフォンの代謝物プロファイルを検討した。また、ヒト肝細胞でも検討した。	参考
5.3.2.2-1	Hydromorphone and Hydromorphone-3β-O-glucuronide: Potential Inhibition of Cytochromes P450 in Human Liver Microsomes	肝ミクロソーム	ヒドロモルフォン塩酸塩又は H3G をヒト肝ミクロソームに加え、CYP 分子種に特異的な基質を添加し、ヒドロモルフォン及び H3G の CYP 分子種に対する阻害能を検討した。	評価
5.3.2.2-2	Evaluation of the Potential of Hydromorphone and Hydromorphone-3ß-D-glucuronide to Induce CYP3A4, CYP1A2 and CYP2B6 in Fresh Human Hepatocytes	新鮮肝細胞の初代培養細胞	ヒドロモルフォン塩酸塩又は H3G をヒト新鮮肝細胞に加え、CYP 分子種の mRNA 発現量及び酵素活性を検討した。	評価
5.3.2.2-3	Investigation of the Potential of Hydromorphone to Interact with Human Hepatic Cytochrome P450 (CYP450)	肝ミクロソーム	ヒト肝ミクロソームにヒドロモルフォン塩酸塩及び CYP 分子種に特異的な基質（［^{14}C］標識）を加え、ヒドロモルフォンの CYP 分子種に対する阻害能を検討した。	参考
5.3.2.2-4	Evaluation of In Vitro Drug Interaction Potential of Hydromorphone	組み換えヒト CYP 分子種	組み換えヒト CYP 分子種にヒドロモルフォン及び CYP 分子種に特異的な基質（蛍光標識）を添加し、ヒドロモルフォンの CYP 分子種に対する阻害能を検討した。	参考

1.2　臨床薬理試験

薬物動態を検討した臨床試験一覧を表 2.7.2.1-2 に示す。

ヒドロモルフォン錠の薬物動態を検討するため、国内で日本人健康成人男性を対象に、ヒドロモルフォン錠 1 mg、2 mg、又は 4 mg を単回経口投与する臨床試験を実施した（日本人 Ph1 単回投与試験）。反復経口投与後の薬物動態は、英国で実施した日本人及び白人の健康成人を対象とした臨床試験（日本人 Ph1 単回・反復投与試験［英国］）を参考に評価した。薬物動態は、ヒドロモルフォンとその代謝物である H3G を対象として検討した。また、日本人 Ph1 単回投与試験で、ヒドロモルフォン-3-グルコシドの血漿中濃度も探索的に測定した。

患者での薬物動態は、がん疼痛患者を対象としてヒドロモルフォンを 1 日量（6 回分服）として 7.5～18 mg 経口投与した第 II 相試験（日本人 Ph2 効力比試験）及びヒドロモルフォンを 1 日量（4 回～6 回分服）として 4～90 mg 経口投与した第 III 相試験（日本人 Ph3 長期試験）で検討した。

ヒドロモルフォンの薬物動態に対する内因性の影響（民族、高齢者、腎機能低下者、肝機

能低下者、及び性別）を、公表文献の成績を用いて検討した（2.5.3.2.2～2.5.3.2.6 参照）。

ヒドロモルフォンの心電図 QT/QTc 間隔への影響については、健康成人を対象とした日本人 Ph1 単回投与試験、日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）、がん疼痛患者を対象とした日本人 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 12 誘導図心電図検査を実施し、評価した（2.7.4.4.2 参照）。また、日本人 Ph1 単回投与試験、日本人 Ph2 効力比試験、日本人 Ph3 長期試験の成績を併合し、血漿中薬物濃度と心電図 QT/QTc 間隔との関連を検討した。非臨床の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、ヒドロモルフォンは海外では古くから使用されている薬物であり、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/QTc 評価試験（thorough QT 試験）は実施しなかった。

表 2.7.2.1-2　薬物動態を検討した臨床試験の一覧

資料番号 試験略名	試験課題名	対象被験者	資料区分
5.3.3.1-1 日本人 Ph1 単回投与試験	DS-7113b 第 I 相試験－健康成人男性を対象とした DS-7113b（即放錠又は徐放錠）単回投与時の安全性、忍容性及び薬物動態の検討、並びに薬物動態に及ぼす食事の影響の検討－	健康成人男性	評価
5.3.3.1-2 日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）	A phase 1, randomised, blinded, placebo-controlled, three-part study to compare the safety, tolerability and pharmacokinetics of oral hydromorphone in healthy Japanese and Caucasian subjects, and to assess the safety, tolerability and bioavailability of subcutaneous and oral hydromorphone in healthy Japanese subjects	健康成人	参考
5.3.5.1-1 日本人 Ph2 効力比試験	DS-7113b 第 II 相試験－がん疼痛患者を対象とした DS-7113b 効力比検討試験－	がん疼痛患者	評価
5.3.5.2-1 日本人 Ph3 長期試験	DS-7113b 第 III 相試験－がん疼痛患者を対象とした DS-7113b 錠の長期投与試験－	がん疼痛患者	評価

1.3　母集団薬物動態解析

ヒドロモルフォン経口投与後の薬物動態の特徴を明らかにし、薬物動態パラメータに及ぼす共変量の影響を検討することを目的として母集団薬物動態解析を行った（資料番号: 5.3.3.5-1）。母集団薬物動態解析には、健康成人を対象とした日本人 Ph1 単回投与試験、がん疼痛患者を対象とした日本人 Ph2 効力比試験及び日本人 Ph3 長期試験のデータを使用した。

2.　個々の試験結果の要約

2.1　ヒト生体試料を用いた試験

2.1.1　血漿蛋白結合の検討（資料番号: 4.2.2.3-2［参考資料］）

ヒト血漿（n = 4）に［^{14}C］標識ヒドロモルフォン塩酸塩（最終濃度: 10～100 ng/mL）を添加し、血漿蛋白に対する結合率を求めた。また、生理的濃度のヒトアルブミン溶液（濃度: 5%）

及びヒト α_1-酸性糖蛋白液（濃度: 0.07%）に、[^{14}C] 標識ヒドロモルフォン塩酸塩（最終濃度: 10～100 ng/mL）を添加し、各蛋白に対する結合率を求めた。

[^{14}C] 標識ヒドロモルフォンのヒト血漿蛋白への結合率はいずれの濃度でもほぼ同様であり、24%～30%であった。また、[^{14}C] 標識ヒドロモルフォンのヒトアルブミンとの血漿蛋白結合率は 9.3%～15.2%、ヒト α_1-酸性糖蛋白との血漿蛋白結合率は 0.3%～3.4%であった。

2.1.2　代謝物の検討（資料番号: 4.2.2.4-1［参考資料］）

臨床試験で得られたヒドロモルフォン投与後の血漿試料及び尿試料を用いて、LC/MS^n 法により代謝物プロファイルを検討した。また、ヒドロモルフォンを加えてインキュベートしたヒト肝細胞試料での代謝物プロファイルも検討した。血漿中及び尿中の代謝物の分析結果を表 2.7.2.2-1 に示す。

ヒト血漿中に検出された代謝物は、H3G、ヒドロモルフォン-3-グルコシド、6 位の還元後のグルクロン酸抱合体（ジヒドロモルフィン-6-グルクロニド）、6 位の還元後のグルコース抱合体（ジヒドロモルフィン-6-グルコシド）、6 位還元体（ジヒドロモルフィン、ジヒドロイソモルフィン）であった。がん疼痛患者の尿及びヒト肝細胞（in vitro）でも同じ代謝物が検出された。

表 2.7.2.2-1　代謝物同定結果

	ヒドロモルフォンを 100%とした場合の相対的な含量			
	単回投与試験 [a]	反復投与試験 [b]		がん疼痛患者対象試験
代謝物	血漿	血漿（即放性製剤）	血漿（徐放性製剤）	尿
ヒドロモルフォン-3-グルクロニド	3273%	1550%	890%	290%
ジヒドロモルフィン-6-グルクロニド	1078%	290%	120%	85%
ジヒドロモルフィン	1%	1.6%	10%	1.4%
ジヒドロイソモルフィン	22%	66%	32%	17%
ヒドロモルフォン-3-グルコシド	110%	610%	450%	100%
ジヒドロモルフィン-6-グルコシド	37%	155%	67%	47%

a: 即放性製剤の単回投与試験。代謝物の量が最も多かったヒドロモルフォン投与後 0.25 時間～2 時間の分画。
b: 即放性製剤又は徐放性製剤の反復投与試験。即放性製剤、徐放性製剤ともに、代謝物の量が最も多かったヒドロモルフォン投与後 5 日目 12.25 時間～24 時間の分画。

2.1.3　チトクローム P450 に対する直接的及び時間依存的阻害能の検討（資料番号: 5.3.2.2-1）

ヒト肝ミクロソームにヒドロモルフォン塩酸塩 10 μM 又は H3G 10 μM を加え、各 CYP 分子種の特異的酵素活性に対する直接的阻害能（3 分間のプレインキュベーション）と時間依存的阻害能（30 分間のプレインキュベーション）を検討した。各 CYP 分子種に特異的な基

質（CYP1A2: phenacetin、CYP2A6: coumarin、CYP2B6: bupropion、CYP2C8: amodiaquine、CYP2C9: ［^{14}C］標識 diclofenac、CYP2C19: S-mephenytoin、CYP2D6: bufuralol、CYP2E1: ［^{14}C］標識 lauric acid、CYP3A4/5: ［^{14}C］標識 testosterone 及び midazolam）を用いて、酵素活性を測定した。

ヒドロモルフォン塩酸塩 10 μM 及び H3G 10 μM の各 CYP 分子種に対する阻害の程度は、プレインキュベーションの時間に関わらず、25%を超えなかった。

2.1.4　チトクローム P450 の誘導能の検討（資料番号: 5.3.2.2-2）

ヒト新鮮肝細胞の初代培養細胞とヒドロモルフォン（0.01～1 μM）又は H3G（0.1～10 μM）を 72 時間インキュベートし、CYP1A2、CYP2B6、CYP3A4 の mRNA 量を定量的逆転写ポリメラーゼ連鎖反応法で測定するとともに、各 CYP 分子種に特異的な基質（CYP3A4: testosterone、CYP1A2: phenacetin、CYP2B6: bupropion）を用いて酵素活性を測定した。

ヒドロモルフォンはいずれの濃度でも、CYP3A4、CYP1A2、CYP2B6 の mRNA 発現量及び酵素活性を増加させなかった（ネガティブコントロールと同程度）。H3G 10 μM 添加時に、CYP2B6 の mRNA 発現量の約 2 倍の増加、酵素活性の約 3 倍の増加が認められたが、ポジティブコントロールと比較すると十分に低値であったため、誘導とは判断されなかった。しかし、H3G 10 μM 濃度での mRNA と酵素活性の増加傾向を確認するため、10 μM 濃度以上の曝露量での反応を追加検討した。新たに入手したヒト新鮮肝細胞の初代培養細胞に H3G を 100 μM まで添加した（添加濃度: 1～100 μM）。その結果、CYP2B6 の mRNA 量及び酵素活性を増加させなかった（ネガティブコントロールと同程度）。

2.1.5　［^{14}C］標識基質を用いたチトクローム P450 に対する阻害能の検討（資料番号: 5.3.2.2-3［参考資料］）

ヒト肝ミクロソームに CYP 分子種に特異的な［^{14}C］で標識した基質（CYP1A2: phenacetin、CYP2C9: tolbutamide、CYP2C19: S-mephenytoin、CYP2D6: dextromethorphan、CYP3A4: testosterone、CYP4A11: lauric acid）とヒドロモルフォン（添加濃度: 0～10000 μM）を加え、反応液中の特異的基質からの生成物を HPLC 法で測定した。

ヒドロモルフォンは 10～10000 μM の濃度域で CYP2D6 を除く分子種（CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4、CYP4A11）の活性に大きな影響を及ぼさなかった。CYP2D6 に対するヒドロモルフォンの IC_{50} は 48 μM であった。

2.1.6　蛍光標識基質を用いたチトクローム P450 に対する阻害能の検討（資料番号: 5.3.2.2-4［参考資料］）

組み換えヒト CYP 分子種発現系（CYP1A2、CYP2A6、CYP2C8、CYP2D6、CYP3A4）に、ヒドロモルフォン（添加濃度: 0～200 μM）及び各 CYP 分子種に特異的な蛍光標識された基質（CYP1A2: 7-ethoxyresorufin、CYP2A6: coumarin、CYP2C8: dibenzylfluorescein、CYP2D6: 3-[2-(*N*,*N*-diethyl-*N*-methyl-ammonium)ethyl]-7-methoxy-4- methylcoumarin、CYP3A4:

7-benzyloxyresorufin）を添加し、生成物を蛍光光度分析法により測定した。

ヒドロモルフォンの各 CYP 分子種に対する IC_{50} は、CYP2D6 では 50 μM であり、CYP2D6 を除く分子種（CYP1A2、CYP2A6、CYP2C8、CYP3A4）では 200 μM より大きかった。

2.2　臨床薬理試験

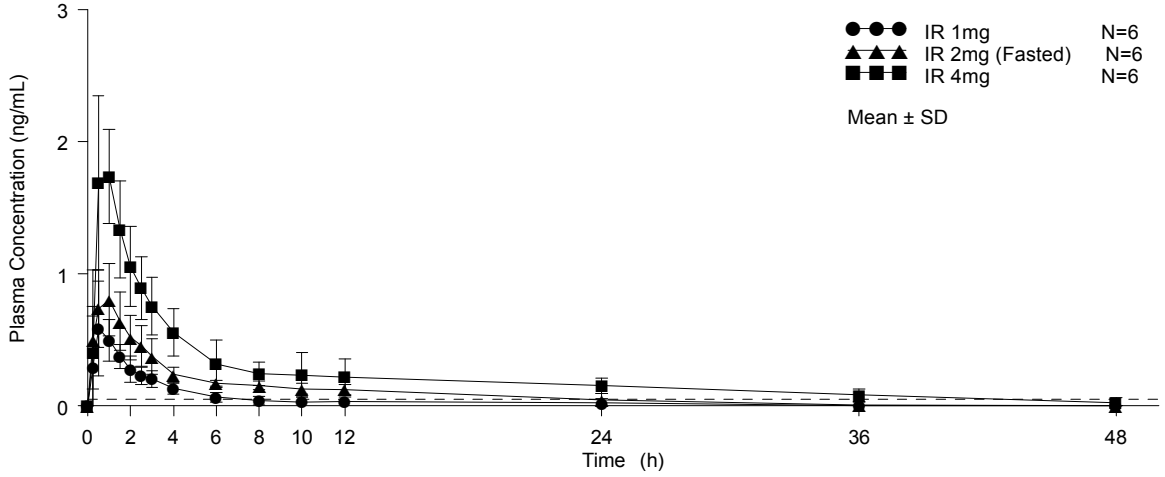
2.2.1　日本人 Ph1 単回投与試験（資料番号: 5.3.3.1-1）

日本人健康成人男性を対象に、ヒドロモルフォン錠 1 mg、2 mg、又は 4 mg を空腹時単回経口投与し、薬物動態及び安全性を検討した。ヒドロモルフォン錠 1 mg 及び 4 mg の投与群は、非対照、非盲検とし、ヒドロモルフォン錠 2 mg の投与群は食事の影響も検討するため、無作為化、非盲検、2 群 2 期のクロスオーバー試験とした。

ヒドロモルフォン錠 1 mg、2 mg、及び 4 mg の空腹時投与後の、ヒドロモルフォン及び H3G の平均血漿中薬物濃度推移をそれぞれ図 2.7.2.2-1 及び図 2.7.2.2-3 に、ヒドロモルフォン及び H3G の累積尿中排泄率推移をそれぞれ図 2.7.2.2-2 及び図 2.7.2.2-4、薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.2.2-2 及び表 2.7.2.2-3 に示す。

ヒドロモルフォン錠 1 mg、2 mg、及び 4 mg の空腹時投与後、血漿中ヒドロモルフォン濃度は速やかに Cmax に達し、Tmax の中央値は 1 mg で 0.50 時間、2 mg で 0.76 時間、4 mg で 1.00 時間であった。また、平均血漿中ヒドロモルフォン濃度は、概ね投与量の増加に伴い上昇した。ヒドロモルフォンの Cmax、AUClast は投与量にほぼ比例して増加した。$T_{1/2}$ の算術平均値は、1 mg で 5.26 時間、2 mg で 9.24 時間、4 mg で 18.3 時間であった。ヒドロモルフォンの尿中排泄率はいずれの投与量でも、48 時間までの回収で投与量の約 3%であった。

図 2.7.2.2-1　平均血漿中ヒドロモルフォン濃度推移
（ヒドロモルフォン錠 1 mg、2 mg、4 mg 単回経口投与）



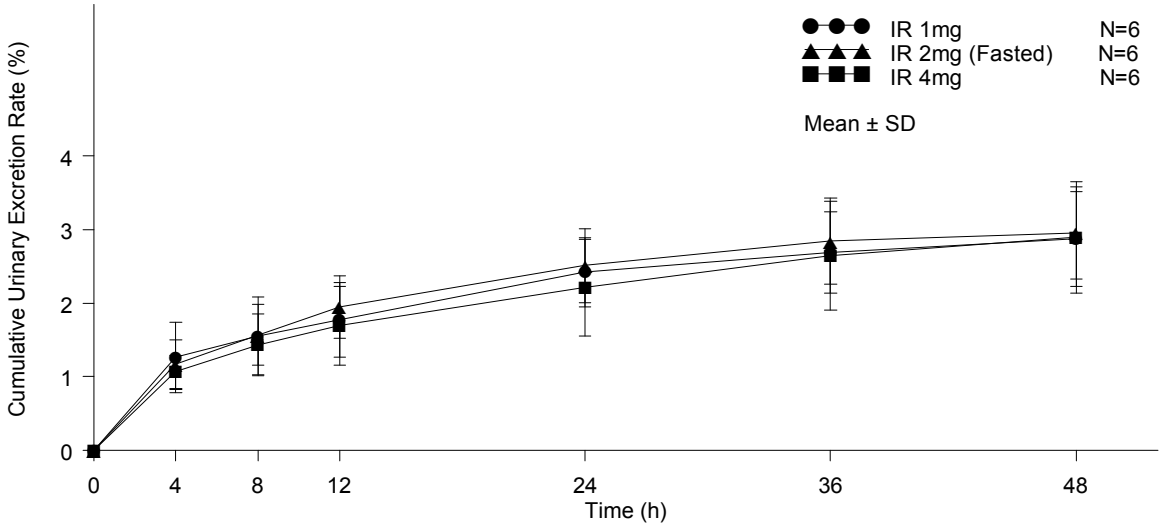
Source: 日本人 Ph1 単回投与試験（5.3.3.1-1）治験総括報告書　Figure 15.2-1
図中の横点線は定量下限（0.05 ng/mL）
IR: 即放性製剤（immediate release: IR）

表 2.7.2.2-2　ヒドロモルフォン薬物動態パラメータ
（ヒドロモルフォン錠 1 mg、2 mg、4 mg 単回経口投与）

パラメータ	1 mg (N = 6)	2 mg (N = 6)	4 mg (N = 6)
AUCinf (ng· h/mL)	2.29 (0.676)	5.23 (1.18)	12.6 (2.97)
AUClast (ng· h/mL)	1.80 (0.583)	4.05 (0.949)	10.3 (3.31)
Cmax (ng/mL)	0.664 (0.302)	0.980 (0.352)	1.95 (0.563)
Tmax (h)	0.50 (0.25, 1.00)	0.76 (0.25, 1.50)	1.00 (0.50, 1.02)
$T_{1/2}$(h)	5.26 (3.35)	9.24 (5.88)	18.3 (11.7)
CL/F (L/h)	491 (229)	405 (124)	335 (90.1)
Vz/F (L)	3290 (1560)	4920 (2400)	8710 (5470)
MRTinf (h)	9.05 (6.82)	12.5 (6.61)	22.0 (13.2)
Fe (%)[a]	2.87 (0.641)	2.95 (0.626)	2.89 (0.759)

Source: 日本人 Ph1 単回投与試験（5.3.3.1-1）治験総括報告書　Table 15.2-15、15.2-16、15.2-21
算術平均値（標準偏差）、Tmax は中央値（最小値、最大値）
a: $Ae_{0\text{-}48h}$ / Dose

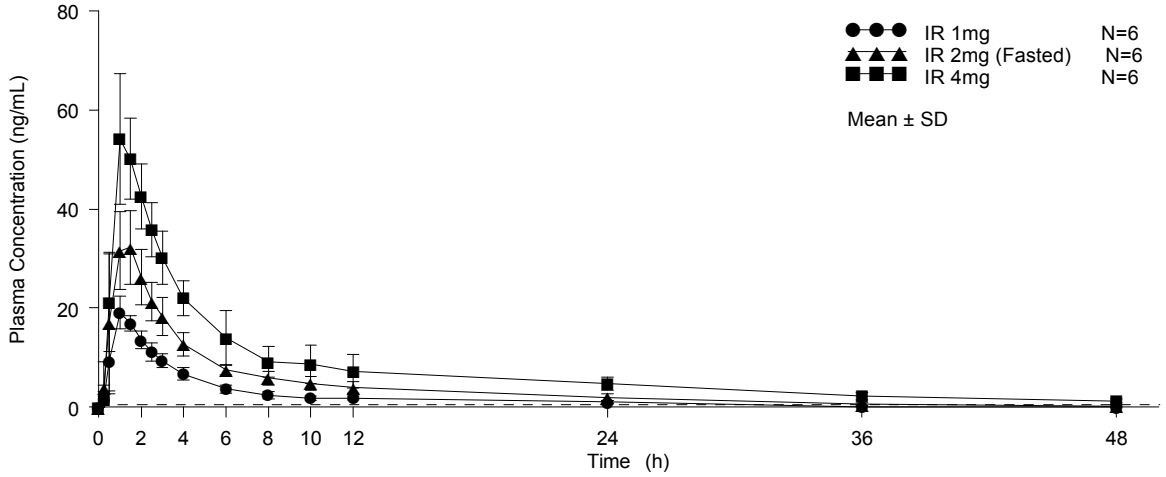
図 2.7.2.2-2　ヒドロモルフォン錠の累積尿中排泄率推移
（ヒドロモルフォン錠 1 mg、2 mg、4 mg 単回経口投与）



IR: 即放性製剤（immediate release: IR）
Source: 日本人 Ph1 単回投与試験（5.3.3.1-1）治験総括報告書　Figure 15.2-25

H3G の平均血漿中濃度は、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。H3G の Tmax の中央値は 1 mg で 1.00 時間、2 mg で 1.25 時間、4 mg で 1.00 時間であり、$T_{1/2}$ の算術平均値は 1 mg で 17.2 時間、2 mg で 10.8 時間、4 mg で 13.0 時間であった。H3G の尿中排泄率はいずれの投与量でも、48 時間までの回収で投与量の約 30%であった。

図 2.7.2.2-3　平均血漿中ヒドロモルフォン-3-グルクロニド濃度推移
（ヒドロモルフォン錠 1 mg、2 mg、4 mg 単回経口投与）



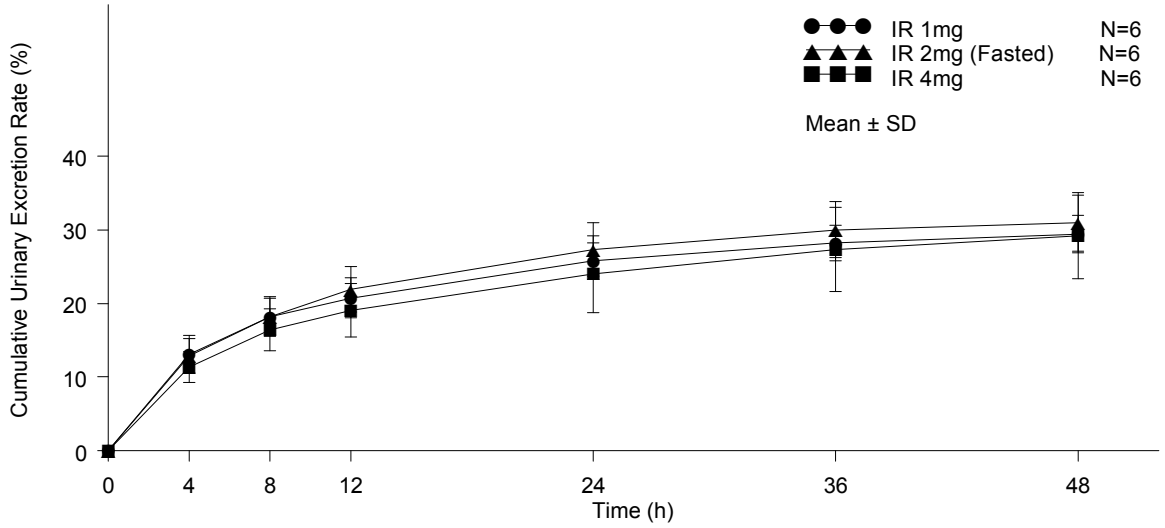
Source: 日本人 Ph1 単回投与試験（5.3.3.1-1）治験総括報告書　Figure 15.2-5
図中の横点線は定量下限（0.05 ng/mL）
IR: 即放性製剤（immediate release: IR）

表 2.7.2.2-3　ヒドロモルフォン-3-グルクロニド薬物動態パラメータ
（ヒドロモルフォン錠 1 mg、2 mg、4 mg 単回経口投与）

パラメータ	1 mg (N = 6)	2 mg (N = 6)	4 mg (N = 6)
AUCinf (ng· h/mL)	114 (34.6)	202 (41.0)	384 (73.6)
AUClast (ng· h/mL)	87.0 (10.4)	188 (30.1)	360 (73.3)
Cmax (ng/mL)	19.4 (2.98)	35.2 (7.38)	56.0 (11.7)
Tmax (h)	1.00 (1.00, 1.50)	1.25 (1.00, 1.50)	1.00 (1.00, 1.50)
$T_{1/2}$ (h)	17.2 (17.0)	10.8 (3.02)	13.0 (2.30)
Fe (%)[a]	29.4 (2.49)	30.9 (3.82)	29.2 (5.84)

Source: 日本人 Ph1 単回投与試験（5.3.3.1-1）治験総括報告書　Table 15.2-22、15.2-23、15.2-28
算術平均値（標準偏差）、Tmax は中央値（最小値、最大値）
a: $Ae_{0\text{-}48h}$ / Dose

図 2.7.2.2-4　ヒドロモルフォン-3-グルクロニドの累積尿中排泄率推移
（ヒドロモルフォン錠 1 mg、2 mg、4 mg 単回経口投与）



IR: 即放性製剤（immediate release: IR）
Source: 日本人 Ph1 単回投与試験（5.3.3.1-1）治験総括報告書　Figure 15.2-29

ヒドロモルフォン錠 4 mg 投与後のヒドロモルフォン-3-グルコシドの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-4 に示す。

ヒドロモルフォン-3-グルコシドの Tmax の中央値は 2.50 時間、$T_{1/2}$ の算術平均値は 16.8 時間であった。

表 2.7.2.2-4　ヒドロモルフォン-3-グルコシド薬物動態パラメータ
（ヒドロモルフォン錠 4 mg 単回経口投与）

パラメータ	4 mg (N = 6)
AUCinf (ng· h/mL)	34.2 (7.89)
AUClast (ng· h/mL)	30.4 (8.26)
Cmax (ng/mL)	2.82 (0.444)
Tmax (h)	2.50 (1.50, 3.00)
$T_{1/2}$ (h)	16.8 (3.55)

Source: 日本人 Ph1 単回投与試験（5.3.3.1-1）治験総括報告書　付録 16.2.5-12.2
算術平均値（標準偏差）、Tmax は中央値（最小値、最大値）

ヒドロモルフォン、H3G、ヒドロモルフォン-3-グルコシドの血漿中曝露量の和に対するそれぞれの割合を表 2.7.2.2-5 に示す。

血漿中曝露量の和に対する割合は、ヒドロモルフォンが 4.1%、H3G が 88.2%、ヒドロモルフォン-3-グルコシドが 7.7%であった。

表 2.7.2.2-5　ヒドロモルフォン及び代謝物の血漿中曝露量とその割合
（ヒドロモルフォン錠 4 mg 単回経口投与）

		AUClast		
	分子量	ng· h/mL	pmol· h/mL	割合 [a]（%）
ヒドロモルフォン	285.34	10.3	36.1	4.1
ヒドロモルフォン-3-グルクロニド	461.46	360	780	88.2
ヒドロモルフォン-3-グルコシド	447.48	30.4	67.9	7.7

a: モル濃度換算したヒドロモルフォン、ヒドロモルフォン-3-グルクロニド、ヒドロモルフォン-3-グルコシドの AUClast の和を分母とした際の比

2.2.2　日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）（資料番号: 5.3.3.1-2 [参考資料]）

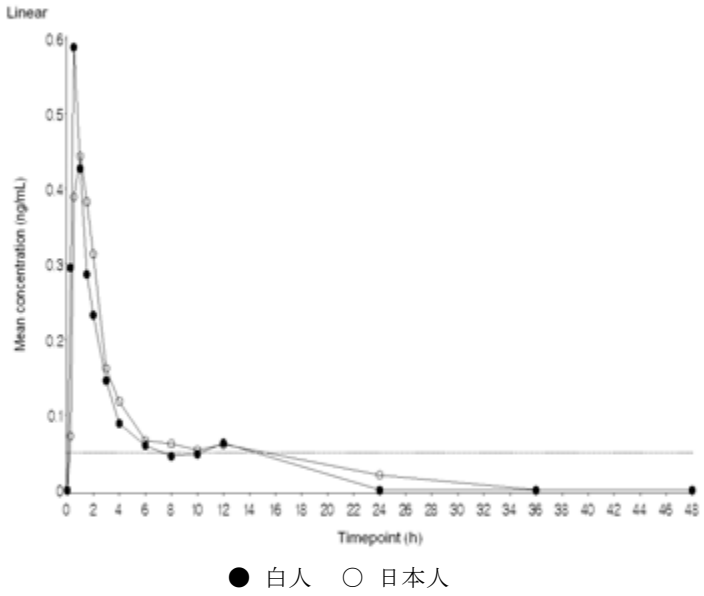
海外在住日本人健康成人及び白人健康成人男女を対象に、無作為化、プラセボ対照、二重盲検で、ヒドロモルフォンカプセル剤（Palladone®）単回経口投与（ヒドロモルフォン塩酸塩として 1.3 mg）時の薬物動態及び安全性を検討し（Part A）、引き続き、日本人健康成人男女を対象に、無作為化、プラセボ対照、二重盲検で、反復経口投与（ヒドロモルフォン塩酸塩として 1.3 mg を 6 時間間隔で計 5 回投与）時の薬物動態及び安全性を検討した（Part B）。Part A、Part B ともに、被験者数はヒドロモルフォン群 6 名、プラセボ群 2 名とした。なお、本試験ではバイオアベイラビリティを検討するステップを設けた（Part C）。Part C では、日本人健康成人男女 6 名を対象に、無作為化、非盲検、2 群 3 期のクロスオーバー法で、ヒドロモルフォン塩酸塩 2.6 mg の単回経口投与、1 mg の単回静脈内投与（Palladone Injekt®）、又は 1 mg の単回皮下投与（Palladone Injekt®）を行った（2.7.1.2.3 参照）。

Part B で、1 名がヒドロモルフォンカプセル剤 3 回投与後に有害事象（頭痛、悪心）のために本試験を中止した。

日本人又は白人健康成人にヒドロモルフォン塩酸塩 1.3 mg を単回経口投与したときのヒドロモルフォン及び H3G の血漿中濃度推移をそれぞれ図 2.7.2.2-5 及び図 2.7.2.2-6 に、薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.2.2-6 及び表 2.7.2.2-7 に示す。

日本人及び白人健康成人ともに、投与後の血漿中ヒドロモルフォン濃度は速やかに上昇し、Tmax の中央値は日本人で 0.508 時間、白人で 0.567 時間であった。$T_{1/2}$ の幾何平均値は日本人で 5.51 時間、白人で 3.92 時間であった。H3G の Tmax の中央値は、日本人で 1.75 時間、白人で 1.00 時間、$T_{1/2}$ の幾何平均値は日本人で 12.4 時間、白人で 11.5 時間であった。ヒドロモルフォン及び H3G の AUClast、Cmax、及び Tmax は、日本人と白人で同程度であった。また、ヒドロモルフォン及び H3G の投与 48 時間後までの尿中排泄率も日本人と白人で同程度であった。

図 2.7.2.2-5　日本人及び白人の平均血漿中ヒドロモルフォン濃度推移（単回経口投与）



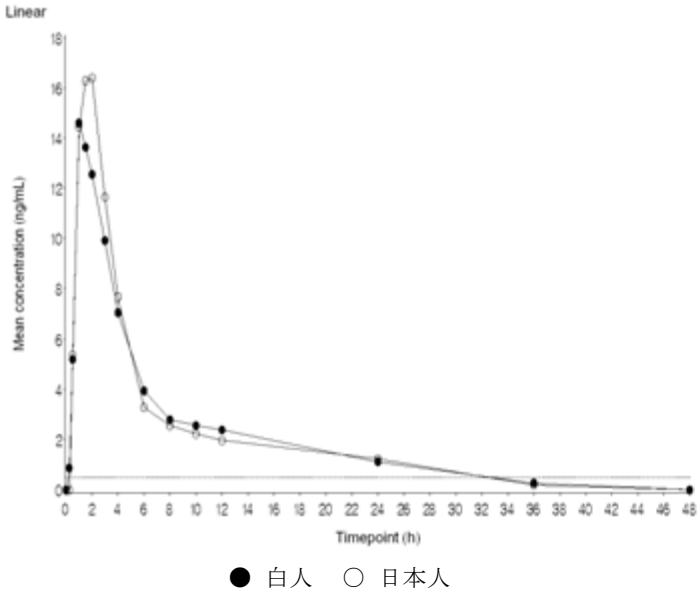
Source: 日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）（5.3.3.1-2）治験総括報告書　Figure 15.4.1.2.3
図中の横点線は定量下限（0.0500 ng/mL）

表 2.7.2.2-6　日本人及び白人のヒドロモルフォン薬物動態パラメータ（単回経口投与）

パラメータ	ヒドロモルフォン塩酸塩 1.3 mg		日本人／白人の PK パラメータの比 (90%信頼区間)
	白人 (N = 6)	日本人 (N = 6)	
AUClast (ng·h/mL)	1.35 (42.7) [0.816, 2.62]	1.59 (74.7) [0.684, 4.09]	1.18 (0.66, 2.11)
AUCinf (ng·h/mL)	1.78 (51.2)[a] [1.34, 3.11]	1.93 (132)[a] [0.858, 5.93]	1.08 (0.27, 4.26)
Cmax (ng/mL)	0.525 (60.7) [0.307, 1.53]	0.557 (48.9) [0.277, 1.07]	1.06 (0.62, 1.82)
Tmax (h)	0.567 [0.450, 1.00]	0.508 [0.500, 1.50]	NC
$T_{1/2}$ (h)	3.92 (53.9)[a] [2.21, 5.72]	5.51 (148)[a] [2.03, 17.3]	NC
CL/F (L/h)	729 (51.2)[a] [418, 967]	675 (132)[a] [219, 1515]	NC
Vz/F (L)	4118 (43.6)[a] [3055, 6630]	5361 (18.4)[a] [4428, 6372]	NC
$Fe_{0\text{-}48h}$ (%)	2.96 (19.9)	2.89 (40.1)	NC

Source: 日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）（5.3.3.1-2）治験総括報告書　Table 9-2、15.4.1.1、15.4.1.7～8
幾何平均値（CV%）[最小値、最大値]、Tmax は中央値[最小値、最大値]
NC: not calculated
a: N = 3

図 2.7.2.2-6　日本人及び白人の平均血漿中 H3G 濃度推移（単回経口投与）



Source: 日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）（5.3.3.1-2）治験総括報告書　Figure 15.4.1.2.3
図中の横点線は定量下限（0.500 ng/mL）

表 2.7.2.2-7　日本人及び白人のヒドロモルフォン-3-グルクロニド薬物動態パラメータ（単回経口投与）

パラメータ	ヒドロモルフォン塩酸塩 1.3 mg		日本人／白人の PK パラメータの比 (90%信頼区間)
	白人 (N = 6)	日本人 (N = 6)	
AUClast (ng·h/mL)	91.4 (26.2) [65.2, 112]	90.8 (31.2) [51.8, 125]	0.99 (0.74, 1.34)
AUCinf (ng·h/mL)	107 (26.6) [76.0, 134]	117 (10.3)[a] [107, 136]	1.09 (0.84, 1.41)
Cmax (ng/mL)	15.6 (28.4) [10.7, 20.4]	18.2 (18.4) [14.8, 25.3]	1.17 (0.91, 1.49)
Tmax (h)	1.00 [1.00, 3.00]	1.75 [1.00, 2.00]	NC
$T_{1/2}$ (h)	11.5 (49.2) [6.00, 20.9]	12.4 (10.6)[a] [11.3, 14.4]	NC
$Fe_{0\text{-}48h}$ (%)	33.3 (20.7)	26.0 (13.1)	NC

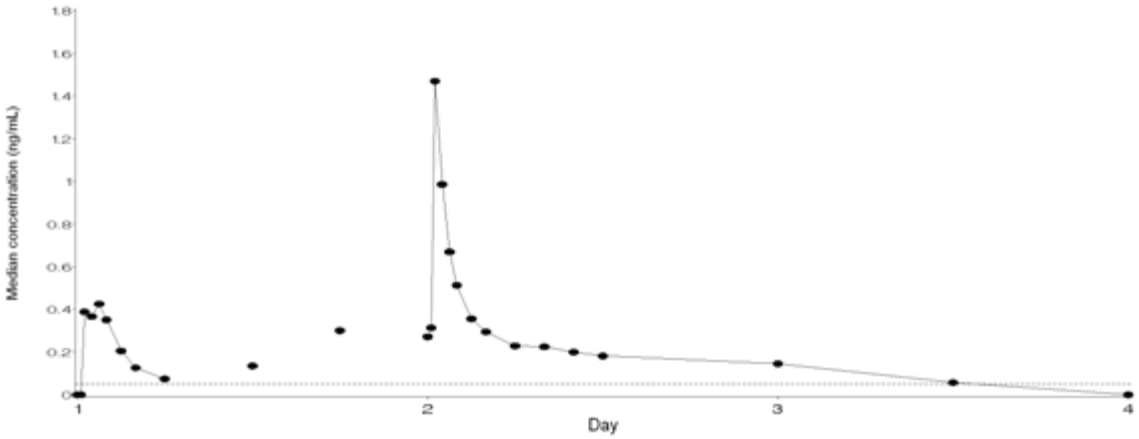
Source: 日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）（5.3.3.1-2）治験総括報告書　Table 9-4、15.4.1.2、15.4.1.9～10
幾何平均値（CV%）[最小値、最大値]、Tmax は中央値[最小値、最大値]
NC: not calculated
a: N = 4

日本人にヒドロモルフォン塩酸塩 1.3 mg を 6 時間間隔で 5 回反復経口投与したときのヒドロモルフォンの血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-7 に示し、ヒドロモルフォン及び H3G の 1 回目（Day 1）及び 5 回目投与後（Day 2）の血漿中濃度推移をそれぞれ図 2.7.2.2-8 及び図 2.7.2.2-9 に、薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.2.2-8 及び表 2.7.2.2-9 に示す。

投与後の血漿中ヒドロモルフォン濃度は速やかに上昇し、Tmax の中央値は 1 回目投与後

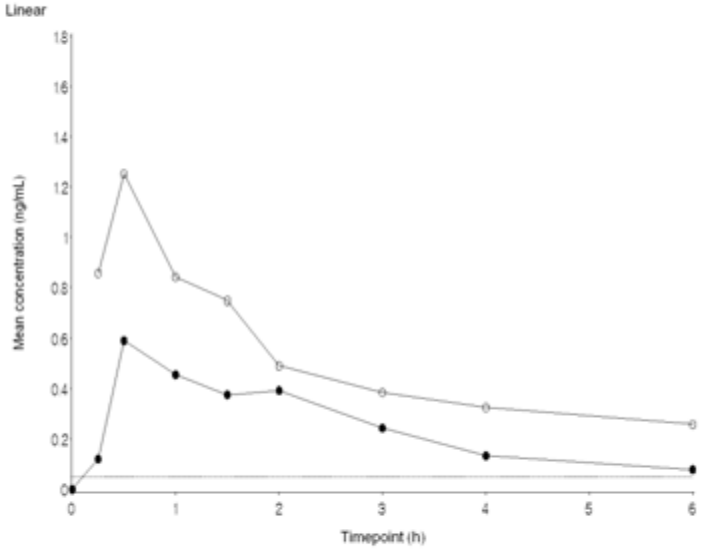
で 1.0 時間、5 回目投与後で 0.65 時間であった。各被験者の血漿中ヒドロモルフォン濃度推移より、5 回目投与後には定常状態に達していると考えられた。ヒドロモルフォン及び H3G の Cmax 及び AUCtau は、1 回目投与後と比較して 5 回目投与後で約 2 倍高かった。また、5 回目投与後の尿中排泄率は、ヒドロモルフォンが 6.34%（CV%: 35.4）、H3G が 31.5%（CV%: 12.4）であった。

図 2.7.2.2-7　血漿中ヒドロモルフォン濃度中央値の推移（6 時間ごと反復経口投与）



Source: 日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）（5.3.3.1-2）治験総括報告書　Figure 15.4.1.3.3
図中の横点線は定量下限（0.0500 ng/mL）

図 2.7.2.2-8　平均血漿中ヒドロモルフォン濃度推移（6 時間ごと反復経口投与）



● 1 回目投与後　　○ 5 回目投与後

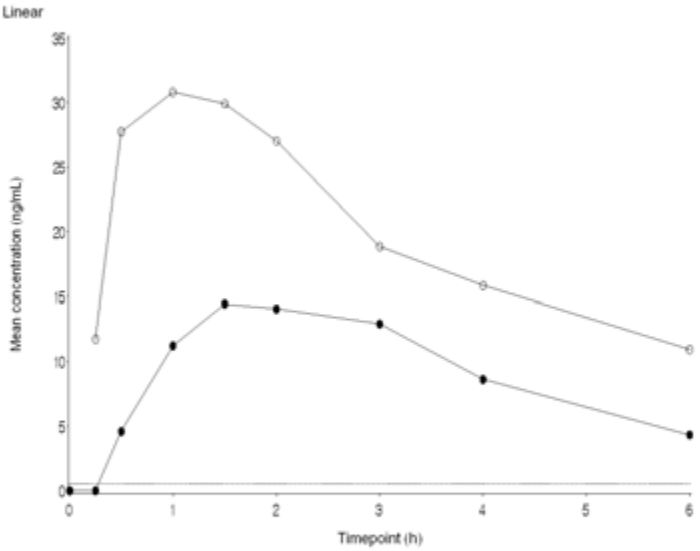
Source: 日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）（5.3.3.1-2）治験総括報告書　Figure 15.4.1.2.4
図中の横点線は定量下限（0.0500 ng/mL）

表 2.7.2.2-8　ヒドロモルフォン薬物動態パラメータ（6 時間ごと反復経口投与）

パラメータ	ヒドロモルフォン塩酸塩 1.3 mg（6 時間間隔投与）	
	初回投与 (N = 6)	5 回目投与 (N = 5)
$AUC_{0\text{-}6h}$ (ng·h/mL)	1.42 (35.1) [0.822, 2.03]	NC
Cmax (ng/mL)	0.737 (70.3) [0.239, 1.40]	NC
Tmax (h)	1.00 [0.500, 3.00]	NC
AUCtau (ng·h/mL)	NC	2.72 (42.3) [1.52, 4.51]
Cmax,ss (ng/mL)	NC	1.32 (66.7) [0.571, 3.07]
Tmax,ss (h)	NC	0.650 [0.250, 1.52]
$T_{1/2}$,ss (h)	NC	13.0 (27.7)[a] [9.04, 16.4]

Source: 日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）（5.3.3.1-2）治験総括報告書　Table 15.4.1.15
幾何平均値（CV%）[最小値、最大値]、Tmax は中央値[最小値、最大値]
NC: not calculated
a: N = 4

図 2.7.2.2-9　平均血漿中ヒドロモルフォン-3-グルクロニド濃度推移
（6 時間ごと反復経口投与）



● 1 回目投与後　　○ 5 回目投与後

Source: 日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）（5.3.3.1-2）治験総括報告書　Figure 15.4.1.2.4
図中の横点線は定量下限（0.500 ng/mL）

表 2.7.2.2-9　ヒドロモルフォン-3-グルクロニド薬物動態パラメータ
（6 時間ごと反復経口投与）

パラメータ	ヒドロモルフォン塩酸塩 1.3 mg（6 時間間隔投与）	
	初回投与 (N = 6)	5 回目投与 (N = 5)
$AUC_{0\text{-}6h}$ (ng·h/mL)	52.8 (31.3) [33.6, 83.2]	NC
Cmax (ng/mL)	19.2 (36.2) [11.2, 32.1]	NC
Tmax (h)	1.25 [1.00, 3.00]	NC
AUCtau (ng·h/mL)	NC	112 (26.6) [72.3, 146]
Cmax,ss (ng/mL)	NC	32.0 (23.9) [21.8, 40.6]
Tmax,ss (h)	NC	1.00 [0.533, 1.52]
$T_{1/2}$,ss (h)	NC	12.4 (14.4) [10.2, 14.4]

Source: 日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）（5.3.3.1-2）治験総括報告書　Table 15.4.1.17
幾何平均値（CV%）[最小値、最大値]、Tmax は中央値[最小値、最大値]
NC: not calculated

日本人にヒドロモルフォン塩酸塩 1 mg を単回静脈内投与したときのヒドロモルフォン及び H3G の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-10 に示す。

ヒドロモルフォン塩酸塩 1 mg 静脈内投与時のヒドロモルフォンの分布容積の幾何平均値は 438 L であり、投与 48 時間後までの尿中排泄率（幾何平均値）は、ヒドロモルフォンで 7.93%、H3G で 36.3%であった。

表 2.7.2.2-10　ヒドロモルフォン及びヒドロモルフォン-3-グルクロニドの
薬物動態パラメータ（単回静脈内投与）

パラメータ	ヒドロモルフォン （N = 6）	ヒドロモルフォン-3-グルクロニド （N = 6）
Cmax (ng/mL)	18.5（46.3）	11.4（15.4）
Tmax (h)	0.0833（0.0333, 0.100）	0.500（0.500, 1.02）
AUClast (ng･h/mL)	8.31（15.6）	65.2（24.4）
AUCinf (ng･h/mL)	8.19（13.6）[a]	89.2（27.9）[b]
$T_{1/2}$ (h)	2.48（14.6）[a]	13.5（22.0）[b]
Vz (L)	438（8.02）[a]	NC
$Fe_{0\text{-}48h}$ (%)	7.93（28.7）	36.3（37.5）

Source: 日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）（5.3.3.1-2）　治験総括報告書 Table 15.4.1.25～28
幾何平均値（CV%）、Tmax は中央値（最小値, 最大値）
NC: not calculated
a: n = 4
b: n = 3

2.2.3　日本人 Ph2 効力比試験（資料番号: 5.3.5.1-1）

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。投与量は、モルヒネの前投与量別（1 日量として 60 mg 又は 90 mg）にヒドロモルフォンを 1 日量（6 回分服）として 7.5 mg（効力比 1:8 群）、12 mg（効力比 1:8 群）、12 mg（効力比 1:5 群）、又は 18 mg（効力比 1:5 群）とした。投与 1 日目（2 回目の投与直前）、投与 2 日目（2 回目の投与直前及び 3 回目の投与直前）の血漿中ヒドロモルフォン濃度及び血漿中 H3G 濃度をそれぞれ表 2.7.2.2-11 及び表 2.7.2.2-12 に示す。

ヒドロモルフォン、H3G ともに血漿中のトラフ濃度は概ね投与量の増加に応じて増加したが、12 mg（効力比 1:8 群）では他の群と比較して用量に対して低いトラフ値を示した。ヒドロモルフォンの平均血漿中濃度に対する H3G の平均血漿中濃度の比は、投与 2 日目の治験薬 3 回目投与直前の時点で約 30 倍～40 倍であった。

表 2.7.2.2-11　血漿中ヒドロモルフォン濃度（日本人 Ph2 効力比試験）

	7.5 mg（効力比 1:8）			12 mg（効力比 1:8）			12 mg（効力比 1:5）			18 mg（効力比 1:5）		
	Day 1-1	Day 2-1	Day 2-2	Day 1-1	Day 2-1	Day 2-2	Day 1-1	Day 2-1	Day 2-2	Day 1-1	Day 2-1	Day 2-2
N	33	33	33	7	7	7	24	23	23	6	6	6
Mean	1.05	1.66	1.76	0.920	1.43	1.71	1.52	2.45	2.69	2.20	3.23	3.71
SD	0.508	0.752	0.759	0.442	0.684	0.803	0.991	1.36	1.93	0.877	1.57	1.67
Median	0.881	1.46	1.65	0.968	1.37	1.40	1.12	2.02	2.01	2.27	2.99	3.81
Min	0.196	0.736	0.692	0.471	0.692	0.866	0.478	0.802	1.02	1.15	1.46	1.45
Max	2.02	3.55	3.32	1.72	2.86	3.09	4.42	5.64	9.32	3.22	6.06	5.95

Source: 日本人 Ph2 効力比試験（5.3.5.1-1）治験総括報告書 表 11.4.1-11
Day 1-1: 投与 1 日目の治験薬 2 回目投与直前、Day 2-1: 投与 2 日目の治験薬 2 回目投与直前、Day 2-2: 投与 2 日目の 3 回目投与直前

表 2.7.2.2-12　血漿中ヒドロモルフォン-3-グルクロニド濃度（日本人 Ph2 効力比試験）

	7.5 mg（効力比 1:8）			12 mg（効力比 1:8）			12 mg（効力比 1:5）			18 mg（効力比 1:5）		
	Day 1-1	Day 2-1	Day 2-2	Day 1-1	Day 2-1	Day 2-2	Day 1-1	Day 2-1	Day 2-2	Day 1-1	Day 2-1	Day 2-2
N	33	33	33	7	7	7	24	23	23	6	6	6
Mean	32.5	66.2	70.1	38.5	81.0	83.4	51.5	120	130	69.0	153	182
SD	12.5	34.4	35.1	12.1	31.9	27.4	19.6	53.3	56.7	11.2	31.7	34.8
Median	30.1	58.0	62.6	36.6	66.1	73.6	52.0	116	129	69.1	153	197
Min	11.0	22.5	26.8	26.4	51.7	59.6	22.9	27.1	49.1	56.4	117	137
Max	59.6	181	179	56.6	129	125	84.0	248	271	82.7	194	224

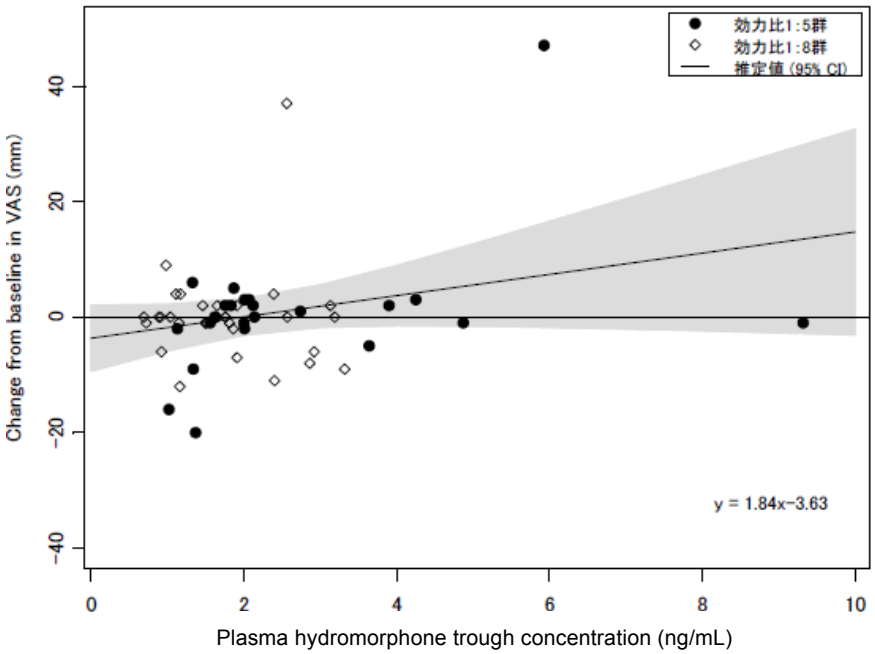
Source: 日本人 Ph2 効力比試験（5.3.5.1-1）治験総括報告書 表 11.4.1-12
Day 1-1: 投与 1 日目の治験薬 2 回目投与直前、Day 2-1: 投与 2 日目の治験薬 2 回目投与直前、Day 2-2: 投与 2 日目の 3 回目投与直前

モルヒネの前投与量別に、血漿中ヒドロモルフォン濃度と疼痛の視覚的アナログ尺度（visual analogue scale: VAS、以下 VAS 値）の変化量との関連を散布図を作成して検討した。投与 2 日目の 3 回目投与直前の血漿中ヒドロモルフォン濃度と治験薬投与終了／中止時（投与終了: 疼痛コントロール達成時又は 5 日間の治験薬投与完了後）のベースラインからの VAS 値の変化量の散布図を図 2.7.2.2-10（前観察期モルヒネ 60 mg 群）及び図 2.7.2.2-11（前観察期モルヒネ 90 mg 群）に示す。なお、評価被験者数は、モルヒネの前投与量 60 mg では、効力比 1:5 群 23 名、効力比 1:8 群 33 名、モルヒネの前投与量 90 mg では、効力比 1:5 群 6 名、効力比 1:8 群 7 名であった。

モルヒネの前投与量に関わらず、治験薬投与終了／中止時のベースラインからの VAS 値の

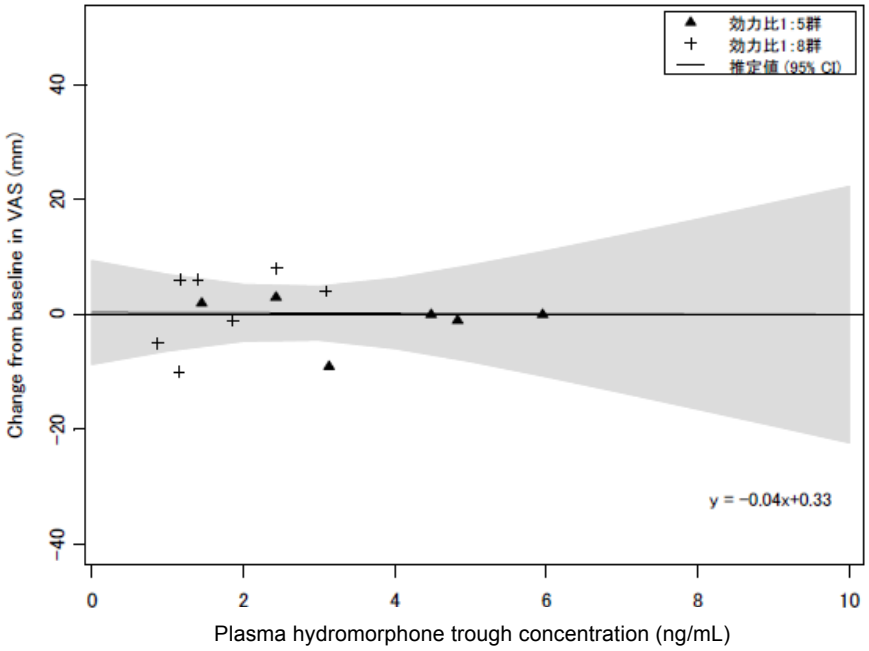
変化量は小さく（2.7.3.2.1 参照）、ヒドロモルフォンのトラフ濃度の低下とともに VAS 値が有意に上昇する傾向は認められなかった。

図 2.7.2.2-10　血漿中ヒドロモルフォン濃度と VAS 値の変化量（前観察期モルヒネ 60 mg）



Source: 日本人 Ph2 効力比試験（5.3.5.1-1）治験総括報告書 図 11.4.1-2

図 2.7.2.2-11　血漿中ヒドロモルフォン濃度と VAS 値の変化量（前観察期モルヒネ 90 mg）



Source: 日本人 Ph2 効力比試験（5.3.5.1-1）治験総括報告書 図 11.4.1-3

2.2.4　日本人 Ph3 長期試験（資料番号: 5.3.5.2-1）

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。投与量は、ヒドロモルフォン 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）であった。Visit 1（投与開始時）の 2 回目投与直前、及び Visit 3（投与開始 2 週後）、Visit 5（投与開始 6 週後）、Visit 7（投与開始 10 週後）の治験薬投与直前及び治験薬投与 30 分後～120 分後の血漿中濃度を測定した。Visit 3、5、7 の血漿中ヒドロモルフォン濃度及び血漿中 H3G 濃度をそれぞれ表 2.7.2.2-13 及び表 2.7.2.2-14 に示す。

4 mg 群を除く用量群では、薬物動態解析の対象被験者数が 3 名以下と少数であった。ヒドロモルフォン、H3G ともに血漿中のトラフ濃度は概ね投与量の増加に応じて増加した。また、ヒドロモルフォンのトラフ濃度は、60 mg／日（N = 1）を除き、投与開始 2 週後、6 週後、10 週後で同程度であった。ヒドロモルフォンの平均血漿中濃度に対する H3G の平均血漿中濃度の比は、約 10 倍～40 倍であった。

表 2.7.2.2-13　血漿中ヒドロモルフォン濃度[a]（日本人 Ph3 長期試験）

		Visit 3		Visit 5		Visit 7	
		投与直前	30～120 分後	投与直前	30～120 分後	投与直前	30～120 分後
4 mg	N	16	15	7	7	5	5
	Mean	0.843	1.96	0.722	1.69	0.876	1.21
	SD	0.609	1.70	0.306	0.937	0.416	0.631
6 mg	N	3	3	1	1	NA	NA
	Mean	0.992	1.49	0.851	2.32	NA	NA
	SD	0.631	0.515	NA	NA	NA	NA
12 mg	N	2	2	NA	NA	NA	NA
	Mean	4.33	7.83	NA	NA	NA	NA
	SD	1.17	1.11	NA	NA	NA	NA
18 mg	N	1	1	NA	NA	NA	NA
	Mean	2.27	4.36	NA	NA	NA	NA
	SD	NA	NA	NA	NA	NA	NA
24 mg	N	1	1	2	2	1	1
	Mean	2.53	3.89	2.78	4.58	2.64	3.09
	SD	NA	NA	0.148	1.28	NA	NA
36 mg	N	NA	NA	1	1	2	2
	Mean	NA	NA	3.63	4.60	3.94	7.42
	SD	NA	NA	NA	NA	0.474	1.05
48 mg	N	1	1	NA	NA	NA	NA
	Mean	10.7	19.0	NA	NA	NA	NA
	SD	NA	NA	NA	NA	NA	NA
60 mg	N	1	1	1	1	1	1
	Mean	7.37	9.36	9.73	14.8	16.5	30.6
	SD	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Source: 日本人 Ph3 長期試験（5.3.5.2-1）治験総括報告書 表 11.4-15
NA: not applicable
a: 日本人 Ph3 比較試験からの継続参加者群を除く

表 2.7.2.2-14　血漿中ヒドロモルフォン-3-グルクロニド濃度[a]（日本人 Ph3 長期試験）

		Visit 3		Visit 5		Visit 7	
		投与直前	30～120 分後	投与直前	30～120 分後	投与直前	30～120 分後
4 mg	N	16	15	7	7	5	5
	Mean	37.9	56.2	33.8	43.1	34.5	41.1
	SD	34.5	32.0	14.4	18.2	12.0	17.0
6 mg	N	3	3	1	1	NA	NA
	Mean	35.4	51.5	32.9	43.8	NA	NA
	SD	4.91	11.8	NA	NA	NA	NA
12 mg	N	2	2	NA	NA	NA	NA
	Mean	136	139	NA	NA	NA	NA
	SD	70.7	56.5	NA	NA	NA	NA
18 mg	N	1	1	NA	NA	NA	NA
	Mean	146	179	NA	NA	NA	NA
	SD	NA	NA	NA	NA	NA	NA
24 mg	N	1	1	2	2	1	1
	Mean	163	231	167	251	148	213
	SD	NA	NA	12.0	2.12	NA	NA
36 mg	N	NA	NA	1	1	2	2
	Mean	NA	NA	215	210	218	308
	SD	NA	NA	NA	NA	13.4	14.1
48 mg	N	1	1	NA	NA	NA	NA
	Mean	354	599	NA	NA	NA	NA
	SD	NA	NA	NA	NA	NA	NA
60 mg	N	1	1	1	1	1	1
	Mean	401	446	292	360	408	493
	SD	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Source: 日本人 Ph3 長期試験（5.3.5.2-1）治験総括報告書 表 11.4-16
NA: not applicable
a: 日本人 Ph3 比較試験からの継続参加者群を除く

3.　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　ヒト生体試料を用いた in vitro 試験結果の臨床的な意味

ヒドロモルフォンのヒト血漿蛋白結合率は 24%～30%であり、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。

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 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。また、ヒト新鮮肝細胞を用いた検討で、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。以上より、これらの CYP 分子種が代謝に関与する併用薬に対して、ヒドロモルフォンは影響を与えないと考えられ、CYP に起因する薬物相互作用を起こす可能性は低いと考えられた。

3.2　基本的な薬物動態

3.2.1　薬物動態の特徴

健康成人男性に対し、空腹時にヒドロモルフォン錠 1 mg、2 mg、4 mg を単回経口投与すると、ヒドロモルフォンは速やかに最高血中濃度に達し、Tmax の中央値は 1 mg で 0.50 時間、2 mg で 0.76 時間、4 mg で 1.00 時間であった。その後速やかに血漿中ヒドロモルフォン濃度

は減衰し、$T_{1/2}$ の算術平均値は、1 mg で 5.26 時間、2 mg で 9.24 時間、4 mg で 18.3 時間であった。投与量増加に伴い $T_{1/2}$ が延長したが、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。見かけの終末相分布容積は、ヒドロモルフォン 1 mg で 3290 L、2 mg で 4920 L、4 mg で 8710 L であった。投与後 48 時間までのヒドロモルフォンの尿中排泄率は、投与量によらず約 3%と低かった。累積尿中排泄率の推移から、投与後 48 時間以降のヒドロモルフォンの排泄はほぼないものと考えられた。日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）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）。なお、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、投与 48 時間後までのヒドロモルフォン尿中排泄率（幾何平均値）は 7.93%であった。

ヒドロモルフォン、H3G、ヒドロモルフォン-3-グルコシドの血漿中曝露量の総和に対する割合は、ヒドロモルフォンが 4.1%、H3G が 88.2%、ヒドロモルフォン-3-グルコシドが 7.7%であった。ヒドロモルフォン錠 4 mg 投与後の H3G、ヒドロモルフォン-3-グルコシドの Tmax の中央値はそれぞれ 1.00 時間、2.50 時間、$T_{1/2}$ の算術平均値はそれぞれ 13.0 時間、16.8 時間であった。また、ヒドロモルフォン錠 4 mg 投与後 48 時間までの H3G の尿中排泄率は 29.2%であり、累積尿中排泄率の推移より投与後 48 時間以降の排泄はほぼないものと考えられた。なお、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 48 時間後までの H3G 尿中排泄率（幾何平均値）は、36.3%であった。

これらのことから、ヒドロモルフォンは経口投与後速やかに吸収され、体内に分布すると考えられた。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、体内消失に抱合体代謝が寄与していると考えられた。

英国在住の健康な日本人に対し、ヒドロモルフォン塩酸塩 1.3 mg を 6 時間間隔で 5 回反復経口投与した結果、ヒドロモルフォンの血漿中濃度は投与 2 日目の 5 回目投与後には定常状態に達していると考えられた。日本人 Ph2 効力比試験でがん疼痛患者でのヒドロモルフォン錠の薬物動態を検討した結果、投与量（ヒドロモルフォン 7.5～18 mg／日を 6 回分服投与）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。

3.2.2　薬物動態パラメータの用量比例性

健康成人男性を対象として、空腹時にヒドロモルフォン錠 1 mg、2 mg、4 mg を単回経口投与すると、ヒドロモルフォンの Cmax 及び AUCinf は、投与量にほぼ比例して上昇した。また、H3G の Cmax 及び AUCinf も同様に、投与量の増加に応じて増加した。また、がん疼痛患者を対象として、ヒドロモルフォン錠 7.5 mg／日、12 mg／日、18 mg／日を 6 回分服投与した日本人 Ph2 効力比試験では、ヒドロモルフォンのトラフ濃度は概ね投与量の増加に応じて上昇した。

3.2.3　薬物動態の民族間差

健康な日本人と白人にヒドロモルフォン塩酸塩 1.3 mg を単回経口投与すると、ヒドロモルフォンの AUClast は日本人で 1.59 ng·h/mL、白人で 1.35 ng·h/mL、Cmax は日本人で 0.557 ng/mL、白人で 0.525 ng/mL、Tmax は日本人で 0.508 時間、白人で 0.567 時間であり、いずれも同程度であった。また、H3G の AUClast は日本人で 90.8 ng·h/mL、白人で 91.4 ng·h/mL、Cmax は日本人で 18.2 ng/mL、白人で 15.6 ng/mL、Tmax は日本人で 1.75 時間、白人で 1.00 時間であり、いずれも同程度であった。以上より、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。

3.3　母集団薬物動態解析（資料番号: 5.3.3.5-1）

3.3.1　母集団薬物動態解析対象データ

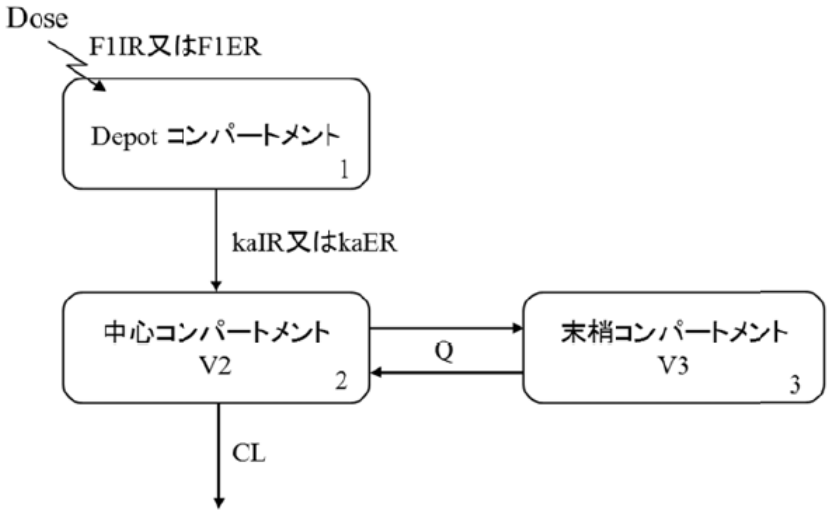
健康成人を対象とした日本人 Ph1 単回投与試験、がん疼痛患者を対象とした日本人 Ph2 効力比試験及び日本人 Ph3 長期試験から得られた血漿中ヒドロモルフォン濃度の併合データを母集団解析に使用した。がん疼痛患者を対象とした試験ではヒドロモルフォン即放性製剤（以下、ヒドロモルフォン錠）が 4～90 mg（血漿中濃度が得られた用量範囲は 4～60 mg）／日（1 日 4 回～6 回）の用量範囲で最長 85 日間反復投与され、健康被験者を対象とした試験ではヒドロモルフォン錠 1～4 mg 又はヒドロモルフォン徐放性製剤（以下、ヒドロモルフォン徐放錠）2～6 mg が単回投与された。

解析には、被験者 147 名（がん疼痛患者 117 名及び健康被験者 30 名）から得た 966 点の血漿中ヒドロモルフォン濃度を供した。解析から除外されたデータは、定量下限未満のデータ 144 点であった。がん疼痛患者の年齢は平均 65 歳（範囲: 32 歳～87 歳、以下同様）、体重は平均 53.2 kg（33.5～89.4 kg）、健康被験者の年齢は平均 37 歳（25 歳～45 歳）、体重は平均 65.0 kg（54.7～75.5 kg）であった。

3.3.2　母集団薬物動態解析モデルの構築

ヒドロモルフォン錠又はヒドロモルフォン徐放錠を経口投与後の血漿中ヒドロモルフォン濃度－時間プロファイルを最もよく記述する構造モデルとして、1 次吸収及び 1 次消失過程を伴う 2-コンパートメントの薬物動態モデル（図 2.7.2.3-1）を選択した。製剤間の異同を評価するため、ヒドロモルフォン錠及びヒドロモルフォン徐放錠経口投与後の吸収速度及びバイオアベイラビリティのパラメータはそれぞれ別に設定した。また、ヒドロモルフォン徐放錠のバイオアベイラビリティは、ヒドロモルフォン錠に対する相対バイオアベイラビリティとして設定した。

図 2.7.2.3-1　ヒドロモルフォンの母集団薬物動態の構造モデル



CL: クリアランス、V2: 中心コンパートメントの分布容積、V3: 末梢コンパートメントの分布容積、kaIR、kaER: ヒドロモルフォン錠又はヒドロモルフォン徐放錠投与における吸収速度定数、F1IR 又は F1ER: ヒドロモルフォン錠又はヒドロモルフォン徐放錠におけるバイオアベイラビリティ（ただし、F1IR＝1）、Q: コンパートメント間クリアランス、数値はコンパートメント番号を表す。

薬物動態パラメータの個体間変動誤差モデルは指数誤差モデルとし、吸収速度定数、クリアランス、コンパートメント間クリアランス、及び末梢コンパートメントの分布容積について個体間変動を推定した。残差誤差モデルは比例誤差モデルを検討した。

ベースモデルの薬物動態パラメータ（あるいは個体間変動誤差）の経験ベイズ推定値と被験者背景因子との関係は、散布図及び単回帰分析によりスクリーニングを行い、スクリーニングにより特定された共変量は、母集団薬物動態モデルに組み入れ、Stepwise covariate modeling（SCM）法[1,2,3,4]を用いて選択を行った。共変量モデル選択では、統計的有意性、臨床的意義（連続変数の場合は共変量分布の観測範囲［最小～最大］で 20%以上の変動、類別変数の場合は部分集団間に 20%以上の差）、個体間変動誤差の分散推定値の減少、及びモデルの安定性を考慮して行った。共変量効果の統計的有意性は、目的関数値に基づき尤度比検定で判定し、変数増加法 $P < 0.01$ 及び変数減少法 $P < 0.001$ の場合に統計的に有意とした。

吸収速度定数及び相対バイオアベイラビリティの共変量候補として、ヒドロモルフォン錠及びヒドロモルフォン徐放錠それぞれについて食事の有無を検討した。また、クリアランスの共変量候補として、体重、ボディマス指数、年齢、性別、アルブミン、アルカリフォスファターゼ（ALP）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、総ビリルビン、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（γ-GT）、血清クレアチニン、クレアチニンクリアランス（CLcr）、及び病態（健康被験者又はがん疼痛患者）の影響を検討した。

食事の有無は、健康被験者では試験の規定に応じて空腹時又は食後とし、患者では食後 2 時間以内又は食前 1 時間以内の服薬を食後、それ以外を空腹時とした。

3.3.3　解析結果

1 次吸収及び 1 次消失過程を伴う 2-コンパートメントの母集団薬物動態モデルは、健康被験者及びがん疼痛患者にヒドロモルフォン錠を、健康被験者にヒドロモルフォン徐放錠を経口投与したときのヒドロモルフォンの薬物動態を適切に記述した。

共変量モデル選択の結果、肝機能の指標であるアルブミン及び AST、並びに腎機能の指標である 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。また、食事の有無がヒドロモルフォン錠とヒドロモルフォン徐放錠のバイオアベイラビリティ、並びにヒドロモルフォン徐放錠の吸収速度定数に影響を及ぼす共変量として選択された。ヒドロモルフォンの母集団薬物動態パラメータの推定値を表 2.7.2.3-1 に示す。

なお、ヒドロモルフォンの見かけの全身クリアランスは、体重、ボディマス指数、年齢、性別、ALP、ALT、総ビリルビン、γ-GT、血清クレアチニン、病態による影響を受けなかった。また、ヒドロモルフォン錠とヒドロモルフォン徐放錠のバイオアベイラビリティの間に統計的に有意な差は認められず、ヒドロモルフォン徐放錠の相対バイオアベイラビリティは 1 とした。

表 2.7.2.3-1　ヒドロモルフォンの母集団薬物動態パラメータの推定値

Parameter	Unit	Population estimate (%RSE)	Inter-individual variability[a] (%RSE)	Shrinkage
First-order absorption rate constant for IR (kaIR)	/h	0.514 (12.8)	0.284 (38.9)	72.5%
First-order absorption rate constant for ER (kaER)[b]	/h	0.0639 (13.8)	0.379 (51.9)	91.4%
Effect of food on kaER[b]	-	0.307 (65.2)	-	-
Relative bioavailability for IR (F1IR)[c]	frac	1	NT	-
Effect of food on F1IR[c]	-	0.255 (28.2)	-	-
Relative bioavailability for ER (F1ER)[d]	frac	1	NT	-
Effect of food on F1ER[d]	-	0.116 (80.7)	-	-
Apparent clearance (CL)[e]	L/h	177 (5.88)	0.383 (24.8)	24.9%
Effect of AST on CL[e]	-	-0.234 (48.6)	-	-
Effect of Albumin on CL[e]	-	1.88 (18.4)	-	-
Effect of CLcr on CL[e]	-	0.591 (22.8)	-	-
Apparent volume of central compartment (V2)	L	291 (22.6)	NE	-
Apparent inter-compartmental clearance (Q)	L/h	190 (13.4)	1.02 (21.5)	19.7%
Apparent volume of peripheral compartment (V3)	L	6130 (13.5)	0.493 (39.1)	55.3%
Proportional residual error	-	0.293 (5.18)	-	11.2%

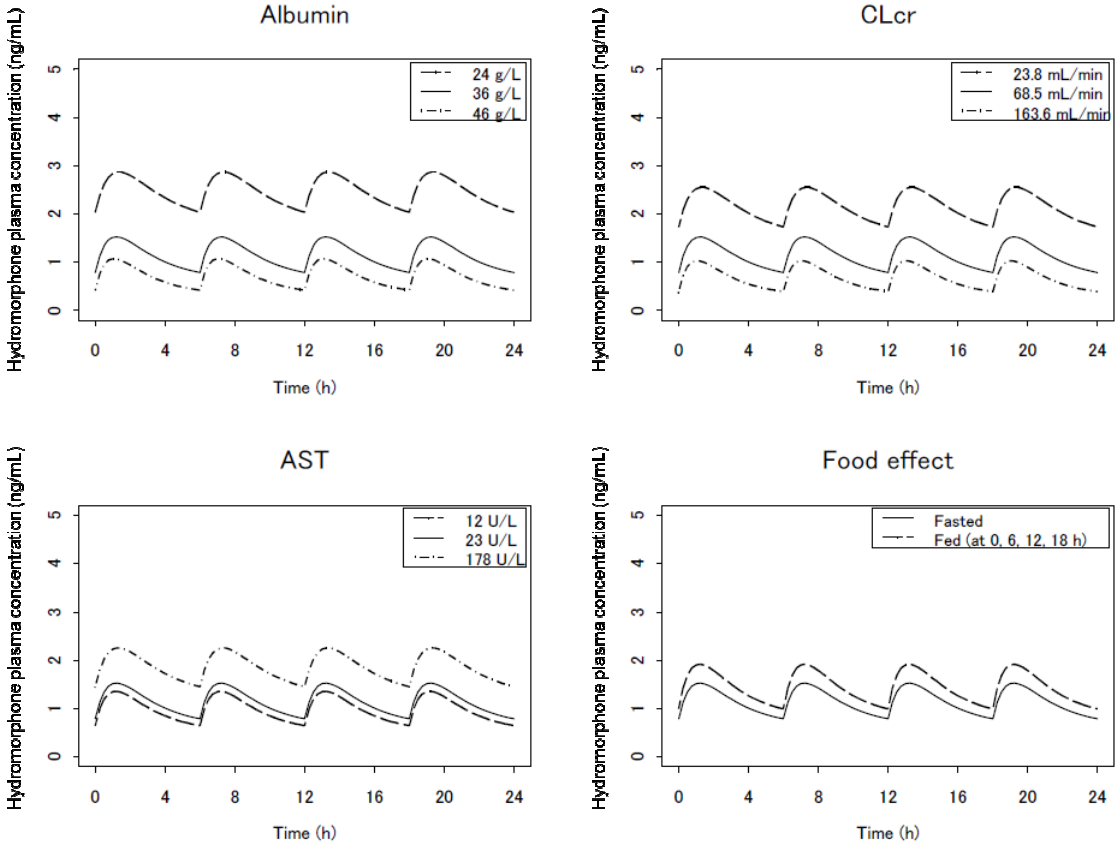
IR: ヒドロモルフォン錠、ER: ヒドロモルフォン徐放錠
NE: not estimable、NT: not tested
%RSE: relative standard error (= Standard error of parameter estimate divided by population mean estimate times 100)
a: Reported as standard deviations
b: kaER = 0.0639 × (1 + 0.307 × Food), where Food = 0 for fasted state and Food = 1 for fed state
c: F1IR = 1 + 0.255 × Food, where Food = 0 for fasted state and Food = 1 for fed state
d: F1ER = 1 + 0.116 × Food, where Food = 0 for fasted state and Food = 1 for fed state
e: $CL = 177 \times (AST/21)^{-0.234} \times (Albumin/38)^{1.88} \times (CLcr/78.9)^{0.591}$

見かけの全身クリアランスは、アルブミンが 36 g/L（中央値）のがん疼痛患者と比較して、アルブミンが 24 g/L（最小値）のがん疼痛患者では約 53%低下、アルブミンが 46 g/L（最大値）のがん疼痛患者では約 58%上昇し、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）のがん疼痛患者では約 46%低下、163.6 mL/min（最大値）のがん疼痛患者では 67%上昇し、AST が 23 U/L（中央値）のがん疼痛患者と比較して、AST が 12 U/L（最小値）のがん疼痛患者では約 16%上昇、178 U/L（最大値）のがん疼痛患者では約 38%低下すると予測された。また、ヒドロモルフォン錠は、空腹時投与と比較して食後に相対バイオアベイラビリティが約 26%上昇するが、吸収速度定数は食事による有意な影響を受けないことが予測された。一方、ヒドロモルフォン徐放錠は、空腹時投与と比較し

て食後に相対バイオアベイラビリティが約 12%上昇し、吸収速度定数が約 31%上昇すると予測された。

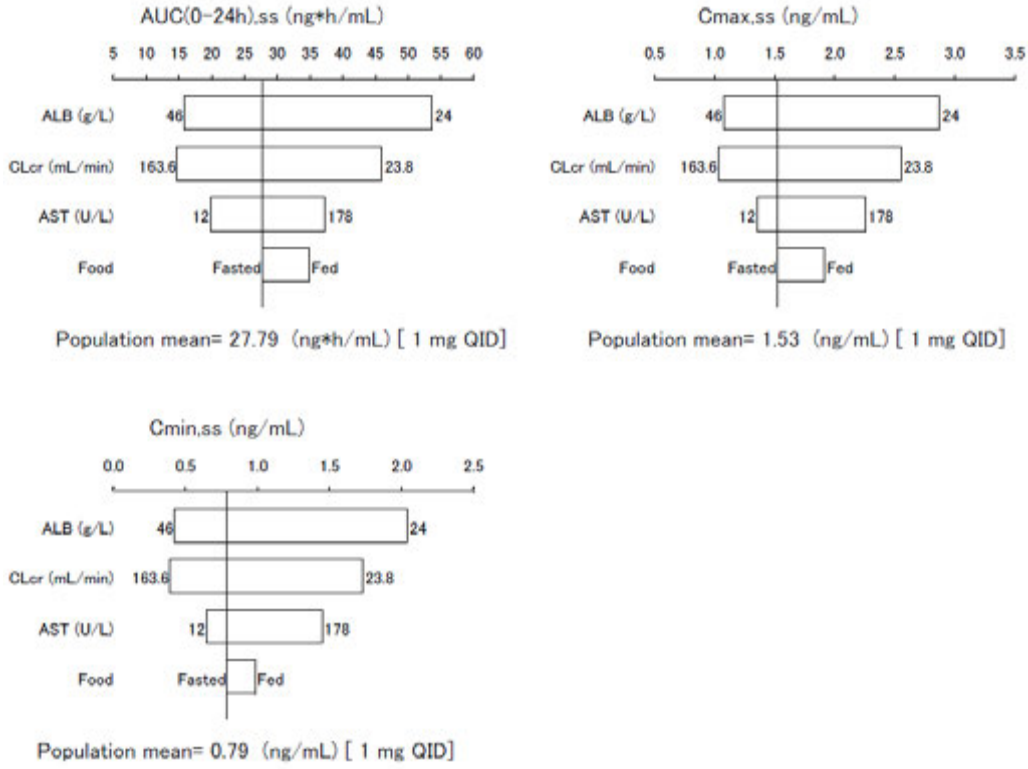
がん疼痛患者にヒドロモルフォン錠を投与した際の定常状態での血漿中濃度推移を母集団薬物動態モデルの経験ベイズ推定値からシミュレーションした結果を図 2.7.2.3-2 に示す。ヒドロモルフォン錠を経口投与した後の血漿中ヒドロモルフォン濃度推移に最も大きい影響を及ぼす共変量はアルブミンであり、次いで CLcr、AST、食事の有無であった。ヒドロモルフォン錠 1 mg を 1 日 4 回投与した際のヒドロモルフォンの定常状態の曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$,ss、Cmax,ss、Cmin,ss）を図 2.7.2.3-3 に示す。共変量がすべて中央値の日本人がん疼痛患者（アルブミン: 36 g/L、CLcr: 68.5 mL/min、AST: 23 U/L）に対して、アルブミンの変動（24～46 g/L）により、$AUC_{0\text{-}24h}$,ss は 2.1～0.6 倍、Cmax,ss は 1.9～0.7 倍、Cmin,ss は 2.6～0.5 倍の範囲で、CLcr の変動（23.8～163.6 mL/min）により、$AUC_{0\text{-}24h}$,ss は 1.9～0.6 倍、Cmax,ss は 1.7～0.7 倍、Cmin,ss は 2.2～0.5 倍の範囲で、AST の変動（12～178 U/L）により、$AUC_{0\text{-}24h}$,ss は 0.9～1.6 倍、Cmax,ss は 0.9～1.5 倍、Cmin,ss は 0.8～1.8 倍の範囲で、食後投与により、$AUC_{0\text{-}24h}$,ss、Cmax,ss、及び Cmin,ss はいずれも約 1.3 倍変動すると予測された。

図 2.7.2.3-2　がん疼痛患者にヒドロモルフォン錠 1 mg を 1 日 4 回 6 時間ごと経口投与後の定常状態の血漿中ヒドロモルフォン濃度の経時推移



実線は、典型的な日本人がん疼痛患者（アルブミン: 36 g/L、CLcr: 68.5 mL/min、AST: 23 U/L）にヒドロモルフォン錠 1 mg を 1 日 4 回 6 時間ごと空腹時経口投与後の定常状態の血漿中ヒドロモルフォンの経時推移を示す。

図 2.7.2.3-3　がん疼痛患者にヒドロモルフォン錠 1 mg を 1 日 4 回 6 時間ごと経口投与後の定常状態における $AUC_{0\text{-}24h}$,ss、Cmax,ss、Cmin,ss への共変量の影響



母集団平均は、典型的な日本人がん疼痛患者（アルブミン: 36 g/L、CLcr: 68.5 mL/min、AST: 23 U/L）にヒドロモルフォン錠 1 mg を 1 日 4 回 6 時間ごと空腹時経口投与後のヒドロモルフォンの薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}24h}$,ss、Cmax,ss、Cmin,ss）の値を示す。

4.　特別な試験

4.1　QTc 間隔と血漿中薬物濃度との関連性

ヒドロモルフォンの血漿中濃度と心電図 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－反応関係（concentration-response relationship: CRR）解析を実施した。

CRR 解析の解析対象集団は、各試験の薬物動態解析対象集団（あるいはそれに相当する対象集団）のうち 12 誘導心電図検査結果を有する集団とした。日本人 Ph1 単回投与試験では、ヒドロモルフォン錠 4 mg 投与群の治験薬投与開始前、投与後 0.5、1、2、4、及び 24 時間の 12 誘導心電図検査データ（2 分以内の間隔で 3 回測定）及び薬物濃度、日本人 Ph2 効力比試験では、治験薬投与開始前、治験薬投与 2 日目の 2 回目投与後 30～120 分の 12 誘導心電図検査データ及び薬物濃度、日本人 Ph3 長期試験では、Visit 1（治験薬投与 1 日目）の治験薬投与開始前、Visit 3（投与開始 2 週後）、Visit 5（投与開始 6 週後）、及び Visit 7（投与開始 10 週後）の治験薬投与後 30～120 分の 12 誘導心電図検査データ及び薬物濃度を使用した。QT 間隔は、Fridericia 法（$QTcF = QT/RR^{0.33}$）を用いて補正した。

血漿中ヒドロモルフォン濃度と QTcF（観測値）の散布図を図 2.7.2.4-1 に、血漿中ヒドロモルフォン濃度と ΔQTcF の関係を図 2.7.2.4-2 に示す。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。

図 2.7.2.4-1　血漿中ヒドロモルフォン濃度と QTcF との関連

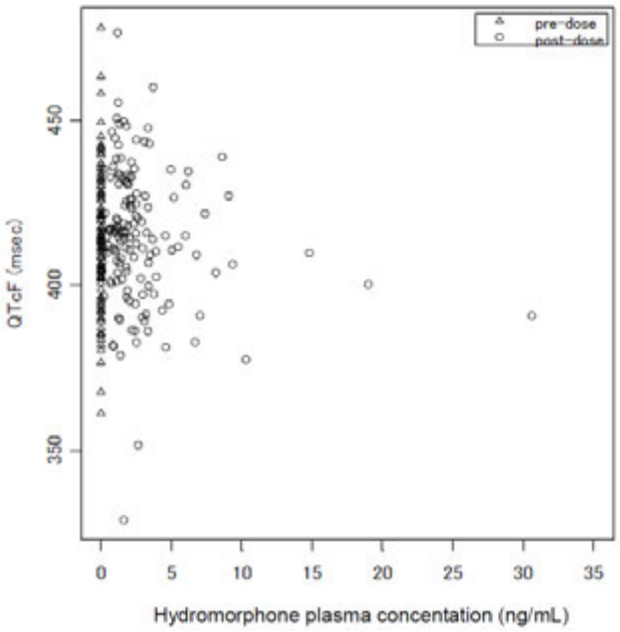
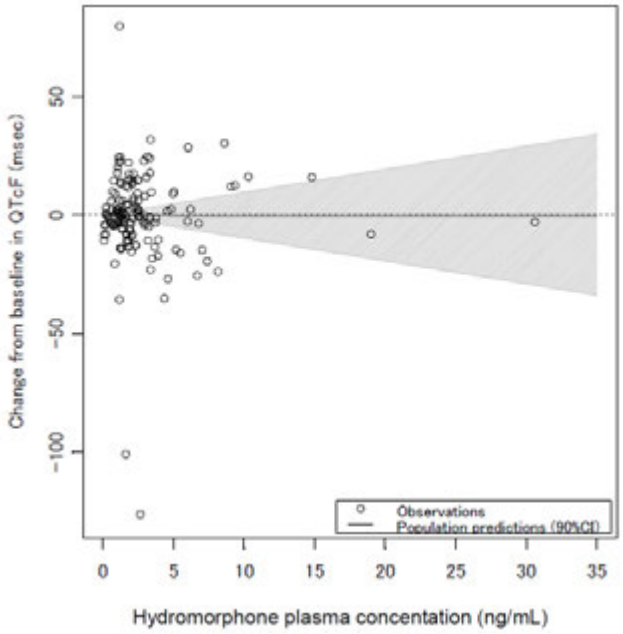


図 2.7.2.4-2　血漿中ヒドロモルフォン濃度と ΔQTcF との関連



観測値及び推定値（回帰直線）とその両側 90%信頼区間

4.2 QR 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。

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。（2.7.4.4.2.2）。

5. 付録

該当なし。

目次

1. 背景及び概観 5
1.1 臨床試験の概観 5
1.1.1 対象被験者 7
1.1.2 試験デザイン 8
1.1.3 無作為化の手順 9
1.1.4 盲検化の手順 10
1.1.5 投与方法 10
1.1.6 評価項目 13
1.1.6.1 疼痛の測定方法 13
1.1.6.2 有効性の評価項目 13
1.1.7 統計解析 16
1.1.8 目標被験者数 16
1.1.8.1 日本人 Ph2 効力比試験 16
1.1.8.2 日本人 Ph3 比較試験 17
1.1.8.3 日本人 Ph3 長期試験 17
2. 個々の試験結果の要約 18
2.1 日本人 Ph2 効力比試験（添付資料番号 5.3.5.1-1） 18
2.1.1 主要評価項目: 疼痛コントロール達成率 18
2.1.2 副次評価項目 18
2.2 日本人 Ph3 比較試験（添付資料番号 5.3.5.1-2） 21
2.2.1 主要評価項目: VAS 値の変化量 21
2.2.2 副次評価項目 22
2.3 日本人 Ph3 長期試験（添付資料番号 5.3.5.2-1） 26
2.3.1 主要評価項目: 有効率 26
2.3.2 副次評価項目 32
2.3.3 ヒドロモルフォン錠のレスキュー薬としての有効性 36
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 39
3.1 試験対象集団 39
3.1.1 被験者の内訳及び解析対象集団 39
3.1.2 曝露状況及び観察期間 41
3.1.3 人口統計学的及び他の基準値の特性 43
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 45
3.2.1 疼痛コントロール達成率 45
3.2.2 VAS 値変化量 47
3.2.3 有効率（切り替え改善度及び鎮痛改善度） 48

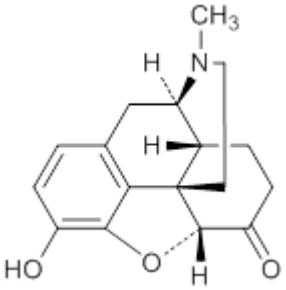
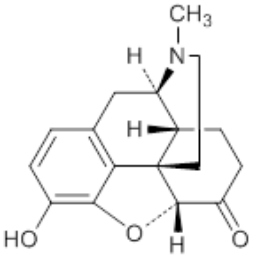
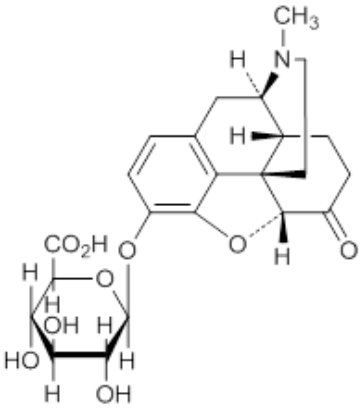
3.2.4　疼痛強度 48
3.2.5　レスキュー薬の投与状況 49
3.2.6　QOL 49
3.2.7　睡眠評価 49
3.3　レスキュー薬としての有効性及び安全性 50
3.4　併合解析 50
3.5　部分集団における結果の比較 51
4.　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 51
4.1　定時治療に関する用法・用量 51
4.2　レスキュー薬としての用法・用量 55
5.　効果の持続、耐薬性 56
6.　付録 56

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床試験グループ
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
H3G	hydromorphone-3-glucuronide	ヒドロモルフォン－3－グルクロニド
NRS	numeric rating scale	数値評価尺度
PI	pain intensity	疼痛強度
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PR	pain relief	疼痛緩和
PS	performance status	一般状態
QOL	quality of life	生活の質
SF-8	Medical Outcome Study Short-Form 8-Item Health Survey	―
VAS	visual analogue scale	視覚的アナログ尺度
WHO	World Health Organization	世界保健機構

－: 該当する表記なし

化合物一覧

一般名	化学名（分子量、フリー体への換算係数）	構造式
ヒドロモルフォン	(5*R*)-4,5-Epoxy-3-hydroxy-17-methylmorphinan-6-one （分子量: 285.34）	
ヒドロモルフォン塩酸塩	(5*R*)-4,5-Epoxy-3-hydroxy-17-methylmorphinan-6-one monohydrochloride （分子量: 321.80、換算係数: 0.8867）	 ・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 （分子量: 461.46）	

ヒドロモルフォン塩酸塩の投与量及び濃度はフリー体（ヒドロモルフォン）相当量として表示した。

1. 背景及び概観

1.1 臨床試験の概観

ヒドロモルフォン即放性製剤（以下、ヒドロモルフォン錠）の国内申請にあたり、有効性評価の対象とした試験の一覧を表 2.7.3.1-1 に示す。

表 2.7.3.1-1 臨床的有効性試験一覧

治験実施計画書番号 添付資料番号	試験課題名 （試験略名）	対象被験者	実施国	資料区分
DS7113-A-J201 5.3.5.1-1	DS-7113b 第 II 相試験　－がん疼痛患者を対象とした DS-7113b 効力比検討試験－ （日本人 Ph2 効力比試験）	経口モルヒネ製剤を使用しているがん疼痛患者	日本	評価
DS7113-A-J301 5.3.5.1-2	DS-7113b 第 III 相試験　－オピオイド非使用のがん疼痛患者を対象としたオキシコドン即放性製剤との無作為化二重盲検比較試験－ （日本人 Ph3 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	日本	評価
DS7113-A-J302 5.3.5.2-1	DS-7113b 第 III 相試験　－がん疼痛患者を対象とした DS-7113b 錠の長期投与試験－ （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、オピオイド鎮痛薬非使用のがん疼痛患者、及び日本人 Ph3 比較試験に参加したがん疼痛患者	日本	評価

有効性の評価対象とした各試験の試験デザイン及び有効性評価項目を表 2.7.3.1-2 に示す。

ヒドロモルフォン錠の有効性は、中等度から高度の疼痛を伴うがん疼痛患者を対象とした 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）の成績に基づき評価した。

日本人 Ph2 効力比試験では、経口モルヒネ製剤からの切り替えの際に指標となるヒドロモルフォン錠の経口モルヒネ製剤との効力比について、各種ガイドライン[1,2,3,4,5]及び文献報告[6,7,8,9,10,11,12,13,14]を参考に代表的な値である 1:5（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 5。以下同様）と 1:8 を選択し、効力比 1:5 又は 1:8 での経口モルヒネ製剤からの切り替え時の有効性及び安全性を確認した。

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に対する鎮痛のためのヒドロモルフォン錠の有効性について、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、視覚的アナログ尺度（visual analogue scale: VAS）値変化量を指標にオキシコドン即放性製剤との非劣性を検証した。

日本人 Ph3 長期試験では、各種がん疼痛患者で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 比較試験参加患者でヒドロモルフォン錠の服薬継続を希望する患者を対象として、VAS 値に基づく有効率を指標に他のオピオイド鎮痛薬からの切り替え又はヒドロモルフォン錠新規投与開始から長期投与時の安全性及び有効性を確認した。

表 2.7.3.1-2　有効性評価試験の試験デザイン及び有効性評価項目

	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
目的	各種がん疼痛患者を対象に、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 で切り替え時の有効性及び安全性の検討	オピオイド非使用の各種がん疼痛患者を対象に、オキシコドン即放性製剤を対照としてヒドロモルフォン錠の有効性（非劣性）及び安全性を検証	各種がん疼痛患者を対象とした、ヒドロモルフォン錠の長期投与時の有効性、安全性、及び薬物動態の検討。ヒドロモルフォン錠のレスキュー薬としての有効性及び安全性の検討
対象被験者	• 経口モルヒネ（60 又は 90 mg）によりがん疼痛治療中の患者	• オピオイド非使用患者	3 種の患者集団: • オピオイド使用患者群（Op 群） • オピオイド非使用患者群（N 群） • 日本人 Ph3 比較試験参加患者群(C 群)
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較	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	多施設共同、非対照、非無作為化、非盲検、長期投与試験
投与群	2 群（効力比 1:8 群 vs 効力比 1:5 群）	2 群（ヒドロモルフォン群［H 群］vs オキシコドン群［O 群］）	1 群（ヒドロモルフォン）
目標被験者数	70 名（35 名×2 群）	180 名（90 名×2 群）	50 名
評価スケジュール	前観察期: 3 日間 投与期間: 最長 5 日間 後観察期: 2 日間	投与期間: 5 日間 後観察期: 最長 2 日間	投与期間: 最長 84 日間 後観察期: 2 日間 レスキュー薬投与調査期間: 7 日間
投与方法	1 日 6 回経口投与	1 日 4 回経口投与	Op 群／N 群: 第 1 用量を 1 日 4 回経口投与、第 2 用量以降 1 日 6 回経口投与 C 群: 1 日 4 回経口投与
投与量	• 1:8 群: 7.5 及び 12 mg／日 • 1:5 群: 12 及び 18 mg／日	• ヒドロモルフォン群: 4、8、12、及び 16 mg／日 • オキシコドン群: 10、20、40、及び 60 mg／日	• Op 群: 医師が適切と判断する用量、適宜増減 • N 群: 第 1 用量（4 mg／日）から開始、6、12、18、24、36、及び 48 mg／日、適宜増減 • C 群: 前試験から継続。4、8、12、16、24、36、及び 48 mg／日、適宜増減 • Op 群／N 群でのレスキュー薬: 1～8 mg／回（1 日投与量の 1 回分）
無作為化手順	前投与モルヒネ投与量（60 又は 90 mg／日）を因子とした層別割付（1:8 群：1:5 群 ＝1：1）	オピオイド治療歴（なし、あり）を因子とした層別割付（H 群：O 群 ＝1：1）	該当せず
主要評価項目	疼痛コントロール達成率	VAS 値変化量	有効率（VAS 値による判定［切り替え改善度又は鎮痛改善度］）
副次評価項目	［共通項目］ 疼痛強度（PI）、VAS 値の推移、レスキュー薬投与状況、QOL、睡眠評価		
	• 有効率 • 疼痛コントロール達成までの期間	• 有効率	［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
薬物動態評価	ヒドロモルフォン活性本体及び H3G	—	ヒドロモルフォン活性本体及び H3G
主要評価項目の統計解析	1:8 群と 1:5 群の疼痛コントロール達成率の群間差の検定（Fisher の直接確率法）	投与前 VAS 値を共変量とした共分散分析を用いて、H 群と O 群の VAS 値変化量の最小二乗平均値の差の 95%信頼区間を算出し、その上限が非劣性限界値（10 mm）を超えないことを確認	被験者全体での各評価時期ごとの有効率及び 95%信頼区間（Clopper&Pearson の信頼区間）を算出

H3G: hydromorphone-3-glucuronide（ヒドロモルフォン-3-グルクロニド）
PI: pain intensity（疼痛強度）、QOL: quality of life（生活の質）、VAS: visual analogue scale（視覚的アナログ尺度）.

1.1.1　対象被験者

有効性評価の対象とした 3 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を対象とした。各試験の選択基準・除外基準の一覧を表 2.7.3.1-3 に示す。

表 2.7.3.1-3　選択基準・除外基準の一覧

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 • 強オピオイド鎮痛薬による治療が必要と判断	• 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] • 強オピオイド鎮痛薬による治療が有効と判断	• 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 • 強オピオイド鎮痛薬による治療が必要と判断	
	日本人 Ph3 比較試験参加患者	なし（ヒドロモルフォン継続）あり（オキシコドン）	• 日本人 Ph3 比較試験終了後に、ヒドロモルフォン服用を希望	
全試験共通の項目	—	—	• 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

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
ECOG PS: 米国東海岸癌臨床試験グループの定めた一般状態評価指標（Eastern Cooperative Oncology Group performance status）

日本人 Ph2 効力比試験では、モルヒネから効力比 1:8 又は 1:5 で切り替え時の疼痛コントロール達成率を比較するため、前観察期にモルヒネ 60 又は 90 mg／日が投与され、疼痛コントロールされている患者として、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 回以下の患者を対象とした。

日本人 Ph3 比較試験では、非オピオイド鎮痛薬が投与され、登録前 14 日以内にオピオイド使用がなく、登録時の 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を対象とした。

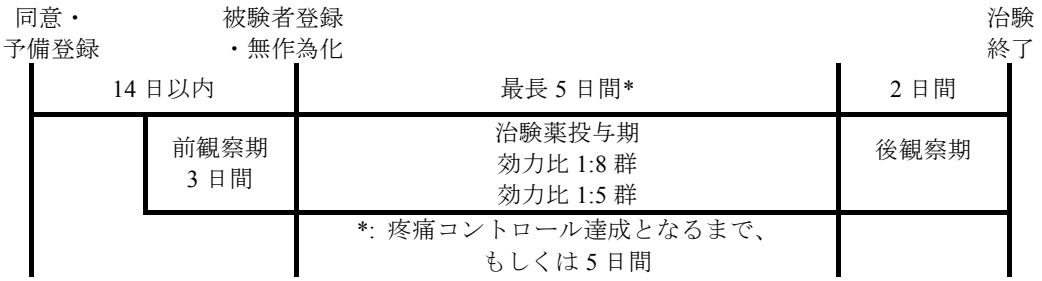
日本人 Ph3 長期試験では、オピオイド使用患者としては、1 日定時投与量がモルヒネ換算で 240 mg 以下のオピオイド鎮痛薬（経口モルヒネ製剤、経口オキシコドン製剤、フェンタニル貼付剤、又はトラマドール）が投与され、担当医師が強オピオイド鎮痛薬での治療を有効と判断した患者を対象とした。なお、前治療の薬剤としては、がん疼痛治療に用いられる代表的なオピオイド鎮痛薬を選択した。オピオイド非使用患者としては、登録前 14 日以内にオピオイド鎮痛薬を使用しておらず、登録時 VAS 値が 35 mm 以上で、担当医師が強オピオイド鎮痛薬での治療を必要と判断した患者を対象とした。日本人 Ph3 比較試験参加患者としては、日本人 Ph3 比較試験の治験薬投与終了後、ヒドロモルフォンの服用を希望する患者を対象とした。

1.1.2　試験デザイン

日本人 Ph2 効力比試験は、多施設共同、無作為化（1:8 群及び 1:5 群に 1:1 の比で割付）、二重盲検、並行群間比較試験により、疼痛コントロール達成率を指標として安全性及び有効性を確認した（図 2.7.3.1-1）。

評価スケジュールは、前観察期を 3 日間、治験薬投与期を最長 5 日間、後観察期を 2 日間と設定とした。

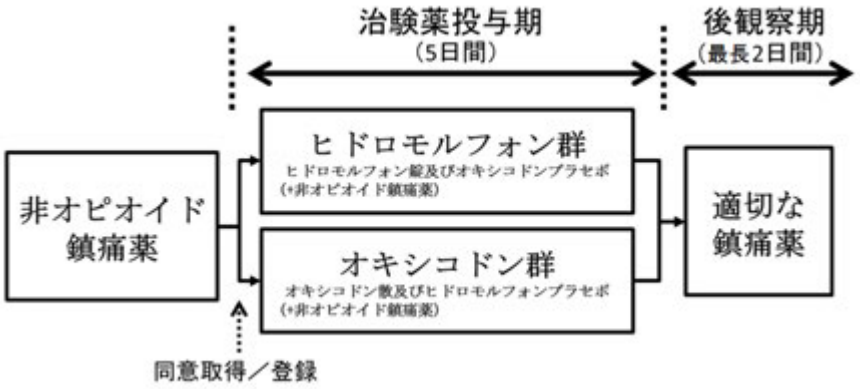
図 2.7.3.1-1　治験デザイン（日本人 Ph2 効力比試験）



日本人 Ph3 比較試験は、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、投与前後の VAS 値の変化量を指標として、オキシコドン群に対するヒドロモルフォン群の非劣性を検証した（図 2.7.3.1-2）。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 [15]、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。

評価スケジュールは、治験薬投与期を 5 日間、後観察期を最長 2 日間（日本人 Ph3 長期試験に続けて参加する被験者は、後観察期なしでそのまま治験薬投与へ移行）とした。

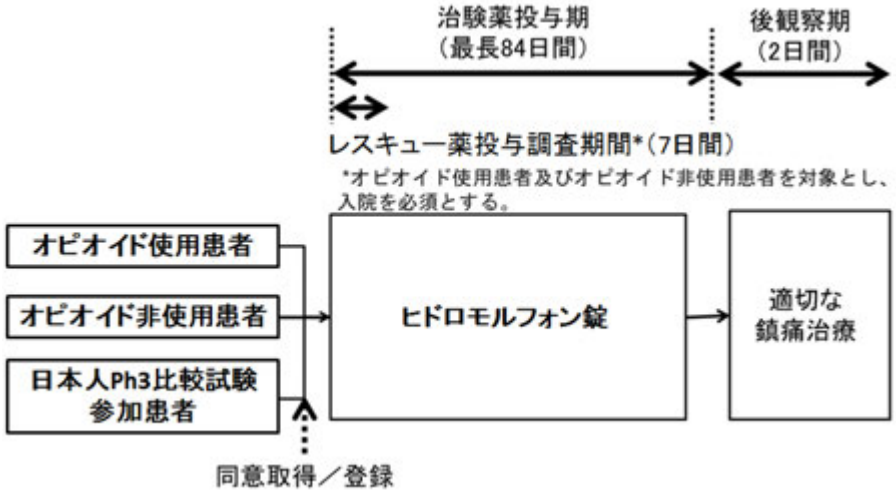
図 2.7.3.1-2　治験デザイン（日本人 Ph3 比較試験）



日本人 Ph3 長期試験は、多施設共同、非無作為化、非盲検、非対照、長期投与試験とした（図 2.7.3.1-3）。

評価スケジュールは、他の強オピオイド鎮痛薬の長期投与試験 [16,17] を参考に、治験薬投与期間を最長 84 日間と設定した。なお、ヒドロモルフォン錠のレスキュー薬としての安全性及び有効性を入院下で確認するため、レスキュー薬投与調査期間を治験薬投与開始日から 7 日間として設定した。

図 2.7.3.1-3　治験デザイン（日本人 Ph3 長期試験）



1.1.3　無作為化の手順

日本人 Ph2 効力比試験は、割付責任者が治験薬割付表を作成し、被験者登録センターが、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により、効力比 1:8 群又は 1:5 群に 1:1 の比で無作為割付した。

日本人 Ph3 比較試験は、割付責任者が治験薬割付表を作成し、被験者登録センターが、オピオイド治療歴（なし、あり）を因子とした層別割付により、ヒドロモルフォン群及びオキシコドン群に 1:1 の比で無作為割付した。

日本人 Ph3 長期試験は、非対照試験であるため、無作為化は行わなかった。

1.1.4　盲検化の手順

日本人 Ph2 効力比試験及び日本人 Ph3 比較試験は、二重盲検試験（日本人 Ph2 効力比試験では、識別不能な含量違いのヒドロモルフォン製剤とプラセボを用い、日本人 Ph3 比較試験ではヒドロモルフォン錠とオキシコドン塩酸塩散のダブルダミーを用いた）とし、治験薬割付責任者以外のすべての関係者（被験者、治験責任医師など、及び治験依頼者）に対して盲検化した。治験薬割付責任者は治験薬及び包装の外観識別不能性を確認の上、治験薬の割付を実施した。割付表を封印の上、治験関係者又は第三者が誤って開封しないよう開鍵まで保管した。

日本人 Ph3 長期試験は、非対照試験であるため盲検化は行わなかった。

1.1.5　投与方法

日本人 Ph2 効力比試験での治験薬投与期間は、疼痛コントロール達成が得られるまでの期間もしくは 5 日間のいずれか短い期間とした。1 日投与量は表 2.7.3.1-4 のとおり、投与群と前観察期の経口モルヒネ投与量に応じ決定した。治験期間中、治験薬の投与量は変更しなかった。いずれの投与群においても、治験薬は実薬又はプラセボを組み合わせた 2 錠を 1 回分として 1 日 6 回経口投与（深夜投与が困難な場合は就寝前に 2 回分を 1 度に投与することを許容）した。

［レスキュー薬の投与規定］

被験者登録 3 日前から後観察期終了までの間に発生する一時的な疼痛の増強により、鎮痛薬の臨時追加投与を必要とする場合には、1 回あたりの投与量が、表 2.7.3.1-4 のとおり経口モルヒネ 1 日投与量の 1/6 量を目安とした投与量でのレスキュー薬投与を可能とした。

表 2.7.3.1-4　治験薬の 1 日投与量（日本人 Ph2 効力比試験）

群（効力比）	治験薬投与量	
	前治療経口モルヒネ投与量が 60 mg／日	前治療経口モルヒネ投与量が 90 mg／日
1:8	7.5 mg／日	12 mg／日
1:5	12 mg／日	18 mg／日
レスキュー薬（1 回投与量）	経口モルヒネ 10 mg／回	経口モルヒネ 15 mg／回

日本人 Ph3 比較試験では、ヒドロモルフォン群にはヒドロモルフォン錠及びオキシコドン散のプラセボを、オキシコドン群にはヒドロモルフォン錠プラセボ及びオキシコドン散を 1

日 4 回 5 日間経口投与した。第 1 用量（ヒドロモルフォン群はヒドロモルフォン錠を 4 mg／日、オキシコドン群はオキシコドン散を 10 mg／日）から投与を開始し、治験薬投与期間中に治験薬の増量又は減量が必要と判断された場合は 1 段階ずつ投与量の増量又は減量を行うこととした。最大で第 4 用量（ヒドロモルフォン群はヒドロモルフォン錠を 16 mg／日、オキシコドン群はオキシコドン散を 60 mg／日）まで増量した（表 2.7.3.1-5）。

［レスキュー薬の投与規定］

治験薬投与期間中に発生する一時的な疼痛の増強により、鎮痛薬の臨時追加投与を必要とする場合には、1 回あたりの投与量が、表 2.7.3.1-5 のとおり治験薬投与量に応じて決定されるモルヒネ塩酸塩内用液剤の投与量でのレスキュー薬投与を可能とした。

表 2.7.3.1-5　治験薬の 1 日投与量（日本人 Ph3 比較試験）

	ヒドロモルフォン	オキシコドン	レスキュー薬 （モルヒネ 1 回投与量）
第 1 用量	4 mg	10 mg	5 mg／回
第 2 用量	8 mg	20 mg	5 mg／回
第 3 用量	12 mg	40 mg	10 mg／回
第 4 用量	16 mg	60 mg	15 mg／回

日本人 Ph3 長期試験での治験薬の投与期間は、最長 84 日間とした。定時治療薬又はレスキュー薬としての投与方法は、それぞれ下記のとおりとした。

［定時治療薬としての投与方法］

1 日 4 回又は 6 回（深夜投与が困難な場合は就寝前に 2 回分を 1 度に投与することを許容）投与した。オピオイド使用患者群では表 2.7.3.1-6 に示す前治療オピオイド鎮痛薬に対応する用量を参考にし、治験責任医師又は治験分担医師が適切と判断する用量から治験薬の投与を開始した。

表 2.7.3.1-6　オピオイド鎮痛薬換算表: オピオイド使用患者群

対応する治験薬の用量（ヒドロモルフォン錠の 1 日投与量）	前治療オピオイド鎮痛薬の 1 日投与量（mg）					
	モルヒネ	オキシコドン	フェンタニル			トラマドール
			フェントス®a	デュロテップ®b	ワンデュロ®a	
第 1 用量（4 mg）	20～29	10～19	–	–	–	100～149
第 2 用量（6 mg）	30～59	20～39	1	2.1	0.84	150～299
第 3 用量（12 mg）	60～89	40～59	2	4.2	1.7	300～400
第 4 用量（18 mg）	90～119	60～79	–	–	–	–
第 5 用量（24 mg）	120～179	80～119	4	8.4	3.4	–
第 6 用量（36 mg）	180～239	120～159	6	12.6	5	–
第 7 用量（48 mg）	240	160	8	16.8	6.7	–

a: 1 日貼付用量、b: 3 日貼付用量

オピオイド非使用患者群では第 1 用量（4 mg／日）から開始した。日本人 Ph3 比較試験参加患者群では同試験の投与終了時の用量から開始した。

いずれの患者群でも、増量規定（以下の 1)、2)）のいずれかの条件を満たし治験薬の増量が必要であると判断した場合、表 2.7.3.1-7 に従い 1 段階ずつ増量可能とした。治験責任医師又は治験分担医師が治験薬の減量が必要であると判断した場合、治験薬の用量を表 2.7.3.1-7 に従い減量した。

1) レスキュー薬が 24 時間以内に 3 回以上投与された場合
2) レスキュー薬投与は24時間以内で3回未満であるが、被験者の痛みの程度や原因（例えば、痛みの質の変化）などから鎮痛効果が不十分であると判断された場合

なお、治験薬投与期間中の Visit 1～8（又は中止時）の間に発生する一時的な疼痛の増強により、鎮痛薬の臨時追加投与を必要とする場合には、レスキュー薬の投与を可能とした。レスキュー薬としては、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用い、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。ただし、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、投与開始から 7 日目までをヒドロモルフォン錠のレスキュー薬としての評価期間とし、レスキュー薬としてヒドロモルフォン錠を用いた。

表 2.7.3.1-7　治験薬の投与方法

患者群	初回投与量	治験薬の 1 日投与量（mg）（1 日あたりの投与回数）						
		第 1 用量	第 2 用量	第 3 用量	第 4 用量	第 5 用量	第 6 用量	第 7 用量
オピオイド使用患者群	表 2.7.3.1-6 を参考に治験責任医師又は治験分担医師が適切と判断した用量	4（4 回）	6（6 回）	12（6 回）	18（6 回）	24（6 回）	36（6 回）	48（6 回）
オピオイド非使用患者群	第 1 用量							
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		8（4 回）	12（4 回）	16（4 回）	24（4 回）	36（4 回）	48（4 回）

第 7 用量より増量する場合は、前用量の 30%～50%増量を目安とし、治験責任医師又は治験分担医師が投与量を決定した。

［レスキュー薬としての投与方法］

レスキュー薬の投与間隔又は治験薬投与とレスキュー薬投与の間隔は原則として 1 時間以上とした。

オピオイド使用患者群及びオピオイド非使用患者群では、治験薬投与開始から投与 7 日目までは入院管理の下、ヒドロモルフォン錠によるレスキュー薬投与を実施した。レスキュー薬の 1 回あたりの投与量は治験薬の 1 日投与量に応じて表 2.7.3.1-8 のとおりとした。オピオイド使用患者群において、前治療オピオイド鎮痛薬を併用している場合のレスキュー薬の 1 回あたりの投与量は、ヒドロモルフォン錠と前治療オピオイド鎮痛薬（表 2.7.3.1-6 に基づき

ヒドロモルフォン錠に換算）の 1 日投与量の総量に応じて表 2.7.3.1-8 のとおりとした。

日本人 Ph3 比較試験参加患者群では、前述のとおり、レスキュー薬には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用いた。

表 2.7.3.1-8　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

治験薬の用量	1 日投与量　（mg）	レスキュー薬投与量　（mg）
第 1 用量	4	1
第 2 用量	6	1
第 3 用量	12	2
第 4 用量	18	3
第 5 用量	24	4
第 6 用量	36	6
第 7 用量	48	8

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。

1.1.6　評価項目

1.1.6.1　疼痛の測定方法

日本人 Ph2 効力比試験、日本人 Ph3 比較試験、及び日本人 Ph3 長期試験で共通した疼痛の測定方法として、疼痛強度（PI）及び VAS を用いた。

1.1.6.1.1　疼痛強度（PI）

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

＜測定項目の適切性＞

疼痛強度は、他剤での評価方法[16]を参考に 4 段階のカテゴリカルスコアを選択した。

1.1.6.1.2　VAS

被験者は該当する Visit の調査票にある 100 mm の線の左端を「痛みなし」、右端を「最悪の痛み」とした場合、過去 24 時間に感じた平均の痛みの程度を表すところに印を付けた。担当医師は、印の位置の左端からの長さを測定し記録した。

＜測定項目の適切性＞

VAS 値は、痛みの評価方法として広く臨床的に用いられている測定方法であるため採用した。

1.1.6.2　有効性の評価項目

1.1.6.2.1　日本人 Ph2 効力比試験

日本人 Ph2 効力比試験では、主要評価項目として疼痛コントロール達成率を評価した。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た。

1) 治験薬投与が継続
2) 疼痛強度（PI）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) レスキュー薬投与が 1 日 2 回以下

なお、副次評価項目として、疼痛コントロール達成までの期間（治験薬投与開始日から疼痛コントロール達成までに要した日数）、並びに有効率、疼痛強度、VAS 値の変化量、レスキュー薬投与状況、生活の質（quality of life: QOL）、睡眠を評価した。

有効率は、表 2.7.3.1-9 に示す効果判定基準を用いて評価した。有効率の算出は、治験薬投与開始前後の疼痛評価（VAS 値）より、切り替え改善度判定基準 1（コントロール改善）、2（コントロール良好）又は鎮痛改善度判定基準 A（著明改善）、B（中等度改善）のいずれかに該当した被験者の割合を有効率とした。

表 2.7.3.1-9　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

1.1.6.2.2　日本人 Ph3 比較試験

日本人 Ph3 比較試験では、主要評価項目として VAS 値変化量を評価した。VAS 値変化量の定義は下記のとおりである。VAS 値の評価方法は 1.1.6.1.2 参照。

［VAS 値変化量の定義］

VAS 値変化量は、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。

＜評価項目の適切性＞

有効性の主要評価項目は、痛みの評価方法として広く臨床的に用いられている測定方法として VAS を採用した。VAS 値変化量は、他のオピオイド鎮痛薬の複数の臨床試験[16,18,19,20,21,22,23,24]においても評価項目として用いられていることから設定した。

なお、副次評価項目として、有効率、疼痛強度、VAS 値の推移、レスキュー薬投与状況、

QOL、睡眠を評価した。

有効率は、表 2.7.3.1-9 に示す効果判定基準を用いて評価した。日本人 Ph3 比較試験での有効率の算出時には、投与前 VAS 値 35 mm 未満は、35～44 mm として扱った。したがって、有効率は、鎮痛改善度判定基準が 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とした。投与前 VAS 値が 35 mm 未満の被験者はヒドロモルフォン群に 3 名存在し、投与前及び投与終了時／中止時 VAS 値は、被験者 1 が 18 mm 及び 37 mm、被験者 2 が 28 mm 及び 20 mm、被験者 3 が 33 mm 及び 0 mm であった。これらの被験者の有効率の判定は、投与前 VAS 値 35 mm 未満を 35～44 mm として扱い鎮痛改善度判定基準により判定した場合と、投与前 VAS 値 35 mm 未満をそのままの値で扱い切り替え改善度判定基準により判定した場合とで結果は異ならず、有効率に影響はなかった。

1.1.6.2.3　日本人 Ph3 長期試験

日本人 Ph3 長期試験では、主要評価項目として有効率を評価した。

有効率は、投与前 VAS 値及び各評価日の VAS 値をもとに、表 2.7.3.1-9 に示す効果判定基準を用いて評価した。有効率の算出は、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。

なお、副次評価項目として、疼痛強度、VAS 値の推移、レスキュー薬投与状況、QOL、睡眠を評価した。日本人 Ph3 長期試験では、さらに、有効性の副次評価項目として、ヒドロモルフォン錠のレスキュー薬としての有効性を以下の項目により評価した。

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

1.1.6.2.4　各試験共通の副次評価項目

各試験で共通の副次評価項目とした、有効率、疼痛強度（PI）及び VAS 値の推移、レスキュー薬の投与状況、QOL 評価、睡眠評価のうち、QOL 評価及び睡眠評価は下記の方法により評価した。

- QOL 評価（投与開始前及び各評価日）は、Medical Outcome Study Short-Form 8-Item Health Survey（SF-8）[25] を用い、被験者の QOL を全体的健康感、身体機能、日常役割機能（身体）、体の痛み、活力、社会生活機能、心の健康、及び日常役割機能（精神）

の 8 つの調査項目について、それぞれ 5 又は 6 段階（全体的健康感及び体の痛みは 1～6 の 6 段階、それ以外は 1～5 の 5 段階評価）で評価した。

・ 睡眠評価（投与開始前及び各評価日）は、各評価日の睡眠状況を「0. まったく眠れなかった」、「1. あまり眠れなかった」、「2. まあまあ眠れた」、又は「3. よく眠れた」の 4 段階にて評価した。

1.1.7 統計解析

有効性の解析対象は最大の解析対象集団（full analysis set: FAS）を主たる解析対象集団とした。仮説検定に用いる有意水準は両側 5%、信頼区間は両側 95%とした。

日本人 Ph2 効力比試験では、疼痛コントロール達成率について頻度集計を行い、達成率及びその 95%信頼区間を算出した。Fisher の直接確率法を用いて 1:8 群と 1:5 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%信頼区間を算出した。

日本人 Ph3 比較試験では、投与前と投与終了時／中止時の VAS 値及び VAS 値変化量について要約統計量を算出した。VAS 値変化量について投与前 VAS 値を共変量とした共分散分析を用いてヒドロモルフォン群とオキシコドン群の VAS 値変化量の最小二乗平均値の差（ヒドロモルフォン群−オキシコドン群）の両側 95%信頼区間を算出し、その上限が非劣性限界値である 10 mm を超えないことを確認した。

日本人 Ph3 長期試験では、集計は全体及び患者群ごと（オピオイド使用患者群、オピオイド非使用患者群、及び日本人 Ph3 比較試験参加患者群）に実施した。各評価時期ごとに有効率（切り替え改善度及び鎮痛改善度）及びその 95%信頼区間を算出した。

また、有効性の評価資料とした 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）を併合し、3 試験でヒドロモルフォン錠を投与した被験者全体をヒドロモルフォン全体群として、日本人 Ph3 比較試験でオキシコドン塩酸塩散を投与した被験者をオキシコドン群として集計し、投与終了時／中止時の有効率について、年齢別、性別、前治療オピオイド鎮痛薬の有無別で解析した。

1.1.8 目標被験者数

1.1.8.1 日本人 Ph2 効力比試験

目標被験者数は、70 名（35 名／群×2 群）と設定した。

＜設定根拠＞

目標被験者数設定に際し、本試験で採用する疼痛コントロール達成率と定義が類似しているオキシコンチン錠及びオキノーム散のがん性疼痛患者を対象とした国内臨床試験成績から、投与前オピオイド鎮痛薬使用患者を対象とした場合、適切な効力比でのヒドロモルフォンの疼痛コントロール達成率は 85%～90%程度であると判断した。1:5 群の疼痛コントロール達成率を 90%又は 85%と仮定し、対する 1:8 群が 10%又は 20%劣る場合の達成率の差の推定精度を検討した。その結果、真の疼痛コントロール達成率の差が 20%の場合に 10%以上の差が得られる確率が 80%を超え、同様に真の差が

10%の場合に 0%以上の差が得られる確率が 80%を超えるのに必要な被験者数として、1 群 35 名（合計 70 名）と設定した。

1.1.8.2　日本人 Ph3 比較試験

目標被験者数は、180 名（90 名／群×2 群）と設定した。

＜設定根拠＞

がん疼痛患者でオピオイド非使用患者を対象として、VAS の成績が報告されている類薬の国内臨床試験成績から、VAS 変化量の被験者間の標準偏差を 20.0～25.0 mm 程度と見積もった。VAS 変化量は群間で等しいと仮定し、非劣性限界値を 10 mm、標準偏差を 22.5 mm とした場合、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。

1.1.8.3　日本人 Ph3 長期試験

目標被験者数は、50 名（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の最小目標被験者数を各 5 名とした）と設定した。

＜設定根拠＞

各オピオイド鎮痛薬からの切り替え投与及びオピオイド鎮痛薬非使用の患者に対してオピオイド鎮痛薬を新規投与した際の安全性を検討するために、各薬剤からの切り替えを 5 名以上と設定した。即放性製剤の長期投与であること、本試験はがん疼痛患者を対象にしていることから、実施可能性を考え目標被験者数を 50 名と設定した。

2. 個々の試験結果の要約

2.1 日本人 Ph2 効力比試験（添付資料番号 5.3.5.1-1）

日本人 Ph2 効力比試験では、経口モルヒネ（60 mg 又は 90 mg）によってがん疼痛治療中の患者を対象に、モルヒネとの効力比 1:8 又は 1:5 に基づき、経口モルヒネ製剤からヒドロモルフォンへの切り替えを行い、疼痛コントロール達成が得られるまでの期間もしくは 5 日間のいずれか短い期間での有効性及び安全性を検討した。

2.1.1 主要評価項目: 疼痛コントロール達成率

主要評価項目とした疼痛コントロール達成率は、効力比 1:8 群で 95.0%（38/40）、1:5 群で 83.3%（25/30）であり、いずれの投与群でも高い疼痛コントロール達成率を示した（表 2.7.3.2-1）。1:8 群が 1:5 群と比較し疼痛コントロール達成率は高かったが、群間差（95%信頼区間）は−11.7%（−26.6～3.3）と有意差は認められなかった（Fisher の直接確率法、$P = 0.1298$）。

表 2.7.3.2-1 疼痛コントロール達成率の解析（FAS）

	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

なお、疼痛コントロールが未達成の理由は、効果不足によるものが 3 名（1:8 群 1 名、1:5 群 2 名）、有害事象の処置として併用禁止薬使用のため中止によるものが 1 名(1:8 群 1 名)、副作用発現のため中止によるものが 1 名（1:5 群 1 名）、同意撤回によるものが 1 名（1:5 群 1 名）、疼痛評価間隔を逸脱したため未達成と判定されたものが 1 名（1:5 群 1 名）であり、効果不足又は有害事象関連以外の理由で未達成であった被験者が 1:5 群のみで 2 名いた。

副次評価項目とした疼痛コントロール達成までに要した日数は、いずれの投与群でも 80%以上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（表 2.7.3.6-1）。

2.1.2 副次評価項目

1) 有効率

副次評価項目とした投与終了時／中止時の有効率は、効力比 1:8 群で 90.0%（36/40）、効力比 1:5 群で 90.0%（27/30）であり（表 2.7.3.2-2）、いずれの投与群も高い有効率を示し、投与群間に有効率の差は認められなかった（$P = 1.0000$）。

表 2.7.3.2-2　投与終了時／中止時の有効率（FAS）

	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

VAS のベースライン値が 34 mm 以下の被験者を対象とした、投与終了時／中止時の切り替え改善度スコアの平均値（標準偏差）は、1:8 群で 1.9（0.56）、1:5 群で 2.0（0.58）であった（表 2.7.3.6-2）。投与群間に差は認められなかった（Wilcoxon の順位和検定、$P = 0.6289$）。

2)　疼痛強度

投与終了時／中止時の疼痛強度のクロス頻度表を表 2.7.3.2-3 に示す。

疼痛強度のスコアの平均値（標準偏差）は、効力比 1:8 群で投与前は 0.7（0.46）、投与終了時／中止時は 0.8（0.49）であった。投与終了時／中止時に疼痛強度が 2 以上であった被験者は 1 名のみで、残りの被験者はすべて 0 又は 1 であった。効力比 1:5 群では投与前は 0.6（0.50）、投与終了時／中止時は 0.7（0.60）であり、投与終了時／中止時に疼痛強度が 2 以上であった被験者は 2 名のみで、残りの被験者はすべて 0 又は 1 であった。いずれの投与群も投与前と同様に、ヒドロモルフォンの投与終了時／中止時の疼痛コントロールは良好であり、疼痛強度が 0 又は 1 の被験者が 90%を超えていた。投与群間の疼痛強度を比較した結果、差は認められなかった（Wilcoxon の順位和検定、$P = 0.6204$）。

表 2.7.3.2-3　投与終了時／中止時の疼痛強度のクロス頻度表（FAS）

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

a: Wilcoxon の符号付き順位検定
b: Wilcoxon の順位和検定
なし（痛くない）= 0、軽度（少し痛い）= 1、中等度（痛い）= 2、高度（非常に痛い）= 3 でスコア化

3)　VAS 値の変化量

VAS 値の推移図を図 2.7.3.2-1 に示す。

投与終了時／中止時と投与前値の VAS 値の変化量の平均値（標準偏差）は、効力比 1:8 群で 0.2（7.73） mm、効力比 1:5 群では 0.4（10.47） mm であった（表 2.7.3.2-4）。両群ともに VAS 値は投与前とほとんど変わらず、投与群間に差は認められなかった（共分散分析、*P* = 0.8287）。

図 2.7.3.2-1　VAS 値の推移図（FAS）

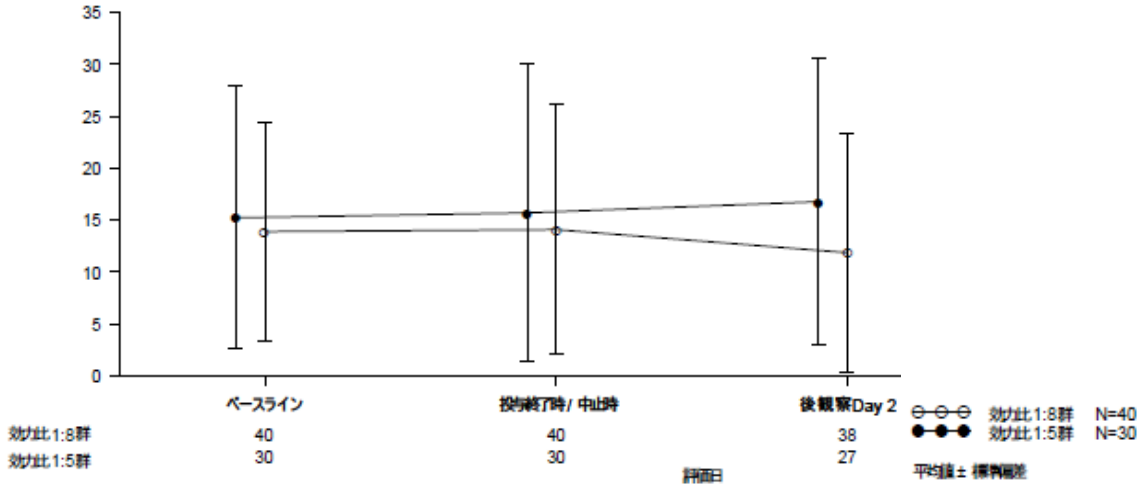


表 2.7.3.2-4　VAS 値変化量（投与終了時／中止時）の共分散分析（FAS）

	効力比 1:8 群 N = 40	効力比 1:5 群 N = 30
平均値（標準偏差）	0.2（7.73）	0.4（10.47）
最小値	−12	−20
中央値	0.0	0.0
最大値	37	47
最小二乗平均値	0.1	0.6
最小二乗平均値の差 [a]	0.5	
95%信頼区間	（−3.8, 4.8）	
P 値	0.8287	

共分散分析（説明変数: 投与前 VAS 値、投与群）
a: 効力比 1:5 群 − 効力比 1:8 群

4)　レスキュー薬投与状況

前観察期及び治験薬投与期間中のレスキュー薬の投与状況を表 2.7.3.2-5 に示す。

1 日あたりのレスキュー薬の使用頻度の集計では、Day 3 までの各観察日で、両投与群ともに約 80%以上の被験者で使用回数が 0 回又は 1 回であった。Day 1 の投与開始後～Day 3 の 1 日あたりのレスキュー薬の投与回数の平均値は両投与群ともに 1 回未満であり、投与前と比較してレスキュー薬の投与回数が大きく上昇することはなかった。

表 2.7.3.2-5　レスキュー薬の投与状況（FAS）

		要約統計量						頻度 n（%）				
	評価日	N	Mean	SD	Min	Med	Max	0 回	1 回	2 回	3 回	4 回以上
効力比 1:8 群（N = 40）	Day −2	40	0.2	0.46	0	0.0	2	33（82.5）	6（15.0）	1（2.5）	0（0.0）	0（0.0）
	Day −1	40	0.2	0.48	0	0.0	2	32（80.0）	7（17.5）	1（2.5）	0（0.0）	0（0.0）
	Day 1（投与開始前）	40	0.1	0.22	0	0.0	1	38（95.0）	2（5.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
	Day 1（投与開始後）	40	0.2	0.48	0	0.0	2	32（80.0）	7（17.5）	1（2.5）	0（0.0）	0（0.0）
	Day 2	40	0.4	0.87	0	0.0	4	30（75.0）	5（12.5）	4（10.0）	0（0.0）	1（2.5）
	Day 3	33	0.3	0.63	0	0.0	3	26（78.8）	6（18.2）	0（0.0）	1（3.0）	0（0.0）
	Day 4	1	3.0	-	3	3.0	3	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（100.0）	0（0.0）
	Day 5	0	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0
	Day 6	0	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0
	合計	40	1.4	2.34	0	0.0	8	-	-	-	-	-
効力比 1:5 群（N = 30）	Day −2	30	0.3	0.66	0	0.0	2	23（76.7）	4（13.3）	3（10.0）	0（0.0）	0（0.0）
	Day −1	30	0.4	0.77	0	0.0	3	21（70.0）	6（20.0）	2（6.7）	1（3.3）	0（0.0）
	Day 1（投与開始前）	30	0.2	0.41	0	0.0	1	24（80.0）	6（20.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
	Day 1（投与開始後）	30	0.3	0.78	0	0.0	4	25（83.3）	4（13.3）	0（0.0）	0（0.0）	1（3.3）
	Day 2	30	0.6	1.04	0	0.0	4	21（70.0）	4（13.3）	3（10.0）	1（3.3）	1（3.3）
	Day 3	26	0.8	1.23	0	0.0	4	15（57.7）	6（23.1）	2（7.7）	1（3.8）	2（7.7）
	Day 4	3	1.3	1.53	0	1.0	3	1（33.3）	1（33.3）	0（0.0）	1（33.3）	0（0.0）
	Day 5	2	2.0	2.83	0	2.0	4	1（50.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（50.0）
	Day 6	1	0.0	-	0	0.0	0	1（100.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
	合計	30	2.8	4.59	0	1.0	21	-	-	-	-	-

5)　その他（QOL、睡眠評価）

投与終了時／中止時の身体的サマリースコア又は精神的サマリースコアの変化量はいずれの投与群でも小さく、投与前と比較し同程度であった（表 2.7.3.6-3）。

睡眠評価についても投与終了時／中止時の睡眠評価のスコアは投与前と比較し同程度であった。いずれの項目でも投与群間に差は認められなかった（表 2.7.3.6-4）。

以上のとおり、経口モルヒネ製剤からの切り替えの際に指標となるモルヒネとの効力比は、1:8 又は 1:5 いずれであっても切り替え時に有効であることが確認された。

2.2　日本人 Ph3 比較試験（添付資料番号 5.3.5.1-2）

日本人 Ph3 比較試験では、オピオイド鎮痛薬を使用せず、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を対象に、ヒドロモルフォン（第 1 用量［4 mg／日］から開始し、必要に応じて 1 段階ずつ増量又は減量する）追加時の有効性及び安全性について、オキシコドンを対照としてヒドロモルフォン 5 日間投与により非劣性を検証した。

2.2.1　主要評価項目: VAS 値の変化量

投与前と投与終了時／中止時の VAS 値変化量の要約統計量と、投与前 VAS 値を共変量と

した共分散分析を用いて、ヒドロモルフォン群とオキシコドン群の VAS 変化量（最小二乗平均値）の差の両側 95%信頼区間を算出した結果を表 2.7.3.2-6 に示す。

表 2.7.3.2-6　VAS 値変化量（投与終了時／中止時）の共分散分析（FAS）

		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

治験薬投与前後での VAS 値（平均値）は、ヒドロモルフォン群で投与前 54.8 mm に対し投与終了時／中止時 24.7 mm、オキシコドン群で投与前 53.9 mm に対し投与終了時／中止時 27.9 mm であり、いずれも投与前値からの改善が認められた。投与群ごとの投与終了時／中止時の VAS 値の変化量（平均値）は、ヒドロモルフォン群で−30.0 mm、オキシコドン群で−26.0 mm であり、変化量はヒドロモルフォン群がオキシコドン群よりも大きかった。

投与終了時／中止時の VAS 値の変化量の群間差（最小二乗平均値の差［95%信頼区間］）は−3.4 mm（−9.8～3.1 mm）であった。95%信頼区間の上限値は 3.1 mm であり、非劣性限界値の 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。治験実施計画書に適合した対象集団（per protocol set: PPS）での投与終了時／中止時の VAS 値の変化量の群間差は−3.8 mm（−10.5～2.9 mm）であり、FAS と同様に 95%信頼区間の上限値は、非劣性限界値 10 mm を下回ることが確認された。

2.2.2　副次評価項目

1)　有効率

副次評価項目として、各評価日及び投与終了時／中止時の有効率（鎮痛改善度［投与前後の VAS 値で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］）を集計し、Fisher の直接確率法による投与群間の比較、及び有効率の差の 95%信頼区間（正規近似）を算出した結果を表 2.7.3.2-7 に示す。

いずれの群も、有効率は投与日数の経過に伴い上昇する傾向が認められた。有効率は、Day 6 を除きヒドロモルフォン群が大きかったが、いずれの評価日でも群間差（ヒドロモルフォン群 － オキシコドン群）に、有意な差は認められなかった。

表 2.7.3.2-7　有効率の解析（Day 2～Day 6 及び投与終了時／中止時）（FAS）

	評価日	被験者数	有効率 [a] n(%)	有効率の差 [b]	有効率の差の 95%信頼区間	*P* 値 [c]
ヒドロモルフォン群 (N = 88)	Day 2	88	47(53.4)	10.0	[−4.9, 24.9]	0.2216
	Day 3	85	53(62.4)	10.5	[−4.3, 25.4]	0.2123
	Day 4	84	54(64.3)	4.0	[−10.9, 19.0]	0.6290
	Day 5	82	59(72.0)	14.6	[0.2, 29.4]	0.0661
	Day 6	81	58(71.6)	−1.4	[−15.5, 12.7]	0.8597
	投与終了時／中止時	88	61(69.3)	0.3	[−13.5, 14.1]	1.0000
オキシコドン群 (N = 84)	Day 2	83	36(43.4)			
	Day 3	83	43(51.8)			
	Day 4	78	47(60.3)			
	Day 5	75	43(57.3)			
	Day 6	74	54(73.0)			
	投与終了時／中止時	84	58(69.0)			

a: 表 2.7.3.1-9 に示す効果判定基準を用いて評価した、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。
b:ヒドロモルフォン群 － オキシコドン群
c: Fisher の直接確率法

各評価日及び投与終了時／中止時の鎮痛改善度をスコア化（著明改善 ＝1、中等度改善 ＝2、軽度改善 ＝3、不変 ＝4、悪化 ＝5）して要約統計量及び頻度表を算出し、Wilcoxon の順位和検定を実施した（表 2.7.3.6-5）。いずれの評価日又は投与終了時／中止時でも、投与群間に有意な差は認められなかった（Wilcoxon の順位和検定）。投与群ごとの鎮痛改善度の分布は、ヒドロモルフォン群では、Day 6 及び投与終了時／中止時で著明改善が 40.9%（36/88）～42.0%（34/81）と最も多く、オキシコドン群では Day 2 を除くすべての評価日又は投与終了時／中止時で中等度改善が 30.1%（25/83）～40.5%（30/74）と最も多かった。

2)　疼痛強度

疼痛強度について、投与前及び投与終了時／中止時のクロス頻度表を作成し（表 2.7.3.6-6）、各評価日及び投与終了時／中止時の値を集計し、スコアの平均値を投与前後及び群間で比較した（表 2.7.3.2-8）。いずれの投与群も、投与前に比べ、いずれの評価日でも改善している被験者数が有意に多かった（Wilcoxon の符号付き順位検定、$P < 0.0001$）。いずれの評価日でも投与群間に有意差は認められなかった（Wilcoxon の順位和検定）。

表 2.7.3.2-8　疼痛強度の解析（各評価日及び投与終了時／中止時）（FAS）

	評価日	被験者数	疼痛強度 n(%) 0. なし (痛くない)	1. 軽度 (少し痛い)	2. 中等度 (痛い)	3. 高度 (非常に痛い)	平均値	標準偏差	*P* 値 [a]	*P* 値 [b]
ヒドロモルフォン群 (N = 88)	投与前	88	0(0.0)	26(29.5)	51(58.0)	11(12.5)	1.8	0.63		
	Day 2	88	7(8.0)	52(59.1)	24(27.3)	5(5.7)	1.3	0.70	< 0.0001	0.2787
	Day 3	85	8(9.4)	51(60.0)	23(27.1)	3(3.5)	1.2	0.67	< 0.0001	0.3702
	Day 4	84	10(11.9)	48(57.1)	24(28.6)	2(2.4)	1.2	0.68	< 0.0001	0.8056
	Day 5	82	10(12.2)	51(62.2)	18(22.0)	3(3.7)	1.2	0.68	< 0.0001	0.4852
	Day 6	81	15(18.5)	48(59.3)	17(21.0)	1(1.2)	1.0	0.67	< 0.0001	0.4919
	投与終了時／中止時	88	15(17.0)	49(55.7)	23(26.1)	1(1.1)	1.1	0.69	< 0.0001	0.8119
オキシコドン群 (N = 84)	投与前	84	0(0.0)	20(23.8)	56(66.7)	8(9.5)	1.9	0.56		
	Day 2	83	7(8.4)	39(47.0)	35(42.2)	2(2.4)	1.4	0.68	< 0.0001	
	Day 3	83	10(12.0)	39(47.0)	31(37.3)	3(3.6)	1.3	0.73	< 0.0001	
	Day 4	78	11(14.1)	43(55.1)	23(29.5)	1(1.3)	1.2	0.68	< 0.0001	
	Day 5	75	9(12.0)	41(54.7)	25(33.3)	0(0.0)	1.2	0.64	< 0.0001	
	Day 6	74	10(13.5)	46(62.2)	17(23.0)	1(1.4)	1.1	0.64	< 0.0001	
	投与終了時／中止時	84	13(15.5)	48(57.1)	20(23.8)	3(3.6)	1.2	0.72	< 0.0001	

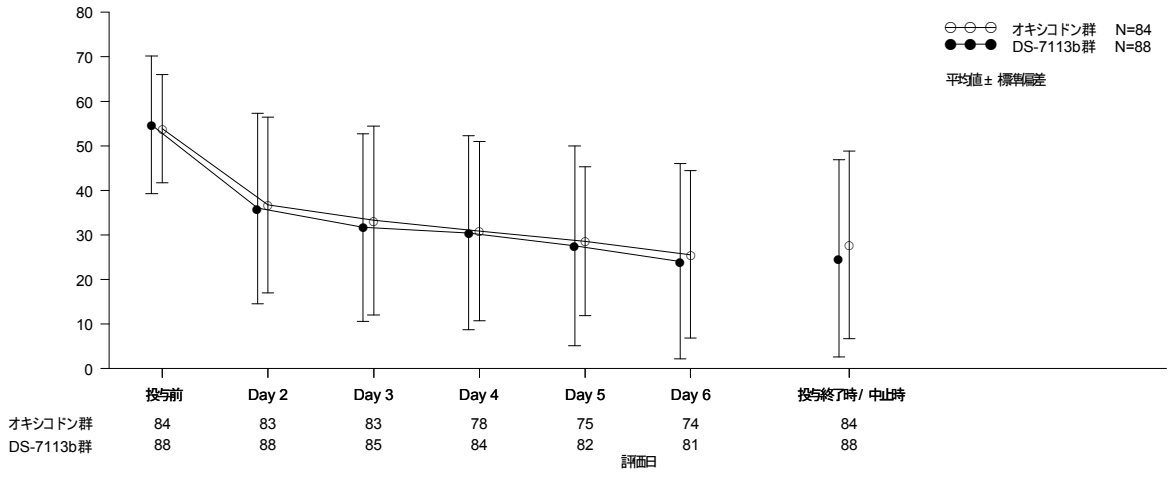
a: Wilcoxon の符号付き順位検定
b: Wilcoxon の順位和検定
なし(痛くない) = 0、軽度(少し痛い) = 1、中等度(痛い) = 2、高度(非常に痛い) = 3 でスコア化

3)　VAS 値の変化量

VAS 値の推移図を図 2.7.3.2-2 に示す。

いずれの投与群も、VAS 値の平均値は Day 2 には低下を認め、変化量の平均値は投与日数の経過に伴い大きくなる傾向を示した（表 2.7.3.6-7）。投与前と各評価日の VAS 値との間には、いずれも有意な差が認められた（いずれも $P < 0.0001$）。各評価日の VAS 値の変化量は、いずれの評価日もヒドロモルフォン群の低下量がオキシコドン群よりも大きかったが、投与群間に有意差は認められなかった。

図 2.7.3.2-2　VAS 値の推移図（FAS）



4)　レスキュー薬投与状況

レスキュー薬の投与状況を表 2.7.3.2-9 に示す。

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、Day 1～Day 6 の平均値を合計した値は、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。1 日あたりのレスキュー薬の使用頻度の集計では、1 日あたりの使用回数が 2 回以下の被験者の割合が、両群ともにすべての測定日で、90%以上であった。

表 2.7.3.2-9　レスキュー薬の投与状況

		要約統計量						頻度 n(%)		
	評価日	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	2 回以下	3～4 回	5 回以上
ヒドロモルフォン群 (N = 88)	Day 1	88	0.2	0.45	0	0.0	2	88(100.0)	0(0.0)	0(0.0)
	Day 2	87	0.6	0.97	0	0.0	4	80(92.0)	7(8.0)	0(0.0)
	Day 3	86	0.3	0.65	0	0.0	3	85(98.8)	1(1.2)	0(0.0)
	Day 4	83	0.4	0.72	0	0.0	3	81(97.6)	2(2.4)	0(0.0)
	Day 5	82	0.4	0.83	0	0.0	3	78(95.1)	4(4.9)	0(0.0)
	Day 6	73	0.2	0.60	0	0.0	3	72(98.6)	1(1.4)	0(0.0)
	合計	88	2.1	3.05	0	0.0	15			
オキシコドン群 (N = 84)	Day 1	84	0.1	0.40	0	0.0	2	84(100.0)	0(0.0)	0(0.0)
	Day 2	83	0.6	1.06	0	0.0	5	79(95.2)	3(3.6)	1(1.2)
	Day 3	81	0.6	0.95	0	0.0	6	79(97.5)	1(1.2)	1(1.2)
	Day 4	78	0.5	0.75	0	0.0	3	76(97.4)	2(2.6)	0(0.0)
	Day 5	76	0.4	0.74	0	0.0	3	74(97.4)	2(2.6)	0(0.0)
	Day 6	69	0.2	0.47	0	0.0	2	69(100.0)	0(0.0)	0(0.0)
	合計	84	2.3	2.81	0	1.0	11			

5)　その他（QOL、睡眠評価）

QOL 評価は、ヒドロモルフォン群では、すべての項目で、投与前に比べ投与終了時／中止時で有意に改善した。一方、オキシコドン群は、全体的健康感、体の痛み、活力、及び心の健康で、有意に改善した。いずれの項目も、投与群間で有意な差は認められなかった（表 2.7.3.6-8）。身体的サマリースコアは、いずれの投与群でも投与前に比べて投与終了時／中止時に有意に上昇した（ヒドロモルフォン群は $P < 0.0001$、オキシコドン群は $P = 0.0005$）。精神的サマリースコアは、いずれの投与群でも投与前に比べて投与終了時／中止時に上昇したものの、有意差は認められなかった（表 2.7.3.6-9）。また、投与終了時／中止時の変化量に投与群間で有意差は認められなかった（表 2.7.3.6-10）。

睡眠評価は、いずれの投与群も、投与前に比べ投与終了時／中止時で改善している被験者の数が有意に多かった（ヒドロモルフォン群は $P < 0.0001$、オキシコドン群は $P = 0.0012$）。投与群間に有意差は認められなかった（表 2.7.3.6-11）。睡眠評価の推移は、両投与群ともに、投与前に比べて、すべての評価日で有意に高値を示した。投与群間の比較では、投与群間に有意差は認められなかった（表 2.7.3.6-12）。

以上のとおり、オピオイド非使用患者で非オピオイド鎮痛薬で鎮痛効果が不十分な患者に対して、ヒドロモルフォン 4 mg／日を 1 日 4 回分割投与で治療開始したときの有効性は、オ

キシコドンを 10 mg／日を 1 日 4 回分割投与で治療開始したときの有効性に対して、非劣性が検証された。

2.3　日本人 Ph3 長期試験（添付資料番号 5.3.5.2-1）

日本人 Ph3 長期試験では、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 比較試験参加患者を対象として、ヒドロモルフォン最長 84 日間投与により、主要評価項目として有効率（投与前後の VAS 値による効果判定）を評価した。

2.3.1　主要評価項目: 有効率

FAS での有効率は、いずれの評価時期でも概ね 80%以上であった（表 2.7.3.2-10）。

表 2.7.3.2-10　有効率の解析（FAS）

	評価時期	被験者数	有効率 [a] n(%)	有効率 95%信頼区間 [b]
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)
投与前 VAS 値 34 mm 以下 (N = 27)	Visit 2 [Day 2 ~ 11]	27	25(92.6)	(75.7, 99.1)
	Visit 3 [Day 12 ~ 23]	24	20(83.3)	(62.6, 95.3)
	Visit 4 [Day 24 ~ 37]	18	16(88.9)	(65.3, 98.6)
	Visit 5 [Day 38 ~ 51]	15	12(80.0)	(51.9, 95.7)
	Visit 6 [Day 52 ~ 65]	12	10(83.3)	(51.6, 97.9)
	Visit 7 [Day 66 ~ 79]	10	10(100.0)	(69.2, 100.0)
	Visit 8 [Day 80 ~ 85]	8	7(87.5)	(47.3, 99.7)
	投与終了時／中止時	27	20(74.1)	(53.7, 88.9)
投与前 VAS 値 35 mm 以上 (N = 20)	Visit 2 [Day 2 ~ 11]	20	13(65.0)	(40.8, 84.6)
	Visit 3 [Day 12 ~ 23]	13	8(61.5)	(31.6, 86.1)
	Visit 4 [Day 24 ~ 37]	7	5(71.4)	(29.0, 96.3)
	Visit 5 [Day 38 ~ 51]	4	4(100.0)	(39.8, 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	20	11(55.0)	(31.5, 76.9)

a: 全体は切り替え改善度又は鎮痛改善度、投与前 VAS 値 34 mm 以下は切り替え改善度、投与前 VAS 値 35 mm 以上は鎮痛改善度に対する有効率
b: Clopper & Pearson の信頼区間

有効率に関するサブグループ解析で、患者群別（オピオイド使用患者群、オピオイド非使用患者群、及び日本人 Ph3 比較試験参加患者群）の評価時期ごとの有効率（切り替え改善度及び鎮痛改善度）及びその 95%信頼区間を表 2.7.3.2-11 に示す。

FAS のいずれの患者群であっても、Visit 2 で 80%以上の有効率を示すことが確認された。また、それぞれの患者群の最長投与期間で、良好な疼痛のコントロールが維持されている被験者が確認された。

FAS のうち、オピオイド使用患者群の全体では、Visit 2 での有効率が 80.0%（24/30）であり、以降 Visit 8 までの各評価時期の有効率は 83.3%（20/24）～100%（17/17、9/9）に維持されていた。オピオイド使用患者群では最長 85 日間投与が継続され、長期間継続投与された被験者でも、有効率が維持されていた。また、オピオイド使用患者群では、投与前 VAS 値が 34 mm 以下の被験者が 19 名、35 mm 以上の被験者が 11 名であった。VAS 値 34 mm 以下では Visit 2 での有効率が 94.7%（18/19）、以降各評価時期の有効率は 88.2%（15/17）～100%（13/13、9/9、8/8、6/6）であった。VAS 値 35 mm 以上では Visit 2 での有効率が 54.5%（6/11）、それ以降の評価時期では 66.7%（2/3）～100%（4/4、3/3）であった。

オピオイド非使用患者群の全体では、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。オピオイド非使用患者群では、最長 37 日間投与が継続された被験者でも、有効率が維持されていた。また、オピオイド非使用患者群では、7 名が登録されたが、全員が投与前の VAS 値は 35 mm 以上であった。

日本人 Ph3 比較試験参加患者群の全体では、Visit 2 での有効率が 80.0%（8/10）であり、以降被験者数が少ないため、Visit 8 までの各評価時期の有効率は 33.3%（1/3）～100%（2/2）とばらついていた。日本人 Ph3 比較試験参加患者群では最長 85 日間投与が継続された被験者が 2 名いた（有効率 50.0%［1/2］）。この 2 名の被験者はいずれも日本人 Ph3 比較試験ではヒドロモルフォン錠を投与されていた。また、日本人 Ph3 比較試験参加患者群では、日本人 Ph3 比較試験の登録時には VAS 値 35 mm 以上の被験者のみが登録されているが、本治験での投与前の VAS 値は 34 mm 以下の被験者が 8 名、35 mm 以上の被験者が 2 名であった。VAS 値 34 mm 以下では Visit 2 での有効率が 87.5%（7/8）、以降被験者数が少ないため 33.3%（1/3）～100%（2/2）とばらついた。VAS 値 35 mm 以上では Visit 2 での有効率が 50.0%（1/2）であった。

表 2.7.3.2-11　有効率の解析（FAS、サブグループ解析: 患者群別）（1/2）

		評価時期	被験者数	有効率 [a] n(%)	有効率 [b] 95%信頼区間
オピオイド使用患者群	全体 (N = 30)	Visit 2 [Day 2 ~ 11]	30	24(80.0)	(61.4, 92.3)
		Visit 3 [Day 12 ~ 23]	24	20(83.3)	(62.6, 95.3)
		Visit 4 [Day 24 ~ 37]	17	17(100.0)	(80.5, 100.0)
		Visit 5 [Day 38 ~ 51]	15	14(93.3)	(68.1, 99.8)
		Visit 6 [Day 52 ~ 65]	12	11(91.7)	(61.5, 99.8)
		Visit 7 [Day 66 ~ 79]	11	10(90.9)	(58.7, 99.8)
		Visit 8 [Day 80 ~ 85]	9	9(100.0)	(66.4, 100.0)
		投与終了時／中止時	30	22(73.3)	(54.1, 87.7)
	投与前 VAS 値 34 mm 以下 (N = 19)	Visit 2 [Day 2 ~ 11]	19	18(94.7)	(74.0, 99.9)
		Visit 3 [Day 12 ~ 23]	17	15(88.2)	(63.6, 98.5)
		Visit 4 [Day 24 ~ 37]	13	13(100.0)	(75.3, 100.0)
		Visit 5 [Day 38 ~ 51]	12	11(91.7)	(61.5, 99.8)
		Visit 6 [Day 52 ~ 65]	9	9(100.0)	(66.4, 100.0)
		Visit 7 [Day 66 ~ 79]	8	8(100.0)	(63.1, 100.0)
		Visit 8 [Day 80 ~ 85]	6	6(100.0)	(54.1, 100.0)
		投与終了時／中止時	19	16(84.2)	(60.4, 96.6)
	投与前 VAS 値 35 mm 以上 (N = 11)	Visit 2 [Day 2 ~ 11]	11	6(54.5)	(23.4, 83.3)
		Visit 3 [Day 12 ~ 23]	7	5(71.4)	(29.0, 96.3)
		Visit 4 [Day 24 ~ 37]	4	4(100.0)	(39.8, 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	11	6(54.5)	(23.4, 83.3)
オピオイド非使用患者群	全体 (N = 7)	Visit 2 [Day 2 ~ 11]	7	6(85.7)	(42.1, 99.6)
		Visit 3 [Day 12 ~ 23]	5	3(60.0)	(14.7, 94.7)
		Visit 4 [Day 24 ~ 37]	3	1(33.3)	(0.8, 90.6)
		Visit 5 [Day 38 ~ 51]	1	1(100.0)	(2.5, 100.0)
		Visit 6 [Day 52 ~ 65]	0	0(0.0)	(-, -)
		Visit 7 [Day 66 ~ 79]	0	0(0.0)	(-, -)
		Visit 8 [Day 80 ~ 85]	0	0(0.0)	(-, -)
		投与終了時／中止時	7	5(71.4)	(29.0, 96.3)
	投与前 VAS 値 34 mm 以下 (N = 0)	Visit 2 [Day 2 ~ 11]	0	0(0.0)	(-, -)
		Visit 3 [Day 12 ~ 23]	0	0(0.0)	(-, -)
		Visit 4 [Day 24 ~ 37]	0	0(0.0)	(-, -)
		Visit 5 [Day 38 ~ 51]	0	0(0.0)	(-, -)
		Visit 6 [Day 52 ~ 65]	0	0(0.0)	(-, -)
		Visit 7 [Day 66 ~ 79]	0	0(0.0)	(-, -)
		Visit 8 [Day 80 ~ 85]	0	0(0.0)	(-, -)
		投与終了時／中止時	0	0(0.0)	(-, -)
	投与前 VAS 値 35 mm 以上 (N = 7)	Visit 2 [Day 2 ~ 11]	7	6(85.7)	(42.1, 99.6)
		Visit 3 [Day 12 ~ 23]	5	3(60.0)	(14.7, 94.7)
		Visit 4 [Day 24 ~ 37]	3	1(33.3)	(0.8, 90.6)
		Visit 5 [Day 38 ~ 51]	1	1(100.0)	(2.5, 100.0)
		Visit 6 [Day 52 ~ 65]	0	0(0.0)	(-, -)
		Visit 7 [Day 66 ~ 79]	0	0(0.0)	(-, -)
		Visit 8 [Day 80 ~ 85]	0	0(0.0)	(-, -)
		投与終了時／中止時	7	5(71.4)	(29.0, 96.3)

a: 全体は切り替え改善度又は鎮痛改善度、投与前 VAS 値 34 mm 以下は切り替え改善度、投与前 VAS 値 35 mm 以上は鎮痛改善度に対する有効率
b: Clopper & Pearson の信頼区間

表 2.7.3.2-11　有効率の解析（FAS、サブグループ解析: 患者群別）（2/2）

		評価時期	被験者数	有効率 [a] n(%)	有効率 [b] 95%信頼区間
日本人 Ph3 比較試験 参加患者群	全体 (N = 10)	Visit 2 [Day 2 ~ 11]	10	8(80.0)	(44.4, 97.5)
		Visit 3 [Day 12 ~ 23]	8	5(62.5)	(24.5, 91.5)
		Visit 4 [Day 24 ~ 37]	5	3(60.0)	(14.7, 94.7)
		Visit 5 [Day 38 ~ 51]	3	1(33.3)	(0.8, 90.6)
		Visit 6 [Day 52 ~ 65]	3	1(33.3)	(0.8, 90.6)
		Visit 7 [Day 66 ~ 79]	2	2(100.0)	(15.8, 100.0)
		Visit 8 [Day 80 ~ 85]	2	1(50.0)	(1.3, 98.7)
		投与終了時／中止時	10	4(40.0)	(12.2, 73.8)
	投与前 VAS 値 34 mm 以下 (N = 8)	Visit 2 [Day 2 ~ 11]	8	7(87.5)	(47.3, 99.7)
		Visit 3 [Day 12 ~ 23]	7	5(71.4)	(29.0, 96.3)
		Visit 4 [Day 24 ~ 37]	5	3(60.0)	(14.7, 94.7)
		Visit 5 [Day 38 ~ 51]	3	1(33.3)	(0.8, 90.6)
		Visit 6 [Day 52 ~ 65]	3	1(33.3)	(0.8, 90.6)
		Visit 7 [Day 66 ~ 79]	2	2(100.0)	(15.8, 100.0)
		Visit 8 [Day 80 ~ 85]	2	1(50.0)	(1.3, 98.7)
		投与終了時／中止時	8	4(50.0)	(15.7, 84.3)
	投与前 VAS 値 35 mm 以上 (N = 2)	Visit 2 [Day 2 ~ 11]	2	1(50.0)	(1.3, 98.7)
		Visit 3 [Day 12 ~ 23]	1	0(0.0)	(0.0, 97.5)
		Visit 4 [Day 24 ~ 37]	0	0(0.0)	(-, -)
		Visit 5 [Day 38 ~ 51]	0	0(0.0)	(-, -)
		Visit 6 [Day 52 ~ 65]	0	0(0.0)	(-, -)
		Visit 7 [Day 66 ~ 79]	0	0(0.0)	(-, -)
		Visit 8 [Day 80 ~ 85]	0	0(0.0)	(-, -)
		投与終了時／中止時	2	0(0.0)	(0.0, 84.2)

a: 全体は切り替え改善度又は鎮痛改善度、投与前 VAS 値 34 mm 以下は切り替え改善度、投与前 VAS 値 35 mm 以上は鎮痛改善度に対する有効率
b: Clopper & Pearson の信頼区間

有効率に関するサブグループ解析で、前治療オピオイド鎮痛薬群別（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、及びトラマドール）の評価時期ごとの有効率（切り替え改善度及び鎮痛改善度）及びその 95%信頼区間を表 2.7.3.2-12 に示す。

FAS のオピオイド使用患者群では、いずれの前治療オピオイド鎮痛薬であっても、ヒドロモルフォン錠の投与が継続されていた間、有効率は概ね高く維持され、疼痛のコントロール状態は良好であった。

前治療が経口モルヒネ製剤の被験者は、投与前 VAS 値が 34 mm 以下の被験者が 3 名、35 mm 以上の被験者が 2 名の合計 5 名であった。VAS 値 34 mm 以下では、Visit 2 での有効率が 100%（3/3）、以降 Visit 5（66.7%［2/3］）以外の評価時期の有効率は 100%（3/3、2/2、1/1）であった。最長 Visit 8 まで投与継続された被験者は 1 名であった。VAS 値 35 mm 以上の 2 名は、評価は Visit 2 までで有効率は 0%（0/2）であった。

前治療が経口オキシコドン製剤の被験者は、投与前 VAS 値が 34 mm 以下の被験者が 11 名、35 mm 以上の被験者が 6 名の合計 17 名であった。VAS 値 34 mm 以下では、Visit 2 での有効率が 90.9%（10/11）、以降各評価時期の有効率は 80%（8/10）～100%（7/7、5/5、4/4、3/3）であった。最長 Visit 8 まで投与継続された被験者は 3 名であった。VAS 値 35 mm 以上では、

Visit 2 での有効率が 66.7%（4/6）、以降各評価時期の有効率は 66.7%（2/3）～100%（3/3）であった。最長 Visit 8 まで投与が継続された被験者は 3 名であった。

前治療がフェンタニル貼付剤の被験者は、投与前 VAS 値が 34 mm 以下の被験者が 2 名、35 mm 以上の被験者が 0 名の合計 2 名であった。VAS 値 34 mm 以下の 2 名は Visit 8 まで投与が継続され、Visit 2 以降各評価時期の有効率はすべて 100%（2/2）であった。

前治療がトラマドールの被験者は、投与前 VAS 値が 34 mm 以下の被験者が 3 名、35 mm 以上の被験者が 3 名の合計 6 名であった。VAS 値 34 mm 以下では、Visit 2 以降各評価時期の有効率はすべて 100%（3/3、2/2、1/1）であった。最長 Visit 6 まで投与が継続された被験者が 1 名であった。VAS 値 35 mm 以上では、有効率は Visit 2 で 66.7%（2/3）、以降 66.7%（2/3）～100%（1/1）であった。最長 Visit 4 まで投与が継続された被験者は 1 名であった。

表 2.7.3.2-12　有効率の解析（FAS、サブグループ解析: 前治療オピオイド鎮痛薬別）（1/3）

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 2.7.3.2-12　有効率の解析（FAS、サブグループ解析: 前治療オピオイド鎮痛薬別）（2/3）

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

表 2.7.3.2-12　有効率の解析（FAS、サブグループ解析: 前治療オピオイド鎮痛薬別）（3/3）

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

2.3.2　副次評価項目

1)　疼痛強度

FAS 全体での評価日ごとの各疼痛強度（過去 24 時間に感じた平均の痛みのレベル）の被験者の割合を表 2.7.3.6-13 に、患者群ごとのサブグループ解析の結果を表 2.7.3.2-13 に示す。

FAS 全体での疼痛強度の推移は、投与前に「0. なし」又は「1. 軽度」であった被験者の割合（67.4%［31/46］）は、Visit 2 で 80.9%（38/47）、以降各評価時点で約 70%～90%に維持されていた。一方、投与前に「2. 中等度」又は「3. 高度」であった被験者の割合（32.6%［15/46］）は、Visit 2 で 19.1%（9/47）、以降各評価時点で、約 10%～30%で維持された。なお、投与終了時／中止時では 0 又は 1 が約 60%、2 又は 3 が約 40%であった。

FAS のうち、オピオイド使用患者群では、投与前に「0. なし」又は「1. 軽度」であった被験者の割合は 73.3%（22/30）であり、Visit 2 で 83.3%（25/30）、以降投与継続された被験者では 77.8%（7/9）～100%（18/18）に維持された。

オピオイド非使用患者群では、投与前に「0. なし」又は「1. 軽度」であった被験者の割合は 0%（0/6）であり、Visit 2 で 71.4%（5/7）と改善され、以降最長 Visit 5 まで継続投与された被験者では、66.7%（2/3）～100%（1/1）であった。

日本人 Ph3 比較試験参加患者群 10 名では、投与前に「0. なし」又は「1. 軽度」であった被験者の割合は 90.0%（9/10）であったが、Visit 2 で 80.0%（8/10）、以降投与継続された被験者では 33.3%（1/3）～60.0%（3/5）であった。

表 2.7.3.2-13　疼痛強度（PI）の解析（サブグループ解析: 患者群別）（FAS）

患者群	評価時期	被験者数 N = 47	疼痛強度（PI）n(%)			
			0. なし（痛くない）	1. 軽度（少し痛い）	2. 中等度（痛い）	3. 高度（非常に痛い）
オピオイド使用患者群 (N = 30)	投与前	30	6(20.0)	16(53.3)	7(23.3)	1(3.3)
	Visit 2 [Day 2 ~ 11]	30	7(23.3)	18(60.0)	4(13.3)	1(3.3)
	Visit 3 [Day 12 ~ 23]	24	6(25.0)	15(62.5)	1(4.2)	2(8.3)
	Visit 4 [Day 24 ~ 37]	18	6(33.3)	12(66.7)	0(0.0)	0(0.0)
	Visit 5 [Day 38 ~ 51]	15	7(46.7)	6(40.0)	2(13.3)	0(0.0)
	Visit 6 [Day 52 ~ 65]	12	3(25.0)	7(58.3)	2(16.7)	0(0.0)
	Visit 7 [Day 66 ~ 79]	11	2(18.2)	8(72.7)	1(9.1)	0(0.0)
	Visit 8 [Day 80 ~ 85]	9	3(33.3)	4(44.4)	2(22.2)	0(0.0)
	投与終了時／中止時	30	6(20.0)	13(43.3)	8(26.7)	3(10.0)
オピオイド非使用患者群 (N = 7)	投与前	6	0(0.0)	0(0.0)	5(83.3)	1(16.7)
	Visit 2 [Day 2 ~ 11]	7	1(14.3)	4(57.1)	2(28.6)	0(0.0)
	Visit 3 [Day 12 ~ 23]	5	0(0.0)	4(80.0)	1(20.0)	0(0.0)
	Visit 4 [Day 24 ~ 37]	3	0(0.0)	2(66.7)	1(33.3)	0(0.0)
	Visit 5 [Day 38 ~ 51]	1	0(0.0)	1(100.0)	0(0.0)	0(0.0)
	Visit 6 [Day 52 ~ 65]	0	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)
	Visit 7 [Day 66 ~ 79]	0	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)
	Visit 8 [Day 80 ~ 85]	0	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)
	投与終了時／中止時	7	1(14.3)	4(57.1)	1(14.3)	1(14.3)
日本人 Ph3 比較試験参加患者群 (N = 10)	投与前	10	1(10.0)	8(80.0)	1(10.0)	0(0.0)
	Visit 2 [Day 2 ~ 11]	10	1(10.0)	7(70.0)	1(10.0)	1(10.0)
	Visit 3 [Day 12 ~ 23]	8	0(0.0)	4(50.0)	3(37.5)	1(12.5)
	Visit 4 [Day 24 ~ 37]	5	2(40.0)	1(20.0)	0(0.0)	2(40.0)
	Visit 5 [Day 38 ~ 51]	3	0(0.0)	1(33.3)	1(33.3)	1(33.3)
	Visit 6 [Day 52 ~ 65]	3	0(0.0)	0(0.0)	2(66.7)	1(33.3)
	Visit 7 [Day 66 ~ 79]	2	1(50.0)	0(0.0)	1(50.0)	0(0.0)
	Visit 8 [Day 80 ~ 85]	2	1(50.0)	0(0.0)	1(50.0)	0(0.0)
	投与終了時／中止時	10	2(20.0)	2(20.0)	3(30.0)	3(30.0)

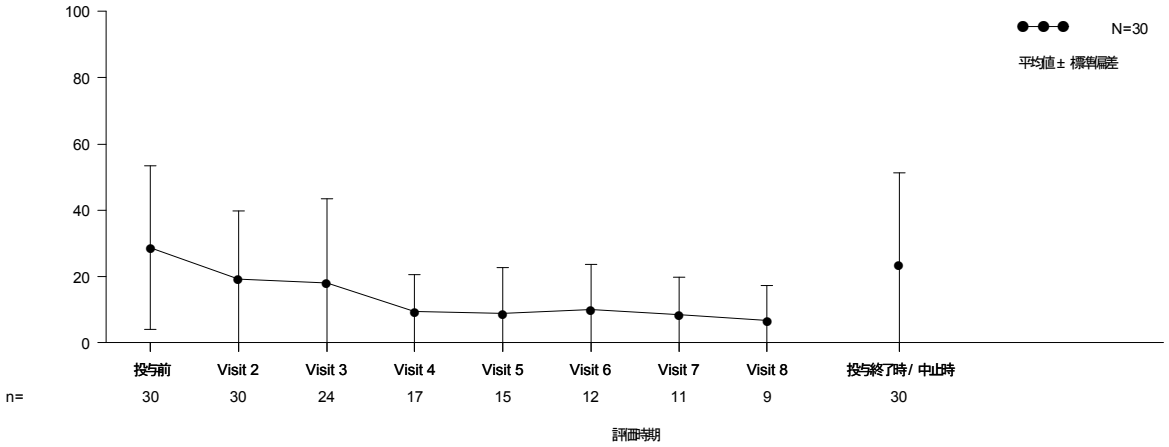
2)　VAS 値の変化量

評価日ごとの VAS 値の推移を表 2.7.3.6-14 に、VAS 値の推移（サブグループ解析: 患者群別）を図 2.7.3.2-3 に、FAS での VAS 値の投与前からの変化量を表 2.7.3.6-15 に、VAS 値の投与前からの変化量（サブグループ解析: 患者群別）を表 2.7.3.2-14 に示す。

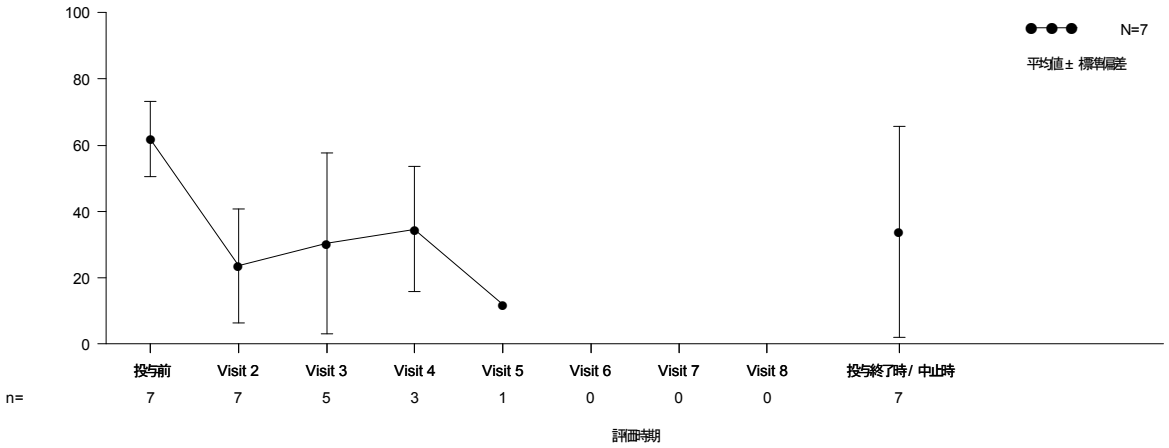
FAS 全体での VAS 値の推移は、投与前（約 30～35 mm）に比べ、Visit 2 で約 20 mm と低く、以降 Visit 6 まで約 20 mm で推移し、Visit 7 及び 8 では約 10 mm であった。長期間投与が継続された被験者でも、低値で維持されていた。

図 2.7.3.2-3　VAS 値の推移図（サブグループ解析: 患者群別）（FAS）

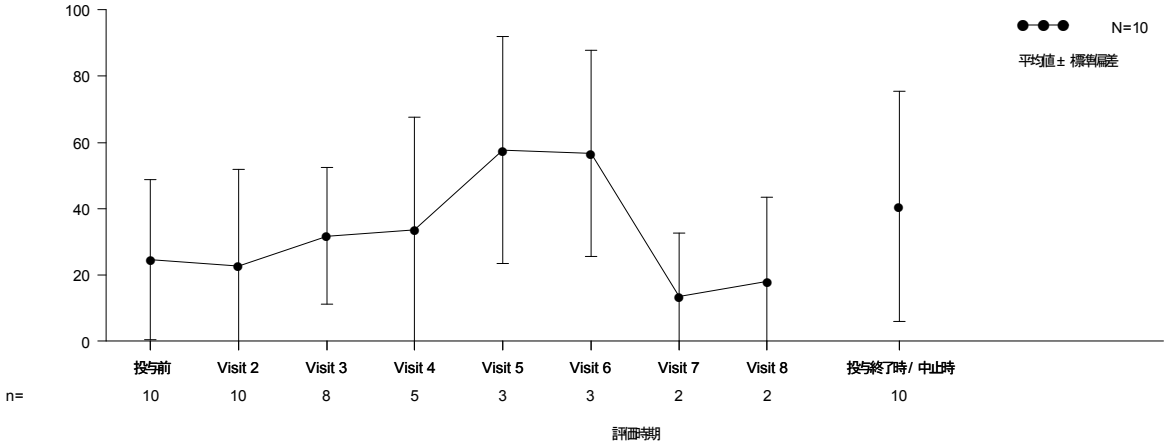
（A）オピオイド使用患者群



（B）オピオイド非使用患者群



（C）日本人 Ph3 比較試験参加患者群



FAS のうち、オピオイド使用患者群での VAS 値（算術平均）の推移は、投与前が約 30 mm であったが、Visit 2 で約 20 mm になり、以降投与継続された被験者では 20 mm より低値で推移した。

オピオイド非使用患者群での VAS 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 以下の低値で推移した。

日本人 Ph3 比較試験参加患者群での VAS 値の推移は、投与前（約 25 mm）に比べ、Visit 2 で約 20 mm と同程度であり、以降 Visit 4 までは 20～35 mm 以下で推移したが、Visit 5 及び 6 では VAS 値は 60 mm 弱まで上昇し、Visit 7 及び 8 では 15～20 mm 弱まで低下した。

VAS 値の変化量（平均値）は、オピオイド使用患者群で、Visit 2 で−9.5 mm、以降投与継続された被験者では−12.9～−8.3 mm であった。オピオイド非使用患者群で、Visit 2 で−38.3 mm、以降投与継続された被験者では−35.0～−27.0 mm であった。日本人 Ph3 比較試験参加患者群で、Visit 2 で−1.9 mm、以降投与継続された被験者では−4.0～46.0 mm であった。

表 2.7.3.2-14　VAS 値変化量の推移の解析（サブグループ解析: 患者群別）（FAS）

患者群 評価時期	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
オピオイド使用患者群（N = 30）						
Visit 2 [Day 2 ~ 11]	30	−9.5	22.79	−71	−4.5	28
Visit 3 [Day 12 ~ 23]	24	−8.3	30.22	−84	−2.0	56
Visit 4 [Day 24 ~ 37]	17	−11.6	20.57	−60	−1.0	8
Visit 5 [Day 38 ~ 51]	15	−11.1	20.50	−59	−4.0	16
Visit 6 [Day 52 ~ 65]	12	−10.3	20.22	−55	−2.5	16
Visit 7 [Day 66 ~ 79]	11	−12.9	21.21	−61	−3.0	7
Visit 8 [Day 80 ~ 85]	9	−12.9	21.84	−61	−2.0	2
投与終了時／中止時	30	−5.0	30.02	−84	−1.5	56
オピオイド非使用患者群（N = 7）						
Visit 2 [Day 2 ~ 11]	7	−38.3	20.15	−53	−41.0	5
Visit 3 [Day 12 ~ 23]	5	−28.6	32.72	−65	−33.0	19
Visit 4 [Day 24 ~ 37]	3	−27.0	29.61	−58	−24.0	1
Visit 5 [Day 38 ~ 51]	1	−35.0	-	−35	−35.0	−35
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	7	−28.0	32.04	−54	−41.0	31
日本人 Ph3 比較試験参加患者群（N = 10）						
Visit 2 [Day 2 ~ 11]	10	−1.9	20.17	−38	−1.0	29
Visit 3 [Day 12 ~ 23]	8	11.8	13.57	0	6.0	33
Visit 4 [Day 24 ~ 37]	5	18.4	42.12	−15	−4.0	82
Visit 5 [Day 38 ~ 51]	3	46.0	44.68	10	32.0	96
Visit 6 [Day 52 ~ 65]	3	45.0	38.74	9	40.0	86
Visit 7 [Day 66 ~ 79]	2	−4.0	22.63	−20	−4.0	12
Visit 8 [Day 80 ~ 85]	2	0.5	28.99	−20	0.5	21
投与終了時／中止時	10	16.1	30.07	−20	14.5	86

3)　レスキュー薬投与状況

各評価日のレスキュー薬の投与状況を表 2.7.3.2-15 に示す。

レスキュー薬の投与状況は、投与回数の平均値の推移から、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 回未満で維持されていた。

表 2.7.3.2-15　レスキュー薬の投与状況（FAS）

評価時期	被験者数 N = 47	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Visit 2 [Day 2 ~ 11]	47	0.40	0.601	0.0	0.10	2.0
Visit 3 [Day 12 ~ 23]	38	0.44	0.870	0.0	0.05	4.3
Visit 4 [Day 24 ~ 37]	27	0.20	0.299	0.0	0.00	1.0
Visit 5 [Day 38 ~ 51]	18	0.33	0.839	0.0	0.00	3.3
Visit 6 [Day 52 ~ 65]	15	0.08	0.182	0.0	0.00	0.6
Visit 7 [Day 66 ~ 79]	13	0.05	0.078	0.0	0.00	0.2
Visit 8 [Day 80 ~ 85]	11	0.09	0.202	0.0	0.00	0.5

ヒドロモルフォン錠又はレスキュー薬の 1 日あたりの平均投与回数に基づき算出

4)　その他（QOL、睡眠評価）

FAS 全体での QOL 評価は、SF-8 の各評価項目では、「体の痛み」は投与前に比べ、各評価時期で「1. ぜんぜんなかった～3. 軽い痛み」の割合が高く維持されていた。「心の健康」は投与前に比べ、各評価時期で「1. ぜんぜん悩まされなかった」の割合が高く維持されていた（表 2.7.3.6-16）。SF-8 サマリースコアの推移の解析から、身体的サマリースコアは、変化量の解析からは大きな変化は認められなかった。精神的サマリースコアは、投与前に比べ、Visit 2 以降も同程度であった（表 2.7.3.6-17、表 2.7.3.6-18）。

睡眠評価については、オピオイド使用患者群では、投与前に比べ、いずれの評価時期でも「3. よく眠れた」の割合が高く維持されていた。オピオイド非使用患者群では、投与前に比べ、Visit 2 及び 3 で「3. よく眠れた」の割合は高かった。日本人 Ph3 比較試験参加患者群では、投与前に比べ、「3. よく眠れた」の割合は、Visit 2 では低めであったが、それ以降は概ね同程度であった（表 2.7.3.6-19）。

2.3.3　ヒドロモルフォン錠のレスキュー薬としての有効性

レスキュー薬投与評価対象集団でのヒドロモルフォン錠のレスキュー薬としての投与 60 分後の疼痛緩和（PR）の解析結果を表 2.7.3.2-16 に示す。

レスキュー薬投与評価対象集団 16 名での、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疼痛緩和スコアの平均値は 1.53 であり、「1. 多少治まった」と「2. 適度に治まった」の中間であった。全測定値のスコア別の集計からは、疼痛緩和スコアが 2 以上（2、「3. かなり治まった」、又は「4. 完全に治まった」）の割合は 50.0%（20/40）であった。

表 2.7.3.2-16　ヒドロモルフォン錠のレスキュー薬としての投与時の有効性の解析
（疼痛緩和）（レスキュー薬投与評価対象集団）

疼痛緩和スコア(PR)	解析項目	被験者数 N = 16
要約統計量	被験者数	16
	平均値	1.53
	標準偏差	0.858
	最小値	0.0
	中央値	1.50
	最大値	3.0
スコア別集計	測定総数	40
	0. 全く治まっていない	4(10.0)
	1. 多少治まった	16(40.0)
	2. 適度に治まった	11(27.5)
	3. かなり治まった	7(17.5)
	4. 完全に治まった	2(5.0)

要約統計量は被験者ごとのレスキュー薬投与調査期間中の PR の平均値に基づき算出. 全く治まっていない=0、多少治まった=1、適度に治まった=2、かなり治まった=3、完全に治まった=4 でスコア化

投与直前、30 分後、及び 60 分後の疼痛強度（PI）の解析結果を表 2.7.3.2-17 に示す。ヒドロモルフォン錠をレスキュー薬として投与する前の疼痛強度は「中等度（痛い）」又は「高度（非常に痛い）」が 82.5%（33/40）であったのに対し、投与 30 分後及び 60 分後の疼痛強度は「なし（痛くない）」又は「軽度（少し痛い）」が、それぞれ 82.5%（33/40）及び 87.5%（35/40）がであり、統計学的に有意な疼痛の改善が確認された（いずれも $P < 0.0001$: Wilcoxon の符号付き順位検定）。

表 2.7.3.2-17　ヒドロモルフォン錠のレスキュー薬としての投与時の有効性の解析
（疼痛強度）（レスキュー薬投与評価対象集団）

評価時点	投与前	投与後					*P* 値 [a]
		0. なし	1. 軽度	2. 中等度	3. 高度	合計 n(%)	
投与 30 分後 (N = 16)	0. なし(痛くない)	0	0	0	0	0(0.0)	<0.0001
	1. 軽度(少し痛い)	1	6	0	0	7(17.5)	
	2. 中等度(痛い)	1	20	6	0	27(67.5)	
	3. 高度(非常に痛い)	0	5	1	0	6(15.0)	
	合計 n(%)	2(5.0)	31(77.5)	7(17.5)	0(0.0)	40	
投与 60 分後 (N = 16)	0. なし(痛くない)	0	0	0	0	0(0.0)	<0.0001
	1. 軽度(少し痛い)	2	5	0	0	7(17.5)	
	2. 中等度(痛い)	5	18	4	0	27(67.5)	
	3. 高度(非常に痛い)	0	5	1	0	6(15.0)	
	合計 n(%)	7(17.5)	28(70.0)	5(12.5)	0(0.0)	40	

a: Wilcoxon の符号付き順位検定
疼痛強度の全測定値を集計
なし(痛くない)=0、軽度(少し痛い)=1、中等度(痛い)=2、高度(非常に痛い)=3 でスコア化

レスキュー薬投与後の効果発現時間を表 2.7.3.2-18 に示す。ヒドロモルフォン錠のレスキ

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 90%以上で 60 分未満に効果発現が認められた。

表 2.7.3.2-18　ヒドロモルフォン錠のレスキュー薬としての投与時の有効性の解析（効果発現時間）（レスキュー薬投与評価対象集団）

効果発現時間	解析項目	被験者数 N = 16
要約統計量	測定総数（NA[a]を含まない）	38
	平均値（分）	24.9
	標準偏差	13.83
	最小値	10
	中央値	20.5
	最大値	87
効果発現時間別集計	測定総数（NA[a]を含む）	41
	15 分未満	4(9.8)
	15 分以上 30 分未満	21(51.2)
	30 分以上 45 分未満	10(24.4)
	45 分以上 60 分未満	2(4.9)
	60 分以上	1(2.4)
	NA[a]	3(7.3)

a: 少しでも鎮痛効果が現れ始めたと感じられなかったために、効果発現時間の計測ができなかった、又は鎮痛効果が現れる前にヒドロモルフォンの定時投与が行われた。
効果発現時間の全測定値を集計

ヒドロモルフォン錠のレスキュー薬としての実施回数を表 2.7.3.2-19 に示す。レスキュー薬の実施回数は、Day 1 から Day 7 まで、0 回又は 1～2 回の被験者が概ね 90%以上であった。

表 2.7.3.2-19　ヒドロモルフォン錠のレスキュー薬としての投与時の有効性の解析（実施回数）（レスキュー薬投与評価対象集団）

観察日	被験者数 N = 16	頻度 n(%)			
		0 回	1～2 回	3～4 回	5 回以上
Day 1	16	11(68.8)	4(25.0)	1(6.3)	0(0.0)
Day 2	16	7(43.8)	8(50.0)	1(6.3)	0(0.0)
Day 3	14	4(28.6)	7(50.0)	3(21.4)	0(0.0)
Day 4	13	4(30.8)	8(61.5)	1(7.7)	0(0.0)
Day 5	13	5(38.5)	7(53.8)	1(7.7)	0(0.0)
Day 6	12	7(58.3)	4(33.3)	1(8.3)	0(0.0)
Day 7	12	8(66.7)	3(25.0)	1(8.3)	0(0.0)

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 試験対象集団

3.1.1 被験者の内訳及び解析対象集団

本申請で有効性を評価した 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）では、いずれも、中等度から高度の疼痛を伴うがん疼痛患者として、頭頸部、肺、乳房、消化管、肝・胆・膵、泌尿・生殖器、又はその他の腫瘍を原疾患とし、頭頸部、上肢・肩部、背部、胸部、腹部、腰部、臀部、下肢、又はその他部位に疼痛を有する患者を対象とした。また、各種がんの診断がなされ告知済みで、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）が 3 以下（0［全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。］～3[限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の 50%以上をベッドか椅子で過ごす。]）の患者を対象とした。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な患者は除外した。

登録又は無作為化被験者数及び中止被験者の内訳を表 2.7.3.3-1 に示す。

表 2.7.3.3-1　登録又は無作為化被験者数及び中止被験者の内訳

	日本人 Ph2 効力比試験 n(%)	日本人 Ph3 比較試験 n(%)	日本人 Ph3 長期試験 n(%)
治験に登録された被験者	-	183	49
無作為化被験者	71	181	-
FAS 採用被験者	70(98.6)	172(95.0)	47(95.9)
完了被験者	65(91.5)	160(88.4)	11(22.4)
治験を中止した被験者	6(8.5)	21(11.6)	38(77.6)
中止理由			
被験者からの中止の申し出	2(2.8)	1(0.6)	3(6.1)
有害事象	2(2.8)	14(7.7)	15(30.6)
治験薬用量を超えた増量又は減量が必要	-	1(0.6)	-
治験薬の増量又は減量が必要と判断	1(1.4)	-	-
治験薬の第 1 用量からの減量が必要	-	-	2(4.1)
治験実施計画書からの逸脱／選択基準逸脱／除外基準抵触	0(0.0)	2(1.1)	0(0.0)
併用禁止薬の投与又は併用禁止療法の施行がなされた	1(1.4)	0(0.0)	2(4.1)
被験者が妊娠していることが判明	0(0.0)	-	-
被験者来院せず	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
死亡	-	0(0.0)	1(2.0)
治験依頼者による治験の中止	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
その他	0(0.0)	3(1.7)	15(30.6)

-: 該当せず

日本人 Ph2 効力比試験では、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（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 回以下の患者を対象として、71 名の被験者を無作為割付した（効力比 1:8 群 41 名、効力比 1:5 群 30 名）。

日本人 Ph3 比較試験では、14 日以内のオピオイド使用がなく、非オピオイド鎮痛薬が投与され、VAS 値が 35 mm 以上で、担当医師が強オピオイド治療を必要と判断した患者を対象として、181 名の被験者を無作為割付した（ヒドロモルフォン群 92 名、オキシコドン群 89 名）。

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。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）が投与されている患者を対象とした。オピオイド非使用患者としては、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 以上の患者を対象とした。日本人 Ph3 比較試験参加患者としては、日本人 Ph3 比較試験の治験薬投与終了後、ヒドロモルフォンの服用を希望する患者を対象とした。

市販後実際にヒドロモルフォンを投与されると予想される患者は、世界保健機構（World Health Organization: WHO）三段階除痛ラダーでの第二段階の低用量強オピオイド鎮痛薬又は第三段階の強オピオイド鎮痛薬、あるいはオピオイドスイッチングが必要な患者と考えられるが、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登録された被験者は、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 18 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。

各試験での治験を中止した被験者及び FAS 採用被験者は下記のとおりである。

日本人 Ph2 効力比試験では、治験を中止した被験者は、効力比 1:8 群、効力比 1:5 群ともに 3 名であった。治験薬の中止に至った有害事象は、効力比 1:8 群でイレウス 1 名、効力比 1:5 群で昏迷 1 名といずれもオピオイド治療で認められる有害事象であった。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、治験を中止した被験者はヒドロモルフォン群 7 名、オキシコドン群 14 名であった。治験薬の中止に至った有害事象は、ヒドロモルフォン群 6 名（嘔吐が 3 名、傾眠、誤嚥性肺炎、嚥下障害、及び悪心が各 1 名［嘔吐 1 名と悪心は同一被験者］）、オキシコドン群 7 名（嘔吐が 2 名、膵癌、痙攣、誤嚥性肺炎、悪心、及び肝機能異常が各 1 名）であった。いずれの群も原疾患又はオピオイド治療に関連した有害事象が多かった。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のため除外され、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、38 名の被験者が治験中止となった。中止理由として多かったものは、有害事象及び「その他」が 15 名ずつであった。有害事象のため中止した被験者は、オピオイド使用患者群で 8 名（肝転移 2 名、悪性胸水、胃癌、傾眠、イレウス、腸閉塞、嘔吐、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で 4 名（嘔吐 2 名、粘膜障害、腸管穿孔が各 1 名）、及び日本人 Ph3 比較試験参加患者群で 3 名（脳転移、嚥下障害、及び嘔吐が各 1 名）であった。中止理由が「その他」のため中止した被験者は、オピオイド使用患者群で 10 名（新規化学療法予定 4 名、化学療法のレジメン変更が必要 2 名、医師判断 1 名、併用禁止療法予定 1 名、服薬遵守困難 1 名、及び内服困難 1 名）及び日本人 Ph3 比較試験参加患者群で 5 名（併用禁止療法予定 2 名、調査票記載困難 1 名、気管切開予定のため貼付剤に変更予定 1 名、及び内服困難 1 名）であった。中止理由の有害事象又は「その他」は、いずれも原疾患又はオピオイド治療に関連したものが多かった。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。

3.1.2　曝露状況及び観察期間

日本人 Ph2 効力比試験では、固定用量（いずれの効力比群も 80%以上で前投与経口モルヒネ投与量が 60 mg／日であった）で疼痛コントロール達成するまで、又は 5 日間投与の短い期間で投与した（表 2.7.3.3-2）。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。投与回数（中央値）はいずれの効力比群も 12 回で、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。

表 2.7.3.3-2　モルヒネ 60 又は 90 mg／日に対する各効力比でのヒドロモルフォンの投与量（FAS）：日本人 Ph2 効力比試験

前投与経口モルヒネ投与量	ヒドロモルフォン投与量	効力比 1:8 群 N = 40 n（%）	効力比 1:5 群 N = 30 n（%）
60 mg／日	1:8 群 7.5 mg、1:5 群 12 mg	33（82.5）	24（80.0）
90 mg／日	1:8 群 12 mg、1:5 群 18 mg	7（17.5）	6（20.0）

日本人 Ph3 比較試験では、4 mg／日 1 日 4 回投与から開始し 5 日間投与した。増量又は減量を必要と判断された場合は 1 段階ずつ投与量の増量又は減量を行った。第 1 用量から増量することなく治験を終了又は中止した被験者の割合はヒドロモルフォン群が 75.0%(66/88)、オキシコドン群が 71.4%（60/84）であり、群間に大きな差はなかった。第 3 用量以上に増量した被験者はヒドロモルフォン群で 2 名、オキシコドン群で 6 名であった（表 2.7.3.3-3）。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 6.0 日であった。

表 2.7.3.3-3　投与量の増減パターンの集計（FAS）：日本人 Ph3 比較試験

	ヒドロモルフォン群 N = 88 n(%)	オキシコドン群 N = 84 n(%)	全体 N = 172 n(%)
全被験者			
被験者数	88	84	172
第 1 用量	66(75.0)	60(71.4)	126(73.3)
第 1 用量−第 2 用量	20(22.7)	17(20.2)	37(21.5)
第 1 用量−第 2 用量−第 1 用量	0(0.0)	1(1.2)	1(0.6)
第 1 用量−第 2 用量−第 3 用量	2(2.3)	5(6.0)	7(4.1)
第 1 用量−第 2 用量−第 3 用量−第 4 用量	0(0.0)	1(1.2)	1(0.6)
欠測値	0	0	0
服薬を完了した被験者			
被験者数	81	74	155
第 1 用量	60(74.1)	50(67.6)	110(71.0)
第 1 用量−第 2 用量	19(23.5)	17(23.0)	36(23.2)
第 1 用量−第 2 用量−第 1 用量	0(0.0)	1(1.4)	1(0.6)
第 1 用量−第 2 用量−第 3 用量	2(2.5)	5(6.8)	7(4.5)
第 1 用量−第 2 用量−第 3 用量−第 4 用量	0(0.0)	1(1.4)	1(0.6)
欠測値	0	0	0
服薬を中止した被験者			
被験者数	7	10	17
第 1 用量	6(85.7)	10(100.0)	16(94.1)
第 1 用量−第 2 用量	1(14.3)	0(0.0)	1(5.9)
欠測値	0	0	0

日本人 Ph3 長期試験では、オピオイド使用患者群では前治療オピオイド鎮痛薬の用量に応じた用量から、オピオイド非使用患者群では 4 mg／日 1 日 4 回投与から、日本人 Ph3 比較試験参加患者群では、日本人 Ph3 比較試験から継続した用量から開始し、最長 84 日間投与した。増量が必要と判断された場合は 1 段階ずつ、減量が必要と判断された場合は担当医師が適切と判断した用量まで減量可能とし、2 段階以上の減量を許容し、投与量の調節を行った。

第 1 用量から増量することなく治験を終了又は中止した被験者の割合は全体で 53.2%（25/47）、オピオイド使用患者群 50.0%（15/30）、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 40.0%（4/10）といずれの患者群でも多かった。オピオイド使用患者群では、第 1 用量（4 mg／日）から第 6 用量（36 mg／日）までの用量で投与開始された被験者が存在し、治療期の最大投与量は 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は、すべての被験者で規定どおりに第 1 用量（4 mg／日）から投与開始され、治療期の最大投与量は 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は、第 1 用量（4 mg／日）又は第 2 用量（8 mg／日）から投与開始され、治療期の最大投与量は 16 mg／日、投与日数（中央値）は 24 日、最長で 85 日投与された（表 2.7.3.3-4）。

表 2.7.3.3-4　投与量増減パターンの集計（FAS）：日本人 Ph3 長期試験

	オピオイド使用患者群 N = 30 n(%)	オピオイド非使用患者群 N = 7 n(%)	日本人 Ph3 比較試験参加患者群 N = 10 n(%)	全体 N = 47 n(%)
第 1 用量	15(50.0)	6(85.7)	4(40.0)	25(53.2)
第 1 用量−第 2 用量	2(6.7)	0(0.0)	1(10.0)	3(6.4)
第 1 用量−第 2 用量−第 1 用量	0(0.0)	1(14.3)	0(0.0)	1(2.1)
第 1 用量−第 2 用量−第 3 用量	1(3.3)	0(0.0)	1(10.0)	2(4.3)
第 1 用量−第 2 用量−第 3 用量−第 4 用量	0(0.0)	0(0.0)	1(10.0)	1(2.1)
第 2 用量	0(0.0)	0(0.0)	2(20.0)	2(4.3)
第 2 用量−第 1 用量	2(6.7)	0(0.0)	0(0.0)	2(4.3)
第 2 用量−第 3 用量	4(13.3)	0(0.0)	1(10.0)	5(10.6)
第 3 用量−第 4 用量−第 5 用量−第 6 用量	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
第 4 用量−第 5 用量	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
第 5 用量	2(6.7)	0(0.0)	0(0.0)	2(4.3)
第 5 用量−第 6 用量−第 7 用量−第 6 用量	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
第 6 用量−第 7 用量−その他: 60 mg−その他: 90 mg	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
欠測値	0	0	0	0

3.1.3　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の主な特性を表 2.7.3.3-5 に示す。

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。ECOG PS は、いずれの試験も 1 の割合が 42.6%（20/47）～47.1%（33/70）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 であり、疼痛強度が「1. 軽度（少し痛い）」の割合が 64.3%（45/70）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 であり、疼痛強度が「2. 中等度（痛い）」の割合が 62.2%（107/172）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%（24/46）であった。

表 2.7.3.3-5　人口統計学的及び他の基準値の特性（1/2）

		日本人 Ph2 効力比試験 N = 70 n(%)	日本人 Ph3 比較試験 N = 172 n(%)	日本人 Ph3 長期試験 N = 47 n(%)
年齢 (歳)	平均値	65.7	67.3	64.3
	標準偏差	9.99	10.19	10.88
	50 歳未満	4(5.7)	8(4.7)	5(10.6)
	65 歳未満	30(42.9)	60(34.9)	24(51.1)
	65 歳以上	40(57.1)	112(65.1)	23(48.9)
	75 歳以上	11(15.7)	43(25.0)	10(21.3)
性別	男性	51(72.9)	116(67.4)	26(55.3)
体重 (kg)	平均値	52.30	55.00	54.57
	標準偏差	9.584	10.958	11.714
	50 kg 以下	33(47.1)	56(32.6)	15(31.9)
	50 kg 超	37(52.9)	116(67.4)	32(68.1)
原疾患 (腫瘍部位)	頭頸部	1(1.4)	2(1.2)	2(4.3)
	肺	36(51.4)	63(36.6)	15(31.9)
	乳房	8(11.4)	4(2.3)	8(17.0)
	消化管	14(20.0)	50(29.1)	10(21.3)
	肝· 胆· 膵	1(1.4)	22(12.8)	3(6.4)
	泌尿· 生殖器	6(8.6)	20(11.6)	6(12.8)
	その他	4(5.7)	11(6.4)	3(6.4)
がん疼痛部位	頭頸部	3(4.3)	6(3.5)	4(8.5)
	上肢· 肩部	16(22.9)	31(18.0)	6(12.8)
	背部	22(31.4)	64(37.2)	19(40.4)
	胸部	32(45.7)	48(27.9)	10(21.3)
	腹部	13(18.6)	59(34.3)	12(25.5)
	腰部	23(32.9)	42(24.4)	14(29.8)
	臀部	8(11.4)	18(10.5)	6(12.8)
	下肢	9(12.9)	24(14.0)	9(19.1)
	その他	2(2.9)	4(2.3)	0(0.0)
ECOG PS	0	19(27.1)	46(26.7)	12(25.5)
	1	33(47.1)	79(45.9)	20(42.6)
	2	12(17.1)	33(19.2)	10(21.3)
	3	6(8.6)	14(8.1)	5(10.6)
	4	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
前治療オピオイド鎮痛薬	あり	70(100.0)	0(0.0)	40(85.1)
	経口モルヒネ製剤	70(100.0)	0(0.0)	5(10.6)
	経口オキシコドン製剤	0(0.0)	0(0.0)	21(44.7)
	フェンタニル貼付剤	0(0.0)	0(0.0)	2(4.3)
	トラマドール	0(0.0)	0(0.0)	6(12.8)
	ヒドロモルフォン錠	0(0.0)	0(0.0)	6(12.8)
既往歴、合併症の有無	あり	70(100.0)	167(97.1)	47(100.0)

表 2.7.3.3-5　人口統計学的及び他の基準値の特性（2/2）

		日本人 Ph2 効力比試験 N = 70 n(%)	日本人 Ph3 比較試験 N = 172 n(%)	日本人 Ph3 長期試験 N = 47 n(%)
VAS 値 (mm)	平均値	14.5	54.3	32.8
	標準偏差	11.37	13.88	25.83
	0 mm 以上 4 mm 以下	19(27.1)	0(0.0)	9(19.1)
	5 mm 以上 14 mm 以下	18(25.7)	0(0.0)	6(12.8)
	15 mm 以上 24 mm 以下	19(27.1)	1(0.6)	5(10.6)
	25 mm 以上 34 mm 以下	12(17.1)	2(1.2)	7(14.9)
	35 mm 以上 44 mm 以下	1(1.4)	39(22.7)	3(6.4)
	45 mm 以上 54 mm 以下	1(1.4)	58(33.7)	5(10.6)
	55 mm 以上 64 mm 以下	0(0.0)	36(20.9)	6(12.8)
	65 mm 以上 74 mm 以下	0(0.0)	21(12.2)	3(6.4)
	75 mm 以上 84 mm 以下	0(0.0)	8(4.7)	2(4.3)
	85 mm 以上 94 mm 以下	0(0.0)	4(2.3)	1(2.1)
	95 mm 以上 100 mm 以下	0(0.0)	3(1.7)	0(0.0)
疼痛強度 (PI) [a]	0. なし(痛くない)	25(35.7)	0(0.0)	7(15.2)
	1. 軽度(少し痛い)	45(64.3)	46(26.7)	24(52.2)
	2. 中等度(痛い)	0(0.0)	107(62.2)	13(28.3)
	3. 高度(非常に痛い)	0(0.0)	19(11.0)	2(4.3)
睡眠評価	0. まったく眠れなかった	1(1.4)	11(6.4)	0(0.0)
	1. あまり眠れなかった	9(12.9)	63(36.6)	10(21.3)
	2. まあまあ眠れた	40(57.1)	81(47.1)	20(42.6)
	3. よく眠れた	20(28.6)	17(9.9)	17(36.2)
CLcr (mL/min)	平均値	73.55	70.40	74.73
	標準偏差	29.491	26.401	25.956
	30 未満	1(1.4)	4(2.3)	1(2.1)
	30 以上 60 未満	26(37.1)	64(37.2)	12(25.5)
	60 以上	43(61.4)	104(60.5)	34(72.3)

a: 日本人 Ph3 長期試験では N = 46

3.2　全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1　疼痛コントロール達成率

日本人 Ph2 効力比試験ではヒドロモルフォンの疼痛コントロール達成率についてオキシコドンの臨床試験成績（表 2.7.3.3-6）を参考に想定して試験を計画した。

日本人 Ph2 効力比試験と参考としたオキシコドンの臨床試験では、以下に示すとおり、疼痛コントロール達成率の定義はほぼ同じであった。参考としたオキシコドンの臨床試験では、1) 被験薬の投与量が一定、2) 疼痛強度が軽度以下、3) レスキュー薬の投与回数が 24 時間で 2 回以下、4) 鎮痛目的で使用した併用薬の用法・用量に変更がない、5) 有害事象が忍容できる、の 5 項目をすべて満たす状態が 2 日間以上継続した場合を疼痛コントロール達成と規定されている。このうち、1)、2)、3)については、日本人 Ph2 効力比試験での疼痛コントロール達成の規定と内容がほぼ同じである。また、4)の鎮痛目的の併用薬については、日本

人 Ph2 効力比試験では併用制限薬の項目で用法、用量を一定にし、新規の投与は行わないことを規定している。5)は有害事象が忍容できない限り治験薬投与は継続されないので、日本人 Ph2 効力比試験の 1)の項目に含まれている。また、投与前の疼痛強度については、日本人 Ph2 効力比試験では登録時の疼痛強度は軽度以下と規定したが、参考としたオキシコドンの臨床試験でオピオイド使用患者を対象に含む 2 試験では、被験者の選択基準として疼痛強度は規定されていなかった。このうち、オキシコドン塩酸塩散の試験[18]ではオピオイド使用・非使用別で被験者背景因子が集計され、オピオイド使用患者で投与前の疼痛強度が軽度以下の被験者の割合は 76.7%（33/43）であった。オキシコドン塩酸塩水和物徐放錠の試験[28]では、オピオイド使用・非使用別で集計されていないが、83.9%（26/31）のオピオイド使用患者を含む被験者で、投与前の疼痛強度が軽度以下の被験者の割合は 87.1%（27/31）であった。

このような背景のもと、経口モルヒネ投与患者を対象とした日本人 Ph2 効力比試験では、効力比 1:8 群では 7.5 mg／日及び 12 mg／日、1:5 群では 12 mg／日及び 18 mg／日を 1 日 6 回分割投与した。各効力比での切り替え時の疼痛コントロール達成率は、効力比 1:8 群で 95.0%（38/40）、1:5 群で 83.3%（25/30）であった。参考としたオキシコドンの成績のうち、オピオイド使用患者を対象とした試験での疼痛コントロール達成率は 90.0%（27/30）及び 90.7%（39/43）であった。日本人 Ph2 効力比試験での疼痛コントロール達成率は、オキシコドンの成績と概ね同程度であった。

表 2.7.3.3-6　オキシコンチン錠又はオキノーム散の疼痛コントロール達成率

	試験名	投与前オピオイド系鎮痛剤の使用	投与前疼痛強度	疼痛コントロール達成率
オキシコンチン錠	オピオイド系鎮痛剤非使用患者に対する非盲検非対照試験（一般臨床試験）[a)][26]	非使用	「軽度（少し痛い）」～「高度（非常に痛い）」	69.1%（47/68 名）
	5 mg 錠の薬物動態及び薬力学的検討（PK/PD）試験[b)][27]	非使用	「軽度（少し痛い）」～「高度（非常に痛い）」	90.0%（18/20 名）
	薬物動態及び薬力学的検討（PK/PD）試験[c)][28]	非使用	「中等度（痛い）」～「高度（非常に痛い）」	100%（5/5 名）
		使用	規定なし	90.0%（27/30 名）
		全体	-	91.4%（32/35 名）
オキノーム散	国内オープンラベル試験[d)][18]	非使用	「中等度（痛い）」～「高度（非常に痛い）」	95.7%（22/23 名）
		使用	規定なし	90.7%（39/43 名）
		全体	-	92.4%（61/66 名）

疼痛コントロール達成基準: 48 時間以上にわたり、以下の 5 つの基準をすべて満たす場合
・被験薬の投与量が一定
・疼痛強度が軽度以下
・レスキュー薬の投与回数制限、a)b)なし、c)d) 2 回以下
・鎮痛目的で使用した併用薬の用法・用量に変更がない
・有害事象が忍容できる

3.2.2　VAS 値変化量

日本人 Ph3 比較試験では、がん疼痛患者でオピオイド非使用患者を対象とし、VAS の成績が報告されている類薬の国内臨床試験成績（表 2.7.3.3-7）を参考に試験を計画した。

表 2.7.3.3-7　オピオイド非使用患者を対象とした国内臨床試験成績

	試験名（試験番号）	試験デザイン	投与期間	投与前疼痛	VAS 結果（算術平均値±SD）
トラマドール塩酸塩カプセル	癌性疼痛に対する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-（NS315/P2/02）[23]	多施設共同、非対照、オープン	3～12 日間	安静時 VAS: 25 mm 以上	・投与前: 45.6±13.6（N = 54） ・終了時: 14.9±13.9（N = 52） ・変化量: −31.2±17.4（N = 52）
	癌性疼痛に対する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）-（NS315/P3/03）[19]	多施設共同、非対照、オープン	4 週間以上、最長 24 週間	安静時 VAS: 25 mm 以上	・投与前: 47.7±17.5（N = 76） ・終了時: 25.1±23.1（N = 70） ・変化量: −22.5±21.3（N = 70）
	癌性疼痛に対する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-（NS315/P3/04）[24]	多施設共同、二重盲検、並行群間比較	2 週間	安静時 VAS: 25 mm 以上	塩酸トラマドール群 ・投与前: 45.3±15.9（N = 48） ・終了時: 16.5±14.4（N = 48） ・変化量: −28.9±17.0（N = 48） モルヒネ硫酸塩群 ・投与前: 44.5±16.8（N = 47） ・終了時: 14.1±21.3（N = 47） ・変化量: −30.5±27.0（N = 47）
フェンタニルクエン酸塩経皮吸収型製剤	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-（HFT-290-07）[20]	多施設共同、非対照、オープン	9 日間	VAS: 40 mm 以上	・投与前: 59.9±14.4（N = 40） ・終了時: 21.7±23.5（N = 40） ・変化量: −38.2±20.6（N = 40）
	癌性疼痛に対する HFT-290 の臨床第 III 相試験-長期投与試験-（HFT-290-10）[16]	多施設共同、非対照、オープン	最長 8 週間	安静時の平均的な VAS: 35 mm 以上	・投与前: 48.4±7.9（N = 28） ・終了時: 18.2±14.5（N = 28） ・変化量: −30.2±13.3（N = 28）
	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-（HFT-290-11）[21]	多施設共同、モルヒネ硫酸塩徐放性製剤対照二重盲検、並行群間比較	9 日間	安静時の平均的な VAS: 35 mm 以上	HTF-290 群 ・投与前: 58.1±15.6（N = 124） ・終了時: 22.2±19.3（N = 124） ・変化量: −35.9±20.6（N = 124） モルヒネ硫酸塩群 ・投与前: 58.6±16.6（N = 41） ・終了時: 20.6±18.8（N = 41） ・変化量: −38.0±21.4（N = 41）
フェンタニル経皮吸収型製剤	マトリックス 1 日製剤の癌性疼痛に対する第 II/III 相試験－オピオイド鎮痛薬未使用患者での用量設定及びマトリックス 3 日製剤を対照とした二重盲検比較試験－（JNS020QD-JPN-C02）[22]	第 I 期: 多施設共同 非対照 オープン	第 I 期: 5～14 日間	VAS: 35 mm 以上	・投与前: 56.8±16.28（N = 155） ・終了時: 23.8±17.57（N = 155）
オキシコドン塩酸塩水和物散	国内オープンラベル試験[18]	多施設共同、非対照、オープン	漸増期: 10 日間以内	疼痛強度（CAT）が「中等度（痛い）」以上	・投与前: 53.2±21.5（N = 23） ・終了時: 23.0±17.1（N = 61*） （*投与前オピオイド使用患者 43 名を含む全 66 名中、疼痛コントロールが達成できた症例数）

Source: 医薬品後期第 II 相試験開始前相談（平成 24 年 12 月 13 日）（M1.13.2-2 参照）での対面助言資料

この類薬の国内臨床試験のうち、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 比較試験では 4 mg／日を 1 日 4 回分割投与から開始し、8～16 mg／日を 1 日 4 回分割投与し、終了時／中止時での VAS 値変化量は、ヒドロモルフォン群で−30.0 mm、オキシコドン群で−26.0 mm であり、概ね類薬の国内臨床試験での VAS 値変化量と同程度であった。

また、日本人 Ph3 長期試験でオピオイド非使用患者での Visit 2～5 までの VAS 値変化量は−38.3～−27.0 mm であり、日本人 Ph3 比較試験及び参考とした類薬の国内臨床試験での VAS 値変化量と概ね同程度であった。

3.2.3　有効率（切り替え改善度及び鎮痛改善度）

オピオイド使用患者（経口モルヒネ製剤投与患者）を対象にした日本人 Ph2 効力比試験での投与終了時／中止時の有効率は、効力比 1:8 群で 90.0%（36/40）、効力比 1:5 群で 90.0%（27/30）であった。日本人 Ph3 長期試験のオピオイド使用患者群では、Visit 2 での有効率が 80.0%（24/30）であり、以降 Visit 8 までの各評価時期の有効率は 83.3%（20/24）～100%（17/17、9/9）に維持されていた。日本人 Ph2 効力比試験及び日本人 Ph3 長期試験ともに、対象としたオピオイド使用患者は、疼痛のコントロール状態が悪くはない患者が多く、有効率は概ね 80%～100%と高かった。

一方、オピオイド非使用患者を対象とした日本人 Ph3 比較試験の投与終了時／中止時の有効率は、ヒドロモルフォン群で 69.3%（61/88）、オキシコドン群で 69.0%（58/84）と同程度であった。日本人 Ph3 長期試験のオピオイド非使用患者群では、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。以上のとおり、オピオイド非使用患者で VAS 値 35 mm 以上と疼痛のコントロール状態が良くない患者を対象とした試験での有効率は、被験者数が比較的多い切り替え直後の評価では、日本人 Ph3 比較試験でヒドロモルフォンとオキシコドンで同程度であり、日本人 Ph3 長期試験でも約 90%と高いことが確認された。

有効率の成績からは、オピオイド使用患者では他のオピオイド鎮痛薬からヒドロモルフォンへの切り替え後も投与前からのコントロール状態が概ね維持され、オピオイド非使用患者での有効率はヒドロモルフォン群とオキシコドン群との間で同程度であることが確認された。

3.2.4　疼痛強度

日本人 Ph2 効力比試験では、効力比 1:8 又は 1:5 群いずれも投与前と同様に、ヒドロモルフォンの投与終了時／中止時の疼痛のコントロールは良好であり、疼痛強度が「0. なし」又は「1. 軽度」の被験者が 90%を超えていた。

日本人 Ph3 比較試験では、いずれの群でも投与前に比べ、いずれの評価日でも改善している被験者数が有意に多く、投与終了時／中止時の疼痛強度が 0 又は 1 の被験者はヒドロモル

フォン群で 72.7%（64/88）、オキシコドン群で 72.6%（61/84）と群間差は認められなかった。

日本人 Ph3 長期試験では、FAS 全体での疼痛強度の推移は、投与前に 0 又は 1 であった被験者の割合（67.4%［31/46］）は、Visit 2 で 80.9%（38/47）に達し、以降各評価時点で、約 70%～90%に維持されていた。

疼痛強度の成績からは、オピオイド使用患者では他のオピオイド鎮痛薬からヒドロモルフォンへの切り替え後も投与前からのコントロール状態が概ね維持され、オピオイド非使用患者での疼痛強度はヒドロモルフォン群及びオキシコドン群でいずれも改善され、両群間で同程度であることが確認された。

3.2.5　レスキュー薬の投与状況

日本人 Ph2 効力比試験では、1 日あたりのレスキュー薬の投与状況は、Day 3 までの各観察日で 1:8 群及び 1:5 群ともに約 80%以上の被験者で使用回数が 0 回又は 1 回であった。また、両投与群ともに投与前と比較してレスキュー薬の投与回数が大きく上昇することはなかった。

日本人 Ph3 比較試験では、レスキュー薬の 1 日あたりの投与回数の平均値は、ヒドロモルフォン群及びオキシコドン群ともに、すべての測定日で 1 回未満であった。

日本人 Ph3 長期試験での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 回未満で維持されていた。

レスキュー薬の投与状況には、1:8 群と 1:5 群、並びにヒドロモルフォン群とオキシコドン群の間に大きな差は認められず、いずれの試験でもレスキュー薬の投与回数は 0 又は 1 回の被験者が多かった。

3.2.6　QOL

日本人 Ph2 効力比試験では、投与終了時／中止時の身体的サマリースコア又は精神的サマリースコアの変化量はいずれの投与群でも小さく、投与前と比較し同程度であった。

日本人 Ph3 比較試験では、ヒドロモルフォン群では、SF-8 のすべての項目で、投与前に比べ投与終了時／中止時で有意に改善した。一方、オキシコドン群は、全体的健康感、体の痛み、活力、及び心の健康で、有意に改善した。いずれの項目も、投与群間で有意な差は認められなかった。

日本人 Ph3 長期試験では、FAS 全体での SF-8 の各評価項目では、「体の痛み」は投与前に比べ、各評価時期で「1. ぜんぜんなかった～3. 軽い痛み」の割合が高く維持されていた。「心の健康」は投与前に比べ、各評価時期で「1. ぜんぜん悩まされなかった」の割合が高く維持されていた。SF-8 サマリースコアの推移の解析から、身体的サマリースコアは、変化量の解析からは大きな変化は認められなかった。精神的サマリースコアは、投与前に比べ、Visit 2 以降も同程度であった。

3.2.7　睡眠評価

日本人 Ph2 効力比試験では、投与終了時／中止時の睡眠評価のスコアは投与前と比較し同

程度であった。いずれの項目でも投与群間に差は認められなかった。

日本人 Ph3 比較試験では、いずれの投与群も、投与前に比べ投与終了時／中止時に睡眠評価のスコアが改善している被験者の数が有意に多かった（ヒドロモルフォン群は $P < 0.0001$、オキシコドン群は $P = 0.0012$）。投与群間に有意差は認められなかった。

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では、投与前に比べ、いずれの評価時期でも睡眠の改善傾向が認められ、長期間投与が継続された被験者でも同様であった。日本人 Ph3 比較試験参加患者群では、投与前に比べ、「3. よく眠れた」の割合は、Visit 2 では低めであったが、それ以降は概ね同程度であった。

3.3　レスキュー薬としての有効性及び安全性

ヒドロモルフォン錠のレスキュー薬としての有効性は、日本人 Ph3 長期試験のみで評価した。その結果、レスキュー薬投与評価対象集団での疼痛緩和スコアの改善傾向、並びに投与前の疼痛強度に対する投与 30 分後及び 60 分後での疼痛強度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）。その際、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、安全性にも問題がなかった。

以上より、ヒドロモルフォン錠のレスキュー薬としての有効性及び安全性が確認された。

3.4　併合解析

併合解析による被験者背景別のサブグループ解析（表 2.7.3.3-8）の結果、ヒドロモルフォン全体群で年齢層別、性別、前治療オピオイド鎮痛薬の有無別の被験者間で投与終了時／中止時の有効率に大きな差は認められなかった。

表 2.7.3.3-8　投与終了時／中止時の有効率（サブグループ解析: 被験者背景別）（併合解析）

サブグループ	投与群	被験者数	有効率 n(%)	95%信頼区間 [a]
FAS	ヒドロモルフォン全体群	205	155(75.6)	(69.1, 81.3)
	オキシコドン群	84	58(69.0)	(58.0, 78.7)
年齢: 65 歳未満	ヒドロモルフォン全体群	81	64(79.0)	(68.5, 87.3)
	オキシコドン群	33	26(78.8)	(61.1, 91.0)
年齢: 65 歳以上	ヒドロモルフォン全体群	124	91(73.4)	(64.7, 80.9)
	オキシコドン群	51	32(62.7)	(48.1, 75.9)
年齢: 75 歳以上	ヒドロモルフォン全体群	46	35(76.1)	(61.2, 87.4)
	オキシコドン群	18	15(83.3)	(58.6, 96.4)
性別: 男性	ヒドロモルフォン全体群	131	105(80.2)	(72.3, 86.6)
	オキシコドン群	62	42(67.7)	(54.7, 79.1)
性別: 女性	ヒドロモルフォン全体群	74	50(67.6)	(55.7, 78.0)
	オキシコドン群	22	16(72.7)	(49.8, 89.3)
前治療オピオイド鎮痛薬: なし [b]	ヒドロモルフォン全体群	95	66(69.5)	(59.2, 78.5)
	オキシコドン群	84	58(69.0)	(58.0, 78.7)
前治療オピオイド鎮痛薬: あり [b]	ヒドロモルフォン全体群	104	86(82.7)	(74.0, 89.4)
	オキシコドン群	0	-	-

a: Clopper & Pearson の信頼区間
b: 前治療オピオイドの集計を行う際、日本人 Ph3 長期試験の日本人 Ph3 比較試験参加患者群で前試験時にヒドロモルフォン群であった被験者はヒドロモルフォン全体群の集計からは除外した。

3.5　部分集団における結果の比較

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について、効力比 1:5 群の年齢が 65 歳以上のカテゴリーで全体集団での結果より疼痛コントロール達成率の点推定値が低かったが、その他、全体の結果と顕著に異なるサブグループは認められなかった。

日本人 Ph3 比較試験では、特定の部分集団で効果が減弱する傾向は認められず、また、いずれのサブグループも、VAS の変化量に、投与群間で大きな差は認められなかった。

併合解析による年齢別、性別、前治療オピオイド鎮痛薬の有無別の解析では、サブグループ間に大きな差は認められなかった。

日本人 Ph2 効力比試験、日本人 Ph3 比較試験、及び日本人 Ph3 長期試験は、いずれも 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効性は検討しなかった。

4.　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

4.1　定時治療に関する用法・用量

がん疼痛緩和に関する WHO ガイドライン[1] では、がん疼痛に対するオピオイド鎮痛薬には標準投与量というものはなく、適切な投与量は、個々の患者で痛みを緩和する投与量であると記されている。また、強オピオイド鎮痛薬の鎮痛作用にはいわゆる天井効果がなく、投与量に上限はないと考えられている。その一方、オピオイド使用患者では、副作用のために現在の鎮痛薬が継続できないことや増量できないことがある。このような場合であっても患者の疼痛をコントロールするために、他のオピオイド鎮痛薬に切り替えて治療を継続する必要があり（オピオイドスイッチング）、がん疼痛患者に用いられるオピオイド鎮痛薬は互いに変更使用されることが一般的である。オピオイドスイッチングは、切り替え前のオピオイド鎮痛薬に対して計算上等力価となる切り替え後のオピオイド鎮痛薬の投与量を算出し、これを目安に、医師の判断により患者の状態に応じて目標とする換算量や変更回数を設定して行われる。換算量については多くの報告が存在し、その数値はばらついている。そのため効力比のみに頼った変更は行うべきではないとされ、換算はあくまで目安であるとされている。

経口モルヒネ製剤からの切り替え時の目安となるモルヒネとの効力比（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での鎮痛効力比）について、ヒドロモルフォンに関しては、各種ガイドライン[1,3,4,5] では 1:8～1:4 で記載されており、EAPC ガイドライン[3] では 1:5 とされている（表 2.7.3.4-1）。ヒドロモルフォンの海外製品では、最も古い Dilaudid[29] ではおよそ 1:6.15～8、Palladone[30] ではおよそ 1:7.5 が用いられているが、2000 年以降に発売された Jurnista[31] 及び Exalgo[32] では 1:5 とされている。また、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[6,7,8,33] では、いずれも効力比は 1:5 が用いられている。さらに、英国の製薬会社はヒドロモルフォンの経口又は皮下／筋注はモルヒネの約 7.5 倍の効力であるとして、モルヒネ 10 mg と 20 mg に相当する用量としてヒドロモルフォンカプセル剤の用量を 1.3 mg と 2.6 mg としているが[30]、これに対して、がん患者の疼痛緩和ケアに関する標準的なテキスト[34] では、独立したレビューやガイドライン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 1:5 が推奨されているので、ヒドロモルフォンの用量はモルヒネの 5 倍とすべきであることが記載されている。

表 2.7.3.4-1　各種ガイドラインでの効力比の記載

ガイドライン発行組織名	モルヒネ	ヒドロモルフォン	公表年	効力比 [a]
NCCN	30 mg	7.5 mg	2014	1:4
EAPC	1	5	2012	1:5
ESMO	1	7.5	2011	1:7.5
WHO	-	-	1996	約 8 倍

a: WHO ガイドライン以外は本文中に効力比の記載はなく、計算結果を記載
EAPC: European Association for Palliative Care
ESMO: European Society for Medical Oncology
NCCN: National Comprehensive Cancer Network

このように近年、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が、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、切り替え時の用量が低用量になる効力比 1:8 を含めて安全性及び有効性を確認することが必要と考えた。

以上のような背景のもと、ヒドロモルフォンの有効性を評価した 3 試験では、日本人 Ph2 効力比試験で、効力比 1:8 と 1:5 の有効性及び安全性を確認した。日本人 Ph3 比較試験では各種がん疼痛患者でオピオイド非使用患者を対象に、1 日 4 mg からの低用量を開始用量としたヒドロモルフォンの有効性について、オキシコドンに対する非劣性を検証した。日本人 Ph3 長期試験では、オピオイド使用患者で効力比 1:5 を目安として切り替えた場合、並びにオピオイド非使用患者で 1 日 4 mg からの低用量を開始用量とした場合の長期投与による安全性及び有効性を確認した。日本人 Ph3 長期試験では、これらの患者に加え、日本人 Ph3 比較試験参加患者で治験薬継続を希望する患者も評価対象とした。各試験の概要を以下に記す。

日本人 Ph2 効力比試験では、経口モルヒネ 60 mg 又は 90 mg／日によってがん疼痛治療中の患者を対象に、効力比 1:8 群ではヒドロモルフォンの 7.5 又は 12 mg／日を、1:5 群では 12 又は 18 mg／日を 1 日 6 回に分割投与し、疼痛コントロール達成率を指標として有効性を評価した。その結果、1:8 群と 1:5 群はともに良好な疼痛コントロール達成率を示し、安全性について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。

日本人 Ph3 比較試験では、非オピオイド鎮痛薬使用患者を対象として、比較対照薬としたオキシコドンの投与方法（10、20、40、及び 60 mg／日を 1 日 4 回に分割投与）に合わせ、ヒドロモルフォンの 4、8、12、及び 16 mg／日を 1 日 4 回に分割投与し、VAS 値変化量を指標としてオキシコドンとの非劣性を検証した。その結果、VAS 値の変化量の最小二乗平均値

の群間差（ヒドロモルフォン群 − オキシコドン群）（95%信頼区間）が−3.4 mm（−9.8～3.1 mm）であり、95%信頼区間の上限値は非劣性限界値の 10 mm を下回っていたことから、各種がん疼痛患者に対する有効性について、ヒドロモルフォンのオキシコドンに対する非劣性が確認された。実際に用いられた用量は、ヒドロモルフォン群では第 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、オピオイド使用患者群又はオピオイド非使用患者群に対しては、4、6、12、18、24、36、及び 48 mg／日を 1 日 6 回に分割投与した（4mg／日は 1 日 4 回投与）。オピオイド使用患者群での開始用量は前治療のオピオイド鎮痛薬の用量をモルヒネとの効力比 1:5 で換算した用量を目安に担当医師が決定した。オピオイド非使用患者群では、4 mg／日から開始した。また、前治療オピオイド鎮痛薬の 1 日投与量が高用量（モルヒネ換算で 120 mg／日を目安とした）の場合は、被験者の安全性を考慮し、一度に全量ではなく数回に分けて段階的に切り替えることを可能とした。また、日本人 Ph3 比較試験参加患者群に対しては 4、8、12、16、24、36、及び 48 mg／日を 1 日 4 回に分割投与した。いずれの患者群も上限は規定せず、第 7 用量（48 mg／日）より増量する場合は、前用量の 30%～50%増量を目安とすると設定した。その結果、いずれの患者群であっても、Visit 2 で 80%以上の有効率を示すことが確認された。また、それぞれの患者群の最長投与期間で、良好な疼痛のコントロールを示した被験者が確認された。実際に用いられた用量は 4～90 mg／日であり、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。

ヒドロモルフォン錠の投与量に関して、有効性評価の 3 試験のうち、日本人 Ph3 比較試験及び日本人 Ph3 長期試験では、実臨床を想定した開始用量を用いて評価を行った。これらの試験でのヒドロモルフォン錠の開始用量は、WHO ガイドライン[1]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[35,36,37,38,39]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。一方、ヒドロモルフォン錠の最大用量については、強オピオイド鎮痛薬は鎮痛効果に天井効果がないため投与量の上限はないことから、他の強オピオイド鎮痛薬と同様に上限はないと考えられる。しかし、中等度から高度の疼痛を伴う各種癌での鎮痛を効能・効果として国内で承認されている経口強オピオイド鎮痛薬の投与量は、経口モルヒネ製剤[35,36,37,38,39]では 20～120 mg であり、症状に応じて適宜増減するとされている。オキシコドン[40,41]でもモルヒネ 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とされている。また、医療用麻薬適正使用ガイダンス[42]には、通常、定時治療で用いられる最大用量はモルヒネ 120 mg、オキシコドン 80 mg であるが、維持量としては、それぞれ 1 日 120 mg あるいは 80 mg 以上が必要な場合があることが記載されている。有効性評価対象の 3 試験の成績に加え、これらのことを踏まえると、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、経口モルヒネ製剤の 20～120 mg に相当する 1 日 4 mg～24 mg を目安として 4～6 回に分割経口投与とし、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、ヒドロモルフォンの用法・用量については、オピオイド鎮痛薬による前治療の有無別で詳細を規定する必要があると考える。

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・用量を記す。

モルヒネとの効力比については、日本人 Ph2 効力比試験及び日本人 Ph3 長期試験でのオピオイド使用患者での成績から、効力比 1:5 を推奨することで問題ないと考える。

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に関しては、WHO 三段階除痛ラダー[1]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。日本人 Ph3 長期試験では最終投与用量が第 1 用量の被験者が多かったことから、実際の医療現場でも 1 日 4 mg で効果が十分な患者は多いと考える。また、投与量の上限に関しては、被験者 1 名で、切り替えの初回投与時に最大 36 mg／日が使用され、治療期間中に 90 mg／日が使用された。また、モルヒネ 120 mg に相当するヒドロモルフォンの 1 日投与量 24 mg／日（効力比 1:5）以上が投与された被験者は 6 名存在し、投与終了時／中止時の有効率は 100%であることが確認されたことから、用量の上限の目安としては 24 mg／日を記載し、患者の状態に応じて適宜増減と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用量は 4～24 mg／日とし、症状に応じて適宜増減することとした。

オピオイド非使用患者に対するヒドロモルフォンの開始投与量に関しては、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[1]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が 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。長期投与での有効性を確認した日本人 Ph3 長期試験のオピオイド非使用患者でも同様に 1 日 4 mg から投与を開始した。EAPC ガイドライン[3]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（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いることから、4 mg／日を開始用量とすることは妥当と考える。一方、最大投与量に関しては、日本人 Ph3 比較試験では第 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 長期試験での最大投与量は、オピオイド非使用患者群で第 2 用量（6 mg／日）であったが、前試験からヒドロモルフォンを継続投与された日本人 Ph3 比較試験参加患者群では、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、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は

天井効果がなく、オピオイド非使用患者でのオピオイド鎮痛薬による治療開始後の用量調節はオピオイド使用患者と同様であり、患者の状態に応じて適宜増減して投与する。したがって、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、モルヒネ 120 mg に相当する 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用量も、オピオイド使用患者に対する用量と同じく 4～24 mg／日とし、症状に応じて適宜増減することとした。

ヒドロモルフォン投与時の 1 日の分割投与回数に関連して、WHO のガイドラインでは、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[1]。ヒドロモルフォン即放性製剤の海外製品[29,30]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。その結果、分割投与回数にかかわらず、有効性評価の 3 試験いずれでも良好な有効性が確認されたことから、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」とすることが適切と考える。

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 長期試験での 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／日とした規定が、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、「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」と規定することが適切と考える。

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 日投与量 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 日投与量の 1/5 量を 1 日投与量の目安とする
- 増量の目安は使用量の 30%～50%増量とする

とした。

4.2　レスキュー薬としての用法・用量

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を対象に、レスキュー薬の 1 回あたりの投与量を治験薬の定時投与での 1 日投与量及び分割回数に応じて表 2.7.3.1-8 のとおりに規定し、ヒドロモルフォンのレスキュー薬としての有効性を確認した。その結果、疼痛緩和スコアの改善傾向、並びに投与前の疼痛強度に対する投与 30 分後及び 60 分後での疼痛強度に改善が確認された（いずれも $P < 0.0001$: Wilcoxon の符号付き順位検

定)。また、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。

以上の結果から、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、日本人 Ph3 長期試験で規定したとおり、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。

5. 効果の持続、耐薬性

日本人 Ph2 効力比試験、日本人 Ph3 比較試験、及び日本人 Ph3 長期試験での有効性の評価結果から､オピオイド使用患者での切り替え時､オピオイド非使用患者での新規投与開始時、及び、それぞれの患者で長期継続投与時の有効性に特段の問題は認められなかった。いずれの試験でも、治験中止に至った被験者の主な理由は、原疾患又はオピオイド治療に関連した有害事象であった。

日本人 Ph3 比較試験及び日本人 Ph3 長期試験での VAS 値変化量の成績から､オピオイド非使用患者での VAS 値変化量はヒドロモルフォンの投与期間にかかわらず同程度であった。また､日本人 Ph2 効力比試験､日本人 Ph3 比較試験､及び日本人 Ph3 長期試験での疼痛強度 (PI) の成績からも、投与を継続された被験者全体で疼痛強度が増加するような傾向は認められなかった。また、睡眠評価の結果からも、他のオピオイド鎮痛薬からの切り替え時に睡眠状況が悪化することもなく、オピオイド非使用患者へのヒドロモルフォンの新規投与時に認められた睡眠改善も長期継続投与時に悪化することはなかった。これらの結果から、ヒドロモルフォン錠は安全に長期投与することが可能であると考える。

6. 付録

表 2.7.3.6-1　疼痛コントロール達成までの期間の集計（FAS）

	効力比 1:8 群 N=40 n(%)	効力比 1:5 群 N=30 n(%)	全体 N=70 n(%)
未達成被験者数	2(5.0)	5(16.7)	7(10.0)
達成被験者数	38(95.0)	25(83.3)	63(90.0)
Day 2	37(92.5)	24(80.0)	61(87.1)
Day 3	1(2.5)	0(-)	1(1.4)
Day 4	0(-)	1(3.3)	1(1.4)
Day 5	0(-)	0(-)	0(-)

Page: 1 of 1
Program name: T037.sas / T15_02_28_EFF_PAINPER
Source data: A_DL,A_TC
Study number: DS7113-A-J201
Date: 16APR2015

表 2.7.3.6-2 有効率（切り換え改善度）の解析（投与終了時／中止時）（FAS）

	効力比 1:8 群 N=40	効力比 1:5 群 N=30
切り替え改善度スコア		
被験者数	40	28
平均値	1.9	2.0
標準偏差	0.56	0.58
最小値	1	1
中央値	2.0	2.0
最大値	3	4
コントロール改善	9(22.5)	4(13.3)
コントロール良好	27(67.5)	22(73.3)
コントロールやや良好	4(10.0)	1(3.3)
コントロール低下	0(0.0)	1(3.3)
コントロール不良	0(0.0)	0(0.0)
欠測値	0	0
P 値 [a]		0.6289

a: Wilcoxon の順位和検定
コントロール改善=1、コントロール良好=2、コントロールやや良好=3
コントロール低下=4、コントロール不良=5 でスコア化
VAS のベースライン値が 34 mm 以下の被験者を対象

Page: 1 of 1
Program name: T017.sas / T15_02_08_EFF_AIS
Source data: A_DL,A_VAS
Study number: DS7113-A-J201
Date: 16APR2015

表 2.7.3.6-3 QOL 評価 SF-8 サマリースコアの推移の解析（t 検定）（投与終了時／中止時）（FAS）

	評価日	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の差[a]	95%信頼区間	*P* 値[b]
身体的サマリースコア										
効力比 1:8 群	ベースライン	40	40.61	7.368	21.8	39.80	56.6			
(N=40)	投与終了時／中止時	40	41.17	7.382	27.4	39.65	56.3			
効力比 1:5 群	ベースライン	30	41.29	8.237	26.9	41.00	53.5	0.69	[-3.05,4.42]	0.7155
(N=30)	投与終了時／中止時	30	40.70	8.300	17.7	42.70	52.8	-0.46	[-4.22,3.29]	0.8058
精神的サマリースコア										
効力比 1:8 群	ベースライン	40	47.26	7.129	29.5	48.25	59.5			
(N=40)	投与終了時／中止時	40	46.31	9.408	24.4	47.00	58.8			
効力比 1:5 群	ベースライン	30	47.07	7.369	31.8	47.40	61.0	-0.19	[-3.67,3.30]	0.9145
(N=30)	投与終了時／中止時	30	48.67	5.943	33.8	50.00	57.3	2.36	[-1.55,6.27]	0.2323

a: 効力比 1:5 群 - 効力比 1:8 群
b: t 検定

Page: 1 of 1
Program name: T040.sas / T15_02_31_EFF_SF8_SUM
Source data: A_DL,A_SF1
Study number: DS7113-A-J201
Date: 16APR2015

表 2.7.3.6-4　睡眠評価の解析（クロス頻度表）（投与終了時／中止時）（FAS）

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

a: Wilcoxon の符号付き順位検定
b: Wilcoxon の順位和検定
まったく眠れなかった=0、あまり眠れなかった=1、まあまあ眠れた=2、よく眠れた=3 でスコア化

Page: 1 of 1
Program name: T043.sas / T15_02_34_EFF_SHIFT_SLP
Source data: A_DL,A_SL
Study number: DS7113-A-J201
Date: 16APR2015

表 2.7.3.6-5 鎮痛改善度の解析（Day 2 - Day 6 及び投与終了時／中止時）（FAS）

			鎮痛改善度 n(%)							
	評価日	被験者数	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	平均値	標準偏差	*P* 値 [a]
オキシコドン群	Day 2	83	14(16.9)	22(26.5)	23(27.7)	22(26.5)	2(2.4)	2.7	1.11	
(N=84)	Day 3	83	18(21.7)	25(30.1)	21(25.3)	14(16.9)	5(6.0)	2.6	1.18	
	Day 4	78	20(25.6)	27(34.6)	17(21.8)	10(12.8)	4(5.1)	2.4	1.15	
	Day 5	75	17(22.7)	26(34.7)	22(29.3)	10(13.3)	0(0.0)	2.3	0.98	
	Day 6	74	24(32.4)	30(40.5)	11(14.9)	6(8.1)	3(4.1)	2.1	1.08	
	投与終了時 / 中止時	84	26(31.0)	32(38.1)	12(14.3)	8(9.5)	6(7.1)	2.2	1.20	
DS-7113b 群	Day 2	88	18(20.5)	29(33.0)	23(26.1)	15(17.0)	3(3.4)	2.5	1.10	0.1884
(N=88)	Day 3	85	22(25.9)	31(36.5)	17(20.0)	14(16.5)	1(1.2)	2.3	1.07	0.1895
	Day 4	84	24(28.6)	30(35.7)	14(16.7)	14(16.7)	2(2.4)	2.3	1.13	0.6369
	Day 5	82	29(35.4)	30(36.6)	11(13.4)	8(9.8)	4(4.9)	2.1	1.15	0.0822
	Day 6	81	34(42.0)	24(29.6)	12(14.8)	8(9.9)	3(3.7)	2.0	1.15	0.5042
	投与終了時 / 中止時	88	36(40.9)	25(28.4)	14(15.9)	10(11.4)	3(3.4)	2.1	1.16	0.3383

a: Wilcoxon の順位和検定
著明改善=1、中等度改善=2、軽度改善=3、不変=4、悪化=5 でスコア化

Page: 1 of 1
Program name: T030.sas / T15_02_22_EFF_AIS_2
Source data: A_DL,A_VAS
Study number: DS7113-A-J301
Date: 01DEC2016

表 2.7.3.6-6 疼痛強度（PI)の解析（クロス頻度表）（投与終了時／中止時）（FAS）

		投与終了時／中止時						
	投与前	0. なし (痛くない)	1. 軽度 (少し痛い)	2. 中等度 (痛い)	3. 高度 (非常に痛い)	合計 n(%)	*P* 値 [a]	*P* 値 [b]
オキシコドン群	0. なし(痛くない)	0	0	0	0	0(0.0)	<0.0001	
(N=84)	1. 軽度(少し痛い)	4	13	3	0	20(23.8)		
	2. 中等度(痛い)	8	32	15	1	56(66.7)		
	3. 高度(非常に痛い)	1	3	2	2	8(9.5)		
	合計 n(%)	13(15.5)	48(57.1)	20(23.8)	3(3.6)	84		
DS-7113b 群	0. なし(痛くない)	0	0	0	0	0(0.0)	<0.0001	0.8119
(N=88)	1. 軽度(少し痛い)	7	16	2	1	26(29.5)		
	2. 中等度(痛い)	7	26	18	0	51(58.0)		
	3. 高度(非常に痛い)	1	7	3	0	11(12.5)		
	合計 n(%)	15(17.0)	49(55.7)	23(26.1)	1(1.1)	88		

a: Wilcoxon の符号付き順位検定
b: Wilcoxon の順位和検定
なし(痛くない)=0、軽度(少し痛い)=1、中等度(痛い)=2、高度(非常に痛い)=3 でスコア化

Page: 1 of 1
Program name: T031.sas / T15_02_23_EFF_SHIFT_PI
Source data: A_DL,A_PI
Study number: DS7113-A-J301
Date: 01DEC2016

表 2.7.3.6-7　VAS 値変化量の解析（投与前値との比較）（対応のある t 検定）（Day 2 - Day 6 及び投与終了時／中止時）（FAS）

	評価日	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	95%信頼区間	*P* 値 [a]
VAS 値 (投与前値からの変化量) (mm)									
オキシコドン群	Day 2	83	-16.9	19.89	-77	-15.0	25	[-21.2,-12.5]	<0.0001
(N=84)	Day 3	83	-20.6	23.99	-100	-16.0	26	[-25.9,-15.4]	<0.0001
	Day 4	78	-22.8	23.69	-100	-21.0	28	[-28.1,-17.5]	<0.0001
	Day 5	75	-25.5	21.00	-100	-21.0	10	[-30.3,-20.6]	<0.0001
	Day 6	74	-28.5	22.31	-100	-24.5	19	[-33.7,-23.4]	<0.0001
	投与終了時 / 中止時	84	-26.0	23.65	-100	-23.0	26	[-31.1,-20.9]	<0.0001
DS-7113b 群	Day 2	88	-18.8	22.46	-82	-16.0	41	[-23.6,-14.0]	<0.0001
(N=88)	Day 3	85	-23.2	21.48	-81	-21.0	33	[-27.8,-18.5]	<0.0001
	Day 4	84	-24.0	21.17	-81	-25.0	25	[-28.6,-19.5]	<0.0001
	Day 5	82	-26.7	23.88	-85	-28.0	54	[-31.9,-21.4]	<0.0001
	Day 6	81	-30.4	23.45	-85	-34.0	31	[-35.6,-25.2]	<0.0001
	投与終了時 / 中止時	88	-30.0	24.12	-85	-33.5	31	[-35.2,-24.9]	<0.0001

a: 対応のある t 検定

Page: 1 of 1
Program name: T036.sas / T15_02_28_EFF_VAS2_2
Source data: A_DL,A_VAS
Study number: DS7113-A-J301
Date: 01DEC2016

表 2.7.3.6-8 QOL 評価 SF-8 の解析（クロス頻度表）（投与終了時／中止時）（FAS）（1/8）

		投与終了時／中止時								
	投与前	1. 最高に良い	2. とても良い	3. 良い	4. あまり良くない	5. 良くない	6. ぜんぜん良くない	合計 n(%)	*P* 値[a]	*P* 値[b]
全体的健康感										
オキシコドン群	1. 最高に良い	0	0	0	0	0	0	0(0.0)	<0.0001	
(N=84)	2. とても良い	0	0	0	0	0	0	0(0.0)		
	3. 良い	0	1	5	5	0	1	12(16.0)		
	4. あまり良くない	1	2	14	19	2	1	39(52.0)		
	5. 良くない	0	0	5	4	7	0	16(21.3)		
	6. ぜんぜん良くない	0	1	0	2	5	0	8(10.7)		
	合計 n(%)	1(1.3)	4(5.3)	24(32.0)	30(40.0)	14(18.7)	2(2.7)	75		
DS-7113b 群	1. 最高に良い	0	0	0	0	0	0	0(0.0)	<0.0001	0.3949
(N=88)	2. とても良い	0	0	0	0	0	0	0(0.0)		
	3. 良い	0	0	11	6	2	0	19(22.9)		
	4. あまり良くない	0	4	18	11	2	1	36(43.4)		
	5. 良くない	0	1	3	8	5	0	17(20.5)		
	6. ぜんぜん良くない	1	0	1	3	5	1	11(13.3)		
	合計 n(%)	1(1.2)	5(6.0)	33(39.8)	28(33.7)	14(16.9)	2(2.4)	83		

a: Wilcoxon の符号付き順位検定
b: Wilcoxon の順位和検定
最高に良い=1、とても良い=2、良い=3、あまり良くない=4、良くない=5、ぜんぜん良くない=6 でスコア化

Page: 1 of 8
Program name: T039.sas / T15_02_31_EFF_SHIFT_SF8
Source data: A_DL,A_SF2
Study number: DS7113-A-J301
Date: 01DEC2016

表 2.7.3.6-8 QOL 評価 SF-8 の解析（クロス頻度表）（投与終了時／中止時）（FAS）（2/8）

		投与終了時／中止時							
	投与前	1. ぜんぜん妨げられなかった	2. わずかに妨げられた	3. 少し妨げられた	4. かなり妨げられた	5. 体を使う日常活動ができなかった	合計 n(%)	*P* 値 [a]	*P* 値 [b]
身体機能									
オキシコドン群	1. ぜんぜん妨げられなかった	3	2	1	0	0	6(8.0)	0.0669	
(N=84)	2. わずかに妨げられた	0	8	5	2	1	16(21.3)		
	3. 少し妨げられた	3	10	7	1	1	22(29.3)		
	4. かなり妨げられた	0	4	11	7	4	26(34.7)		
	5. 体を使う日常活動ができなかった	1	0	0	3	1	5(6.7)		
	合計 n(%)	7(9.3)	24(32.0)	24(32.0)	13(17.3)	7(9.3)	75		
DS-7113b 群	1. ぜんぜん妨げられなかった	3	0	0	0	0	3(3.6)	<0.0001	0.9598
(N=88)	2. わずかに妨げられた	2	6	4	0	1	13(15.7)		
	3. 少し妨げられた	6	9	13	2	1	31(37.3)		
	4. かなり妨げられた	1	5	10	6	2	24(28.9)		
	5. 体を使う日常活動ができなかった	0	1	1	4	6	12(14.5)		
	合計 n(%)	12(14.5)	21(25.3)	28(33.7)	12(14.5)	10(12.0)	83		

a: Wilcoxon の符号付き順位検定
b: Wilcoxon の順位和検定
ぜんぜん妨げられなかった=1、わずかに妨げられた=2、少し妨げられた=3、かなり妨げられた=4、体を使う日常活動ができなかった=5 でスコア化

Page: 2 of 8
Program name: T039.sas / T15_02_31_EFF_SHIFT_SF8
Source data: A_DL,A_SF2
Study number: DS7113-A-J301
Date: 01DEC2016

表 2.7.3.6-8 QOL 評価 SF-8 の解析（クロス頻度表）（投与終了時／中止時）（FAS）（3/8）

		投与終了時／中止時							
	投与前	1. ぜんぜん妨げられなかった	2. わずかに妨げられた	3. 少し妨げられた	4. かなり妨げられた	5. いつもの仕事ができなかった	合計 n(%)	*P* 値[a]	*P* 値[b]
日常役割機能 (身体)									
オキシコドン群 (N=84)	1. ぜんぜん妨げられなかった	3	0	0	0	1	4(5.3)	0.1104	
	2. わずかに妨げられた	3	6	6	3	1	19(25.3)		
	3. 少し妨げられた	3	6	4	3	1	17(22.7)		
	4. かなり妨げられた	3	4	5	11	5	28(37.3)		
	5. いつもの仕事ができなかった	1	1	1	2	2	7(9.3)		
	合計 n(%)	13(17.3)	17(22.7)	16(21.3)	19(25.3)	10(13.3)	75		
DS-7113b 群 (N=88)	1. ぜんぜん妨げられなかった	2	3	1	0	0	6(7.2)	0.0020	0.8696
	2. わずかに妨げられた	3	3	3	0	1	10(12.0)		
	3. 少し妨げられた	7	4	13	7	1	32(38.6)		
	4. かなり妨げられた	0	6	10	6	1	23(27.7)		
	5. いつもの仕事ができなかった	1	0	1	4	6	12(14.5)		
	合計 n(%)	13(15.7)	16(19.3)	28(33.7)	17(20.5)	9(10.8)	83		

a: Wilcoxon の符号付き順位検定
b: Wilcoxon の順位和検定
ぜんぜん妨げられなかった=1、わずかに妨げられた=2、少し妨げられた=3、かなり妨げられた=4、いつもの仕事ができなかった=5 でスコア化

Page: 3 of 8
Program name: T039.sas / T15_02_31_EFF_SHIFT_SF8
Source data: A_DL,A_SF2
Study number: DS7113-A-J301
Date: 01DEC2016

表 2.7.3.6-8 QOL 評価 SF-8 の解析（クロス頻度表）（投与終了時／中止時）（FAS）（4/8）

		投与終了時／中止時								
	投与前	1. ぜんぜんなかった	2. かすかな痛み	3. 軽い痛み	4. 中くらいの痛み	5. 強い痛み	6. 非常に激しい痛み	合計 n(%)	*P* 値 [a]	*P* 値 [b]
体の痛み										
オキシコドン群	1. ぜんぜんなかった	0	0	0	0	0	0	0(0.0)	<0.0001	
(N=84)	2. かすかな痛み	1	0	0	0	0	0	1(1.3)		
	3. 軽い痛み	0	1	7	1	0	0	9(12.0)		
	4. 中くらいの痛み	1	6	23	11	3	0	44(58.7)		
	5. 強い痛み	1	2	4	5	3	1	16(21.3)		
	6. 非常に激しい痛み	1	0	2	1	0	1	5(6.7)		
	合計 n(%)	4(5.3)	9(12.0)	36(48.0)	18(24.0)	6(8.0)	2(2.7)	75		
DS-7113b 群	1. ぜんぜんなかった	0	0	0	0	0	0	0(0.0)	<0.0001	0.2789
(N=88)	2. かすかな痛み	1	0	0	0	0	0	1(1.2)		
	3. 軽い痛み	1	4	4	2	0	0	11(13.3)		
	4. 中くらいの痛み	4	11	19	13	2	0	49(59.0)		
	5. 強い痛み	0	3	3	8	1	1	16(19.3)		
	6. 非常に激しい痛み	1	0	3	1	0	1	6(7.2)		
	合計 n(%)	7(8.4)	18(21.7)	29(34.9)	24(28.9)	3(3.6)	2(2.4)	83		

a: Wilcoxon の符号付き順位検定
b: Wilcoxon の順位和検定
ぜんぜんなかった=1、かすかな痛み=2、軽い痛み=3、中くらいの痛み=4、強い痛み=5、非常に激しい痛み=6 でスコア化

Page: 4 of 8
Program name: T039.sas / T15_02_31_EFF_SHIFT_SF8
Source data: A_DL,A_SF2
Study number: DS7113-A-J301
Date: 01DEC2016

表 2.7.3.6-8 QOL 評価 SF-8 の解析（クロス頻度表）（投与終了時／中止時）（FAS）（5/8）

		投与終了時／中止時							
	投与前	1. 非常に元気だった	2. かなり元気だった	3. 少し元気だった	4. わずかに元気だった	5. ぜんぜん元気でなかった	合計 n(%)	*P* 値 [a]	*P* 値 [b]
活力									
オキシコドン群	1. 非常に元気だった	0	0	0	0	0	0(0.0)	0.0087	
(N=84)	2. かなり元気だった	1	4	2	4	0	11(14.7)		
	3. 少し元気だった	0	8	18	2	1	29(38.7)		
	4. わずかに元気だった	0	1	7	10	2	20(26.7)		
	5. ぜんぜん元気でなかった	1	1	7	5	1	15(20.0)		
	合計 n(%)	2(2.7)	14(18.7)	34(45.3)	21(28.0)	4(5.3)	75		
DS-7113b 群	1. 非常に元気だった	0	1	0	1	0	2(2.4)	0.0046	0.3609
(N=88)	2. かなり元気だった	1	2	9	0	1	13(15.7)		
	3. 少し元気だった	0	9	15	2	1	27(32.5)		
	4. わずかに元気だった	0	6	16	8	3	33(39.8)		
	5. ぜんぜん元気でなかった	1	0	3	3	1	8(9.6)		
	合計 n(%)	2(2.4)	18(21.7)	43(51.8)	14(16.9)	6(7.2)	83		

a: Wilcoxon の符号付き順位検定
b: Wilcoxon の順位和検定
非常に元気だった=1、かなり元気だった=2、少し元気だった=3、わずかに元気だった=4、ぜんぜん元気でなかった=5 でスコア化

Page: 5 of 8
Program name: T039.sas / T15_02_31_EFF_SHIFT_SF8
Source data: A_DL,A_SF2
Study number: DS7113-A-J301
Date: 01DEC2016

表 2.7.3.6-8　QOL 評価 SF-8 の解析（クロス頻度表）（投与終了時／中止時）（FAS）（6/8）

		投与終了時／中止時							
	投与前	1.ぜんぜん妨げられなかった	2.わずかに妨げられた	3.少し妨げられた	4.かなり妨げられた	5.つきあいができなかった	合計 n(%)	*P* 値 [a]	*P* 値 [b]
社会生活機能									
オキシコドン群	1. ぜんぜん妨げられなかった	9	3	1	2	0	15(20.0)	0.1421	
(N=84)	2. わずかに妨げられた	3	7	7	2	0	19(25.3)		
	3. 少し妨げられた	4	5	4	4	0	17(22.7)		
	4. かなり妨げられた	2	2	7	4	3	18(24.0)		
	5. つきあいができなかった	1	1	3	0	1	6(8.0)		
	合計 n(%)	19(25.3)	18(24.0)	22(29.3)	12(16.0)	4(5.3)	75		
DS-7113b 群	1. ぜんぜん妨げられなかった	9	4	5	1	0	19(22.9)	0.0059	0.3229
(N=88)	2. わずかに妨げられた	6	5	1	0	0	12(14.5)		
	3. 少し妨げられた	8	6	12	2	1	29(34.9)		
	4. かなり妨げられた	2	4	6	4	1	17(20.5)		
	5. つきあいができなかった	0	2	1	1	2	6(7.2)		
	合計 n(%)	25(30.1)	21(25.3)	25(30.1)	8(9.6)	4(4.8)	83		

a: Wilcoxon の符号付き順位検定
b: Wilcoxon の順位和検定
ぜんぜん妨げられなかった=1、わずかに妨げられた=2、少し妨げられた=3、かなり妨げられた=4、つきあいができなかった=5 でスコア化

Page: 6 of 8
Program name: T039.sas / T15_02_31_EFF_SHIFT_SF8
Source data: A_DL,A_SF2
Study number: DS7113-A-J301
Date: 01DEC2016

表 2.7.3.6-8　QOL 評価 SF-8 の解析（クロス頻度表）（投与終了時／中止時）（FAS）（7/8）

		投与終了時／中止時							
	投与前	1. ぜんぜん悩まされなかった	2. わずかに悩まされた	3. 少し悩まされた	4. かなり悩まされた	5. 非常に悩まされた	合計 n(%)	*P* 値[a]	*P* 値[b]
心の健康									
オキシコドン群	1. ぜんぜん悩まされなかった	5	1	2	0	0	8(10.7)	0.0210	
(N=84)	2. わずかに悩まされた	6	3	3	6	0	18(24.0)		
	3. 少し悩まされた	6	4	11	2	1	24(32.0)		
	4. かなり悩まされた	2	5	5	6	1	19(25.3)		
	5. 非常に悩まされた	1	1	2	2	0	6(8.0)		
	合計 n(%)	20(26.7)	14(18.7)	23(30.7)	16(21.3)	2(2.7)	75		
DS-7113b 群	1. ぜんぜん悩まされなかった	5	2	2	0	0	9(10.8)	<0.0001	0.2029
(N=88)	2. わずかに悩まされた	5	5	3	0	0	13(15.7)		
	3. 少し悩まされた	6	15	14	5	1	41(49.4)		
	4. かなり悩まされた	2	7	7	1	0	17(20.5)		
	5. 非常に悩まされた	1	0	0	1	1	3(3.6)		
	合計 n(%)	19(22.9)	29(34.9)	26(31.3)	7(8.4)	2(2.4)	83		

a: Wilcoxon の符号付き順位検定
b: Wilcoxon の順位和検定
ぜんぜん悩まされなかった=1、わずかに悩まされた=2、少し悩まされた=3、かなり悩まされた=4、非常に悩まされた=5 でスコア化

Page: 7 of 8
Program name: T039.sas / T15_02_31_EFF_SHIFT_SF8
Source data: A_DL,A_SF2
Study number: DS7113-A-J301
Date: 01DEC2016

表 2.7.3.6-8 QOL 評価 SF-8 の解析（クロス頻度表）（投与終了時／中止時）（FAS）（8/8）

		投与終了時／中止時							
	投与前	1. ぜんぜん妨げられなかった	2. わずかに妨げられた	3. 少し妨げられた	4. かなり妨げられた	5. 日常行う活動ができなかった	合計 n(%)	*P* 値 [a]	*P* 値 [b]
日常役割機能 (精神)									
オキシコドン群	1. ぜんぜん妨げられなかった	8	1	0	1	0	10(13.3)	0.1547	
(N=84)	2. わずかに妨げられた	3	6	5	5	1	20(26.7)		
	3. 少し妨げられた	4	6	6	3	0	19(25.3)		
	4. かなり妨げられた	0	3	7	7	2	19(25.3)		
	5. 日常行う活動ができなかった	1	0	4	1	1	7(9.3)		
	合計 n(%)	16(21.3)	16(21.3)	22(29.3)	17(22.7)	4(5.3)	75		
DS-7113b 群	1. ぜんぜん妨げられなかった	10	1	3	1	0	15(18.1)	0.0252	0.4815
(N=88)	2. わずかに妨げられた	3	4	4	2	0	13(15.7)		
	3. 少し妨げられた	5	8	11	1	1	26(31.3)		
	4. かなり妨げられた	2	5	5	8	3	23(27.7)		
	5. 日常行う活動ができなかった	1	1	0	3	1	6(7.2)		
	合計 n(%)	21(25.3)	19(22.9)	23(27.7)	15(18.1)	5(6.0)	83		

a: Wilcoxon の符号付き順位検定
b: Wilcoxon の順位和検定
ぜんぜん妨げられなかった=1、わずかに妨げられた=2、少し妨げられた=3、かなり妨げられた=4、日常行う活動ができなかった=5 でスコア化

Page: 8 of 8
Program name: T039.sas / T15_02_31_EFF_SHIFT_SF8
Source data: A_DL,A_SF2
Study number: DS7113-A-J301
Date: 01DEC2016

表 2.7.3.6-9 QOL 評価 SF-8 サマリースコア変化量の解析（投与前値との比較）（対応のある t 検定）（投与終了時／中止時）（FAS）

	評価日	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	95%信頼区間	*P* 値 [a]
身体的サマリースコア									
オキシコドン群(N=84)	投与終了時 / 中止時	75	4.25	10.038	-26.1	4.50	35.5	[1.94,6.56]	0.0005
DS-7113b 群(N=88)	投与終了時 / 中止時	83	5.52	8.871	-17.7	6.30	34.4	[3.58,7.46]	<0.0001
精神的サマリースコア									
オキシコドン群(N=84)	投与終了時 / 中止時	75	1.35	10.122	-18.7	0.90	25.3	[-0.98,3.68]	0.2516
DS-7113b 群(N=88)	投与終了時 / 中止時	83	1.74	8.605	-22.5	1.40	23.7	[-0.14,3.62]	0.0689

a: 対応のある t 検定

Page: 1 of 1
Program name: T041.sas / T15_02_33_EFF_SF8_SUM_2
Source data: A_DL,A_SF1
Study number: DS7113-A-J301
Date: 01DEC2016

表 2.7.3.6-10　QOL 評価 SF-8 サマリースコア変化量の解析（共分散分析）（投与終了時／中止時）（FAS）（1/2）

	オキシコドン群 N=84	DS-7113b 群 N=88
身体的サマリースコア		
被験者数	75	83
平均値	4.25	5.52
標準偏差	10.038	8.871
最小値	-26.1	-17.7
中央値	4.50	6.30
最大値	35.5	34.4
最小二乗平均値	4.51	5.29
最小二乗平均値の差 [a]		0.78
95%信頼区間		[-1.89,3.45]
P 値		0.5652

共分散分析 (説明変数: 投与前サマリースコア、投与群)
a: ヒドロモルフォン群 - オキシコドン群

Page: 1 of 2
Program name: T042.sas / T15_02_34_EFF_SF8_ANCOVA
Source data: A_DL,A_SF1
Study number: DS7113-A-J301
Date: 01DEC2016

表 2.7.3.6-10 QOL 評価 SF-8 サマリースコア変化量の解析（共分散分析）（投与終了時／中止時）（FAS）（2/2）

	オキシコドン群 N=84	DS-7113b 群 N=88
精神的サマリースコア		
被験者数	75	83
平均値	1.35	1.74
標準偏差	10.122	8.605
最小値	-18.7	-22.5
中央値	0.90	1.40
最大値	25.3	23.7
最小二乗平均値	0.96	2.10
最小二乗平均値の差 [a]		1.14
95%信頼区間		[-1.20,3.48]
P 値		0.3385

共分散分析 (説明変数: 投与前サマリースコア、投与群)
a: ヒドロモルフォン群 - オキシコドン群

Page: 2 of 2
Program name: T042.sas / T15_02_34_EFF_SF8_ANCOVA
Source data: A_DL,A_SF1
Study number: DS7113-A-J301
Date: 01DEC2016

表 2.7.3.6-11　睡眠評価の解析（クロス頻度表）（投与終了時／中止時）（FAS）

		投与終了時／中止時						
	投与前	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	3. よく眠れた	合計 n(%)	*P* 値 [a]	*P* 値 [b]
オキシコドン群	0. まったく眠れなかった	0	1	1	1	3(3.6)	0.0012	
(N=84)	1. あまり眠れなかった	1	11	13	9	34(40.5)		
	2. まあまあ眠れた	0	8	21	9	38(45.2)		
	3. よく眠れた	0	2	3	4	9(10.7)		
	合計 n(%)	1(1.2)	22(26.2)	38(45.2)	23(27.4)	84		
DS-7113b 群	0. まったく眠れなかった	0	1	6	1	8(9.1)	<0.0001	0.1804
(N=88)	1. あまり眠れなかった	0	6	15	8	29(33.0)		
	2. まあまあ眠れた	0	8	23	12	43(48.9)		
	3. よく眠れた	0	0	1	7	8(9.1)		
	合計 n(%)	0(0.0)	15(17.0)	45(51.1)	28(31.8)	88		

a: Wilcoxon の符号付き順位検定
b: Wilcoxon の順位和検定
まったく眠れなかった=0、あまり眠れなかった=1、まあまあ眠れた=2、よく眠れた=3 でスコア化

Page: 1 of 1
Program name: T043.sas / T15_02_35_EFF_SHIFT_SLP
Source data: A_DL,A_SL
Study number: DS7113-A-J301
Date: 01DEC2016

表 2.7.3.6-12 睡眠評価の解析（投与前、Day 2 - Day 6 及び投与終了時／中止時）（FAS）

			睡眠評価 n(%)							
	評価日	被験者数	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	3. よく眠れた	平均値	標準偏差	*P* 値 [a]	*P* 値 [b]
オキシコドン群	投与前	84	3(3.6)	34(40.5)	38(45.2)	9(10.7)	1.6	0.72		
(N=84)	Day 2	83	1(1.2)	16(19.3)	41(49.4)	25(30.1)	2.1	0.74	<0.0001	
	Day 3	83	0(0.0)	17(20.5)	43(51.8)	23(27.7)	2.1	0.69	<0.0001	
	Day 4	78	1(1.3)	16(20.5)	44(56.4)	17(21.8)	2.0	0.69	0.0004	
	Day 5	75	0(0.0)	19(25.3)	43(57.3)	13(17.3)	1.9	0.65	0.0052	
	Day 6	74	0(0.0)	18(24.3)	35(47.3)	21(28.4)	2.0	0.73	<0.0001	
	投与終了時 / 中止時	84	1(1.2)	22(26.2)	38(45.2)	23(27.4)	2.0	0.77	0.0012	
DS-7113b 群	投与前	88	8(9.1)	29(33.0)	43(48.9)	8(9.1)	1.6	0.78		
(N=88)	Day 2	88	3(3.4)	20(22.7)	51(58.0)	14(15.9)	1.9	0.71	0.0084	0.0520
	Day 3	85	0(0.0)	13(15.3)	45(52.9)	27(31.8)	2.2	0.67	<0.0001	0.3910
	Day 4	84	0(0.0)	11(13.1)	51(60.7)	22(26.2)	2.1	0.62	<0.0001	0.1962
	Day 5	82	1(1.2)	11(13.4)	49(59.8)	21(25.6)	2.1	0.66	<0.0001	0.0724
	Day 6	81	0(0.0)	14(17.3)	42(51.9)	25(30.9)	2.1	0.68	<0.0001	0.4192
	投与終了時 / 中止時	88	0(0.0)	15(17.0)	45(51.1)	28(31.8)	2.1	0.69	<0.0001	0.1804

a: Wilcoxon の符号付き順位検定
b: Wilcoxon の順位和検定
まったく眠れなかった=0、あまり眠れなかった=1、まあまあ眠れた=2、よく眠れた=3 でスコア化

Page: 1 of 1
Program name: T044.sas / T15_02_36_EFF_SLP
Source data: A_DL,A_SL
Study number: DS7113-A-J301
Date: 01DEC2016

表 2.7.3.6-13 疼痛強度（PI）の解析（FAS）

評価時期	被験者数 N=47	疼痛強度（PI）n(%) 0. なし（痛くない）	1. 軽度（少し痛い）	2. 中等度（痛い）	3. 高度（非常に痛い）
投与前	46	7(15.2)	24(52.2)	13(28.3)	2(4.3)
Visit 2	47	9(19.1)	29(61.7)	7(14.9)	2(4.3)
Visit 3	37	6(16.2)	23(62.2)	5(13.5)	3(8.1)
Visit 4	26	8(30.8)	15(57.7)	1(3.8)	2(7.7)
Visit 5	19	7(36.8)	8(42.1)	3(15.8)	1(5.3)
Visit 6	15	3(20.0)	7(46.7)	4(26.7)	1(6.7)
Visit 7	13	3(23.1)	8(61.5)	2(15.4)	0(0.0)
Visit 8	11	4(36.4)	4(36.4)	3(27.3)	0(0.0)
投与終了時／中止時	47	9(19.1)	19(40.4)	12(25.5)	7(14.9)

Page: 1 of 1
Program name: T024.sas / T15_02_01_05_EFF_PI
Source data: A_DL,A_PI
Study number: DS7113-A-J302
Date: 01JUL2015

表 2.7.3.6-14　VAS 値の推移の解析（FAS）

評価時期	被験者数 N=47	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
VAS 値 (mm)						
投与前	47	32.8	25.83	0	29.0	93
Visit 2	47	20.6	21.83	0	11.0	99
Visit 3	37	22.7	24.83	0	11.0	85
Visit 4	25	17.3	21.00	0	8.0	82
Visit 5	19	16.7	24.71	0	4.0	96
Visit 6	15	19.3	25.68	0	8.0	86
Visit 7	13	9.3	11.79	0	6.0	36
Visit 8	11	8.8	13.20	0	2.0	36
投与終了時／中止時	47	28.8	29.96	0	17.0	98

Page: 1 of 2
Program name: T026.sas / T15_02_01_07_EFF_VAS
Source data: A_DL,A_VAS
Study number: DS7113-A-J302
Date: 01JUL2015

表 2.7.3.6-15 VAS 値変化量の推移の解析（FAS）

評価時期	被験者数 N=47	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
VAS 値 (投与前値からの変化量) (mm)						
Visit 2	47	-12.2	24.32	-71	-6.0	29
Visit 3	37	-6.7	29.70	-84	-1.0	56
Visit 4	25	-7.5	29.16	-60	-2.0	82
Visit 5	19	-3.3	32.55	-59	-4.0	96
Visit 6	15	0.8	32.54	-55	-2.0	86
Visit 7	13	-11.5	20.71	-61	-3.0	12
Visit 8	11	-10.5	22.25	-61	-2.0	21
投与終了時／中止時	47	-3.9	32.48	-84	-1.0	86

Page: 2 of 2
Program name: T026.sas / T15_02_01_07_EFF_VAS
Source data: A_DL,A_VAS
Study number: DS7113-A-J302
Date: 01JUL2015

表 2.7.3.6-16 QOL 評価 SF-8 の解析（クロス頻度表）（FAS）（1/24）

被験者数(N=47)

評価項目	投与前	1. 最高に良い	2. とても良い	3. 良い	4. あまり良くない	5. 良くない	6. ぜんぜん良くない	合計 n(%)
全体的健康感								
				Visit 2				
	1. 最高に良い	1	0	0	0	0	0	1(2.1)
	2. とても良い	0	3	2	0	0	0	5(10.6)
	3. 良い	0	0	11	3	1	0	15(31.9)
	4. あまり良くない	0	0	5	7	4	0	16(34.0)
	5. 良くない	0	0	2	2	3	1	8(17.0)
	6. ぜんぜん良くない	0	0	1	1	0	0	2(4.3)
	合計 n(%)	1(2.1)	3(6.4)	21(44.7)	13(27.7)	8(17.0)	1(2.1)	47
				Visit 4				
	1. 最高に良い	0	0	1	0	0	0	1(3.8)
	2. とても良い	0	2	1	1	0	0	4(15.4)
	3. 良い	0	0	5	2	1	2	10(38.5)
	4. あまり良くない	0	0	2	5	1	0	8(30.8)
	5. 良くない	0	0	0	3	0	0	3(11.5)
	6. ぜんぜん良くない	0	0	0	0	0	0	0(0.0)
	合計 n(%)	0(0.0)	2(7.7)	9(34.6)	11(42.3)	2(7.7)	2(7.7)	26

Page: 1 of 24
Program name: T034.sas / T15_02_01_15_EFF_SHIFT_SF8
Source data: A_DL,A_SF2
Study number: DS7113-A-J302
Date: 01JUL2015

表 2.7.3.6-16 QOL 評価 SF-8 の解析（クロス頻度表）（FAS）（2/24）

被験者数(N=47)

評価項目	投与前	1. 最高に良い	2. とても良い	3. 良い	4. あまり良くない	5. 良くない	6. ぜんぜん良くない	合計 n(%)
全体的健康感								
				Visit 6				
	1. 最高に良い	0	0	0	0	0	0	0(0.0)
	2. とても良い	0	1	2	0	0	0	3(20.0)
	3. 良い	0	1	4	2	0	1	8(53.3)
	4. あまり良くない	0	0	0	2	0	0	2(13.3)
	5. 良くない	0	0	1	1	0	0	2(13.3)
	6. ぜんぜん良くない	0	0	0	0	0	0	0(0.0)
	合計 n(%)	0(0.0)	2(13.3)	7(46.7)	5(33.3)	0(0.0)	1(6.7)	15
				Visit 8				
	1. 最高に良い	0	0	0	0	0	0	0(0.0)
	2. とても良い	1	0	2	0	0	0	3(27.3)
	3. 良い	0	0	4	2	0	0	6(54.5)
	4. あまり良くない	0	0	0	0	0	2	2(18.2)
	5. 良くない	0	0	0	0	0	0	0(0.0)
	6. ぜんぜん良くない	0	0	0	0	0	0	0(0.0)
	合計 n(%)	1(9.1)	0(0.0)	6(54.5)	2(18.2)	0(0.0)	2(18.2)	11

Page: 2 of 24
Program name: T034.sas / T15_02_01_15_EFF_SHIFT_SF8
Source data: A_DL,A_SF2
Study number: DS7113-A-J302
Date: 01JUL2015

表 2.7.3.6-16 QOL 評価 SF-8 の解析（クロス頻度表）（FAS）（3/24）

被験者数(N=47)

評価項目	投与前	1. 最高に良い	2. とても良い	3. 良い	4. あまり良くない	5. 良くない	6. ぜんぜん良くない	合計 n(%)
全体的健康感								
				投与終了時／中止時				
	1. 最高に良い	0	0	0	1	0	0	1(2.1)
	2. とても良い	1	0	3	1	0	0	5(10.6)
	3. 良い	0	0	8	5	1	1	15(31.9)
	4. あまり良くない	0	0	2	6	5	3	16(34.0)
	5. 良くない	0	0	1	3	2	2	8(17.0)
	6. ぜんぜん良くない	0	0	0	1	0	1	2(4.3)
	合計 n(%)	1(2.1)	0(0.0)	14(29.8)	17(36.2)	8(17.0)	7(14.9)	47

Page: 3 of 24
Program name: T034.sas / T15_02_01_15_EFF_SHIFT_SF8
Source data: A_DL,A_SF2
Study number: DS7113-A-J302
Date: 01JUL2015

表 2.7.3.6-16 QOL 評価 SF-8 の解析（クロス頻度表）（FAS）（4/24）

被験者数(N=47) 評価項目	投与前	1. ぜんぜん妨げられなかった	2. わずかに妨げられた	3. 少し妨げられた	4. かなり妨げられた	5. 体を使う日常活動ができなかった	合計 n(%)
身体機能							
				Visit 2			
	1. ぜんぜん妨げられなかった	7	2	0	0	0	9(19.1)
	2. わずかに妨げられた	2	1	1	1	1	6(12.8)
	3. 少し妨げられた	2	3	7	4	1	17(36.2)
	4. かなり妨げられた	0	1	3	5	3	12(25.5)
	5. 体を使う日常活動ができなかった	0	1	1	0	1	3(6.4)
	合計 n(%)	11(23.4)	8(17.0)	12(25.5)	10(21.3)	6(12.8)	47
				Visit 4			
	1. ぜんぜん妨げられなかった	3	3	1	0	1	8(30.8)
	2. わずかに妨げられた	1	1	0	0	0	2(7.7)
	3. 少し妨げられた	1	2	5	2	0	10(38.5)
	4. かなり妨げられた	0	0	3	2	1	6(23.1)
	5. 体を使う日常活動ができなかった	0	0	0	0	0	0(0.0)
	合計 n(%)	5(19.2)	6(23.1)	9(34.6)	4(15.4)	2(7.7)	26

Page: 4 of 24
Program name: T034.sas / T15_02_01_15_EFF_SHIFT_SF8
Source data: A_DL,A_SF2
Study number: DS7113-A-J302
Date: 01JUL2015

表 2.7.3.6-16 QOL 評価 SF-8 の解析（クロス頻度表）（FAS）（5/24）

被験者数(N=47) 評価項目	投与前	1. ぜんぜん妨げられなかった	2. わずかに妨げられた	3. 少し妨げられた	4. かなり妨げられた	5. 体を使う日常活動ができなかった	合計 n(%)
身体機能							
				Visit 6			
	1. ぜんぜん妨げられなかった	3	0	1	0	1	5(33.3)
	2. わずかに妨げられた	0	2	0	0	0	2(13.3)
	3. 少し妨げられた	1	1	4	0	0	6(40.0)
	4. かなり妨げられた	0	0	1	1	0	2(13.3)
	5. 体を使う日常活動ができなかった	0	0	0	0	0	0(0.0)
	合計 n(%)	4(26.7)	3(20.0)	6(40.0)	1(6.7)	1(6.7)	15
				Visit 8			
	1. ぜんぜん妨げられなかった	3	0	0	1	0	4(36.4)
	2. わずかに妨げられた	0	1	1	0	0	2(18.2)
	3. 少し妨げられた	1	0	2	1	0	4(36.4)
	4. かなり妨げられた	0	0	0	1	0	1(9.1)
	5. 体を使う日常活動ができなかった	0	0	0	0	0	0(0.0)
	合計 n(%)	4(36.4)	1(9.1)	3(27.3)	3(27.3)	0(0.0)	11

Page: 5 of 24
Program name: T034.sas / T15_02_01_15_EFF_SHIFT_SF8
Source data: A_DL,A_SF2
Study number: DS7113-A-J302
Date: 01JUL2015

表 2.7.3.6-16 QOL 評価 SF-8 の解析（クロス頻度表）（FAS）（6/24）

被験者数(N=47) 評価項目	投与前	1. ぜんぜん妨げられなかった	2. わずかに妨げられた	3. 少し妨げられた	4. かなり妨げられた	5. 体を使う日常活動ができなかった	合計 n(%)
身体機能							
				投与終了時／中止時			
	1. ぜんぜん妨げられなかった	3	2	1	1	2	9(19.1)
	2. わずかに妨げられた	1	1	1	1	2	6(12.8)
	3. 少し妨げられた	1	3	7	4	2	17(36.2)
	4. かなり妨げられた	0	0	2	7	3	12(25.5)
	5. 体を使う日常活動ができなかった	0	0	0	1	2	3(6.4)
	合計 n(%)	5(10.6)	6(12.8)	11(23.4)	14(29.8)	11(23.4)	47

Page: 6 of 24
Program name: T034.sas / T15_02_01_15_EFF_SHIFT_SF8
Source data: A_DL,A_SF2
Study number: DS7113-A-J302
Date: 01JUL2015

表 2.7.3.6-16 QOL 評価 SF-8 の解析（クロス頻度表）（FAS）（7/24）

被験者数(N=47) 評価項目	投与前	1. ぜんぜん妨げられなかった	2. わずかに妨げられた	3. 少し妨げられた	4. かなり妨げられた	5. いつもの仕事ができなかった	合計 n(%)
日常役割機能 (身体)							
				Visit 2			
	1. ぜんぜん妨げられなかった	9	0	0	0	0	9(19.1)
	2. わずかに妨げられた	1	3	2	1	1	8(17.0)
	3. 少し妨げられた	1	2	5	3	1	12(25.5)
	4. かなり妨げられた	0	0	7	3	1	11(23.4)
	5. いつもの仕事ができなかった	0	1	2	1	3	7(14.9)
	合計 n(%)	11(23.4)	6(12.8)	16(34.0)	8(17.0)	6(12.8)	47
				Visit 4			
	1. ぜんぜん妨げられなかった	4	2	1	1	0	8(30.8)
	2. わずかに妨げられた	0	2	0	0	1	3(11.5)
	3. 少し妨げられた	0	2	5	1	0	8(30.8)
	4. かなり妨げられた	0	0	2	2	0	4(15.4)
	5. いつもの仕事ができなかった	0	0	0	1	2	3(11.5)
	合計 n(%)	4(15.4)	6(23.1)	8(30.8)	5(19.2)	3(11.5)	26

Page: 7 of 24
Program name: T034.sas / T15_02_01_15_EFF_SHIFT_SF8
Source data: A_DL,A_SF2
Study number: DS7113-A-J302
Date: 01JUL2015

表 2.7.3.6-16 QOL 評価 SF-8 の解析（クロス頻度表）（FAS）（8/24）

被験者数(N=47) 評価項目	投与前	1. ぜんぜん妨げられなかった	2. わずかに妨げられた	3. 少し妨げられた	4. かなり妨げられた	5. いつもの仕事ができなかった	合計 n(%)
日常役割機能 (身体)							
				Visit 6			
	1. ぜんぜん妨げられなかった	3	0	2	0	0	5(33.3)
	2. わずかに妨げられた	0	2	0	0	1	3(20.0)
	3. 少し妨げられた	0	1	3	0	0	4(26.7)
	4. かなり妨げられた	0	1	1	1	0	3(20.0)
	5. いつもの仕事ができなかった	0	0	0	0	0	0(0.0)
	合計 n(%)	3(20.0)	4(26.7)	6(40.0)	1(6.7)	1(6.7)	15
				Visit 8			
	1. ぜんぜん妨げられなかった	3	0	1	1	0	5(45.5)
	2. わずかに妨げられた	0	1	1	0	0	2(18.2)
	3. 少し妨げられた	1	0	1	1	0	3(27.3)
	4. かなり妨げられた	0	0	1	0	0	1(9.1)
	5. いつもの仕事ができなかった	0	0	0	0	0	0(0.0)
	合計 n(%)	4(36.4)	1(9.1)	4(36.4)	2(18.2)	0(0.0)	11

Page: 8 of 24
Program name: T034.sas / T15_02_01_15_EFF_SHIFT_SF8
Source data: A_DL,A_SF2
Study number: DS7113-A-J302
Date: 01JUL2015

表 2.7.3.6-16 QOL 評価 SF-8 の解析（クロス頻度表）（FAS）（9/24）

被験者数(N=47) 評価項目	投与前	1. ぜんぜん妨げられなかった	2. わずかに妨げられた	3. 少し妨げられた	4. かなり妨げられた	5. いつもの仕事ができなかった	合計 n(%)
日常役割機能 (身体)							
				投与終了時／中止時			
	1. ぜんぜん妨げられなかった	5	0	2	2	0	9(19.1)
	2. わずかに妨げられた	0	2	2	1	3	8(17.0)
	3. 少し妨げられた	1	1	5	2	3	12(25.5)
	4. かなり妨げられた	0	1	6	2	2	11(23.4)
	5. いつもの仕事ができなかった	0	0	0	1	6	7(14.9)
	合計 n(%)	6(12.8)	4(8.5)	15(31.9)	8(17.0)	14(29.8)	47

Page: 9 of 24
Program name: T034.sas / T15_02_01_15_EFF_SHIFT_SF8
Source data: A_DL,A_SF2
Study number: DS7113-A-J302
Date: 01JUL2015

表 2.7.3.6-16 QOL 評価 SF-8 の解析（クロス頻度表）（FAS）（10/24）

被験者数(N=47) 評価項目	投与前	1. ぜんぜんなかった	2. かすかな痛み	3. 軽い痛み	4. 中くらいの痛み	5. 強い痛み	6. 非常に激しい痛み	合計 n(%)
体の痛み								
				Visit 2				
	1. ぜんぜんなかった	5	1	0	0	0	0	6(12.8)
	2. かすかな痛み	0	0	3	1	0	0	4(8.5)
	3. 軽い痛み	1	0	9	2	1	0	13(27.7)
	4. 中くらいの痛み	1	3	8	6	2	0	20(42.6)
	5. 強い痛み	0	1	2	0	0	1	4(8.5)
	6. 非常に激しい痛み	0	0	0	0	0	0	0(0.0)
	合計 n(%)	7(14.9)	5(10.6)	22(46.8)	9(19.1)	3(6.4)	1(2.1)	47
				Visit 4				
	1. ぜんぜんなかった	3	1	1	0	0	0	5(19.2)
	2. かすかな痛み	0	0	0	0	1	0	1(3.8)
	3. 軽い痛み	0	3	5	1	0	0	9(34.6)
	4. 中くらいの痛み	1	0	5	2	1	0	9(34.6)
	5. 強い痛み	0	1	1	0	0	0	2(7.7)
	6. 非常に激しい痛み	0	0	0	0	0	0	0(0.0)
	合計 n(%)	4(15.4)	5(19.2)	12(46.2)	3(11.5)	2(7.7)	0(0.0)	26

Page: 10 of 24
Program name: T034.sas / T15_02_01_15_EFF_SHIFT_SF8
Source data: A_DL,A_SF2
Study number: DS7113-A-J302
Date: 01JUL2015

表 2.7.3.6-16 QOL 評価 SF-8 の解析（クロス頻度表）（FAS）（11/24）

被験者数(N=47) 評価項目	投与前	1. ぜんぜんなかった	2. かすかな痛み	3. 軽い痛み	4. 中くらいの痛み	5. 強い痛み	6. 非常に激しい痛み	合計 n(%)
体の痛み								
				Visit 6				
	1. ぜんぜんなかった	2	0	1	0	0	0	3(20.0)
	2. かすかな痛み	0	0	0	0	0	1	1(6.7)
	3. 軽い痛み	1	3	1	0	1	0	6(40.0)
	4. 中くらいの痛み	0	1	2	2	0	0	5(33.3)
	5. 強い痛み	0	0	0	0	0	0	0(0.0)
	6. 非常に激しい痛み	0	0	0	0	0	0	0(0.0)
	合計 n(%)	3(20.0)	4(26.7)	4(26.7)	2(13.3)	1(6.7)	1(6.7)	15
				Visit 8				
	1. ぜんぜんなかった	2	1	0	0	0	0	3(27.3)
	2. かすかな痛み	0	0	0	0	0	0	0(0.0)
	3. 軽い痛み	1	0	1	1	0	0	3(27.3)
	4. 中くらいの痛み	0	1	2	1	1	0	5(45.5)
	5. 強い痛み	0	0	0	0	0	0	0(0.0)
	6. 非常に激しい痛み	0	0	0	0	0	0	0(0.0)
	合計 n(%)	3(27.3)	2(18.2)	3(27.3)	2(18.2)	1(9.1)	0(0.0)	11

Page: 11 of 24
Program name: T034.sas / T15_02_01_15_EFF_SHIFT_SF8
Source data: A_DL,A_SF2
Study number: DS7113-A-J302
Date: 01JUL2015

表 2.7.3.6-16 QOL 評価 SF-8 の解析（クロス頻度表）（FAS）（12/24）

被験者数(N=47) 評価項目	投与前	1. ぜんぜんなかった	2. かすかな痛み	3. 軽い痛み	4. 中くらいの痛み	5. 強い痛み	6. 非常に激しい痛み	合計 n(%)
体の痛み								
				投与終了時／中止時				
	1. ぜんぜんなかった	2	2	2	0	0	0	6(12.8)
	2. かすかな痛み	0	0	1	2	0	1	4(8.5)
	3. 軽い痛み	1	2	4	4	2	0	13(27.7)
	4. 中くらいの痛み	0	3	6	4	6	1	20(42.6)
	5. 強い痛み	0	2	1	0	0	1	4(8.5)
	6. 非常に激しい痛み	0	0	0	0	0	0	0(0.0)
	合計 n(%)	3(6.4)	9(19.1)	14(29.8)	10(21.3)	8(17.0)	3(6.4)	47

Page: 12 of 24
Program name: T034.sas / T15_02_01_15_EFF_SHIFT_SF8
Source data: A_DL,A_SF2
Study number: DS7113-A-J302
Date: 01JUL2015

表 2.7.3.6-16 QOL 評価 SF-8 の解析（クロス頻度表）（FAS）（13/24）

被験者数(N=47) 評価項目	投与前	1. 非常に 元気だった	2. かなり 元気だった	3. 少し 元気だった	4. わずかに 元気だった	5. ぜんぜん 元気でなかった	合計 n(%)
活力							
				Visit 2			
	1. 非常に元気だった	1	1	1	0	0	3(6.4)
	2. かなり元気だった	3	6	0	0	0	9(19.1)
	3. 少し元気だった	0	5	11	3	2	21(44.7)
	4. わずかに元気だった	0	1	3	4	2	10(21.3)
	5. ぜんぜん元気でなかった	0	0	2	0	2	4(8.5)
	合計 n(%)	4(8.5)	13(27.7)	17(36.2)	7(14.9)	6(12.8)	47
				Visit 4			
	1. 非常に元気だった	1	0	0	0	0	1(3.8)
	2. かなり元気だった	2	3	2	0	0	7(26.9)
	3. 少し元気だった	1	1	6	4	1	13(50.0)
	4. わずかに元気だった	0	0	3	1	0	4(15.4)
	5. ぜんぜん元気でなかった	0	0	0	1	0	1(3.8)
	合計 n(%)	4(15.4)	4(15.4)	11(42.3)	6(23.1)	1(3.8)	26

Page: 13 of 24
Program name: T034.sas / T15_02_01_15_EFF_SHIFT_SF8
Source data: A_DL,A_SF2
Study number: DS7113-A-J302
Date: 01JUL2015

表 2.7.3.6-16 QOL 評価 SF-8 の解析（クロス頻度表）（FAS）（14/24）

被験者数(N=47) 評価項目	投与前	1. 非常に 元気だった	2. かなり 元気だった	3. 少し 元気だった	4. わずかに 元気だった	5. ぜんぜん 元気でなかった	合計 n(%)
活力							
				Visit 6			
	1. 非常に元気だった	0	0	0	0	0	0(0.0)
	2. かなり元気だった	1	2	2	0	1	6(40.0)
	3. 少し元気だった	0	3	3	0	0	6(40.0)
	4. わずかに元気だった	0	0	1	2	0	3(20.0)
	5. ぜんぜん元気でなかった	0	0	0	0	0	0(0.0)
	合計 n(%)	1(6.7)	5(33.3)	6(40.0)	2(13.3)	1(6.7)	15
				Visit 8			
	1. 非常に元気だった	0	0	0	0	0	0(0.0)
	2. かなり元気だった	1	2	2	0	0	5(45.5)
	3. 少し元気だった	0	2	2	0	1	5(45.5)
	4. わずかに元気だった	0	0	1	0	0	1(9.1)
	5. ぜんぜん元気でなかった	0	0	0	0	0	0(0.0)
	合計 n(%)	1(9.1)	4(36.4)	5(45.5)	0(0.0)	1(9.1)	11

Page: 14 of 24
Program name: T034.sas / T15_02_01_15_EFF_SHIFT_SF8
Source data: A_DL,A_SF2
Study number: DS7113-A-J302
Date: 01JUL2015

表 2.7.3.6-16 QOL 評価 SF-8 の解析（クロス頻度表）（FAS）（15/24）

被験者数(N=47) 評価項目	投与前	1. 非常に 元気だった	2. かなり 元気だった	3. 少し 元気だった	4. わずかに 元気だった	5. ぜんぜん 元気でなかった	合計 n(%)
活力							
				投与終了時／中止時			
	1. 非常に元気だった	0	0	2	1	0	3(6.4)
	2. かなり元気だった	1	4	3	0	1	9(19.1)
	3. 少し元気だった	0	4	9	5	3	21(44.7)
	4. わずかに元気だった	0	0	2	7	1	10(21.3)
	5. ぜんぜん元気でなかった	0	0	0	2	2	4(8.5)
	合計 n(%)	1(2.1)	8(17.0)	16(34.0)	15(31.9)	7(14.9)	47

Page: 15 of 24
Program name: T034.sas / T15_02_01_15_EFF_SHIFT_SF8
Source data: A_DL,A_SF2
Study number: DS7113-A-J302
Date: 01JUL2015

表 2.7.3.6-16 QOL 評価 SF-8 の解析（クロス頻度表）（FAS）（16/24）

被験者数(N=47) 評価項目	投与前	1.ぜんぜん妨げられなかった	2.わずかに妨げられた	3.少し妨げられた	4.かなり妨げられた	5.つきあいができなかった	合計 n(%)
社会生活機能							
				Visit 2			
	1. ぜんぜん妨げられなかった	12	1	0	3	1	17(36.2)
	2. わずかに妨げられた	1	6	4	1	0	12(25.5)
	3. 少し妨げられた	2	2	5	1	1	11(23.4)
	4. かなり妨げられた	0	0	2	4	0	6(12.8)
	5. つきあいができなかった	0	1	0	0	0	1(2.1)
	合計 n(%)	15(31.9)	10(21.3)	11(23.4)	9(19.1)	2(4.3)	47
				Visit 4			
	1. ぜんぜん妨げられなかった	7	1	2	2	0	12(46.2)
	2. わずかに妨げられた	2	1	1	0	0	4(15.4)
	3. 少し妨げられた	1	0	3	2	0	6(23.1)
	4. かなり妨げられた	0	0	3	0	1	4(15.4)
	5. つきあいができなかった	0	0	0	0	0	0(0.0)
	合計 n(%)	10(38.5)	2(7.7)	9(34.6)	4(15.4)	1(3.8)	26

Page: 16 of 24
Program name: T034.sas / T15_02_01_15_EFF_SHIFT_SF8
Source data: A_DL,A_SF2
Study number: DS7113-A-J302
Date: 01JUL2015

表 2.7.3.6-16 QOL 評価 SF-8 の解析（クロス頻度表）（FAS）（17/24）

被験者数(N=47) 評価項目	投与前	1.ぜんぜん妨げられなかった	2.わずかに妨げられた	3.少し妨げられた	4.かなり妨げられた	5.つきあいができなかった	合計 n(%)
社会生活機能							
				Visit 6			
	1. ぜんぜん妨げられなかった	4	2	2	0	1	9(60.0)
	2. わずかに妨げられた	1	1	0	0	0	2(13.3)
	3. 少し妨げられた	0	1	1	0	0	2(13.3)
	4. かなり妨げられた	0	0	1	1	0	2(13.3)
	5. つきあいができなかった	0	0	0	0	0	0(0.0)
	合計 n(%)	5(33.3)	4(26.7)	4(26.7)	1(6.7)	1(6.7)	15
				Visit 8			
	1. ぜんぜん妨げられなかった	4	0	3	0	0	7(63.6)
	2. わずかに妨げられた	2	0	0	0	0	2(18.2)
	3. 少し妨げられた	0	0	0	1	0	1(9.1)
	4. かなり妨げられた	0	0	0	1	0	1(9.1)
	5. つきあいができなかった	0	0	0	0	0	0(0.0)
	合計 n(%)	6(54.5)	0(0.0)	3(27.3)	2(18.2)	0(0.0)	11

Page: 17 of 24
Program name: T034.sas / T15_02_01_15_EFF_SHIFT_SF8
Source data: A_DL,A_SF2
Study number: DS7113-A-J302
Date: 01JUL2015

表 2.7.3.6-16 QOL 評価 SF-8 の解析（クロス頻度表）（FAS）（18/24）

被験者数(N=47) 評価項目	投与前	1.ぜんぜん妨げられなかった	2.わずかに妨げられた	3.少し妨げられた	4.かなり妨げられた	5.つきあいができなかった	合計 n(%)
社会生活機能							
				投与終了時／中止時			
	1. ぜんぜん妨げられなかった	6	2	6	1	2	17(36.2)
	2. わずかに妨げられた	3	3	4	1	1	12(25.5)
	3. 少し妨げられた	2	0	3	5	1	11(23.4)
	4. かなり妨げられた	0	0	0	5	1	6(12.8)
	5. つきあいができなかった	0	0	0	1	0	1(2.1)
	合計 n(%)	11(23.4)	5(10.6)	13(27.7)	13(27.7)	5(10.6)	47

Page: 18 of 24
Program name: T034.sas / T15_02_01_15_EFF_SHIFT_SF8
Source data: A_DL,A_SF2
Study number: DS7113-A-J302
Date: 01JUL2015

表 2.7.3.6-16 QOL 評価 SF-8 の解析（クロス頻度表）（FAS）（19/24）

被験者数(N=47) 評価項目	投与前	1. ぜんぜん悩まされなかった	2. わずかに悩まされた	3. 少し悩まされた	4. かなり悩まされた	5. 非常に悩まされた	合計 n(%)
心の健康							
				Visit 2			
	1. ぜんぜん悩まされなかった	9	1	1	2	0	13(27.7)
	2. わずかに悩まされた	2	5	4	2	1	14(29.8)
	3. 少し悩まされた	3	3	4	2	1	13(27.7)
	4. かなり悩まされた	1	1	3	2	0	7(14.9)
	5. 非常に悩まされた	0	0	0	0	0	0(0.0)
	合計 n(%)	15(31.9)	10(21.3)	12(25.5)	8(17.0)	2(4.3)	47
				Visit 4			
	1. ぜんぜん悩まされなかった	4	1	2	1	0	8(30.8)
	2. わずかに悩まされた	4	2	1	0	0	7(26.9)
	3. 少し悩まされた	2	1	3	2	0	8(30.8)
	4. かなり悩まされた	0	0	1	2	0	3(11.5)
	5. 非常に悩まされた	0	0	0	0	0	0(0.0)
	合計 n(%)	10(38.5)	4(15.4)	7(26.9)	5(19.2)	0(0.0)	26

Page: 19 of 24
Program name: T034.sas / T15_02_01_15_EFF_SHIFT_SF8
Source data: A_DL,A_SF2
Study number: DS7113-A-J302
Date: 01JUL2015

表 2.7.3.6-16 QOL 評価 SF-8 の解析（クロス頻度表）（FAS）（20/24）

被験者数(N=47) 評価項目	投与前	1. ぜんぜん悩まされなかった	2. わずかに悩まされた	3. 少し悩まされた	4. かなり悩まされた	5. 非常に悩まされた	合計 n(%)
心の健康							
				Visit 6			
	1. ぜんぜん悩まされなかった	3	0	0	0	1	4(26.7)
	2. わずかに悩まされた	1	4	1	0	0	6(40.0)
	3. 少し悩まされた	1	1	2	0	0	4(26.7)
	4. かなり悩まされた	0	1	0	0	0	1(6.7)
	5. 非常に悩まされた	0	0	0	0	0	0(0.0)
	合計 n(%)	5(33.3)	6(40.0)	3(20.0)	0(0.0)	1(6.7)	15
				Visit 8			
	1. ぜんぜん悩まされなかった	1	0	1	0	0	2(18.2)
	2. わずかに悩まされた	3	3	0	0	0	6(54.5)
	3. 少し悩まされた	1	0	1	0	0	2(18.2)
	4. かなり悩まされた	0	0	0	1	0	1(9.1)
	5. 非常に悩まされた	0	0	0	0	0	0(0.0)
	合計 n(%)	5(45.5)	3(27.3)	2(18.2)	1(9.1)	0(0.0)	11

Page: 20 of 24
Program name: T034.sas / T15_02_01_15_EFF_SHIFT_SF8
Source data: A_DL,A_SF2
Study number: DS7113-A-J302
Date: 01JUL2015

表 2.7.3.6-16 QOL 評価 SF-8 の解析（クロス頻度表）（FAS）（21/24）

被験者数(N=47) 評価項目	投与前	1. ぜんぜん悩まされなかった	2. わずかに悩まされた	3. 少し悩まされた	4. かなり悩まされた	5. 非常に悩まされた	合計 n(%)
心の健康							
				投与終了時／中止時			
	1. ぜんぜん悩まされなかった	5	2	2	2	2	13(27.7)
	2. わずかに悩まされた	4	4	3	2	1	14(29.8)
	3. 少し悩まされた	2	2	5	4	0	13(27.7)
	4. かなり悩まされた	0	0	1	6	0	7(14.9)
	5. 非常に悩まされた	0	0	0	0	0	0(0.0)
	合計 n(%)	11(23.4)	8(17.0)	11(23.4)	14(29.8)	3(6.4)	47

Page: 21 of 24
Program name: T034.sas / T15_02_01_15_EFF_SHIFT_SF8
Source data: A_DL,A_SF2
Study number: DS7113-A-J302
Date: 01JUL2015

表 2.7.3.6-16 QOL 評価 SF-8 の解析（クロス頻度表）（FAS）（22/24）

被験者数(N=47) 評価項目	投与前	1. ぜんぜん妨げられなかった	2. わずかに妨げられた	3. 少し妨げられた	4. かなり妨げられた	5. 日常行う活動ができなかった	合計 n(%)
日常役割機能 (精神)							
				Visit 2			
	1. ぜんぜん妨げられなかった	13	2	1	1	1	18(38.3)
	2. わずかに妨げられた	1	2	0	1	0	4(8.5)
	3. 少し妨げられた	2	5	5	1	1	14(29.8)
	4. かなり妨げられた	0	2	1	5	0	8(17.0)
	5. 日常行う活動ができなかった	0	1	1	0	1	3(6.4)
	合計 n(%)	16(34.0)	12(25.5)	8(17.0)	8(17.0)	3(6.4)	47
				Visit 4			
	1. ぜんぜん妨げられなかった	7	4	1	0	0	12(46.2)
	2. わずかに妨げられた	0	1	1	0	0	2(7.7)
	3. 少し妨げられた	3	2	2	0	0	7(26.9)
	4. かなり妨げられた	0	0	1	2	0	3(11.5)
	5. 日常行う活動ができなかった	0	0	1	1	0	2(7.7)
	合計 n(%)	10(38.5)	7(26.9)	6(23.1)	3(11.5)	0(0.0)	26

Page: 22 of 24
Program name: T034.sas / T15_02_01_15_EFF_SHIFT_SF8
Source data: A_DL,A_SF2
Study number: DS7113-A-J302
Date: 01JUL2015

表 2.7.3.6-16 QOL 評価 SF-8 の解析（クロス頻度表）（FAS）（23/24）

被験者数(N=47) 評価項目	投与前	1. ぜんぜん妨げられなかった	2. わずかに妨げられた	3. 少し妨げられた	4. かなり妨げられた	5. 日常行う活動ができなかった	合計 n(%)
日常役割機能 (精神)							
				Visit 6			
	1. ぜんぜん妨げられなかった	6	1	1	0	1	9(60.0)
	2. わずかに妨げられた	0	1	0	0	0	1(6.7)
	3. 少し妨げられた	1	0	2	0	0	3(20.0)
	4. かなり妨げられた	0	1	0	0	0	1(6.7)
	5. 日常行う活動ができなかった	0	0	0	1	0	1(6.7)
	合計 n(%)	7(46.7)	3(20.0)	3(20.0)	1(6.7)	1(6.7)	15
				Visit 8			
	1. ぜんぜん妨げられなかった	4	1	1	1	0	7(63.6)
	2. わずかに妨げられた	1	0	0	0	0	1(9.1)
	3. 少し妨げられた	1	0	1	0	0	2(18.2)
	4. かなり妨げられた	0	0	0	0	0	0(0.0)
	5. 日常行う活動ができなかった	0	0	0	1	0	1(9.1)
	合計 n(%)	6(54.5)	1(9.1)	2(18.2)	2(18.2)	0(0.0)	11

Page: 23 of 24
Program name: T034.sas / T15_02_01_15_EFF_SHIFT_SF8
Source data: A_DL,A_SF2
Study number: DS7113-A-J302
Date: 01JUL2015

表 2.7.3.6-16 QOL 評価 SF-8 の解析（クロス頻度表）（FAS）（24/24）

被験者数(N=47) 評価項目	投与前	1. ぜんぜん妨げられなかった	2. わずかに妨げられた	3. 少し妨げられた	4. かなり妨げられた	5. 日常行う活動ができなかった	合計 n(%)
日常役割機能 (精神)							
				投与終了時／中止時			
	1. ぜんぜん妨げられなかった	8	4	2	2	2	18(38.3)
	2. わずかに妨げられた	1	0	1	2	0	4(8.5)
	3. 少し妨げられた	3	1	4	2	4	14(29.8)
	4. かなり妨げられた	0	2	0	6	0	8(17.0)
	5. 日常行う活動ができなかった	0	0	0	2	1	3(6.4)
	合計 n(%)	12(25.5)	7(14.9)	7(14.9)	14(29.8)	7(14.9)	47

Page: 24 of 24
Program name: T034.sas / T15_02_01_15_EFF_SHIFT_SF8
Source data: A_DL,A_SF2
Study number: DS7113-A-J302
Date: 01JUL2015

表 2.7.3.6-17 QOL 評価 SF-8 サマリースコアの推移の解析（FAS）

サマリースコア (N=47)	評価時期	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
身体的サマリースコア							
	投与前	47	37.76	10.331	17.6	39.20	56.6
	Visit 2	47	39.42	11.042	9.0	40.90	58.9
	Visit 4	26	39.60	9.724	15.6	39.90	55.2
	Visit 6	15	41.94	10.025	19.7	43.70	55.2
	Visit 8	11	41.80	9.061	27.6	40.50	56.3
	投与終了時／中止時	47	34.45	10.819	9.0	34.90	56.3
精神的サマリースコア							
	投与前	47	48.76	7.782	29.9	50.30	61.7
	Visit 2	47	47.51	8.867	23.4	48.30	62.1
	Visit 4	26	48.94	8.094	32.0	50.35	59.8
	Visit 6	15	48.91	7.860	29.7	48.80	60.0
	Visit 8	11	50.15	7.783	36.3	53.70	59.9
	投与終了時／中止時	47	44.81	10.152	25.6	46.20	66.7

Page: 1 of 1
Program name: T035.sas / T15_02_01_16_EFF_SF8_SUM
Source data: A_DL,A_SF1
Study number: DS7113-A-J302
Date: 01JUL2015

表 2.7.3.6-18 QOL 評価 SF-8 サマリースコア変化量の解析（FAS）

サマリースコア (N=47)	評価時期	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
身体的サマリースコア (投与前値からの変化量)							
	Visit 2	47	1.66	10.078	-20.8	2.30	27.8
	Visit 4	26	-1.34	9.243	-32.0	-0.35	15.9
	Visit 6	15	-1.07	10.144	-27.9	-1.40	13.8
	Visit 8	11	-3.31	8.224	-17.4	-4.50	8.3
	投与終了時／中止時	47	-3.31	11.352	-28.6	-2.60	20.4
精神的サマリースコア (投与前値からの変化量)							
	Visit 2	47	-1.24	9.108	-30.7	0.10	16.9
	Visit 4	26	0.24	8.154	-18.9	-0.05	15.6
	Visit 6	15	-0.93	9.782	-26.8	0.50	13.9
	Visit 8	11	0.36	9.268	-18.0	2.80	11.6
	投与終了時／中止時	47	-3.94	10.362	-30.7	-2.40	15.6

Page: 1 of 1
Program name: T036.sas / T15_02_01_17_EFF_SF8_SUM
Source data: A_DL,A_SF1
Study number: DS7113-A-J302
Date: 01JUL2015

表 2.7.3.6-19 睡眠評価の解析（FAS）（1/12）

患者群	投与前	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	3. よく眠れた	合計 n(%)
オピオイド使用患者群 (N=30)						
				Visit 2		
	0. まったく眠れなかった	0	0	0	0	0(0.0)
	1. あまり眠れなかった	0	2	3	1	6(20.0)
	2. まあまあ眠れた	0	2	5	6	13(43.3)
	3. よく眠れた	0	1	4	6	11(36.7)
	合計 n(%)	0(0.0)	5(16.7)	12(40.0)	13(43.3)	30
				Visit 3		
	0. まったく眠れなかった	0	0	0	0	0(0.0)
	1. あまり眠れなかった	0	1	3	1	5(20.8)
	2. まあまあ眠れた	0	0	5	6	11(45.8)
	3. よく眠れた	0	1	4	3	8(33.3)
	合計 n(%)	0(0.0)	2(8.3)	12(50.0)	10(41.7)	24

Page: 1 of 12
Program name: T045.sas / T15_02_01_26_EFF_SLP_SUB
Source data: A_DL,A_SL
Study number: DS7113-A-J302
Date: 01JUL2015

表 2.7.3.6-19 睡眠評価の解析（FAS）（2/12）

患者群	投与前	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	3. よく眠れた	合計 n(%)
オピオイド使用患者群 (N=30)						
				Visit 4		
	0. まったく眠れなかった	0	0	0	0	0(0.0)
	1. あまり眠れなかった	0	1	2	1	4(22.2)
	2. まあまあ眠れた	0	0	2	7	9(50.0)
	3. よく眠れた	0	0	1	4	5(27.8)
	合計 n(%)	0(0.0)	1(5.6)	5(27.8)	12(66.7)	18
				Visit 5		
	0. まったく眠れなかった	0	0	0	0	0(0.0)
	1. あまり眠れなかった	0	3	1	0	4(26.7)
	2. まあまあ眠れた	0	0	3	5	8(53.3)
	3. よく眠れた	0	0	2	1	3(20.0)
	合計 n(%)	0(0.0)	3(20.0)	6(40.0)	6(40.0)	15

Page: 2 of 12
Program name: T045.sas / T15_02_01_26_EFF_SLP_SUB
Source data: A_DL,A_SL
Study number: DS7113-A-J302
Date: 01JUL2015

表 2.7.3.6-19 睡眠評価の解析（FAS）（3/12）

患者群	投与前	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	3. よく眠れた	合計 n(%)
オピオイド使用患者群 (N=30)						
				Visit 6		
	0. まったく眠れなかった	0	0	0	0	0(0.0)
	1. あまり眠れなかった	0	0	2	0	2(16.7)
	2. まあまあ眠れた	0	1	2	5	8(66.7)
	3. よく眠れた	0	0	1	1	2(16.7)
	合計 n(%)	0(0.0)	1(8.3)	5(41.7)	6(50.0)	12
				Visit 7		
	0. まったく眠れなかった	0	0	0	0	0(0.0)
	1. あまり眠れなかった	0	1	0	0	1(9.1)
	2. まあまあ眠れた	0	1	1	6	8(72.7)
	3. よく眠れた	0	0	0	2	2(18.2)
	合計 n(%)	0(0.0)	2(18.2)	1(9.1)	8(72.7)	11

Page: 3 of 12
Program name: T045.sas / T15_02_01_26_EFF_SLP_SUB
Source data: A_DL,A_SL
Study number: DS7113-A-J302
Date: 01JUL2015

表 2.7.3.6-19 睡眠評価の解析（FAS）（4/12）

患者群	投与前	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	3. よく眠れた	合計 n(%)
オピオイド使用患者群 (N=30)						
				Visit 8		
	0. まったく眠れなかった	0	0	0	0	0(0.0)
	1. あまり眠れなかった	0	0	0	0	0(0.0)
	2. まあまあ眠れた	0	0	1	7	8(88.9)
	3. よく眠れた	0	0	0	1	1(11.1)
	合計 n(%)	0(0.0)	0(0.0)	1(11.1)	8(88.9)	9
				投与終了時／中止時		
	0. まったく眠れなかった	0	0	0	0	0(0.0)
	1. あまり眠れなかった	0	5	1	0	6(20.0)
	2. まあまあ眠れた	1	0	2	10	13(43.3)
	3. よく眠れた	0	2	3	6	11(36.7)
	合計 n(%)	1(3.3)	7(23.3)	6(20.0)	16(53.3)	30

Page: 4 of 12
Program name: T045.sas / T15_02_01_26_EFF_SLP_SUB
Source data: A_DL,A_SL
Study number: DS7113-A-J302
Date: 01JUL2015

表 2.7.3.6-19 睡眠評価の解析（FAS）（5/12）

患者群	投与前	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	3. よく眠れた	合計 n(%)
オピオイド非使用患者群(N=7)						
				Visit 2		
	0. まったく眠れなかった	0	0	0	0	0(0.0)
	1. あまり眠れなかった	0	1	1	1	3(42.9)
	2. まあまあ眠れた	0	1	2	1	4(57.1)
	3. よく眠れた	0	0	0	0	0(0.0)
	合計 n(%)	0(0.0)	2(28.6)	3(42.9)	2(28.6)	7
				Visit 3		
	0. まったく眠れなかった	0	0	0	0	0(0.0)
	1. あまり眠れなかった	0	0	1	1	2(40.0)
	2. まあまあ眠れた	0	0	2	1	3(60.0)
	3. よく眠れた	0	0	0	0	0(0.0)
	合計 n(%)	0(0.0)	0(0.0)	3(60.0)	2(40.0)	5

Page: 5 of 12
Program name: T045.sas / T15_02_01_26_EFF_SLP_SUB
Source data: A_DL,A_SL
Study number: DS7113-A-J302
Date: 01JUL2015

表 2.7.3.6-19 睡眠評価の解析（FAS）（6/12）

患者群	投与前	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	3. よく眠れた	合計 n(%)
オピオイド非使用患者群(N=7)						
				Visit 4		
	0. まったく眠れなかった	0	0	0	0	0(0.0)
	1. あまり眠れなかった	0	0	1	0	1(33.3)
	2. まあまあ眠れた	0	0	2	0	2(66.7)
	3. よく眠れた	0	0	0	0	0(0.0)
	合計 n(%)	0(0.0)	0(0.0)	3(100.0)	0(0.0)	3
				Visit 5		
	0. まったく眠れなかった	0	0	0	0	0(0.0)
	1. あまり眠れなかった	0	0	1	0	1(100.0)
	2. まあまあ眠れた	0	0	0	0	0(0.0)
	3. よく眠れた	0	0	0	0	0(0.0)
	合計 n(%)	0(0.0)	0(0.0)	1(100.0)	0(0.0)	1

Page: 6 of 12
Program name: T045.sas / T15_02_01_26_EFF_SLP_SUB
Source data: A_DL,A_SL
Study number: DS7113-A-J302
Date: 01JUL2015

表 2.7.3.6-19 睡眠評価の解析（FAS）（7/12）

患者群	投与前	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	3. よく眠れた	合計 n(%)
オピオイド非使用患者群(N=7)						
				Visit 6		
	0. まったく眠れなかった	0	0	0	0	0(-)
	1. あまり眠れなかった	0	0	0	0	0(-)
	2. まあまあ眠れた	0	0	0	0	0(-)
	3. よく眠れた	0	0	0	0	0(-)
	合計 n(%)	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)	0
				Visit 7		
	0. まったく眠れなかった	0	0	0	0	0(-)
	1. あまり眠れなかった	0	0	0	0	0(-)
	2. まあまあ眠れた	0	0	0	0	0(-)
	3. よく眠れた	0	0	0	0	0(-)
	合計 n(%)	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)	0

Page: 7 of 12
Program name: T045.sas / T15_02_01_26_EFF_SLP_SUB
Source data: A_DL,A_SL
Study number: DS7113-A-J302
Date: 01JUL2015

表 2.7.3.6-19 睡眠評価の解析（FAS）（8/12）

患者群	投与前	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	3. よく眠れた	合計 n(%)
オピオイド非使用患者群(N=7)						
				Visit 8		
	0. まったく眠れなかった	0	0	0	0	0(-)
	1. あまり眠れなかった	0	0	0	0	0(-)
	2. まあまあ眠れた	0	0	0	0	0(-)
	3. よく眠れた	0	0	0	0	0(-)
	合計 n(%)	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)	0
				投与終了時／中止時		
	0. まったく眠れなかった	0	0	0	0	0(0.0)
	1. あまり眠れなかった	0	1	1	1	3(42.9)
	2. まあまあ眠れた	0	2	2	0	4(57.1)
	3. よく眠れた	0	0	0	0	0(0.0)
	合計 n(%)	0(0.0)	3(42.9)	3(42.9)	1(14.3)	7

Page: 8 of 12
Program name: T045.sas / T15_02_01_26_EFF_SLP_SUB
Source data: A_DL,A_SL
Study number: DS7113-A-J302
Date: 01JUL2015

表 2.7.3.6-19 睡眠評価の解析（FAS）（9/12）

患者群	投与前	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	3. よく眠れた	合計 n(%)
日本人 Ph3 比較試験参加患者群(N=10)						
				Visit 2		
	0. まったく眠れなかった	0	0	0	0	0(0.0)
	1. あまり眠れなかった	0	0	1	0	1(10.0)
	2. まあまあ眠れた	0	0	2	1	3(30.0)
	3. よく眠れた	0	1	3	2	6(60.0)
	合計 n(%)	0(0.0)	1(10.0)	6(60.0)	3(30.0)	10
				Visit 3		
	0. まったく眠れなかった	0	0	0	0	0(0.0)
	1. あまり眠れなかった	0	1	0	0	1(12.5)
	2. まあまあ眠れた	0	0	1	2	3(37.5)
	3. よく眠れた	1	1	1	1	4(50.0)
	合計 n(%)	1(12.5)	2(25.0)	2(25.0)	3(37.5)	8

Page: 9 of 12
Program name: T045.sas / T15_02_01_26_EFF_SLP_SUB
Source data: A_DL,A_SL
Study number: DS7113-A-J302
Date: 01JUL2015

表 2.7.3.6-19 睡眠評価の解析（FAS）（10/12）

患者群	投与前	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	3. よく眠れた	合計 n(%)
日本人 Ph3 比較試験参加患者群(N=10)						
				Visit 4		
	0. まったく眠れなかった	0	0	0	0	0(0.0)
	1. あまり眠れなかった	0	0	0	1	1(20.0)
	2. まあまあ眠れた	0	0	1	1	2(40.0)
	3. よく眠れた	0	1	0	1	2(40.0)
	合計 n(%)	0(0.0)	1(20.0)	1(20.0)	3(60.0)	5
				Visit 5		
	0. まったく眠れなかった	0	0	0	0	0(0.0)
	1. あまり眠れなかった	0	0	0	0	0(0.0)
	2. まあまあ眠れた	0	0	1	1	2(66.7)
	3. よく眠れた	1	0	0	0	1(33.3)
	合計 n(%)	1(33.3)	0(0.0)	1(33.3)	1(33.3)	3

Page: 10 of 12
Program name: T045.sas / T15_02_01_26_EFF_SLP_SUB
Source data: A_DL,A_SL
Study number: DS7113-A-J302
Date: 01JUL2015

表 2.7.3.6-19 睡眠評価の解析（FAS）（11/12）

患者群	投与前	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	3. よく眠れた	合計 n(%)
日本人 Ph3 比較試験参加患者群(N=10)						
				Visit 6		
	0. まったく眠れなかった	0	0	0	0	0(0.0)
	1. あまり眠れなかった	0	0	0	0	0(0.0)
	2. まあまあ眠れた	0	1	0	1	2(66.7)
	3. よく眠れた	0	0	1	0	1(33.3)
	合計 n(%)	0(0.0)	1(33.3)	1(33.3)	1(33.3)	3
				Visit 7		
	0. まったく眠れなかった	0	0	0	0	0(0.0)
	1. あまり眠れなかった	0	0	0	0	0(0.0)
	2. まあまあ眠れた	0	0	2	0	2(100.0)
	3. よく眠れた	0	0	0	0	0(0.0)
	合計 n(%)	0(0.0)	0(0.0)	2(100.0)	0(0.0)	2

Page: 11 of 12
Program name: T045.sas / T15_02_01_26_EFF_SLP_SUB
Source data: A_DL,A_SL
Study number: DS7113-A-J302
Date: 01JUL2015

表 2.7.3.6-19 睡眠評価の解析（FAS）（12/12）

患者群	投与前	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	3. よく眠れた	合計 n(%)
日本人 Ph3 比較試験参加患者群(N=10)						
				Visit 8		
	0. まったく眠れなかった	0	0	0	0	0(0.0)
	1. あまり眠れなかった	0	0	0	0	0(0.0)
	2. まあまあ眠れた	0	0	1	1	2(100.0)
	3. よく眠れた	0	0	0	0	0(0.0)
	合計 n(%)	0(0.0)	0(0.0)	1(50.0)	1(50.0)	2
				投与終了時／中止時		
	0. まったく眠れなかった	0	0	0	0	0(0.0)
	1. あまり眠れなかった	0	0	0	1	1(10.0)
	2. まあまあ眠れた	0	0	1	2	3(30.0)
	3. よく眠れた	1	0	3	2	6(60.0)
	合計 n(%)	1(10.0)	0(0.0)	4(40.0)	5(50.0)	10

Page: 12 of 12
Program name: T045.sas / T15_02_01_26_EFF_SLP_SUB
Source data: A_DL,A_SL
Study number: DS7113-A-J302
Date: 01JUL2015

目次

1. 医薬品への曝露 6
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 6
1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験の概観 6
1.1.2 安全性の評価方法 9
1.1.2.1 有害事象の定義 9
1.1.2.2 重要な有害事象の定義 9
1.1.2.3 重症度及び因果関係の判定基準 9
1.1.2.4 安全性データの収集方法 10
1.1.2.5 併合解析 11
1.1.3 データの提示方法 11
1.2 全般的な曝露状況 12
1.2.1 安全性解析対象集団の内訳 12
1.2.2 評価試験ごとの曝露状況 12
1.2.2.1 健康被験者を対象とした試験 12
1.2.2.2 がん疼痛患者を対象とした試験 13
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 14
2. 有害事象 18
2.1 有害事象の解析 18
2.1.1 比較的よく見られる有害事象 18
2.1.1.1 有害事象及び副作用発現被験者数 18
2.1.1.2 有害事象及び副作用の発現状況 19
2.1.1.3 重症度別有害事象発現被験者数 21
2.1.1.4 投与量別の安全性 23
2.1.1.5 新規発現時期別の有害事象発現被験者数 27
2.1.1.6 レスキュー薬としての安全性 28
2.1.2 死亡 29
2.1.3 その他の重篤な有害事象 30
2.1.3.1 重篤な有害事象（死亡を含む）の発現状況 34
2.1.4 その他の重要な有害事象 37
2.1.4.1 治験薬投与中止に至った有害事象 37
2.1.4.2 依存性 39
2.1.4.3 呼吸抑制 40
2.1.4.4 意識障害（昏迷、昏睡、錯乱、譫妄） 41
2.1.4.5 麻痺性イレウス 41
2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 41

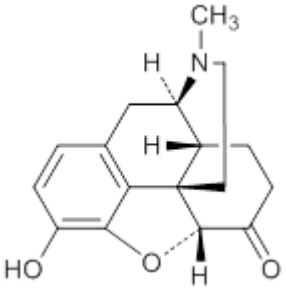
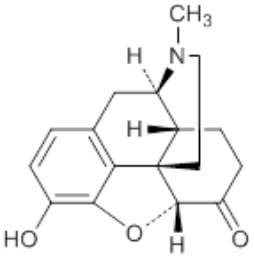
2.1.5.1 ヒドロモルフォン全体群 41
2.1.5.2 評価試験ごとの結果 42
2.2 個別有害事象の文章による説明 44
3. 臨床検査値の評価 44
3.1 臨床検査値の推移 44
3.2 臨床検査値の異常変動による有害事象 45
4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 46
4.1 バイタルサイン及び身体的所見 46
4.2 心電図 46
4.2.1 心電図異常所見 46
4.2.2 QT 間隔に及ぼす影響の評価 46
4.2.2.1 健康成人を対象とした評価 47
4.2.2.2 がん疼痛患者を対象とした評価 49
5. 特別な患者集団及び状況下における安全性 54
5.1 内因性要因 54
5.1.1 高齢者 54
5.1.1.1 年齢別有害事象発現被験者数 54
5.1.1.2 年齢別事象別有害事象及び副作用発現被験者数 54
5.1.2 低体重 55
5.1.2.1 体重別有害事象発現被験者数 55
5.1.2.2 体重別事象別有害事象及び副作用発現被験者数 56
5.1.3 腎機能低下者 57
5.1.3.1 腎機能別有害事象発現被験者数 57
5.1.3.2 腎機能別事象別有害事象及び副作用発現被験者数 57
5.1.4 肝機能低下者 58
5.1.5 性別 59
5.1.5.1 男女別有害事象発現被験者数 59
5.1.5.2 男女別事象別有害事象及び副作用発現被験者数 59
5.2 外因性要因 60
5.2.1 前治療オピオイド鎮痛薬の有無 60
5.2.1.1 前治療オピオイド鎮痛薬の有無別有害事象発現被験者数 60
5.2.1.2 前治療オピオイド鎮痛薬の有無別事象別有害事象及び副作用発現被験者数 61
5.2.2 前治療オピオイド鎮痛薬の種類 63
5.3 薬物相互作用 63
5.4 妊娠及び授乳時の使用 63
5.5 過量投与 63
5.6 薬物乱用 63

5.7　離脱症状及び反跳現象 64
5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 64
6.　市販後データ 64

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床試験グループ
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
PS	performance status	一般状態
PT	preferred term	MedDRA の基本語
QTc	corrected QT interval	心拍数により補正した QT 間隔
QTcB	Bazett-corrected QT	Bazett 法により補正した QT 間隔
QTcF	Fridericia-corrected QT	Fridericia 法により補正した QT 間隔
SOC	system organ class	MedDRA の器官別大分類

化合物一覧

一般名	化学名（分子量、フリー体への換算係数）	構造式
ヒドロモルフォン	(5*R*)-4,5-Epoxy-3-hydroxy-17-methylmorphinan-6-one （分子量: 285.34）	
ヒドロモルフォン塩酸塩	(5*R*)-4,5-Epoxy-3-hydroxy-17-methylmorphinan-6-one monohydrochloride （分子量: 321.80、換算係数: 0.8867）	 ・HCl

ヒドロモルフォン塩酸塩の投与量及び濃度はフリー体（ヒドロモルフォン）相当量とした。

1. 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験の概観

ヒドロモルフォン錠の国内申請にあたり、安全性評価の対象とした評価試験 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、日本人 Ph3 長期試験）、及び参考試験 3 試験（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、徐放錠日本人 Ph3 長期試験）一覧を表 2.7.4.1.1-1 に、個々の試験の安全性結果を 2.7.6.1～2.7.6.7 に示す。ヒドロモルフォン錠の主たる安全性は、評価試験の個々の結果、及びがん疼痛患者を対象とした 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）を併合解析した結果から評価した。

表 2.7.4.1.1-1　安全性評価の対象とした評価試験及び参考試験の一覧

治験実施計画書番号 添付資料番号	試験略名	対象被験者	実施国	資料区分
DS7113-A-J102 5.3.3.1-1	日本人 Ph1 単回投与試験	健康成人男性	日本	評価
DS7113-A-J201 5.3.5.1-1	日本人 Ph2 効力比試験	経口モルヒネによってがん疼痛治療中の患者	日本	評価
DS7113-A-J301 5.3.5.1-2	日本人 Ph3 比較試験	オピオイド鎮痛薬非使用のがん疼痛患者	日本	評価
DS7113-A-J302 5.3.5.2-1	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、オピオイド鎮痛薬非使用のがん疼痛患者、及び日本人 Ph3 比較試験に参加したがん疼痛患者	日本	評価
DS7113-A-E101 5.3.3.1-2	日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）	健康成人男女（日本人及び白人）	英国	参考
DS7113-A-J303 5.3.5.1-3	徐放錠日本人 Ph3 比較試験	オピオイド非使用のがん疼痛患者	日本	参考
DS7113-A-J304 5.3.5.2-2	徐放錠日本人 Ph3 長期試験	オピオイド鎮痛薬使用中のがん疼痛患者、オピオイド鎮痛薬非使用のがん疼痛患者、及び徐放錠日本人 Ph3 比較試験に参加したがん疼痛患者	日本	参考

表 2.7.4.1.1-2　評価試験の試験デザイン及び安全性評価方法

	日本人 Ph1 単回投与試験 （DS7113-A-J102）	日本人 Ph2 効力比試験 （DS7113-A-J201）	日本人 Ph3 比較試験 （DS7113-A-J301）	日本人 Ph3 長期試験 （DS7113-A-J302）
治験デザイン	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	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験	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	多施設共同、非無作為化、非盲検、非対照、長期投与試験
用法・用量／投与期間（治験薬及び副作用予防薬）	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（2-way クロスオーバー*） ステップ 3: ヒドロモルフォン徐放錠 2 mg 単回投与（2-way クロスオーバー*） 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） *: 朝食後投与及び空腹時投与の 2-way クロスオーバー単回投与	・効力比 1:5 群: ヒドロモルフォン錠 12 mg／日（前観察期のモルヒネ投与量は 60 mg／日）又はヒドロモルフォン錠 18 mg／日（前観察期のモルヒネ投与量は 90 mg／日）を 1 日 6 回 [a] 経口投与した。 ・効力比 1:8 群: ヒドロモルフォン錠 7.5 mg／日（前観察期のモルヒネ投与量は 60 mg／日）又は 12 mg／日（前観察期のモルヒネ投与量は 90 mg／日）を 1 日 6 回 [a] 経口投与した。 投与期間は、疼痛コントロール達成が得られるまでの期間もしくは 5 日間のいずれか短い期間とした。	ヒドロモルフォン錠及びオキシコドン塩酸塩散プラセボ、又はヒドロモルフォン錠プラセボ及びオキシコドン塩酸塩散を 1 日 4 回（朝、昼、夕、夜）5 日間経口投与した。治験薬の投与は第 1 用量 [b] から開始し、投与量の増量又は減量を必要と判断された場合は、1 段階ずつ投与量の増量又は減量を行った。 治験薬投与期の間は副作用予防薬（便秘及び悪心・嘔吐の予防）として、以下の予防薬を投与した。[c] 1) 酸化マグネシウム 2) プロクロルペラジンマレイン酸塩 [d]	・オピオイド使用患者群: 治験責任医師又は治験分担医師が適切と判断する用量から治験薬の投与を開始、第 1 用量 [e] の場合に限り 1 日 4 回投与とし、第 2 用量以上は 1 日 6 回投与した。 ・オピオイド非使用患者群: 第 1 用量から投与を開始、第 1 用量の場合に限り 1 日 4 回投与とし、第 2 用量以上は 1 日 6 回投与した。 ・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から投与を開始、1 日 4 回投与した。 投与期間は、最長 84 日間（許容範囲: 80～85 日）とした。

a: 就寝前は 2 回分を 1 度で投与可とした。
b: ヒドロモルフォン錠の第 1、第 2、第 3、第 4 用量はそれぞれ 4 mg、8 mg、12 mg、16 mg、オキシコドン塩酸塩散の第 1、第 2、第 3、第 4 用量はそれぞれ 10 mg、20 mg、40 mg、60 mg とした。
c: 酸化マグネシウムは 1 日 2 g を食前又は食後の 3 回に分割経口投与、プロクロルペラジンマレイン酸塩は 1 日 15 mg を 3 回に分割経口投与とするが、被験者の状態から必要と判断された場合は、増量、減量、又は中止を可とした。
d: プロクロルペラジンマレイン酸塩の投与が適切でないと判断された場合に限り、ドンペリドン（1 日 30 mg を食前の 3 回に分割経口投与）の投与を可とした。
e: ヒドロモルフォン錠の第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7 用量はそれぞれ 4 mg、6 mg、12 mg、18 mg、24 mg、36 mg、48 mg とした。

表 2.7.4.1.1-2　評価試験の試験デザイン及び安全性評価方法（続き）

	日本人 Ph1 単回投与試験（DS7113-A-J102）	日本人 Ph2 効力比試験（DS7113-A-J201）	日本人 Ph3 比較試験（DS7113-A-J301）	日本人 Ph3 長期試験（DS7113-A-J302）
対象	健康成人男性	経口モルヒネによってがん疼痛治療中の患者	オピオイド鎮痛薬非使用のがん疼痛患者	オピオイド鎮痛薬使用中のがん疼痛患者、オピオイド鎮痛薬非使用のがん疼痛患者、及び日本人 Ph3 比較試験に参加したがん疼痛患者
対照薬（又は参照薬）	ヒドロモルフォン徐放錠（参照薬）	−	オキシコドン塩酸塩散（対照薬）	−
有害事象の収集期間	投与開始後から投与終了 6～8 日後まで、又は治験中止時まで	投与開始後から投与終了 2 日後まで、又は治験中止時まで	投与開始後から投与終了 1～3 日後まで、又は治験中止時までなお、日本人 Ph3 長期試験への移行可とし、日本人 Ph3 長期試験に参加する被験者の後観察は実施しなかった。	投与開始後から投与終了 1～7 日後まで、又は治験中止時まで
安全性評価項目	有害事象 バイタルサイン 臨床検査値 12 誘導心電図 体重	有害事象 バイタルサイン 臨床検査値 12 誘導心電図 体重 薬物依存評価	有害事象 バイタルサイン 臨床検査値 12 誘導心電図 体重 薬物依存評価	有害事象 バイタルサイン 臨床検査値 12 誘導心電図 体重 薬物依存評価
安全性解析対象集団	治験薬が 1 回も投与されなかった被験者及び治験に登録された後の有害事象の調査・観察を全く行うことができなかった被験者を除いた被験者	重大な GCP 違反のある被験者（同意取得違反、治験手続き上の重大な違反）、治験薬が 1 回も投与されなかった被験者、及び治験薬投与開始後に安全性データが全く収集されなかった被験者を除いた被験者		

−: 該当なし

1.1.2　安全性の評価方法

1.1.2.1　有害事象の定義

評価試験での有害事象は、治験薬投与開始後から試験ごとに規定する期間までに起こったあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値、バイタルサインの異常を含む）、症状、又は病気のことであり、当該治験薬との因果関係の有無は問わないものとした。治験薬投与前より発現している症状や疾病は、有害事象とはしなかった。ただし、治験薬投与中に悪化した場合、有害事象として取り扱い、悪化が確認された日をその有害事象の発現日とした。

1.1.2.2　重要な有害事象の定義

評価試験 4 試験のうち、日本人 Ph1 単回投与試験では、ヒドロモルフォンの副作用として知られる頭痛や傾眠などの中枢神経系障害、悪心などの胃腸障害等を重要な有害事象とした。

がん疼痛患者を対象とした 3 試験では、重篤性に関わらず、表 2.7.4.1.1-3 に規定する呼吸抑制、昏迷、及び昏睡を重要な有害事象と定義した。

表 2.7.4.1.1-3　重要な有害事象の定義
（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）

事象名	定義
呼吸抑制	1 分間あたりの呼吸数が 8 回未満
昏迷	刺激すると覚醒する状態 痛みの刺激を加えつつ呼びかけを繰り返すと辛うじて開眼する
昏睡	刺激をしても覚醒しない状態 痛み刺激で少し手足を動かしたり顔をしかめる

なお、CTD「2.5.5 臨床に関する概括評価　安全性の概括評価」及び CTD「2.7.4 臨床的安全性の概要」では、各試験の治験実施計画書で重要な有害事象と定義した事象に加えて、治験薬の投与中止に至った有害事象、並びに各試験で認められた有害事象のうち、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錯乱、譫妄、依存性、及び麻痺性イレウスを重要な有害事象として評価した。

1.1.2.3　重症度及び因果関係の判定基準

1)　重症度

評価試験での有害事象の重症度判定基準を表 2.7.4.1.1-4 に示す。有害事象の重症度は、治験責任医師又は治験分担医師が「軽度、中等度、重度」の 3 段階で判定した。

表 2.7.4.1.1-4　重症度判定基準

重症度	判定基準
軽度	日常活動に支障なく、耐え得る程度
中等度	日常活動に支障を生じる程度
重度	日常活動を不可能にする程度

2)　因果関係

評価試験の有害事象と治験薬の因果関係の判定基準を表 2.7.4.1.1-5 に示す。有害事象と治験薬との因果関係は、治験責任医師又は治験分担医師が「関連あり、関連なし」の 2 段階で判定し、「関連あり」と判定された有害事象を副作用とした。

表 2.7.4.1.1-5　因果関係判定基準

区分	判定基準
関連あり	• 有害事象発現と治験薬投与に合理的な時間的相関があり、被験者の状態や治験薬以外の要因（原疾患、合併症、併用薬など）によると判断することが妥当ではなく、治験薬との関連性を否定できない場合 • 有害事象発現と治験薬投与に合理的な時間的相関があり、治験薬又は類似化合物で知られている反応ないし、薬理作用として説明できる場合
関連なし	有害事象発現と治験薬投与に合理的な時間的相関がない場合、又は有害事象発現が被験者の状態や治験薬以外の要因（原疾患、合併症、併用薬など）によると判断することが妥当であり、治験薬との関連性を否定できる場合

1.1.2.4　安全性データの収集方法

評価試験の安全性データは、被験者に発現した有害事象、バイタルサイン、臨床検査値、12 誘導心電図、体重、及び薬物依存評価から収集した。有害事象は、治験責任医師又は治験分担医師が被験者に全般的な質問をして収集した。その際、特定の症状に関して質問しないよう治験実施計画書に規定した。標準 12 誘導心電図、バイタルサイン、及び体重は、各医療機関にて測定された結果を利用した。なお、心電図所見は、Ph1 単回投与試験では「正常範囲内」、「異常」の分類で、がん疼痛患者を対象とした 3 試験では「正常」、「正常ではないが臨床的に有意な異常なし」、又は「臨床的に有意な異常あり」の分類で、治験責任医師又は治験分担医師が評価したデータを使用した。臨床検査値は、日本人 Ph1 単回投与試験では医療機関にて測定された結果を用い、他の 3 試験では中央測定された結果を用いた。薬物依存評価は、被験者が投与終了時（又は中止時）に、薬物依存に関する質問事項に関して治験薬投与期間を振り返って 4 段階（「3. 非常に」、「2. かなり」、「1. 少し」、又は「0. いいえ」）で評価し、患者日誌又は調査票に記録し、治験責任医師又は治験分担医師はその結果を症例報告書に記録した。なお、日本人 Ph1 単回投与試験では、薬物依存評価を安全性評価項目としなかったものの、所定の時点に薬物依存について問診で確認し、薬物依存と判断された場合は有害事象とした。

1.1.2.5　　併合解析

がん疼痛患者を対象とした 3 試験は、試験ごとに投与量及び投与期間は異なるものの、安全性評価項目が同じであり、有害事象の調査項目や判定基準は共通していることから、安全性評価のため併合解析を実施した。安全性の評価には、主にがん疼痛患者を対象とした 3 試験を併合解析した結果、及び評価試験の試験ごとの結果を使用した。ただし、試験デザインの相違が大きく影響する項目（1.2.2 評価試験ごとの曝露状況、1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性）、又は試験ごとの結果で評価可能と判断した項目（2.1.1.1 有害事象及び副作用発現被験者数、2.1.1.4 投与量別の安全性、2.1.1.5 新規発現時期別の有害事象発現被験者数、2.1.1.6 レスキュー薬としての安全性、2.1.2 死亡、4.2 心電図など）は、併合解析を行わず、試験ごとの結果をもとに評価した。

1.1.3　データの提示方法

治験総括報告書（CTD 第 5 部「臨床試験報告書」）及び CTD「2.7.6 個々の試験のまとめ」では、有害事象名を各試験データ固定時期の最新バージョン ICH 国際医薬品用語集日本版（MedDRA/J）を用いて読み替えた。各治験総括報告書で有害事象名の読み替えに用いた MedDRA のバージョンを表 2.7.4.1.1-6 に示す。

CTD「2.5.5 臨床に関する概括評価　安全性の概括評価」、及び CTD「2.7.4 臨床的安全性の概要」で使用する有害事象名は、各治験総括報告書で読み替えた後の有害事象名とした。

器官分類には MedDRA の器官別大分類（system organ class: SOC）を、有害事象名には基本語（preferred term: PT）を用いて集計した。

表 2.7.4.1.1-6　有害事象名の読み替えに用いた MedDRA のバージョン

治験略名	MedDRA のバージョン
日本人 Ph1 単回投与試験	MedDRA/J version 16.0
日本人 Ph2 効力比試験	MedDRA/J version 16.1
日本人 Ph3 比較試験	
日本人 Ph3 長期試験	

有害事象及び副作用の集計結果は、本文中では発現率（百分率% = 発現被験者数／安全性評価被験者数 × 100）と括弧内にそれぞれの被験者数を示した。また、試験ごとのデータを示す表では、大部分の有害事象が有害事象ごとに 1～2 名にしか発現しなかったため、発現率の下限値を設定せず、すべての有害事象を掲載した。

がん疼痛患者を対象とした 3 試験を併合したデータを 5.3.5.3 に示す。ヒドロモルフォン錠を投与した被験者全体を、ヒドロモルフォン全体群として提示し、本資料の表にはヒドロモルフォン全体群での発現率が 2%以上の有害事象及び副作用を掲載した。なお、ヒドロモルフォン全体群の表でも、重篤な有害事象及び治験の中止に至った有害事象は、発現した被験者数が少なかったため、発現率の下限値を設定せず、すべての事象を掲載した。

重症度別有害事象は、同一被験者に異なる重症度の同一事象が発現した場合、最も重症度

が高いものを集計した。

1.2　全般的な曝露状況

1.2.1　安全性解析対象集団の内訳

安全性解析対象集団の内訳を表 2.7.4.1.2-1 に示す。

日本人 Ph1 単回投与試験ではヒドロモルフォン錠を投与されたすべての被験者を、日本人 Ph2 効力比試験では、登録されたすべての被験者を、安全性解析対象集団とした。日本人 Ph3 比較試験では、登録被験者のうち治験薬が投与されなかった 2 名（いずれもオキシコドン群）及びその他重大な逸脱があった 7 名（ヒドロモルフォン群 4 名、オキシコドン群 3 名）を、日本人 Ph3 長期試験では治験薬が投与されなかった 1 名（オピオイド使用患者群）をそれぞれの安全性解析対象集団から除外した。がん疼痛患者を対象とした 3 試験でのヒドロモルフォンの評価対象被験者を合計した、ヒドロモルフォン全体群の安全性解析対象集団は 207 名となった。

表 2.7.4.1.2-1　安全性解析対象集団の内訳

安全性解析対象集団		登録被験者	評価除外	評価対象
健康被験者を対象とした試験				
日本人 Ph1 単回投与試験		18	0	18
がん疼痛患者を対象とした試験				
日本人 Ph2 効力比試験	効力比 1:8 群	41	0	41
	効力比 1:5 群	30	0	30
	合計	71	0	71
日本人 Ph3 比較試験	ヒドロモルフォン群	92	4	88
	オキシコドン群	89	5	84
	合計	181	9	172
日本人 Ph3 長期試験	オピオイド使用患者群	31	1	30
	オピオイド非使用患者群	7	0	7
	日本人 Ph3 比較試験参加患者群	11	0	11
	合計	49	1	48
ヒドロモルフォン全体群		212	5	207 [a]

被験者数
評価除外は治験薬を投与せず 2 名、その他重大な逸脱 7 名
a: 日本人 Ph3 長期試験の日本人 Ph3 比較試験参加患者群のうち、日本人 Ph3 比較試験の投与群がヒドロモルフォン群であった被験者を重複して集計
Source: 2.7.6.1.12、表 2.7.6.3.12-1、表 2.7.6.4.12-1、表 2.7.6.6.12-1

1.2.2　評価試験ごとの曝露状況

1.2.2.1　健康被験者を対象とした試験

日本人 Ph1 単回投与試験での曝露状況を表 2.7.4.1.2-2 に示す。

治験に登録された 30 名すべての被験者にステップ 1～5 の計画どおりの投与量で治験薬が単回投与された。ステップ 1、2、及び 5 ではヒドロモルフォン錠、ステップ 3 及び 4 では徐

放錠を投与した。ステップ 1、4、及び 5 は空腹時単回投与、ステップ 2 及び 3 は 2-way クロスオーバー試験とし、A 群 3 名は第 I 期に朝食後投与／第 II 期に空腹時投与、B 群は第 I 期に空腹時投与／第 II 期に朝食後投与とした。ヒドロモルフォン錠の最大投与量は 4 mg であった。

表 2.7.4.1.2-2　投与量と曝露状況（日本人 Ph1 単回投与試験）

ステップ	投与群		投与量	被験者数
1	ヒドロモルフォン錠 1 mg 空腹時単回投与群		1 mg	6
2	ヒドロモルフォン錠 2 mg 単回投与（2-way クロスオーバー）群 [a]	A 群	2 mg	3
		B 群	2 mg	3
3	ヒドロモルフォン徐放錠 2 mg 単回投与（2-way クロスオーバー）群 [a]	A 群	2 mg	3
		B 群	2 mg	3
4	ヒドロモルフォン徐放錠 6 mg 空腹時単回投与群		6 mg	6
5	ヒドロモルフォン錠 4 mg 空腹時単回投与群		4 mg	6

a: 朝食後投与及び空腹時投与の 2-way クロスオーバー。朝食後投与時の食事は、ステップ 2 では低脂肪食、ステップ 3 では高脂肪食
Source: 表 2.7.6.1.5-1

1.2.2.2　がん疼痛患者を対象とした試験

日本人 Ph2 効力比試験の投与量と曝露状況を表 2.7.6.3.14-1 に、日本人 Ph3 比較試験の投与量と曝露状況を表 2.7.6.4.14-1、投与量の増減パターンを表 2.7.6.4.14-2 に、日本人 Ph3 長期試験の投与量と曝露状況を表 2.7.6.6.14-1、最終投与用量の集計を表 2.7.6.6.14-2、投与量の増減パターンを表 2.7.6.6.14-3 に示す。

がん疼痛患者を対象とした 3 試験での投与量と曝露状況のまとめを表 2.7.4.1.2-3 に示す。

日本人 Ph2 効力比試験では、投与期間の平均値（標準偏差）は効力比 1:8 群で 2.8（0.51）日間、効力比 1:5 群で 3.1（0.78）日間であり、投与群間で同程度であった。

日本人 Ph2 効力比試験の 1 日投与量ごとの投与群別被験者の集計を表 2.7.4.1.2-4 に示す。

日本人 Ph2 効力比試験では、前投与モルヒネ投与量及び割り付けられた効力比に応じてヒドロモルフォン錠の 1 日投与量を固定して投与した。投与群ごとの投与量と被験者数は、効力比 1:8 群で 7.5 mg／日が 34 名及び 12 mg／日が 7 名であり、効力比 1:5 群では 12 mg／日が 24 名及び 18 mg／日が 6 名であった。効力比 1:8 群の 7 名及び効力比 1:5 群の 24 名は前投与モルヒネ投与量が異なるものの、ヒドロモルフォン錠の 1 日投与量は同じ 12 mg であった。

日本人 Ph3 比較試験では、投与期間の平均値（標準偏差）はヒドロモルフォン群で 5.7（0.91）日間、オキシコドン群で 5.6（1.02）日間であり、投与群間で同程度であった。治験期間中に第 1 用量（ヒドロモルフォン錠: 4 mg、オキシコドン塩酸塩散: 10 mg）から増量することなく治験を終了又は中止した被験者の割合はヒドロモルフォン群が 75.0%（66/88）、オキシコドン群が 71.4%（60/84）であり、投与群間に大きな差はなかった。投与量の増減パターンから、一度でも増量した被験者の多くは第 2 用量（ヒドロモルフォン錠: 8 mg、オキシコドン塩酸塩散: 20 mg）までの増量であり、第 3 用量（ヒドロモルフォン錠: 12 mg、オキシコドン

塩酸塩散: 40 mg）以上に増量した被験者は、ヒドロモルフォン群で 2.3%（2/88）、オキシコドン群で 7.1%（6/84）であった。

日本人 Ph3 長期試験では、総投与回数及び総投与量は集計しなかった。投与期間の平均値（標準偏差）は 38.0（29.64）日間、投与期間の範囲は 2～85 日間であり、特定の期間に偏ることなく分布していた。最終投与用量は、いずれの患者群も第 1 用量（4 mg）の割合が高く、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 100%（7/7）、日本人 Ph3 比較試験参加患者群 36.4%（4/11）であった。最大投与量はオピオイド使用患者群で 90 mg、オピオイド非使用患者群で 6 mg（第 2 用量）、日本人 Ph3 比較試験参加患者群で 16 mg（第 4 用量）であった。投与量の増減パターンから、第 1 用量（4 mg）から第 6 用量（36 mg）までのすべての用量で投与を開始した被験者が存在した。第 1 用量（4 mg）から増量することなく治験を終了又は中止した被験者の割合は、安全性解析対象集団全体で 52.1%（25/48）であった。

表 2.7.4.1.2-3　投与量と曝露状況（がん疼痛患者を対象とした 3 試験まとめ）

		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
		効力比 1:8 群	効力比 1:5 群	ヒドロモルフォン群	オキシコドン群	
		N = 41	N = 30	N = 88	N = 84	N = 48
総投与回数	平均値（標準偏差）	11.9(1.77)	12.9(4.29)	19.1(3.37)	18.7(3.76)	−
	最小値	3	6	1	3	−
	中央値	12.0	12.0	20.0	20.0	−
	最大値	18	30	20	20	−
総投与量(mg)	平均値（標準偏差）	16.4(4.15)	28.3(10.40)	22.1(7.21)	59.5(29.53)	−
	最小値	3.8	12.0	1	8	−
	中央値	15.0	24.0	20.0	50.0	−
	最大値	24.0	60.0	48	190	−
投与期間（日）	平均値（標準偏差）	2.8(0.51)	3.1(0.78)	5.7(0.91)	5.6(1.02)	38.0(29.64)
	最小値	1	2	1	1	2
	中央値	3.0	3.0	6.0	6.0	32.0
	最大値	4	6	6	6	85

−: 算出せず
Source: 表 2.7.6.3.14-1、表 2.7.6.4.14-1、表 2.7.6.6.14-1

表 2.7.4.1.2-4　1 日投与量ごとの被験者数（日本人 Ph2 効力比試験）

	日本人 Ph2 効力比試験			
	効力比 1:8 群		効力比 1:5 群	
前投与モルヒネ投与量	60 mg／日	90 mg／日	60 mg／日	90 mg／日
ヒドロモルフォン錠投与量	7.5 mg／日	12 mg／日	12 mg／日	18 mg／日
被験者数	34 名	7 名	24 名	6 名

Source: 表 5.3.5.3-1

1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

日本人 Ph1 単回投与試験の人口統計学的特性及びその他の基準値の特性を表 2.7.6.1.13-1 に示す。がん疼痛患者を対象とした 3 試験の人口統計学的特性及びその他の基準値の特性を

表 2.7.4.1.3-1 に示す。

日本人 Ph2 効力比試験では、男性は効力比 1:8 群で 63.4%（26/41）、効力比 1:5 群では 86.7%（26/30）であり、効力比 1:5 群で男性の割合が高かった。日本人 Ph3 比較試験では、男性の割合はヒドロモルフォン群が 61.4%（54/88）と、オキシコドン群の 73.8%（62/84）に比べて低かった。

性別以外の項目では、試験ごとの投与群間で大きな差は認められなかった。いずれの試験でも被験者のがん疼痛部位が特定の部位に偏ることはなく、各種のがん疼痛患者が登録された。米国東海岸癌臨床試験グループ（Eastern Cooperative Oncology Group: ECOG）一般状態（performance status: PS）は、試験間で偏りなく分布していた。

表 2.7.4.1.3-1　人口統計学的特性及びその他の基準値の特性（がん疼痛患者を対象とした 3 試験）（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
		効力比 1:8 群	効力比 1:5 群	ヒドロモルフォン群	オキシコドン群	
		N = 41	N = 30	N = 88	N = 84	N = 48
年齢（歳）	平均値（標準偏差）	66.4(9.14)	65.2(11.22)	67.7(10.29)	66.8(10.14)	64.4(10.79)
	最小値	43	32	32	35	38
	中央値	67.0	64.5	68.0	68.0	64.5
	最大値	87	85	86	88	87
	65 歳未満	15(36.6)	15(50.0)	27(30.7)	33(39.3)	24(50.0)
	65 歳以上	26(63.4)	15(50.0)	61(69.3)	51(60.7)	24(50.0)
	75 歳以上	6(14.6)	6(20.0)	25(28.4)	18(21.4)	10(20.8)
体重（kg）	平均値（標準偏差）	51.48(8.994)	53.23(10.319)	54.06(10.682)	55.98(11.220)	54.91(11.829)
	最小値	34.8	35.4	31.7	36.0	33.5
	中央値	49.10	51.15	53.60	54.65	53.40
	最大値	67.6	82.3	80.9	88.9	89.4
	50 kg 以下	21(51.2)	13(43.3)	32(36.4)	24(28.6)	15(31.3)
	50 kg 超	20(48.8)	17(56.7)	56(63.6)	60(71.4)	33(68.8)
性別	男性	26(63.4)	26(86.7)	54(61.4)	62(73.8)	27(56.3)
	女性	15(36.6)	4(13.3)	34(38.6)	22(26.2)	21(43.8)
オピオイド使用歴	なし	0(0.0)	0(0.0)	86(97.7)	80(95.2)	−
	あり	41(100.0)	30(100.0)	2(2.3)	4(4.8)	−

−: 算出せず

Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J201）表 15.1-9、治験総括報告書（DS7113-A-J301）表 15.1-8、治験総括報告書（DS7113-A-J302）表 15.1-10

表 2.7.4.1.3-1　人口統計学的特性及びその他の基準値の特性（がん疼痛患者を対象とした 3 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

		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
		効力比 1:8 群	効力比 1:5 群	ヒドロモルフォン群	オキシコドン群	
		N = 41	N = 30	N = 88	N = 84	N = 48
がん疼痛部位	頭頸部	4(9.8)	0(0.0)	4(4.5)	2(2.4)	4(8.3)
	上肢･肩部	10(24.4)	6(20.0)	16(18.2)	15(17.9)	6(12.5)
	背部	12(29.3)	10(33.3)	34(38.6)	30(35.7)	19(39.6)
	胸部	18(43.9)	14(46.7)	25(28.4)	23(27.4)	10(20.8)
	腹部	3(7.3)	10(33.3)	25(28.4)	34(40.5)	12(25.0)
	腰部	14(34.1)	9(30.0)	20(22.7)	22(26.2)	14(29.2)
	臀部	5(12.2)	3(10.0)	7(8.0)	11(13.1)	7(14.6)
	下肢	5(12.2)	4(13.3)	13(14.8)	11(13.1)	10(20.8)
	その他	2(4.9)	0(0.0)	2(2.3)	2(2.4)	0(0.0)
ECOG PS	0	14(34.1)	6(20.0)	29(33.0)	17(20.2)	12(25.0)
	1	20(48.8)	13(43.3)	38(43.2)	41(48.8)	20(41.7)
	2	6(14.6)	6(20.0)	16(18.2)	17(20.2)	11(22.9)
	3	1(2.4)	5(16.7)	5(5.7)	9(10.7)	5(10.4)
CLcr（mL/min）	平均値（標準偏差）	76.19(27.413)	70.13(31.809)	71.83(28.628)	68.90(23.927)	74.78(25.680)
	最小値	33.9	23.8	20.4	18.2	28.0
	中央値	74.00	61.95	68.25	65.15	70.90
	最大値	148.1	163.6	213.1	138.4	150.4
	30 未満	0(0.0)	1(3.3)	2(2.3)	2(2.4)	1(2.1)
	30 以上 60 未満	13(31.7)	13(43.3)	32(36.4)	32(38.1)	12(25.0)
	60 以上	28(68.3)	16(53.3)	54(61.4)	50(59.5)	35(72.9)

Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J201）表 15.1-9、治験総括報告書（DS7113-A-J301）表 15.1-8、治験総括報告書（DS7113-A-J302）表 15.1-10

なお、がん疼痛患者を対象とした 3 試験では、以下を除外基準に設定したため、以下に該当する集団の使用経験はない。

- オキシコドン塩酸塩散及びモルヒネ塩酸塩内服液の添付文書の禁忌又は原則禁忌に該当する症状又は所見*を有する者
  *: 気管支喘息発作中、慢性肺疾患に続発する心不全、痙攣状態（てんかん重積症、破傷風、ストリキニーネ中毒）、麻痺性イレウス、急性アルコール中毒、アヘンアルカロイドに対する過敏症、出血性大腸炎（腸管出血性大腸菌［O-157］や赤痢菌など）、及び細菌性下痢
- 放射線療法、神経ブロック、経皮的椎体形成術、外科的手術、がんに対する新たな治療（がん化学療法や免疫療法など）が実施され、治験で規定した疼痛評価に影響を及ぼすと治験責任医師又は治験分担医師が判断した者
- 有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE）v4.0-JCOG で Grade 3 に相当する重篤な肝、腎、又は呼吸器障害を有する者
- 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者
- 妊娠中又は授乳中の女性

2.　有害事象

2.1　有害事象の解析

2.1.1　比較的よく見られる有害事象

2.1.1.1　有害事象及び副作用発現被験者数

日本人 Ph1 単回投与試験での有害事象及び副作用発現被験者数を表 2.7.6.1.16-1 に示す。がん疼痛患者を対象とした 3 試験の有害事象及び副作用発現被験者数のまとめを表 2.7.4.2.1-1 に示す。

日本人 Ph1 単回投与試験では、ヒドロモルフォン錠の空腹時投与における有害事象発現率は、1 mg 群で 66.7%（4/6）、2 mg 群で 33.3%（2/6）、4 mg 群で 66.7%（4/6）であった。ヒドロモルフォン錠の空腹時投与における副作用発現率は、1 mg 群で 66.7%（4/6）、2 mg 群で 16.7%（1/6）、4 mg 群で 50.0%（3/6）であった。ヒドロモルフォン錠 2 mg の食後投与における有害事象発現率は 33.3%（2/6）であり、副作用発現率も同じであった。

日本人 Ph2 効力比試験では、効力比 1:8 群の有害事象発現率は 58.5%（24/41）、効力比 1:5 群の有害事象発現率は 46.7%（14/30）であり、有害事象発現率に投与群間で大きな違いはなかった。副作用発現率も同様の傾向であった。

日本人 Ph3 比較試験での有害事象発現率は、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、投与群間で同程度であった。副作用発現率も同様の傾向であった。

日本人 Ph3 長期試験での有害事象発現率は 95.8%（46/48）であった。副作用発現率は 60.4%（29/48）であった。

表 2.7.4.2.1-1　有害事象及び副作用発現被験者数（がん疼痛患者を対象とした 3 試験）

	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
	効力比 1:8 群	効力比 1:5 群	ヒドロモルフォン群	オキシコドン群	
	N = 41	N = 30	N = 88	N = 84	N = 48
有害事象	24(58.5)	14(46.7)	73(83.0)	65(77.4)	46(95.8)
副作用	12(29.3)	8(26.7)	54(61.4)	46(54.8)	29(60.4)
重篤な有害事象	4(9.8)	3(10.0)	7(8.0)	8(9.5)	19(39.6)
重篤な副作用	3(7.3)	1(3.3)	4(4.5)	3(3.6)	5(10.4)
重要な有害事象 [a]	1(2.4)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
重要な副作用	1(2.4)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
重度の有害事象	1(2.4)	1(3.3)	4(4.5)	5(6.0)	10(20.8)
重度の副作用	1(2.4)	1(3.3)	3(3.4)	2(2.4)	1(2.1)
有害事象による治験薬投与の中止	1(2.4)	1(3.3)	6(6.8)	7(8.3)	16(33.3)
副作用による治験薬投与の中止	1(2.4)	1(3.3)	5(5.7)	6(7.1)	10(20.8)
有害事象による治験の中止	1(2.4)	1(3.3)	6(6.8)	7(8.3)	15(31.3)

n(%)
a: がん疼痛患者を対象とした 3 試験の治験実施計画書において「重要な有害事象」と定義した呼吸抑制、昏迷、及び昏睡を指す（1.1.2.2 参照）。
Source: 表 2.7.6.3.16-1、表 2.7.6.4.16-1、表 2.7.6.6.17-1

2.1.1.2　有害事象及び副作用の発現状況

ヒドロモルフォン全体群及び評価試験ごとの有害事象及び副作用の発現状況について以下に記載する。

2.1.1.2.1　ヒドロモルフォン全体群

ヒドロモルフォン全体群の事象別有害事象発現被験者数を表 5.3.5.3-2 に、事象別副作用発現被験者数を表 5.3.5.3-3 に、有害事象発現率が 2%以上であった PT とその発現率の抜粋を表 2.7.4.2.1-2 に示す。

ヒドロモルフォン全体群で発現率が 2%以上であった有害事象は、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。ヒドロモルフォン全体群で発現率が 2%以上であった副作用は、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。

上記の事象の多くは、オピオイド鎮痛薬で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。

表 2.7.4.2.1-2　ヒドロモルフォン全体群の有害事象及び副作用の発現状況

	ヒドロモルフォン全体群 N = 207	
PT	有害事象	副作用
発現被験者数	157(75.8)	103(49.8)
食欲減退	8(3.9)	4(1.9)
浮動性めまい	7(3.4)	5(2.4)
頭痛	5(2.4)	1(0.5)
傾眠	41(19.8)	38(18.4)
便秘	35(16.9)	30(14.5)
下痢	21(10.1)	0(0.0)
悪心	37(17.9)	31(15.0)
嘔吐	37(17.9)	29(14.0)
発熱	7(3.4)	2(1.0)
体重減少	6(2.9)	0(0.0)

MedDRA/J V.16.1、n(%)
Source: 表 5.3.5.3-2、表 5.3.5.3-3

2.1.1.2.2　評価試験ごとの結果

1)　日本人 Ph1 単回投与試験

日本人 Ph1 単回投与試験の有害事象発現状況を表 2.7.6.1.16-2 に、副作用発現状況を表 2.7.6.1.16-3 に示す。

日本人 Ph1 単回投与試験で、ヒドロモルフォン錠を空腹時投与された被験者 18 名に発現した有害事象と発現被験者数は、傾眠が 5 名（1 mg 群 4 名、2 mg 群 1 名）、頭痛が 2 名（いずれも 4 mg 群）、回転性めまい、ほてり、及び嘔吐が同じ 1 名（4 mg 群）、失神寸前の状態*（2 mg 群）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（4 mg 群）が各 1 名であった。このうち副作用と判定された有害事象と発現被験者数は、傾眠が 5 名（1 mg 群 4 名、2 mg 群 1 名）、頭痛が 2 名（いずれも 4 mg 群）、回転性めまい、ほてり、及び嘔吐が同じ 1 名（4 mg 群）であった。ヒドロモルフォン錠 2 mg を食後投与された被験者 6 名に発現した有害事象と発現被験者数は、傾眠が 2 名であり、いずれも副作用と判定された。

*: 失神寸前の状態（症例報告書の報告名: 血管迷走神経反射）は、採血直後に発現し、臥位安静、下肢挙上にて 2 分後に消失した。採血刺激による血管迷走神経反射と考えられ、治験責任医師により治験薬との関連なしと判断された。

2)　日本人 Ph2 効力比試験

日本人 Ph2 効力比試験の有害事象発現状況を表 2.7.6.3.16-2 に、副作用発現状況を表 2.7.6.3.16-3 に示す。

いずれかの投与群で 3 名以上に発現した有害事象とその発現率は、悪心（効力比 1:8 群: 14.6% ［6/41］、効力比 1:5 群: 6.7% ［2/30］、以下同順）、傾眠（4.9% ［2/41］、10.0% ［3/30］）、嘔吐（7.3% ［3/41］、6.7% ［2/30］）、下痢（9.8% ［4/41］、0%）であった。事象の多くは、オピオイド鎮痛薬で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。

いずれかの投与群で 3 名以上に発現した副作用とその発現率は、悪心（9.8% ［4/41］、3.3%

［1/30］）及び傾眠（4.9%［2/41］、10.0%［3/30］）であった。

器官別大分類で胃腸障害に分類される有害事象及び副作用で、効力比 1:5 群に比較し、効力比 1:8 群で発現被験者数が多い傾向が認められたが、その他は投与群間で大きく発現率が異なる事象はなかった。

3)　日本人 Ph3 比較試験

日本人 Ph3 比較試験の有害事象発現状況を表 2.7.6.4.16-2 に、副作用発現状況を表 2.7.6.4.16-3 に示す。

いずれかの投与群で発現率 5%以上の有害事象とその発現率は、傾眠（ヒドロモルフォン群 26.1%、オキシコドン群 25.0%、以下同順）、便秘（23.9%、22.6%）、嘔吐（19.3%、17.9%）、悪心（15.9%、16.7%）、下痢（13.6%、10.7%）、譫妄（2.3%、6.0%）、及び排尿困難（0.0%、6.0%）であった。事象の多くは、オピオイド鎮痛薬で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。

なお、全被験者を対象とした薬物依存評価での調査結果から、ヒドロモルフォン群の 2 名が有害事象（有害事象名: 薬物依存）として取り上げられた。いずれの事象も、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ておらず、重症度は軽度であった。また、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。

いずれかの投与群で発現率 5%以上の副作用とその発現率は、傾眠（ヒドロモルフォン群 25.0%、オキシコドン群 20.2%、以下同順）、便秘（22.7%、20.2%）、嘔吐（17.0%、15.5%）、及び悪心（14.8%、13.1%）であった。

4)　日本人 Ph3 長期試験

日本人 Ph3 長期試験の有害事象発現状況を表 2.7.6.6.17-2 に、副作用発現状況を表 2.7.6.6.17-3 に示す。

安全性解析対象集団での発現率が 5%以上の有害事象とその発現率は、悪心 31.3%（15/48）、嘔吐 31.3%（15/48）、傾眠 27.1%（13/48）、便秘 25.0%（12/48）、下痢 10.4%（5/48）、貧血 8.3%（4/48）、体重減少 8.3%（4/48）、胃癌 6.3%（3/48）、肺の悪性新生物 6.3%（3/48）、浮動性めまい 6.3%（3/48）、上腹部痛 6.3%（3/48）、及び転倒 6.3%（3/48）であった。事象の多くは、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、又は原疾患に関連した有害事象であった。

安全性解析対象集団での発現率が 5%以上の副作用とその発現率は、悪心 27.1%（13/48）、傾眠 22.9%（11/48）、嘔吐 22.9%（11/48）、便秘 16.7%（8/48）、及び浮動性めまい 6.3%（3/48）であった。いずれの事象も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。

2.1.1.3　重症度別有害事象発現被験者数

評価試験ごとの重症度別有害事象発現被験者数について以下に記載する。

1)　日本人 Ph1 単回投与試験

ヒドロモルフォン錠 4 mg 群の 1 名に発現した中等度の嘔吐を除いて、本治験で発現した有害事象はすべて軽度であった。中等度の嘔吐は、治験薬投与約 3 時間後に発現し、処置を要することなく発現から約 9 時間後に回復した。中枢作用を有する治験薬のため因果関係は完全には否定できないと考えられ、治験責任医師により副作用と判断された。

2)　日本人 Ph2 効力比試験

日本人 Ph2 効力比試験の重症度別有害事象発現被験者数を表 2.7.6.3.16-4 に、重症度別副作用発現被験者数を表 2.7.4.7-1 に示す。

重度の有害事象は効力比 1:8 群で 1 名に悪心が、効力比 1:5 群で 1 名に昏迷が認められた。中等度の有害事象発現率は効力比 1:8 群で 19.5%（8/41）、効力比 1:5 群で 10.0%（3/30）であった。中等度の有害事象で 2 名以上に発現した事象は発熱（効力比 1:8 群の 2 名に発現）のみであった。3 名以上に発現した有害事象のうち、中等度と判定されたのは、効力比 1:8 群では 6 名に発現した悪心のうち 1 名、3 名に発現した嘔吐のうち 1 名、4 名に発現した下痢のうちの 1 名であった。2 名に発現した傾眠はすべて軽度であった。効力比 1:5 群では各 2 名に発現した悪心又は嘔吐のうち、それぞれ 1 名が中等度と判定された。3 名に発現した傾眠はすべて軽度であった。重度又は中等度の有害事象の発現被験者数に、投与群間で大きな違いは認められなかった。

重度と判定された悪心及び昏迷はいずれも重篤な副作用と判定された。いずれも、オピオイド鎮痛薬で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。

3)　日本人 Ph3 比較試験

日本人 Ph3 比較試験の重症度別有害事象発現被験者数を表 2.7.4.7-2 に、重症度別副作用発現被験者数を表 2.7.4.7-3 に示す。

重症度別の有害事象発現率は、軽度がヒドロモルフォン群で 63.6%（56/88）、オキシコドン群で 45.2%（38/84）、中等度がヒドロモルフォン群で 14.8%（13/88）、オキシコドン群で 26.2%（22/84）、重度がヒドロモルフォン群で 4.5%（4/88）、オキシコドン群で 6.0%（5/84）であった。軽度の被験者の割合はヒドロモルフォン群の方がオキシコドン群よりも高く、中等度の被験者の割合はオキシコドン群の方がヒドロモルフォン群よりも高かった。

重度と判定された有害事象は、ヒドロモルフォン群が 4 名（傾眠、誤嚥性肺炎、嚥下障害、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］）、オキシコドン群が 5 名（膵癌、脱水、心房細動、及び肝機能異常が各 1 名、誤嚥性肺炎が 2 名［このうち脱水と心房細動を発現した被験者が 1 名］）であった。

重度と判定された有害事象のうち、副作用と判定されたのは、ヒドロモルフォン群が 3 名（傾眠、誤嚥性肺炎、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］）、オキシコドン群が 2 名（肝機能異常及び誤嚥性肺炎が各 1 名）であり、いずれもオピオイド鎮痛薬で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。ヒドロモルフォン群で認められた傾眠は、非重篤と判断され、治験薬投与の変更又はその他の処置を行うことなく治験を終了した。ヒドロモルフォン群で誤嚥性肺炎及び嘔吐を発現した被験者は、誤嚥性肺炎により転帰が死亡となった。オキシコドン群で認められた肝機能異常は、転帰が死亡となった。それ以外の事象はいずれも重篤な有害事象として報告され、治験薬の投与中止により、回復又は軽快した。

4)　日本人 Ph3 長期試験

日本人 Ph3 長期試験の重症度別有害事象発現被験者数を表 2.7.4.7-4 に、重症度別副作用発現被験者数を表 2.7.4.7-5 に示す。

重症度別の有害事象発現率は、安全性解析対象集団全体で軽度が 29.2%（14/48［オピオイド使用患者群 9 名、オピオイド非使用患者群 2 名、日本人 Ph3 比較試験参加患者群 3 名］、以下同様）、中等度が 45.8%（22/48［14 名、4 名、4 名］）、重度が 20.8%（10/48［5 名、1 名、4 名］）に認められた。

重度の有害事象を発現した 10 名の内訳は、オピオイド使用患者群では、胃癌、肺の悪性新生物、貧血、血小板減少症、低酸素症、腸閉塞、及び血小板数減少が各 1 名（胃癌、貧血、及び低酸素症は同一被験者）、オピオイド非使用患者群では、腸管穿孔が 1 名、日本人 Ph3 比較試験参加患者群では、胃癌、肺腺癌、中枢神経系転移、嚥下障害が各 1 名であった。発現被験者数が 2 名であった胃癌以外は、いずれの事象も発現被験者数が 1 名であり、特定の事象が特定の患者群に偏って発現することはなかった。副作用と判定された事象は、腸閉塞の 1 名のみであり、重度の事象の多くは原疾患の悪化によるものと考えられた。

2.1.1.4　投与量別の安全性

2.1.1.4.1　1 日投与量別の安全性

2.1.1.4.1.1　1 日投与量別の有害事象及び副作用発現被験者数

治験期間中の 1 日投与量を患者ごとに固定して実施した試験は、日本人 Ph2 効力比試験のみであった。日本人 Ph2 効力比試験の 1 日投与量ごとの有害事象及び副作用発現被験者数を表 5.3.5.3-1 に、その抜粋を表 2.7.4.2.1-3 に示す。

ヒドロモルフォン錠の投与量間で、有害事象及び副作用の発現率に大きな違いはなかった。

表 2.7.4.2.1-3　1日投与量ごとの有害事象及び副作用発現被験者数（日本人Ph2効力比試験）

	日本人 Ph2 効力比試験			
	効力比 1:8 群		効力比 1:5 群	
前投与モルヒネ投与量 ヒドロモルフォン錠投与量	60 mg／日 7.5 mg N = 34	90 mg／日 12 mg N = 7	60 mg／日 12 mg N = 24	90 mg／日 18 mg N = 6
有害事象	19(55.9)	5(71.4)	10(41.7)	4(66.7)
副作用	9(26.5)	3(42.9)	5(20.8)	3(50.0)
重篤な有害事象	4(11.8)	0(0.0)	3(12.5)	0(0.0)
重篤な副作用	3(8.8)	0(0.0)	1(4.2)	0(0.0)
重要な有害事象 [a]	0(0.0)	1(14.3)	1(4.2)	0(0.0)
重要な副作用	0(0.0)	1(14.3)	1(4.2)	0(0.0)
重度の有害事象	1(2.9)	0(0.0)	1(4.2)	0(0.0)
重度の副作用	1(2.9)	0(0.0)	1(4.2)	0(0.0)
有害事象による治験薬投与の中止	1(2.9)	0(0.0)	1(4.2)	0(0.0)
副作用による治験薬投与の中止	1(2.9)	0(0.0)	1(4.2)	0(0.0)
有害事象による治験薬投与の減量	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
副作用による治験薬投与の減量	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
有害事象による治験の中止	1(2.9)	0(0.0)	1(4.2)	0(0.0)

n(%)
a: 日本人 Ph2 効力比試験の治験実施計画書において「重要な有害事象」と定義した呼吸抑制、昏迷、及び昏睡を指す（1.1.2.2 参照）。
Source: 表 5.3.5.3-1

2.1.1.4.1.2　　1日投与量別の有害事象及び副作用発現状況

日本人 Ph2 効力比試験の 1 日投与量ごとの有害事象発現状況を表 5.3.5.3-4 に、副作用発現状況を表 5.3.5.3-5 に示し、その抜粋を表 2.7.4.2.1-4 及び表 2.7.4.2.1-5 に示す。

ヒドロモルフォン錠の投与量間で、有害事象及び副作用の発現状況に大きな違いはなかった。

表 2.7.4.2.1-4　1 日投与量ごとの有害事象発現状況（日本人 Ph2 効力比試験）

SOC	日本人 Ph2 効力比試験			
PT	効力比 1:8 群		効力比 1:5 群	
前投与モルヒネ投与量	60 mg／日	90 mg／日	60 mg／日	90 mg／日
ヒドロモルフォン錠投与量	7.5 mg	12 mg	12 mg	18 mg
	N = 34	N = 7	N = 24	N = 6
有害事象発現被験者数	19(55.9)	5(71.4)	10(41.7)	4(66.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
中枢神経系転移	1(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血液およびリンパ系障害	0(0.0)	1(14.3)	0(0.0)	0(0.0)
骨髄機能不全	0(0.0)	1(14.3)	0(0.0)	0(0.0)
代謝および栄養障害	2(5.9)	0(0.0)	1(4.2)	0(0.0)
食欲減退	2(5.9)	0(0.0)	1(4.2)	0(0.0)
精神障害	0(0.0)	0(0.0)	1(4.2)	0(0.0)
落ち着きのなさ	0(0.0)	0(0.0)	1(4.2)	0(0.0)
神経系障害	1(2.9)	1(14.3)	3(12.5)	2(33.3)
味覚異常	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(16.7)
頭痛	0(0.0)	1(14.3)	0(0.0)	0(0.0)
傾眠	1(2.9)	1(14.3)	2(8.3)	1(16.7)
昏迷	0(0.0)	0(0.0)	1(4.2)	0(0.0)
耳および迷路障害	1(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
回転性めまい	1(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0(0.0)	1(14.3)	3(12.5)	0(0.0)
呼吸困難	0(0.0)	0(0.0)	2(8.3)	0(0.0)
喀血	0(0.0)	0(0.0)	1(4.2)	0(0.0)
呼吸抑制	0(0.0)	1(14.3)	0(0.0)	0(0.0)
胃腸障害	13(38.2)	3(42.9)	3(12.5)	2(33.3)
腹痛	0(0.0)	1(14.3)	0(0.0)	0(0.0)
便秘	2(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
齲歯	1(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
下痢	4(11.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
消化不良	1(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腸炎	1(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
イレウス	1(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
悪心	4(11.8)	2(28.6)	1(4.2)	1(16.7)
嘔吐	2(5.9)	1(14.3)	1(4.2)	1(16.7)
痔出血	0(0.0)	0(0.0)	1(4.2)	0(0.0)
肛門周囲紅斑	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(16.7)
肝胆道系障害	1(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肝機能異常	1(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
皮膚および皮下組織障害	2(5.9)	1(14.3)	0(0.0)	0(0.0)
脱毛症	1(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
褥瘡性潰瘍	1(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
多汗症	0(0.0)	1(14.3)	0(0.0)	0(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(16.7)
筋肉痛	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(16.7)
腎および尿路障害	1(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
尿閉	1(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1(2.9)	1(14.3)	1(4.2)	0(0.0)
発熱	1(2.9)	1(14.3)	1(4.2)	0(0.0)
カテーテル留置部位疼痛	1(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

MedDRA/J V.16.1、n(%)
Source: 表 5.3.5.3-4

表 2.7.4.2.1-4　1 日投与量ごとの有害事象発現状況（日本人 Ph2 効力比試験）（続き）

SOC	日本人 Ph2 効力比試験			
PT	効力比 1:8 群		効力比 1:5 群	
前投与モルヒネ投与量	60 mg／日	90 mg／日	60 mg／日	90 mg／日
ヒドロモルフォン錠投与量	7.5 mg N = 34	12 mg N = 7	12 mg N = 24	18 mg N = 6
臨床検査	2(5.9)	1(14.3)	0(0.0)	0(0.0)
血圧上昇	1(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
白血球数減少	1(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
尿中蛋白陽性	0(0.0)	1(14.3)	0(0.0)	0(0.0)

MedDRA/J V.16.1、n(%)
Source: 表 5.3.5.3-4

表 2.7.4.2.1-5　1 日投与量ごとの副作用発現状況（日本人 Ph2 効力比試験）

SOC	日本人 Ph2 効力比試験			
PT	効力比 1:8 群		効力比 1:5 群	
前投与モルヒネ投与量	60 mg／日	90 mg／日	60 mg／日	90 mg／日
ヒドロモルフォン錠投与量	7.5 mg N = 34	12 mg N = 7	12 mg N = 24	18 mg N = 6
副作用発現被験者数	9(26.5)	3(42.9)	5(20.8)	3(50.0)
代謝および栄養障害	1(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
食欲減退	1(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
神経系障害	1(2.9)	1(14.3)	3(12.5)	2(33.3)
味覚異常	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(16.7)
頭痛	0(0.0)	1(14.3)	0(0.0)	0(0.0)
傾眠	1(2.9)	1(14.3)	2(8.3)	1(16.7)
昏迷	0(0.0)	0(0.0)	1(4.2)	0(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0(0.0)	1(14.3)	1(4.2)	0(0.0)
呼吸困難	0(0.0)	0(0.0)	1(4.2)	0(0.0)
呼吸抑制	0(0.0)	1(14.3)	0(0.0)	0(0.0)
胃腸障害	6(17.6)	3(42.9)	0(0.0)	1(16.7)
腹痛	0(0.0)	1(14.3)	0(0.0)	0(0.0)
便秘	2(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腸炎	1(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
イレウス	1(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
悪心	2(5.9)	2(28.6)	0(0.0)	1(16.7)
嘔吐	1(2.9)	1(14.3)	0(0.0)	1(16.7)
肝胆道系障害	1(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肝機能異常	1(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
皮膚および皮下組織障害	0(0.0)	1(14.3)	0(0.0)	0(0.0)
多汗症	0(0.0)	1(14.3)	0(0.0)	0(0.0)
腎および尿路障害	1(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
尿閉	1(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0(0.0)	0(0.0)	1(4.2)	0(0.0)
発熱	0(0.0)	0(0.0)	1(4.2)	0(0.0)

MedDRA/J V.16.1、n(%)
Source: 表 5.3.5.3-5

2.1.1.4.2　1 日投与量 24mg 以上のヒドロモルフォンを投与した場合の安全性

類薬の添付文書の用法・用量を参照し、ヒドロモルフォン錠の用法・用量の上限として添付文書案に記載した 24 mg／日以上を投与した被験者は、評価試験では 6 名（いずれも日本人 Ph3 長期試験のオピオイド使用患者群）であった。6 名の 1 日最大投与量の内訳は、90 mg が 1 名、48 mg が 1 名、36 mg が 1 名、及び 24 mg が 3 名であった。

このうち、最大 90 mg／日を投与された 1 名は、投与開始後 36 mg／日を 3 日間、48 mg／日を 6 日間、60 mg／日を 71 日間、90 mg／日を 8 日間投与（増量に伴い、同一日に異なる用量を投与した場合、日数は重複して集計）後死亡したが、死亡の原因とされた有害事象は、肺の悪性新生物であり、治験薬との因果関係は否定された。本被験者でその他に認められた有害事象は、腫瘍熱 1 件であり、治験薬との因果関係は否定された。その他の 5 名のうち 2 名は治験を中止したが、中止理由の内訳は、患者からの申し出が 1 名（18 mg／日を 2 日間、24 mg／日を 4 日間投与［増量に伴い、同一日に異なる用量を投与した 1 日分を重複して集計］後、中止）、レジメン変更が必要となったためが 1 名（24 mg／日を 2 日間投与後、中止）であった。

また、24 mg／日以上を投与した被験者 6 名のうち、治験薬を減量した被験者は 1 名（減量理由: 疼痛コントロール良好のため）であり、有害事象による減量が必要となった被験者はいなかった。

2.1.1.4.3　治験薬の増量を行った場合の安全性

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、前の投与量の 30%～50%の幅での増量（オピオイド使用患者群及びオピオイド非使用患者群における第 2 用量［6 mg］から第 3 用量［12 mg］への増量のみ、100%の増量）を可とした。この 2 試験で治験期間中に 1 度でも治験薬を増量した被験者は、日本人 Ph3 比較試験のヒドロモルフォン群で 22 名、日本人 Ph3 長期試験で 16 名の計 38 名であり、このうち、増量後に有害事象により治験薬の減量が必要となった被験者は 1 名（日本人 Ph3 長期試験のオピオイド非使用患者）のみであった。本被験者は第 1 用量（4 mg／日）で治験を開始し、投与 16 日目に第 2 用量（6 mg／日）に増量した。第 1 用量の投与 5 日目より認められていた有害事象「傾眠」への処置として、第 2 用量の投与 15 日目に、第 1 用量に減量した。傾眠は、軽度、非重篤と判断され、転帰は回復となった。

2.1.1.5　新規発現時期別の有害事象発現被験者数

有害事象の新規発現時期別発現率は、日本人 Ph3 長期試験で検討した。

日本人 Ph3 長期試験の時期別事象別有害事象新規発現被験者数（同一被験者で同一症状の場合は初発時期のみで集計）を表 2.7.6.6.17-5 に示す。

新規発現有害事象発現率は、時期別では Day 1～7 で 68.8%（33/48）、Day 8～14 で 58.5%（24/41）、Day 15～28 で 60.0%（21/35）、Day 29～42 で 44.0%（11/25）、Day 43～56 で 31.3%（5/16）、Day 57～で 50.0%（7/14）であった。発現被験者数、発現率ともに、Day 1～7 が最

も多く、投与継続によって増加することはなかった。

新規発現有害事象のうち、オピオイド鎮痛薬で一般的に認められる有害事象の発現状況として、神経系障害（傾眠）は Day 1～7 の発現率が 22.9%と高く、Day 29 以降投与が継続された被験者で新たな発現は認められなかった。胃腸障害（便秘、下痢、悪心、嘔吐）の Day 1～7 の発現率は、それぞれ 16.7%（8/48）、8.3%（4/48）、20.8%（10/48）、16.7%（8/48）と高く、Day 15 以降投与が継続された被験者でも便秘 3 名、下痢 1 名、悪心 2 名、及び嘔吐 3 名と少数ながら新たな発現が認められた。感染症や、新生物、呼吸器系、臨床検査などに関連した事象は試験期間に概ね均等に発現していた。呼吸器系のうち、呼吸抑制は Day 29～42 で 1 名に認められた。

2.1.1.6　レスキュー薬としての安全性

ヒドロモルフォン錠のレスキュー薬としての安全性は、日本人 Ph3 長期試験で検討した。日本人 Ph3 長期試験で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（治験薬投与 7 日目まで）の有害事象及び副作用発現被験者数を表 2.7.4.7-6 に、事象別有害事象発現被験者数を表 2.7.6.6.17-7 に示す。

日本人 Ph3 長期試験では、1 回あたり 1 日投与量の 1/4（第 1 用量の場合）又は 1/6（第 2～第 7 用量の場合）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。オピオイド使用患者群又はオピオイド非使用患者群で、ヒドロモルフォン錠をレスキュー薬として投与された被験者（以下、レスキュー薬あり）は 20 名で、投与されなかった被験者（以下、レスキュー薬なし）は 17 名であった。レスキュー薬投与の前後によらず治験薬投与期間中に発現した有害事象の発現率は、レスキュー薬を投与された被験者で 70.0%（14/20）であり、レスキュー薬を投与されなかった被験者での発現率 70.6%（12/17）と同程度であった。また、重篤な有害事象（レスキュー薬あり: 胃癌、浮動性めまい［副作用］、及び血小板数減少が各 1 名、レスキュー薬なし: 嘔吐 1 名［副作用］）、重要な有害事象（いずれも該当なし）、中止に至った有害事象（レスキュー薬あり: 傾眠及び悪心が各 1 名、レスキュー薬なし: 嘔吐 1 名）、重度の有害事象（レスキュー薬あり: 胃癌及び血小板数減少が各 1 名、レスキュー薬なし: 該当なし）の発現被験者数にはヒドロモルフォン錠のレスキュー薬としての投与の有無別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、ヒドロモルフォン錠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から、傾眠がレスキュー薬なしの被験者 1 名（5.9%［1/17］）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く、ヒドロモルフォン錠のレスキュー薬としての安全性に特段の問

題は認められなかった。

2.1.2　死亡

評価試験で転帰が死亡となった被験者の一覧を表 2.7.4.2.1-6 に示す。転帰が死亡となった被験者の叙述は表 2.7.4.7-7 に記載した。評価試験の被験者のうち、死亡は Ph1 単回投与試験では認められず、日本人 Ph3 比較試験のヒドロモルフォン群で 1 名（1/88、誤嚥性肺炎）及びオキシコドン群で 2 名（2/84、内訳は肝機能異常、膵癌が各 1 名）、並びに日本人 Ph3 長期試験のオピオイド使用患者群で 2 名（2/30、内訳は胃癌及び肺の悪性新生物が各 1 名）及び日本人 Ph3 比較試験参加患者群 2 名（2/11、内訳は胃癌及び肺腺癌が各 1 名）に認められた。

このうち膵癌 1 名、胃癌 2 名、肺の悪性新生物 1 名、及び肺腺癌 1 名は、いずれも原疾患の悪化による死亡であり、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。副作用と判定された死亡は、日本人 Ph3 比較試験のヒドロモルフォン群の 1 名（誤嚥性肺炎）及びオキシコドン群の 1 名（肝機能異常）であった。

ヒドロモルフォン群で発現した誤嚥性肺炎は、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、治験期間中に治験薬の投与量は第 1 用量（4 mg）から変更されなかった。

表 2.7.4.2.1-6　死亡被験者の一覧

試験略名	投与群 被験者番号 年齢、性別	投与期間	PT[a] 有害事象名	発現日	重症度	治験薬投与に関する処置 その他の処置	転帰 (転帰確認日) 治験薬との因果関係 因果関係の判定理由
日本人 Ph3 比較試験	ヒドロモルフォン群 A0302 82 歳、女性	5 日間	誤嚥性肺炎 誤嚥性肺炎	投与 4 日後	重度	投与中止 その他	死亡 (投与 9 日後) 関連あり
	オキシコドン群 A4303 67 歳、男性	5 日間	肝機能異常 肝機能障害の悪化	投与 3 日後	重度	投与中止 入院又は入院期間の延長	死亡 (投与 8 日後) 関連あり 治験薬投与後に悪化したため
	オキシコドン群 A5005 70 歳、男性	4 日間	膵癌 膵臓癌の悪化	投与 3 日後	重度	投与中止 なし	死亡 (投与 6 日後) 関連なし 原疾患の進行に伴うもの
日本人 Ph3 長期試験	オピオイド使用患者群 B0905 66 歳、女性	第 2 用量 6 日間 第 3 用量 11 日間	胃癌 胃癌の悪化	投与 6 日後	重度	投与量変更せず 投薬	死亡 (投与 20 日後) 関連なし
	オピオイド使用患者群 B1301 46 歳、男性	第 6 用量 3 日間 第 7 用量 6 日間 その他: 60 mg 71 日間 その他: 90 mg 8 日間	肺の悪性新生物 原疾患の悪化（肺癌）	投与 49 日後	重度	投与量変更せず 入院又は入院期間の延長	死亡 (投与 102 日後) 関連なし 原疾患によるもの
	日本人 Ph3 比較試験参加患者群 B0602 75 歳、男性	第 1 用量 24 日間	肺腺癌 原疾患（肺腺がん）の悪化	投与 18 日後	重度	投与量変更せず 投薬	死亡 (投与 23 日後) 関連なし
	日本人 Ph3 比較試験参加患者群 B0902 69 歳、女性	第 1 用量 16 日間	胃癌 胃癌の悪化	投与翌日	重度	投与量変更せず 投薬、その他	死亡 (投与 18 日後) 関連なし

a: MedDRA/J V.16.1
Source: 表 2.7.6.4.16-5 及び表 2.7.6.6.17-8

2.1.3　その他の重篤な有害事象

評価試験でのその他の重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.2.1-7 に示す。その他の重篤な有害事象の叙述は表 2.7.4.7-8 に記載した。

表 2.7.4.2.1-7　その他の重篤な有害事象の一覧

試験略名	投与群 被験者番号 年齢、性別	投与期間	PT[a] 有害事象名	発現日	重症度	治験薬投与に関する処置 その他の処置	転帰 (転帰確認日) 治験薬との因果関係
日本人 Ph2 効力比試験	効力比 1:5 群 106001 78 歳、男性	3 日間	食欲減退 食欲不振の悪化	投与 2 日後	中等度	治験薬投与の変更なし 投薬、入院又は入院期間の延長	回復 (投与 6 日後) 関連なし
	効力比 1:5 群 216001 72 歳、男性	2 日間	昏迷 昏迷	投与翌日	重度	治験薬投与中止 入院又は入院期間の延長	回復 (投与 2 日後) 関連あり
	効力比 1:5 群 396001 59 歳、男性	3 日間	痔出血 内痔核の出血増加	投与 2 日後	中等度	投薬、入院又は入院期間の延長	回復 (投与 7 日後) 関連なし
	効力比 1:8 群 116002 77 歳、男性	1 日間	イレウス イレウス	投与開始日	中等度	治験薬投与中止 投薬、入院又は入院期間の延長	回復 (投与 7 日後) 関連あり
	効力比 1:8 群 206001 58 歳、男性	3 日間	中枢神経系転移 転移性脳腫瘍の悪化	投与 2 日後	中等度	治験薬投与の変更なし 投薬、入院又は入院期間の延長	未回復 (投与 3 日後) 関連なし
	効力比 1:8 群 206005 73 歳、男性	4 日間	悪心 嘔気の悪化	投与翌日	重度	治験薬投与の変更なし 投薬	回復 (投与 7 日後) 関連あり
	効力比 1:8 群 246001 74 歳、男性	3 日間	腸炎 腸炎	投与開始日	中等度	治験薬投与の変更なし 投薬、入院又は入院期間の延長	回復 (投与 24 日後) 関連あり
日本人 Ph3 比較試験	ヒドロモルフォン群 A3201 42 歳、女性	3 日間	嚥下障害 嚥下困難の増悪	投与 2 日後	重度	投与中止 入院又は入院期間の延長	未回復 (投与 12 日後) 関連なし
	ヒドロモルフォン群 A3802 85 歳、女性	6 日間	脳梗塞 脳梗塞	投与翌日	中等度	投与量変更せず、投薬、入院又は入院期間の延長	軽快 (投与 17 日後) 関連なし
	ヒドロモルフォン群 A3701 80 歳、女性	3 日間	悪心 悪心	投与開始日	重度	投与中止、投薬、入院又は入院期間の延長	回復 (投与 7 日後) 関連あり
	ヒドロモルフォン群 A3701 80 歳、女性	3 日間	嘔吐 嘔吐	投与開始日	重度	投与中止、投薬、入院又は入院期間の延長	回復 (投与 7 日後) 関連あり
	ヒドロモルフォン群 A4702 66 歳、女性	5 日間	中毒性皮疹 中毒疹	投与 6 日後	軽度	投薬、入院又は入院期間の延長	回復 (投与 17 日後) 関連あり
	ヒドロモルフォン群 A1005 67 歳、男性	6 日間	熱中症 熱中症	投与 4 日後	中等度	投与量変更せず、入院又は入院期間の延長、その他	回復 (投与 5 日後) 関連なし
	ヒドロモルフォン群 A1006 86 歳、女性	3 日間	傾眠 眠気	投与開始日	中等度	投与中止、入院又は入院期間の延長	回復 (投与 6 日後) 関連あり

a: MedDRA /J V.16.1
Source: 表 2.7.4.7-8

表 2.7.4.2.1-7　その他の重篤な有害事象の一覧（続き）

試験略名	投与群 被験者番号 年齢、性別	投与期間	PT[a] 有害事象名	発現日	重症度	治験薬投与に関する処置 その他の処置	転帰 (転帰確認日) 治験薬との因果関係
	オキシコドン群 A0301 70 歳、男性	6 日間	傾眠 傾眠	投与翌日	中等度	投与量変更せず 入院又は入院期間の延長	回復 (投与 16 日後) 関連あり
	オキシコドン群 A3902 76 歳、男性	6 日間	誤嚥性肺炎 誤嚥性肺炎	投与 5 日後	中等度	投与量変更せず 投薬、入院又は入院期間の延長	軽快 (投与 12 日後) 関連なし
	オキシコドン群 A4102 74 歳、男性	6 日間	呼吸困難 呼吸困難	投与 4 日後	中等度	投与量変更せず、 入院又は入院期間の延長、その他	回復 (投与 5 日後) 関連なし
	オキシコドン群 A1604 71 歳、男性	4 日間	誤嚥性肺炎 誤嚥性肺炎	投与 3 日後	重度	投与中止、投薬、 その他	軽快 (投与 17 日後) 関連あり
	オキシコドン群 A0603 72 歳、男性	6 日間	誤嚥性肺炎 誤嚥性肺炎	投与 4 日後	重度	投与量変更せず、 投薬、入院又は入院期間の延長、その他	軽快 (投与 30 日後) 関連なし
	オキシコドン群 A3703 64 歳、男性	6 日間	心房細動 心房細動	投与 7 日後	重度	入院又は入院期間の延長	回復 (投与 14 日後) 関連なし
日本人 Ph3 長期試験	オピオイド使用患者群 B0301 55 歳、女性	72 日間	肝転移 肝転移の増悪	投与 57 日後	軽度	投与中止 入院又は入院期間の延長	未回復 (投与 77 日後) 関連なし
	オピオイド使用患者群 B0302 65 歳、女性	10 日間	悪性胸水 癌性胸水の増悪	投与 7 日後	中等度	投与中止、その他	軽快 (投与 12 日後) 関連なし
	オピオイド使用患者群 B0704 82 歳、女性	64 日間	肺腺癌 原疾患（肺腺癌）の増悪	投与 63 日後	中等度	投与量変更せず、 入院又は入院期間の延長	未回復 (投与 73 日後) 関連なし
	オピオイド使用患者群 B0705 64 歳、男性	81 日間	肺炎 肺炎の増悪	投与 22 日後	中等度	投与量変更せず、 投薬、入院又は入院期間の延長	回復 (投与 29 日後) 関連なし
	オピオイド使用患者群 B0705 64 歳、男性	81 日間	肺炎 肺炎の増悪	投与 31 日後	中等度	投与量変更せず、 投薬、入院又は入院期間の延長	回復 (投与 45 日後) 関連なし
	オピオイド使用患者群 B0705 64 歳、男性	81 日間	肺炎 肺炎の増悪	投与 48 日後	中等度	投与量変更せず、 投薬、入院又は入院期間の延長	回復 (投与 71 日後) 関連なし

a: MedDRA /J V.16.1
Source: 表 2.7.4.7-8

表 2.7.4.2.1-7　その他の重篤な有害事象の一覧（続き）

試験略名	投与群 被験者番号 年齢、性別	投与期間	PT[a] 有害事象名	発現日	重症度	治験薬投与に関する処置 その他の処置	転帰 (転帰確認日) 治験薬との因果関係
	オピオイド使用患者群 B1001 51 歳、男性	5 日間	血小板数減少 血小板数減少の悪化	投与 4 日後	重度	なし	軽快 (投与 32 日後) 関連なし
	オピオイド使用患者群 B1002 56 歳、男性	22 日間	イレウス イレウス	投与 21 日後	中等度	投与中止、入院又は入院期間の延長	回復 (投与 28 日後) 関連あり
	オピオイド使用患者群 B1303 75 歳、女性	33 日間	腸閉塞 腸閉塞	投与 32 日後	重度	投与中止 入院又は入院期間の延長	未回復 (投与 44 日後) 関連あり
	オピオイド使用患者群 B1303 75 歳、女性	33 日間	浮動性めまい 浮動性めまい	投与 6 日後	軽度	投与量変更せず、入院又は入院期間の延長	軽快 (投与 44 日後) 関連あり
	オピオイド使用患者群 B1305 74 歳、女性	14 日間	嘔吐 嘔吐の悪化	投与 8 日後	中等度	投与中止、入院又は入院期間の延長	未回復 (投与 34 日後) 関連あり
	オピオイド非使用患者群 B0503 77 歳、男性	18 日間	嘔吐 嘔吐	投与翌日	中等度	投与中止、投薬、入院又は入院期間の延長	軽快 (投与 40 日後) 関連あり
	オピオイド非使用患者群 B0610 38 歳、女性	17 日間	腸管穿孔 腸管穿孔	投与 16 日後	重度	投与中止 入院又は入院期間の延長	未回復 (投与 49 日後) 関連なし
	オピオイド非使用患者群 B0903 69 歳、女性	37 日間	嘔吐 嘔吐	投与 24 日後	中等度	投与中止、投薬、入院又は入院期間の延長	回復 (投与 40 日後) 関連あり
	日本人 Ph3 比較試験参加患者群 B0201 70 歳、男性	3 日間	中枢神経系転移 脳転移	投与翌日	重度	投与中止	軽快 (投与 20 日後) 関連なし
	日本人 Ph3 比較試験参加患者群 B0502 65 歳、男性	53 日間	嚥下障害 嚥下困難	投与 52 日後	重度	投与中止、入院又は入院期間の延長	未回復 (投与 73 日後) 関連なし
	日本人 Ph3 比較試験参加患者群 B0709 67 歳、男性	11 日間	下咽頭癌 原疾患（下咽頭癌）の増悪	投与 7 日後	中等度	投与量変更せず、入院又は入院期間の延長	未回復 (投与 18 日後) 関連なし
	日本人 Ph3 比較試験参加患者群 B0801 62 歳、男性	28 日間	中枢神経系転移 脳転移の悪化	投与 9 日後	中等度	投与量変更せず、投薬、入院又は入院期間の延長	未回復 (投与 31 日後) 関連なし

a: MedDRA /J V.16.1
Source: 表 2.7.4.7-8

2.1.3.1　重篤な有害事象（死亡を含む）の発現状況

ヒドロモルフォン全体群及び評価試験ごとの事象別の重篤な有害事象（死亡を含む）の発現状況について以下に記載する。

2.1.3.1.1　ヒドロモルフォン全体群

ヒドロモルフォン全体群の重篤な有害事象発現状況（死亡を含む）を表 5.3.5.3-6 に、重篤な副作用発現状況（死亡を含む）を表 5.3.5.3-7 に、その抜粋を表 2.7.4.2.1-8 に示す。ヒドロモルフォン全体群の重篤な有害事象（死亡を含む）発現率は 15.9%（33/207）であり、重篤な副作用発現率は 6.3%（13/207）であった。

表 2.7.4.2.1-8　事象別重篤な有害事象及び副作用発現被験者数
（ヒドロモルフォン全体群）

SOC PT	ヒドロモルフォン全体群 N = 207	
	有害事象	副作用
発現被験者数	33(15.9)	13(6.3)
感染症および寄生虫症	1(0.5)	0(0.0)
肺炎	1(0.5)	0(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	11(5.3)	0(0.0)
胃癌	2(1.0)	0(0.0)
下咽頭癌	1(0.5)	0(0.0)
肺腺癌	2(1.0)	0(0.0)
悪性胸水	1(0.5)	0(0.0)
肝転移	1(0.5)	0(0.0)
肺の悪性新生物	1(0.5)	0(0.0)
中枢神経系転移	3(1.4)	0(0.0)
代謝および栄養障害	1(0.5)	0(0.0)
食欲減退	1(0.5)	0(0.0)
神経系障害	4(1.9)	3(1.4)
脳梗塞	1(0.5)	0(0.0)
浮動性めまい	1(0.5)	1(0.5)
傾眠	1(0.5)	1(0.5)
昏迷	1(0.5)	1(0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(0.5)	1(0.5)
誤嚥性肺炎	1(0.5)	1(0.5)
胃腸障害	13(6.3)	9(4.3)
嚥下障害	2(1.0)	0(0.0)
腸炎	1(0.5)	1(0.5)
イレウス	2(1.0)	2(1.0)
腸閉塞	1(0.5)	1(0.5)
腸管穿孔	1(0.5)	0(0.0)
悪心	2(1.0)	2(1.0)
嘔吐	4(1.9)	4(1.9)
痔出血	1(0.5)	0(0.0)
皮膚および皮下組織障害	1(0.5)	1(0.5)
中毒性皮疹	1(0.5)	1(0.5)
臨床検査	1(0.5)	0(0.0)
血小板数減少	1(0.5)	0(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1(0.5)	0(0.0)
熱中症	1(0.5)	0(0.0)

MedDRA/J V.16.1、n(%)
Source: 表 5.3.5.3-6、表 5.3.5.3-7

2.1.3.1.2　評価試験ごとの結果

1)　日本人 Ph1 単回投与試験

日本人 Ph1 単回投与試験では、重篤な有害事象の発現は認められなかった。

2)　日本人 Ph2 効力比試験

日本人 Ph2 効力比試験では、死亡した被験者はなく、重篤な有害事象の発現率は効力比 1:8 群で 9.8%（4/41）、効力比 1:5 群で 10.0%（3/30）であった。効力比 1:8 群では中枢神経系転移、腸炎、イレウス、及び悪心が各 1 名に、効力比 1:5 群では食欲減退、昏迷、及び痔出血が各 1 名に認められた。重篤な有害事象のうち効力比 1:8 群で発現した腸炎、イレウス、及び悪心、効力比 1:5 群で発現した昏迷は、副作用と判定された。転帰は中枢神経系転移のみ未回復で追跡を終了したが、その他の事象は事象発現 2～24 日後に回復が確認された。

3)　日本人 Ph3 比較試験

日本人 Ph3 比較試験では、重篤な有害事象（死亡を含む）は、ヒドロモルフォン群で 8.0%（7/88）に、オキシコドン群で 9.5%（8/84）に発現した。いずれかの投与群に 2 名以上の発現が認められた事象は、誤嚥性肺炎（ヒドロモルフォン群 1 名、オキシコドン群 3 名）であった。事象の多くは、原疾患の癌の悪化、及びオピオイド鎮痛薬で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。

副作用と判定された重篤な有害事象は、ヒドロモルフォン群が 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］）、オキシコドン群が 3 名（傾眠、誤嚥性肺炎、肝機能異常が各 1 名）であった。オキシコドン群で 1 名に呼吸困難が報告されたが、癌性リンパ管症及び市中肺炎によるものであるため、治験薬との因果関係はなしと判断された。ヒドロモルフォン群で認められた中毒性皮疹は、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。また、転帰が死亡となったヒドロモルフォン群の誤嚥性肺炎及びオキシコドン群の肝機能異常以外はすべて、治験薬の投与中止又はその他の処置によって、軽快又は回復した。

4)　日本人 Ph3 長期試験

日本人 Ph3 長期試験では、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で 39.6%（19/48）であり、オピオイド使用患者群で 33.3%（10/30）、オピオイド非使用患者群で 42.9%（3/7）日本人 Ph3 比較試験参加患者群で 54.5%（6/11）であった。複数の被験者に認められた重篤な有害事象は、嘔吐が 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）、胃癌が 2 名（オピオイド使用患者群 1 名、日本人 Ph3 比較試験参加患者群 1 名）、肺腺癌 2 名（オピオイド使用患者群 1 名、日本人 Ph3 比較試験参加患者群 1 名）、中枢神経系転移が 2 名（日本人 Ph3 比較試験参加患者群 2 名）であり、その他の事象（肺炎、下咽頭癌、悪性胸水、肝転移、肺の悪性新生物、浮動性めまい、嚥下障害、イレウス、腸閉塞、腸管穿孔、血小板数減少）の発現被験者数は各 1 名であった。こ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）並びにイレウス、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）であった。

2.1.4　その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象として、治験薬の投与中止に至った有害事象、依存性、呼吸抑制、意識障害（昏迷、昏睡、錯乱、譫妄など）、及び麻痺性イレウスについて以下に記載する。

2.1.4.1　治験薬投与中止に至った有害事象

ヒドロモルフォン全体群及び評価試験ごとの治験薬投与中止に至った有害事象の発現状況について以下に記載する。

2.1.4.1.1　ヒドロモルフォン全体群

ヒドロモルフォン全体群の治験薬投与中止に至った有害事象の発現状況を表 5.3.5.3-8 に、治験薬投与中止に至った副作用の発現状況を表 5.3.5.3-9 に示し、その抜粋を表 2.7.4.2.1-9 に示す。

ヒドロモルフォン全体群で治験薬投与中止に至った有害事象及びその発現率は、嘔吐が 3.4%（7/207）、傾眠が 1.4%（3/207）、肝転移、嚥下障害、イレウス、及び悪心が各 1.0%（2/207）、胃癌、悪性胸水、中枢神経系転移、昏迷、誤嚥性肺炎、腸管穿孔、腸閉塞、及び粘膜障害が各 0.5%（1/207）であった。ヒドロモルフォン全体群で治験薬投与中止に至った副作用及びその発現率は、嘔吐が 3.4%（7/207）、傾眠が 1.4%（3/207）、イレウス及び悪心が各 1.0%（2/207）、昏迷、誤嚥性肺炎、腸閉塞、及び粘膜障害が各 0.5%（1/207）であった。

表 2.7.4.2.1-9　事象別治験薬投与中止に至った有害事象及び副作用発現被験者数

SOC PT	ヒドロモルフォン全体群 N = 207	
	有害事象	副作用
発現被験者数	24(11.6)	17(8.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4(1.9)	0(0.0)
胃癌	1(0.5)	0(0.0)
悪性胸水	1(0.5)	0(0.0)
肝転移	2(1.0)	0(0.0)
中枢神経系転移	1(0.5)	0(0.0)
神経系障害	4(1.9)	4(1.9)
傾眠	3(1.4)	3(1.4)
昏迷	1(0.5)	1(0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(0.5)	1(0.5)
誤嚥性肺炎	1(0.5)	1(0.5)
胃腸障害	14(6.8)	11(5.3)
嚥下障害	2(1.0)	0(0.0)
イレウス	2(1.0)	2(1.0)
腸閉塞	1(0.5)	1(0.5)
腸管穿孔	1(0.5)	0(0.0)
悪心	2(1.0)	2(1.0)
嘔吐	7(3.4)	7(3.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	1(0.5)	1(0.5)
粘膜障害	1(0.5)	1(0.5)

MedDRA/J V.16.1、n(%)
Source: 表 5.3.5.3-8、表 5.3.5.3-9

2.1.4.1.2　評価試験ごとの結果

日本人 Ph1 単回投与試験では、治験薬投与中止に至った有害事象はなかった。

日本人 Ph2 効力比試験で治験薬投与中止に至った有害事象は、効力比 1:8 群でイレウス 1 名（1/41）及び効力比 1:5 群で昏迷 1 名（1/30）であり、いずれも副作用と判定された。

日本人 Ph3 比較試験で治験薬投与中止に至った事象別有害事象発現被験者数を表 2.7.6.4.16-7 に示す。日本人 Ph3 比較試験で治験薬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。このうち副作用と判定された事象は、ヒドロモルフォン群が 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]）、オキシコドン群が 6 名（痙攣、誤嚥性肺炎、悪心、肝機能異常が各 1 名、嘔吐が 2 名）であった。

日本人 Ph3 長期試験で治験薬投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.7-9 に、治験薬投与中止に至った副作用を表 2.7.4.7-10 に示す。日本人 Ph3 長期試験で治験薬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。

2.1.4.2　依存性

ヒドロモルフォン全体群での薬物依存評価の結果を表 2.7.4.2.1-10 に示す。薬物依存評価の 9 つの質問に対して、「3. 非常に」と答えた被験者は質問 7 に対して 6 名、質問 4 及び 5 に対して各 3 名、質問 8 に対して 2 名、質問 2 に対して 1 名であった。その他の質問に対して「3. 非常に」と答えた被験者はいなかった。

評価試験でヒドロモルフォン錠を投与された被験者のうち、有害事象「薬物依存」が 2 名（日本人 Ph3 比較試験のヒドロモルフォン群 2 名［2/88、2.3%］）報告された。この 2 名はいずれも、治療上問題となるような薬物依存の症状が発現して有害事象と判断されたものではなく、全被験者を対象とした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。重症度は軽度であり、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。2 名のうちの 1 名は、治験薬投与開始の翌日より発現し、その 4 日後に治験薬の投与を終了した。その後はオキシコドン徐放錠に切り替えられ、治験薬投与終了日の 3 日後に回復した。もう 1 名は、治験薬投与開始 6 日後（最終投与日）に発現し、翌日以降はオキシコドン徐放錠に切り替えられ、その 8 日後に転帰が未回復で、観察を終了した。

表 2.7.4.2.1-10　薬物依存評価の結果（ヒドロモルフォン全体群）

	ヒドロモルフォン全体群 N = 207				
	0. いいえ	1. 少し	2. かなり	3. 非常に	欠測値
質問 1	177(87.6)	20(9.9)	5(2.5)	0(0.0)	5
質問 2	183(90.6)	15(7.4)	3(1.5)	1(0.5)	5
質問 3	180(89.1)	19(9.4)	3(1.5)	0(0.0)	5
質問 4	188(93.1)	11(5.4)	0(0.0)	3(1.5)	5
質問 5	172(85.1)	23(11.4)	4(2.0)	3(1.5)	5
質問 6	186(92.1)	14(6.9)	2(1.0)	0(0.0)	5
質問 7	148(73.3)	36(17.8)	12(5.9)	6(3.0)	5
質問 8	183(90.6)	12(5.9)	5(2.5)	2(1.0)	5
質問 9	189(93.6)	12(5.9)	1(0.5)	0(0.0)	5

n(%)
質問 1: この薬をのむと頭がかるくなって、回転が良くなるような感じがしますか
質問 2: この薬をのむと嫌な人や事柄が気にならなくなりますか
質問 3: この薬をのむと口数や体の動きが多くなりますか
質問 4: この薬をのむと気が大きくなりますか
質問 5: この薬をのむと酔っぱらったようなフワフワした気分になりますか
質問 6: この薬がきれる頃（次の薬をのむ前に）いらいらしたり、なんとなく淋しい気持ちになりますか
質問 7: この薬をずっと続けてのみたいですか
質問 8: この薬をもっと多くのみたいですか
質問 9: この薬がきれる頃（次の薬をのむ前に）、嘔気や手足のふるえ等がありますか
Source: 表 5.3.5.3-10

有害事象「薬物依存」が 2 名報告された日本人 Ph3 比較試験の投与群ごとの薬物依存評価の結果を表 2.7.4.7-11 に示す。

ヒドロモルフォン群、オキシコドン群のいずれの投与群も、すべての質問事項で、「0. いいえ」の被験者の数が最も多く、その割合は、「この薬をずっと続けてのみたいですか」の質問事項でヒドロモルフォン群が 67.4%（58/86）、オキシコドン群が 72.8%（59/81）であったのを除き、いずれも 80%以上であった。いずれの質問事項も、投与群間に大きな違いは認められず、Wilcoxon の順位和検定で投与群間に有意な差が認められた質問事項はなかった。

2.1.4.3　呼吸抑制

がん疼痛患者を対象とした 3 試験では、1 分間あたりの呼吸数が 8 回未満の事象を呼吸抑制と定義した。呼吸抑制は日本人 Ph2 効力比試験の効力比 1:8 群 1 名（1/41）及び日本人 Ph3 長期試験のオピオイド非使用患者群 1 名（1/7）に認められた。

日本人 Ph2 効力比試験の 1 名は、治験薬投与翌日に呼吸抑制が発現した。呼吸数は 7 回／分であった。呼吸抑制は軽度、非重篤であり、副作用と判定された。治験薬の投与は継続され、発現 2 日目に回復が確認された。

日本人 Ph3 長期試験の 1 名は、治験薬の第 1 用量（4 mg）投与開始から 15 日後に第 2 用量（6 mg）に増量した後、有害事象の傾眠が発現したため、投与 29 日後に再び第 1 用量（4 mg）に減量され、減量 7 日後（投与 36 日後）に呼吸抑制が発現した。呼吸数は 7 回／分であった。呼吸抑制は軽度、非重篤であり、副作用と判定された。治験薬が減量されれば投与継続可能

と判断されたが、中止理由「治験薬の第 1 用量からの減量が必要」に該当するため治験薬投与が中止され、発現から 3 日目に回復した。

2.1.4.4　意識障害（昏迷、昏睡、錯乱、譫妄）

意識障害は、1 名（日本人 Ph2 効力比試験の 1:5 群 1 名［1/30］）に昏迷が、8 名（日本人 Ph3 比較試験のヒドロモルフォン群 2 名［2/88］及びオキシコドン群 5 名［5/84］、並びに日本人 Ph3 長期試験のオピオイド非使用患者群 1 名［1/7］）に譫妄が認められた。

1 名に発現した昏迷は、重篤副作用と判定された。本事象の発現により治験薬の投与を中止し、発現 2 日目に回復が確認された。

8 名に発現した譫妄は、いずれも重症度は軽度、重篤性は非重篤であった。このうち日本人 Ph3 比較試験の 4 名（ヒドロモルフォン群 2 名、オキシコドン群 2 名）が副作用と判定され、いずれも投与量の変更はせず、転帰は回復が 2 名（ヒドロモルフォン群 1 名、オキシコドン群 1 名）、未回復が 2 名（ヒドロモルフォン群 1 名、オキシコドン群 1 名）であった。

2.1.4.5　麻痺性イレウス

評価試験及び参考試験では、麻痺性イレウスは報告されなかった。報告事象名は麻痺性イレウスではないものの、腸閉塞及びイレウスを発現した被験者について以下に記載する。

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。腹膜播種による腸閉塞と考えられたが、時間的経過から副作用と判断された。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。

2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

ヒドロモルフォン全体群及び評価試験ごとの器官別又は症候群別有害事象の解析について以下に記載する。

2.1.5.1　ヒドロモルフォン全体群

ヒドロモルフォン全体群の SOC ごとの有害事象及び副作用発現被験者数を表 2.7.4.2.1-11 に示す。有害事象発現率が 10%以上であった SOC は、胃腸障害が 51.7%（107/207）、神経系障害が 24.2%（50/207）、臨床検査が 10.6%（22/207）であった。なお、臨床検査で 2 名以上に発現した有害事象（PT）は、体重減少が 6 名、白血球数減少が 3 名、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、及び血小板数減少が各 2 名であった。

副作用発現率が 10%以上であった SOC は、胃腸障害が 32.9%（68/207）、神経系障害が 20.8%（43/207）であった。

表 2.7.4.2.1-11　ヒドロモルフォン全体群の SOC ごとの有害事象及び副作用発現被験者数

	ヒドロモルフォン全体群 N = 207	
SOC	有害事象	副作用
発現被験者数	157(75.8)	103(49.8)
感染症および寄生虫症	8(3.9)	0(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	17(8.2)	0(0.0)
血液およびリンパ系障害	8(3.9)	0(0.0)
代謝および栄養障害	13(6.3)	4(1.9)
精神障害	14(6.8)	6(2.9)
神経系障害	50(24.2)	43(20.8)
眼障害	2(1.0)	0(0.0)
耳および迷路障害	1(0.5)	0(0.0)
心臓障害	3(1.4)	1(0.5)
血管障害	4(1.9)	0(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	19(9.2)	7(3.4)
胃腸障害	107(51.7)	68(32.9)
肝胆道系障害	2(1.0)	2(1.0)
皮膚および皮下組織障害	16(7.7)	8(3.9)
筋骨格系および結合組織障害	6(2.9)	0(0.0)
腎および尿路障害	5(2.4)	1(0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	20(9.7)	4(1.9)
臨床検査	22(10.6)	4(1.9)
傷害、中毒および処置合併症	5(2.4)	0(0.0)

MedDRA/J V.16.1、n(%)
Source: 表 5.3.5.3-2、表 5.3.5.3-3

2.1.5.2　評価試験ごとの結果

1)　健康被験者を対象とした試験

日本人 Ph1 単回投与試験で、有害事象を発現した被験者が 1 名以上いた SOC は神経系障害、耳および迷路障害、血管障害、胃腸障害、臨床検査であった。このうちヒドロモルフォン錠の空腹時投与で認められた有害事象の SOC と被験者数は、神経系障害が 8 名（1 mg 群の 4 名、2 mg 群の 2 名、4 mg 群の 2 名）、耳および迷路障害、血管障害、胃腸障害が同じ 1 名（4 mg 群）、及び臨床検査が 1 名（4 mg 群）であった。ヒドロモルフォン錠 2 mg の食後投与で認められた有害事象の SOC と被験者数は、神経系障害の 2 名のみであった。

2)　がん疼痛患者を対象とした試験

がん疼痛患者を対象とした 3 試験での SOC ごとの有害事象発現被験者数を表 2.7.4.2.1-12 に、副作用発現被験者数を表 2.7.4.2.1-13 に示す。

日本人 Ph2 効力比試験では、効力比 1:8 群で有害事象発現率が 10%以上であった SOC は、胃腸障害が 39.0%（16/41）であり、効力比 1:5 群で有害事象発現率が 10%以上であった SOC は、神経系障害及び胃腸障害が各 16.7%（5/30）、呼吸器、胸郭および縦隔障害が 10.0%（3/30）であった。

日本人 Ph3 比較試験では、ヒドロモルフォン群で有害事象発現率が 10%以上であった SOC は、胃腸障害が 59.1%（52/88）、神経系障害が 28.4%（25/88）、及び精神障害が 10.2%（9/88）であった。

日本人 Ph3 長期試験では、有害事象発現率が 10%以上であった SOC は、胃腸障害が 70.8%（34/48）、神経系障害が 37.5%（18/48）、良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）が 31.3%（15/48）、臨床検査が 25.0%（12/48）、一般・全身障害および投与部位の状態が 22.9%（11/48）、感染症および寄生虫症が 16.7%（8/48）、呼吸器、胸郭および縦隔障害が 14.6%（7/48）、血液およびリンパ系障害が 12.5%（6/48）、皮膚および皮下組織障害が 12.5%（6/48）、代謝および栄養障害が 10.4%（5/48）であった。

表 2.7.4.2.1-12　SOC ごとの有害事象発現被験者数（がん疼痛患者を対象とした 3 試験）

	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
	効力比 1:8 群	効力比 1:5 群	ヒドロモルフォン群	オキシコドン群	
SOC	N = 41	N = 30	N = 88	N = 84	N = 48
有害事象発現被験者数	24(58.5)	14(46.7)	73(83.0)	65(77.4)	46(95.8)
感染症および寄生虫症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(3.6)	8(16.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1(2.4)	0(0.0)	1(1.1)	3(3.6)	15(31.3)
血液およびリンパ系障害	1(2.4)	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)	6(12.5)
代謝および栄養障害	2(4.9)	1(3.3)	5(5.7)	6(7.1)	5(10.4)
精神障害	0(0.0)	1(3.3)	9(10.2)	5(6.0)	4(8.3)
神経系障害	2(4.9)	5(16.7)	25(28.4)	26(31.0)	18(37.5)
眼障害	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(4.2)
耳および迷路障害	1(2.4)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.4)	0(0.0)
心臓障害	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	1(1.2)	1(2.1)
血管障害	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	4(8.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(2.4)	3(10.0)	8(9.1)	8(9.5)	7(14.6)
胃腸障害	16(39.0)	5(16.7)	52(59.1)	41(48.8)	34(70.8)
肝胆道系障害	1(2.4)	0(0.0)	1(1.1)	2(2.4)	0(0.0)
皮膚および皮下組織障害	3(7.3)	0(0.0)	7(8.0)	4(4.8)	6(12.5)
筋骨格系および結合組織障害	0(0.0)	1(3.3)	2(2.3)	1(1.2)	3(6.3)
腎および尿路障害	1(2.4)	0(0.0)	1(1.1)	9(10.7)	3(6.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	2(4.9)	1(3.3)	6(6.8)	10(11.9)	11(22.9)
臨床検査	3(7.3)	0(0.0)	7(8.0)	6(7.1)	12(25.0)
傷害、中毒および処置合併症	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	2(2.4)	4(8.3)

MedDRA/J V.16.1、n(%)
Source: 表 2.7.6.3.16-2、表 2.7.6.4.16-2、表 2.7.6.6.17-2

日本人 Ph2 効力比試験で副作用発現率が 10%以上であった SOC は、効力比 1:8 群では胃腸障害の 22.0%（9/41）、効力比 1:5 群では神経系障害の 16.7%（5/30）であった。

日本人 Ph3 比較試験のヒドロモルフォン群で副作用発現率が 10%以上であった SOC は、胃腸障害が 39.8%（35/88）、神経系障害が 25.0%（22/88）であった。

日本人 Ph3 長期試験で副作用発現率が 10%以上であった SOC は、胃腸障害が 47.9%（23/48）、神経系障害が 29.2%（14/48）であった。

表 2.7.4.2.1-13　SOC ごとの副作用発現被験者数（がん疼痛患者を対象とした 3 試験まとめ）

	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
	効力比 1:8 群	効力比 1:5 群	ヒドロモルフォン群	オキシコドン群	
SOC	N = 41	N = 30	N = 88	N = 84	N = 48
副作用発現被験者数	12(29.3)	8(26.7)	54(61.4)	46(54.8)	29(60.4)
感染症および寄生虫症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)
代謝および栄養障害	1(2.4)	0(0.0)	3(3.4)	3(3.6)	0(0.0)
精神障害	0(0.0)	0(0.0)	4(4.5)	2(2.4)	2(4.2)
神経系障害	2(4.9)	5(16.7)	22(25.0)	19(22.6)	14(29.2)
心臓障害	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
耳および迷路障害	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(2.4)	1(3.3)	4(4.5)	1(1.2)	1(2.1)
胃腸障害	9(22.0)	1(3.3)	35(39.8)	32(38.1)	23(47.9)
肝胆道系障害	1(2.4)	0(0.0)	1(1.1)	1(1.2)	0(0.0)
皮膚および皮下組織障害	1(2.4)	0(0.0)	3(3.4)	0(0.0)	4(8.3)
腎および尿路障害	1(2.4)	0(0.0)	0(0.0)	3(3.6)	0(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0(0.0)	1(3.3)	1(1.1)	4(4.8)	2(4.2)
臨床検査	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	3(3.6)	2(4.2)

MedDRA/J V.16.1、n(%)
Source: 表 2.7.6.3.16-3、表 2.7.6.4.16-3、表 2.7.6.6.17-3

2.2　個別有害事象の文章による説明

全試験の重篤な有害事象一覧表は 5.3.7.3 に、全試験の副作用一覧表は 5.3.7.2 に示す。

死亡の叙述は表 2.7.4.7-7 に、重篤な有害事象（死亡を除く）の叙述は表 2.7.4.7-8 に記載した。

3.　臨床検査値の評価

ヒドロモルフォン全体群及び評価試験ごとの臨床検査値の評価を以下に記載する。

3.1　臨床検査値の推移

ヒドロモルフォン全体群での投与前及び投与終了時／中止時の血液学的検査のボックスプロットを図 5.3.7.5-1 に、血液生化学検査のボックスプロットを図 5.3.7.5-2 に、血液学的検査

の散布図を図 5.3.7.5-3 に、血液生化学検査の散布図を図 5.3.7.5-4 に示す。ヒドロモルフォン全体群の血液学的検査、血液生化学検査の結果に特に問題と思われる変化及び傾向は認められなかった。

いずれの評価試験でも、ヒドロモルフォン錠投与前後で、血液学的検査、血液生化学検査、及び尿検査の結果に個々の異常値は散見されたものの、全体の分布範囲は概ね投与前値の分布範囲と重なっており、明らかな変動の傾向は認められなかった。

3.2　臨床検査値の異常変動による有害事象

いずれの評価試験でも、臨床検査値の異常変動による有害事象で、特に発現率が高いものは認められなかった。

日本人 Ph1 単回投与試験で報告された臨床検査値に関する有害事象は、すべて事後検査で発現したものであり、いずれも治験薬との関連なしと判断された。その他には、特に問題と思われる変化は認められなかった。

日本人 Ph2 効力比試験で報告された臨床検査値に関する有害事象は、効力比 1:8 群で白血球数減少（重症度: 中等度）及び尿中蛋白陽性（重症度: 軽度）であった。それ以外で、基準値からの逸脱は散見されたが、著しい高値又は低値を示し、臨床的に有意な異常変動と判定された被験者はなかった。

日本人 Ph3 比較試験で報告された臨床検査値に関する有害事象の、投与群ごとの発現率は、ヒドロモルフォン群 8.0%（7/88）及びオキシコドン群 7.1%（6/84）であった。副作用の発現率はヒドロモルフォン群 2.3%（2/88）及びオキシコドン群 3.6%（3/84）であり、いずれも投与群間に大きな差はなかった。また、このうち重篤又は重度と判定された有害事象は、オキシコドン群で認められた肝機能異常のみであった。

日本人 Ph3 長期試験で報告された臨床検査値に関する有害事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中コレステロール増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、尿量減少（以上、軽度、非重篤、治験薬投与に関する処置なし）、酸素飽和度低下、プロトロンビン時間延長（以上、中等度、非重篤、治験薬投与に関する処置なし）、血小板数減少（重度、重篤）であった。これらのうち副作用と判定されたものは、プロトロンビン時間延長のみであった。投与中止に至った臨床検査値に関する有害事象はなかった。

プロトロンビン時間延長は、担当医師により、「合併症の右肺血栓塞栓症及び左下肢静脈血栓塞栓症に対して処方されているワルファリンの投与量が多かったためと考えられるが、治験薬投与後に発現した症状であるため因果関係は完全には否定できない」と判断された。また、酸素飽和度低下は中等度であったが、後日の治験薬増量でも症状の悪化がなく、治験薬を継続中にもかかわらず、自然回復していることから、治験薬との因果関係は否定された。血小板数減少はオピオイド使用患者群の 51 歳男性で発現した事象で、治験薬投与前から血小板数は低値であった。治験薬投与開始後、被験者からの申し出によって治験中止となり、投与中止 15 日後にも血小板数減少が確認されたことから重篤な有害事象として報告された。投

与中止 17 日後に血小板数減少の原因と疑われた他剤の投与を中断し、その後、血小板数の上昇が確認されたことから治験薬との因果関係は関連なしと判定された。

4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.1 バイタルサイン及び身体的所見

いずれの評価試験でも、ヒドロモルフォン錠投与前後で、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、体温、呼吸数、及び体重に、特に問題と思われる変化は認められなかった。

ヒドロモルフォン全体群での投与前及び投与終了時／中止時のバイタルサインと体重のボックスプロットを図 5.3.7.5-5 に、バイタルサインと体重の散布図を図 5.3.7.5-6 に示す。ヒドロモルフォン全体群のバイタルサイン、身体的所見及び安全性に明らかな変動は認められなかった。

4.2 心電図

4.2.1 心電図異常所見

日本人 Ph1 単回投与試験でヒドロモルフォンを投与した 30 名、日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）の被験者 30 名で、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。

日本人 Ph2 効力比試験では、投与前に「正常」又は「正常ではないが臨床的に有意な異常なし」と判定され、投与終了／中止時に「臨床的に有意な異常あり」と判定された被験者は、いずれの投与群でも認められなかった。日本人 Ph3 比較試験では、投与終了時／中止時の 12 誘導心電図に「臨床的に有意な異常あり」と判定された被験者は、2 名（ヒドロモルフォン群 2/88 名）であった。このうち有害事象として報告されたのはヒドロモルフォン群の心筋虚血 1 名であり、本事象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。残りの 1 名は投与終了／中止時の心電図の異常所見として、心房細動（ヒドロモルフォン群の 1 名）が認められたが、治験薬投与開始前にも同様の所見が認められており、有害事象とは判定されなかった。

日本人 Ph3 長期試験で、心電図に関連する有害事象として報告された事象は、心電図 QT 延長、不整脈であった。心電図 QT 延長が報告された被験者の QTcF 間隔は、投与前 450.3 ms であり、投与開始から 19 日目にさらに QT/QTc 延長が認められた（QTcF 間隔: 484.5 ms）。不整脈が認められた被験者の QTcF 間隔は、投与前 404.7 ms、中止時 413.6 ms であり、投与前値に対する変化量は 8.9 ms であった。いずれも副作用と判定されたが、投与継続中に回復した。

4.2.2 QT 間隔に及ぼす影響の評価

QT 間隔は Bazett と Fridericia 補正式で心拍数補正を行ったが、本申請資料では、心拍数補正方法として、Bazett 補正よりも適切であると考えられている Fridericia 補正（$QTcF = QT/RR^{1/3}$ で算出）による QTc 間隔について記載した。また時点ごとに以下の基準値の範囲にある被験

者数と割合を算出した。

1) 測定値が、≤450 ms、>450 ms から≤480 ms、>480 ms から≤500 ms、>500 ms
2) ベースライン値に対する変化量が、≤30 ms、>30 ms から≤60 ms、>60 ms

4.2.2.1 健康成人を対象とした評価

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。いずれの試験でも、被験者を安静にさせた後、標準 12 誘導心電図を 2 分以内（日本人 Ph1 単回・反復投与試験［英国］は約 2 分）の間隔で 3 回測定した。心電図パラメータ（測定機器の自動計測値の PR、RR、QRS、QT）の 3 回測定の平均値を各時点の測定値とした。

4.2.2.1.1 日本人 Ph1 単回投与試験

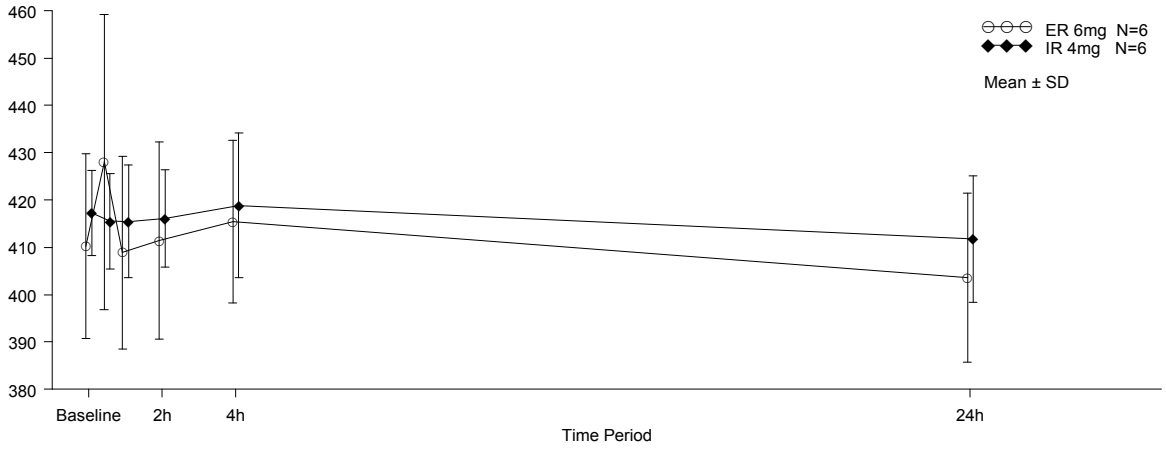
ヒドロモルフォン錠 4 mg 及びヒドロモルフォン徐放錠 6 mg の空腹時単回投与時に、各計測時点（ベースライン値、投与 0.5、1、2、4、24、48 時間後）で標準 12 誘導心電図を計測した。実施時期の許容範囲は、ベースライン値は起床時から投与開始前まで、投与 0.5～4 時間後は所定の時間の前後 10 分以内、投与 24～48 時間後は所定の時間の前後 30 分以内とした。

1) QTcF 間隔の推移

QTcF 間隔の平均値の推移を図 2.7.4.4.2-1 に、被験者別の推移を図 2.7.4.4.2-2 及び図 2.7.4.4.2-3 に示す。

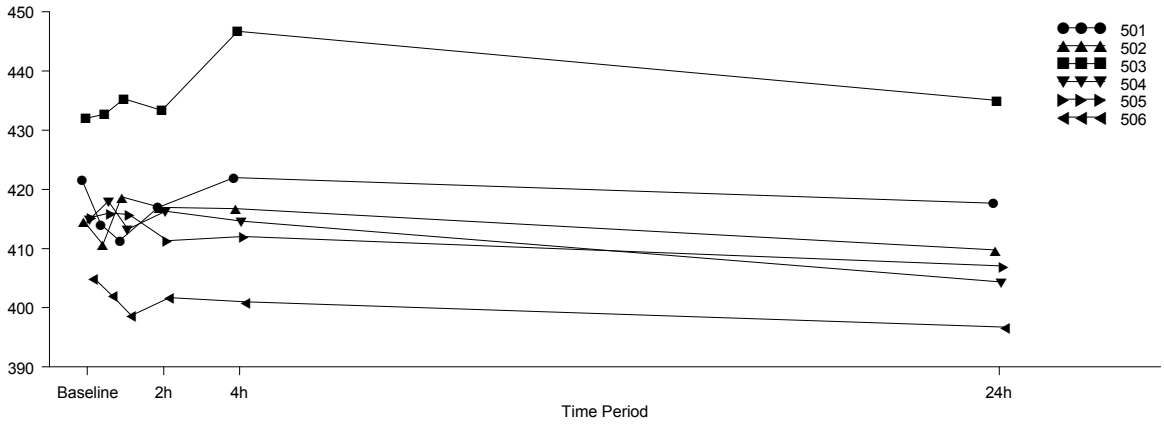
QTcF 間隔の平均値の推移及び被験者別の推移に明らかな延長傾向は認められなかった。

図 2.7.4.4.2-1 QTcF 間隔の平均値の推移



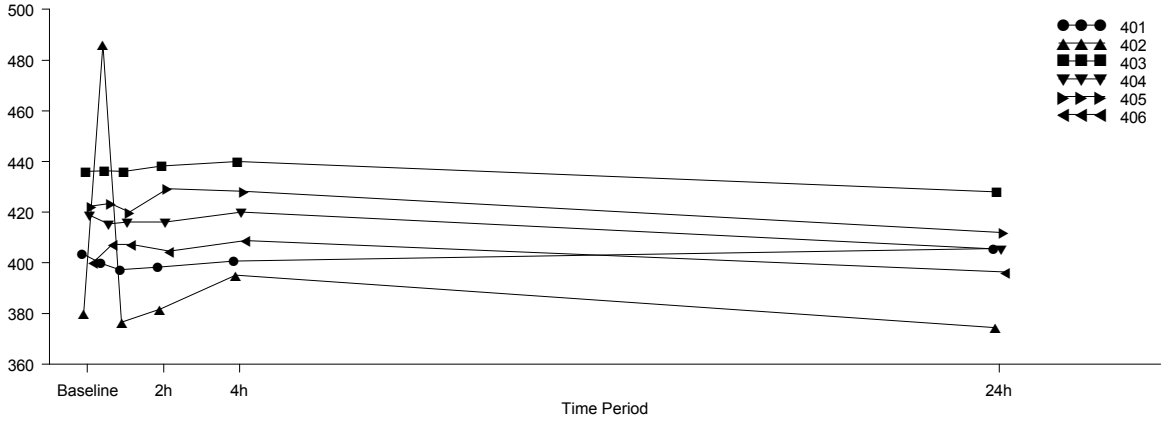
縦軸は QTcF 間隔で単位は ms
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J102）図 15.3.4-24

図 2.7.4.4.2-2　ヒドロモルフォン錠 4 mg 投与時の QTcF 間隔の被験者ごとの推移



縦軸は QTcF 間隔で単位は ms
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J102）図 15.3.4-25

図 2.7.4.4.2-3　ヒドロモルフォン徐放錠 6 mg 投与時の QTcF 間隔の被験者ごとの推移



縦軸は QTcF 間隔で単位は ms
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J102）図 15.3.4-25

2)　外れ値のカテゴリカル解析

QTcF 間隔が 450 ms を超えた時点が、被験者番号 402（ヒドロモルフォン徐放錠 6 mg 群）で投与 0.5 時間後に QT 間隔 524.7 ms（3 回の測定値 404、582、及び 588 ms の平均値）（QTcF 486.3 ms）が認められたが、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った。治験責任医師が被験者の心電図波形より計算した 2 回目及び 3 回目の QT 間隔は 408 及び 413 ms であった。

4.2.2.1.2　　日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）

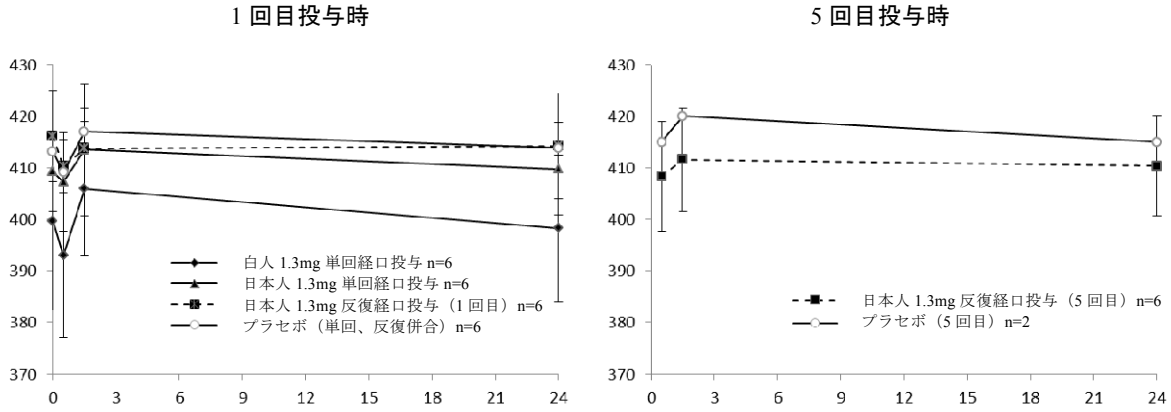
ヒドロモルフォン塩酸塩の 1.3 mg 単回経口投与又はプラセボ投与時、1.3 mg の 6 時間ごとの 5 回経口投与時又はプラセボ投与時、2.6 mg 単回経口投与と 1 mg 単回静脈内投与と 1 mg

単回皮下投与時に、投与前 1 時間以内、投与 0.5、1.5、24 時間後の標準 12 誘導心電図を計測した。心電計は Mac 5000（GE Healthcare/Marquette）を使用した。

1)　QTcF 間隔の推移

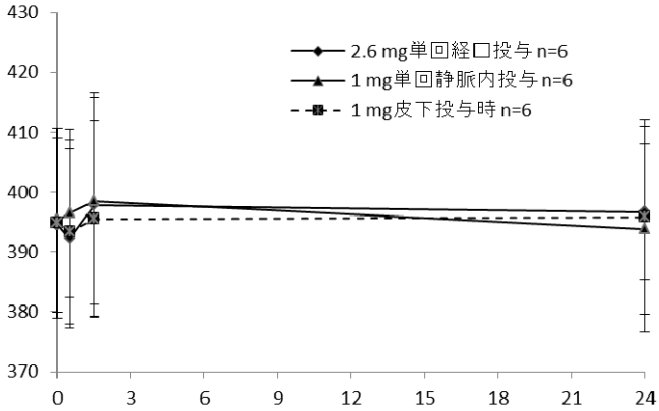
いずれの投与群でも心電図パラメータの平均値又は個々のデータの推移に関連した明らかな変動傾向は認められなかった。

図 2.7.4.4.2-4　QTcF 間隔の平均値の推移（単回投与又は反復投与時）



Source: 治験総括報告書（DS7113-A-E101）表 15.3.5.2、表 15.3.5.6、付録 16.4.5、付録 16.4.14 から作表

図 2.7.4.4.2-5　QTcF 間隔の平均値（クロスオーバー法による単回投与時）



Source: 治験総括報告書（DS7113-A-E101）表 15.3.5.10 から作表

2)　外れ値のカテゴリカル解析

個々の被験者の QT、QTcB と QTcF の絶対値はすべて<480 ms であり、ベースラインからの変化はすべて<60 ms であった。

4.2.2.2　　がん疼痛患者を対象とした評価

ヒドロモルフォン錠を用いてがん疼痛患者を対象とした 3 試験で、安全性評価項目として標準 12 誘導心電図を設定し、心拍数、PR 間隔、RR 間隔、QRS 間隔、及び QT 間隔を評価した。

4.2.2.2.1　　日本人 Ph2 効力比試験

以下の時点で標準 12 誘導心電図検査を行った。

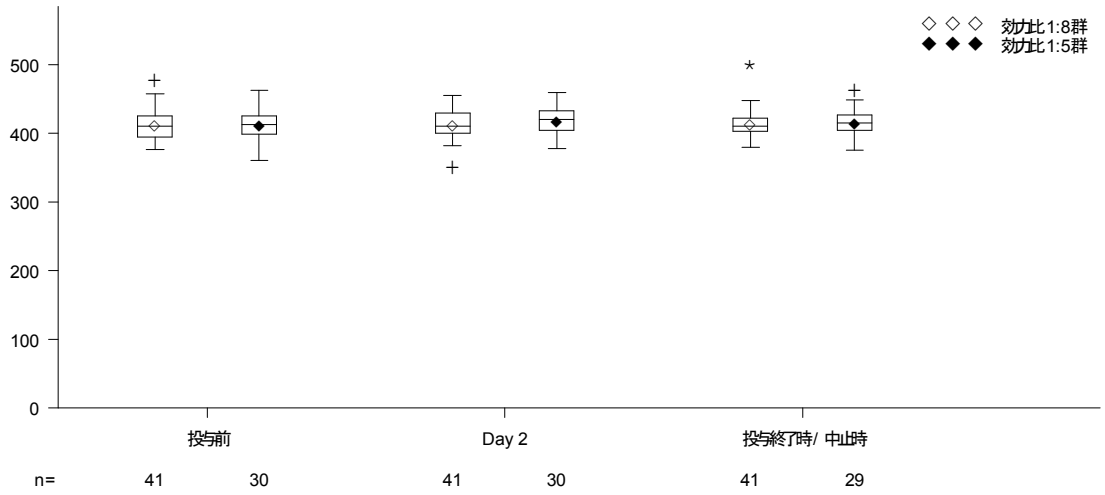
- 投与前（許容範囲は投与開始前日～投与開始以前とし、複数存在する場合は後者を採用）
- Day 2（可能な限り 2 回目投与の投与 30～120 分後に実施し、本時間帯での実施が困難な場合は、いずれか投与回の投与 30～120 分後に実施）
- 投与終了時／中止時（後観察 Day 1 又は治験薬投与中止時とし、後観察 Day 1 に未実施となった場合は、後観察 Day 2 に実施）

1)　QTcF 間隔の推移

QTcF 間隔のボックスプロット（日本人 Ph2 効力比試験）を図 2.7.4.4.2-6 に示す。

QTcF 間隔の要約統計量の推移に特記すべき変動は認められなかった。

図 2.7.4.4.2-6　QTcF 間隔のボックスプロット（日本人 Ph2 効力比試験）



縦軸は QTcF 間隔で単位は ms
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J201）図 15.3.4.6

2)　外れ値のカテゴリカル解析

QTcF 間隔の外れ値のカテゴリカル解析（日本人 Ph2 効力比試験）を表 2.7.4.4.2-1 に示す。

効力比 1:8 群で投与終了時／中止時に QTcF 間隔が 480 ms を超え 500 ms 以下の被験者が 1 名いた。当該被験者の投与終了時／中止時の QTcB 及び QTcF 間隔はそれぞれ 557.8 ms、496.7 ms であったが、投与前は 544.1 ms、478.0 ms、Day 2 は 394.0 ms、351.6 ms であり、当該被験者の QTc 間隔の変動は大きく、投与前と比較し延長したものではなかった。

表 2.7.4.4.2-1　QTcF 間隔の外れ値のカテゴリカル解析（日本人 Ph2 効力比試験）

		Day 2		投与終了時／中止時	
		効力比 1:8 群 N = 41	効力比 1:5 群 N = 30	効力比 1:8 群 N = 41	効力比 1:5 群 N = 30
QTcF (ms)	≤450	40(97.6)	29(96.7)	40(97.6)	28(96.6)
	>450,≤480	1(2.4)	1(3.3)	0(0.0)	1(3.4)
	>480,≤500	0(0.0)	0(0.0)	1(2.4)	0(0.0)
	>500	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
QTcF の投与前値	≤30	41(100.0)	29(96.7)	41(100.0)	28(96.6)
に対する変化量(ms)	>30,≤60	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	1(3.4)
	>60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	欠測値	0	0	0	1

n(%)
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J201）表 15.3.4-14、表 15.3.4-15

4.2.2.2.2　日本人 Ph3 比較試験

以下の時点で標準 12 誘導心電図検査を行った。

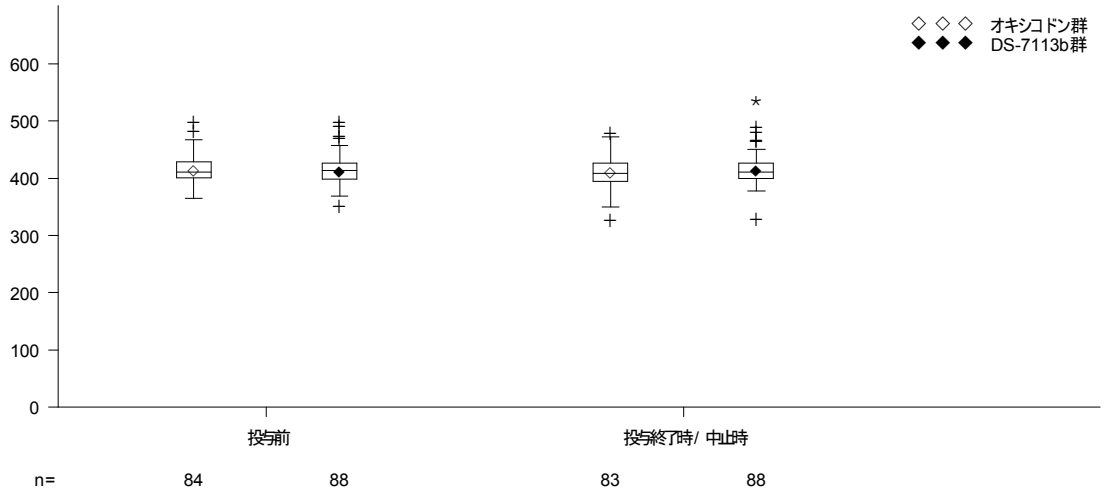
- 投与前
- 投与終了時／中止時（Day 6 の投与終了後～Day 7 の来院／受診時、又は投与中止時）

1)　QTcF 間隔の推移

QTcF 間隔のボックスプロット（日本人 Ph3 比較試験）を図 2.7.4.4.2-7 に示す。

QTcF 間隔の要約統計量の推移に特記すべき変動は認められなかった。

図 2.7.4.4.2-7　QTcF 間隔のボックスプロット（日本人 Ph3 比較試験）



QTcF 間隔の単位は ms
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J301）図 15.3.4-6

2)　外れ値のカテゴリカル解析

投与終了時／中止時の QTcF 間隔の外れ値のカテゴリカル解析を表 2.7.4.4.2-2 に示す。

投与終了時／中止時の QTcF 間隔が 500 ms を超えた被験者は、ヒドロモルフォン群に 1 名認められた。ヒドロモルフォン群の 1 名は、心拍数で補正した QT 間隔（投与前［QTcF 及び QTcB］: 419.2 ms 及び 436.8 ms、投与中止時: 531.4 ms 及び 630.0 ms）は延長していたが、未補正の QT 間隔（投与前: 386 ms、投与中止時: 378 ms）には延長は認められなかった。この被験者は合併症として洞性頻脈を有しており、投与終了時／中止時に著しい心拍数の上昇（投与前: 77 bpm、投与中止時: 146 bpm）が認められたことから、RR の短縮（投与前: 781 ms、投与終了時: 360 ms）により QTc が大きく変動したものであった。投与終了時／中止時の QTcF 間隔が 480 ms を超え 500 ms 以下の被験者はヒドロモルフォン群に 2 名認められたが、いずれの被験者も QTcF の投与前値に対する変化量は 60 ms 以下であった。

表 2.7.4.4.2-2　投与終了時／中止時の QTcF 間隔の外れ値のカテゴリカル解析（日本人 Ph3 比較試験）

		オキシコドン群 N = 83	ヒドロモルフォン群 N = 88
QTcF (ms)	≤450	76(91.6)	82(93.2)
	>450,≤480	7(8.4)	3(3.4)
	>480,≤500	0(0.0)	2(2.3)
	>500	0(0.0)	1(1.1)
QTcF の投与前値に対する変化量(ms)	≤30	82(98.8)	84(95.5)
	>30,≤60	1(1.2)	3(3.4)
	>60	0(0.0)	1(1.1)

n(%)
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J301）表 15.3.4-13、表 15.3.4-14

4.2.2.2.3　日本人 Ph3 長期試験

以下の時点で標準 12 誘導心電図検査を行った。

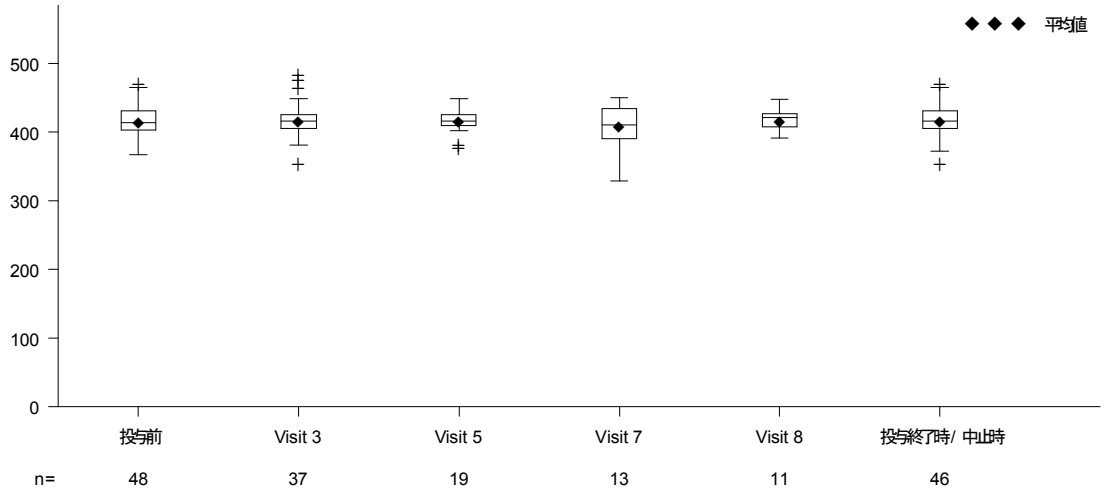
- 投与前（Visit 1）
- 治験薬投与期間中（治験薬投与開始 7 日後の来院／受診［Visit 2］とその後 14 日おきの来院／受診［Visit 3～8］のうち、Visit 3、5、7 の来院／受診時の、治験薬投与後 30～120 分の間に実施）
- 投与終了時（Visit 8）又は投与中止時

1)　QTcF 間隔の推移

QTcF 間隔のボックスプロット（日本人 Ph3 長期試験）を図 2.7.4.4.2-8 に示す。

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。

図 2.7.4.4.2-8　QTcF 間隔のボックスプロット（日本人 Ph3 長期試験）



縦軸は QTcF 間隔で単位は ms
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J302）図 15.3.4-6

2)　外れ値のカテゴリカル解析

QTcF 間隔の外れ値のカテゴリカル解析（日本人 Ph3 長期試験）を表 2.7.4.4.2-3 に示す。

QTcF 間隔の投与前値に対する変化量が 60 ms を超え、同時に QTcF 間隔が 500 ms を超えていた被験者はいなかった。QTcF 間隔が Visit 3 に 480 ms を超え 500 ms 以下の被験者が 1 名いた。当該被験者はオピオイド非使用患者群の 69 歳女性で、投与前の QTcF 間隔は 450.3 ms であり、投与開始から 19 日目にさらに QT/QTc 延長が認められ（QTcF 間隔は 484.5 ms）、有害事象として心電図 QT 延長が報告された。担当医師に副作用と判定されたが、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。

なお、有害事象として不整脈が報告された被験者の QTcF 間隔は、投与前 404.7 ms、中止時 413.6 ms で、投与前値に対する変化量は 8.9 ms であった。

表 2.7.4.4.2-3　QTcF 間隔の外れ値のカテゴリカル解析（日本人 Ph3 長期試験）

		Visit 3	Visit 5	Visit 7	Visit 8	投与終了／中止時
被験者数		37	19	13	11	46
QTcF (ms)	≤450	34(91.9)	19(100.0)	12(92.3)	11(100.0)	43(93.5)
	>450,≤480	2(5.4)	0(0.0)	1(7.7)	0(0.0)	3(6.5)
	>480,≤500	1(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	>500	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	欠測値	0	0	0	0	2
QTcF の投与前値に対する変化量 (ms)	≤30	35(94.6)	19(100.0)	13(100.0)	11(100.0)	44(95.7)
	>30,≤60	1(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.2)
	>60	1(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.2)
	欠測値	0	0	0	0	2

N = 48
n(%)
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J302）表 15.3.4-13、表 15.3.4-14

5. 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 内因性要因

ヒドロモルフォン全体群で有害事象の発現率が 2%以上であった有害事象（PT）（表 2.7.4.2.1-2 参照）を対象に、年齢別、体重別、腎機能別、及び男女別有害事象発現被験者数を集計し、内因性要因における安全性を検討した。

5.1.1 高齢者

5.1.1.1 年齢別有害事象発現被験者数

ヒドロモルフォン全体群の年齢別有害事象及び副作用発現被験者数を表 5.3.5.3-11 に、その抜粋を表 2.7.4.5.1-1 に示す。

ヒドロモルフォン全体群では、65 歳未満、65 歳以上、及び 75 歳以上での有害事象発現率はいずれも同程度であり、年齢と有害事象発現率の間に関連は認められなかった。

試験ごとのサブグループ解析（年齢）結果として、日本人 Ph2 効力比試験の年齢別有害事象発現被験者数を表 2.7.4.7-12 に、日本人 Ph3 比較試験の年齢別有害事象発現被験者数を表 2.7.4.7-13 に、日本人 Ph3 長期試験の年齢別有害事象発現被験者数を表 2.7.6.6.17-6 に示す。

日本人 Ph3 長期試験では、年齢が 65 歳以上での重篤な有害事象発現率 50.0%（12/24）は、65 歳未満での発現率 29.2%（7/24）よりやや高く、年齢が 65 歳以上での重度の有害事象発現率 29.2%（7/24）は、65 歳未満での発現率 12.5%（3/24）より高かった。他の 2 試験では、年齢と有害事象発現率の間に関連は認められなかった。

表 2.7.4.5.1-1 年齢別有害事象及び副作用発現被験者数（ヒドロモルフォン全体群）

	ヒドロモルフォン全体群		
	65 歳未満 N = 81	65 歳以上 N = 126	75 歳以上 N = 47
有害事象	58(71.6)	99(78.6)	36(76.6)
副作用	38(46.9)	65(51.6)	23(48.9)

n(%)
Source: 表 5.3.5.3-11

5.1.1.2 年齢別事象別有害事象及び副作用発現被験者数

ヒドロモルフォン全体群の年齢別事象別有害事象発現被験者数を表 5.3.5.3-12 に、年齢別事象別副作用発現被験者数を表 5.3.5.3-13 に示し、このうちヒドロモルフォン全体群で発現率が 2%以上であった有害事象（PT）の抜粋を表 2.7.4.5.1-2 に、発現率が 2%以上であった副作用（PT）の抜粋を表 2.7.4.5.1-3 に示す。

有害事象のうち、便秘の発現率は高齢者で高く、下痢の発現率は高齢者でやや高かった。副作用は、便秘の発現率が高齢者で高かった。

試験ごとのサブグループ解析（年齢）の結果からは、年齢と事象ごとの発現率の間に関連は認められなかった。

表 2.7.4.5.1-2　年齢別事象別有害事象発現被験者数

	ヒドロモルフォン全体群		
PT	65 歳未満	65 歳以上	75 歳以上
被験者数	81	126	47
食欲減退	4(4.9)	4(3.2)	2(4.3)
浮動性めまい	5(6.2)	2(1.6)	1(2.1)
頭痛	2(2.5)	3(2.4)	2(4.3)
傾眠	17(21.0)	24(19.0)	8(17.0)
便秘	9(11.1)	26(20.6)	9(19.1)
下痢	5(6.2)	16(12.7)	7(14.9)
悪心	16(19.8)	21(16.7)	10(21.3)
嘔吐	14(17.3)	23(18.3)	13(27.7)
発熱	4(4.9)	3(2.4)	0(0.0)
体重減少	3(3.7)	3(2.4)	1(2.1)

MedDRA/J V.16.1、n(%)
Source: 表 5.3.5.3-12

表 2.7.4.5.1-3　年齢別事象別副作用発現被験者数

	ヒドロモルフォン全体群		
PT	65 歳未満	65 歳以上	75 歳以上
被験者数	81	126	47
浮動性めまい	4(4.9)	1(0.8)	1(2.1)
傾眠	17(21.0)	21(16.7)	6(12.8)
便秘	7(8.6)	23(18.3)	7(14.9)
悪心	13(16.0)	18(14.3)	8(17.0)
嘔吐	11(13.6)	18(14.3)	10(21.3)

MedDRA/J V.16.1、n(%)
Source: 表 5.3.5.3-13

5.1.2　低体重

5.1.2.1　体重別有害事象発現被験者数

ヒドロモルフォン全体群の体重別有害事象及び副作用発現被験者数を表 5.3.5.3-14 に、その抜粋を表 2.7.4.5.1-4 に示す。

ヒドロモルフォン全体群での有害事象発現率は、体重 50 kg 以下で 84.0%（68/81）、50 kg 超で 70.6%（89/126）、副作用発現率は、体重 50 kg 以下で 60.5%（49/81）、50 kg 超で 42.9%（54/126）であり、有害事象及び副作用発現率は 50 kg 以下の被験者でやや高かった。

試験ごとのサブグループ解析（体重）の結果として、日本人 Ph2 効力比試験の体重別有害事象発現被験者数を表 2.7.6.3.16-5 に、日本人 Ph3 比較試験の体重別有害事象発現被験者数を表 2.7.6.4.16-4 に、日本人 Ph3 長期試験の体重別有害事象発現被験者数を表 2.7.6.6.17-6 に示す。

日本人 Ph3 比較試験でのオキシコドン群を含め、がん疼痛患者を対象とした 3 試験のいずれの投与群でも、サブグループ（体重）ごとの結果はヒドロモルフォン全体群の結果と概ね同様であった。

表 2.7.4.5.1-4　体重別有害事象及び副作用発現被験者数（ヒドロモルフォン全体群）

	ヒドロモルフォン全体群	
	体重: 50 kg 以下 N = 81	体重: 50 kg 超 N = 126
有害事象	68(84.0)	89(70.6)
副作用	49(60.5)	54(42.9)

n(%)
Source: 表 5.3.5.3-14

5.1.2.2　体重別事象別有害事象及び副作用発現被験者数

ヒドロモルフォン全体群の体重別事象別有害事象発現被験者数を表 5.3.5.3-15 に、体重別事象別副作用発現被験者数を表 5.3.5.3-16 に示し、このうちヒドロモルフォン全体群で発現被験者数が 2%以上であった有害事象（PT）の抜粋を表 2.7.4.5.1-5 に、発現被験者数が 2%以上であった副作用（PT）の抜粋を表 2.7.4.5.1-6 に示す。

有害事象のうち、下痢の発現率は、体重が 50 kg 以下で 50 kg 超よりも高かった。副作用は嘔吐の発現率が 50 kg 以下で 50 kg 超よりもやや高かった。

試験ごとのサブグループ解析（体重）の結果からは、体重と事象ごとの発現率の間に関連は認められなかった。

表 2.7.4.5.1-5　体重別事象別有害事象発現被験者数

	ヒドロモルフォン全体群	
PT	50 kg 以下	50 kg 超
被験者数	81	126
食欲減退	5(6.2)	3(2.4)
浮動性めまい	2(2.5)	5(4.0)
頭痛	0(0.0)	5(4.0)
傾眠	15(18.5)	26(20.6)
便秘	16(19.8)	19(15.1)
下痢	12(14.8)	9(7.1)
悪心	16(19.8)	21(16.7)
嘔吐	17(21.0)	20(15.9)
発熱	2(2.5)	5(4.0)
体重減少	2(2.5)	4(3.2)

MedDRA/J V.16.1、n(%)
Source: 表 5.3.5.3-15

表 2.7.4.5.1-6　体重別事象別副作用発現被験者数

	ヒドロモルフォン全体群	
PT	50 kg 以下	50 kg 超
被験者数	81	126
浮動性めまい	2(2.5)	3(2.4)
傾眠	14(17.3)	24(19.0)
便秘	13(16.0)	17(13.5)
悪心	14(17.3)	17(13.5)
嘔吐	14(17.3)	15(11.9)

MedDRA/J V.16.1、n(%)
Source: 表 5.3.5.3-16

5.1.3　腎機能低下者

5.1.3.1　腎機能別有害事象発現被験者数

ヒドロモルフォン全体群のクレアチニンクリアランス（CLcr）別有害事象及び副作用発現被験者数を表 5.3.5.3-17 に、その抜粋を表 2.7.4.5.1-7 に示す。なお、がん疼痛患者を対象とした 3 試験のいずれも、CTCAE v4.0-JCOG で Grade 3 に相当する重篤な腎障害を有する者を除外とした。

CLcr（mL/min）30 未満の被験者数は少なく、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。CLcr（mL/min）30 以上 60 未満及び 60 以上での有害事象の発現率は同程度であった。

試験ごとのサブグループ解析（CLcr）の結果として、日本人 Ph2 効力比試験の腎機能別有害事象発現被験者数を表 2.7.4.7-12 に、日本人 Ph3 比較試験の腎機能別有害事象発現被験者数を表 2.7.4.7-13 に、日本人 Ph3 長期試験の腎機能別有害事象発現被験者数を表 2.7.4.7-14 に示す。

いずれの試験のサブグループ（CLcr）ごとの結果も、ヒドロモルフォン全体群の結果と概ね同様であった。

表 2.7.4.5.1-7　CLcr（mL/min）別有害事象発現及び副作用被験者数
（ヒドロモルフォン全体群）

	ヒドロモルフォン全体群		
	CLcr (mL/min): 30 未満 N = 4	CLcr (mL/min): 30 以上 60 未満 N = 70	CLcr (mL/min): 60 以上 N = 133
有害事象	4(100.0)	53(75.7)	100(75.2)
副作用	3(75.0)	33(47.1)	67(50.4)

n(%)
Source: 表 5.3.5.3-17

5.1.3.2　腎機能別事象別有害事象及び副作用発現被験者数

ヒドロモルフォン全体群の CLcr 別事象別有害事象発現被験者数を表 5.3.5.3-18 に、CLcr 別事象別副作用発現被験者数を表 5.3.5.3-19 に示し、このうちヒドロモルフォン全体群で発

現率が 2%以上であった有害事象（PT）の抜粋を表 2.7.4.5.1-8 に、発現率が 2%以上であった副作用（PT）の抜粋を表 2.7.4.5.1-9 に示す。

CLcr（mL/min）30 未満の被験者は 4 名であり、検討可能な結果は得られなかった。有害事象のうち、下痢の発現率は、CLcr（mL/min）30 以上 60 未満の被験者で CLcr（mL/min）60 以上の被験者よりも高く、悪心の発現率は CLcr（mL/min）30 以上 60 未満の被験者で CLcr（mL/min）60 以上の被験者よりやや高かった。事象別副作用発現率は CLcr（mL/min）30 以上 60 未満及び 60 以上の被験者で同程度であった。

試験ごとのサブグループ解析（CLcr）の結果からは、CLcr と事象ごとの発現率の間に関連は認められなかった。

表 2.7.4.5.1-8　CLcr 別事象別有害事象発現被験者数

	ヒドロモルフォン全体群		
PT	CLcr (mL/min): 30 未満	CLcr (mL/min): 30 以上 60 未満	CLcr (mL/min): 60 以上
被験者数	4	70	133
食欲減退	0(0.0)	5(7.1)	3(2.3)
浮動性めまい	0(0.0)	1(1.4)	6(4.5)
頭痛	0(0.0)	1(1.4)	4(3.0)
傾眠	3(75.0)	12(17.1)	26(19.5)
便秘	1(25.0)	11(15.7)	23(17.3)
下痢	0(0.0)	11(15.7)	10(7.5)
悪心	0(0.0)	16(22.9)	21(15.8)
嘔吐	0(0.0)	14(20.0)	23(17.3)
発熱	0(0.0)	2(2.9)	5(3.8)
体重減少	0(0.0)	2(2.9)	4(3.0)

MedDRA/J V.16.1、n(%)
Source: 表 5.3.5.3-18

表 2.7.4.5.1-9　CLcr 別事象別副作用発現被験者数

	ヒドロモルフォン全体群		
PT	CLcr (mL/min): 30 未満	CLcr (mL/min): 30 以上 60 未満	CLcr (mL/min): 60 以上
被験者数	4	70	133
浮動性めまい	0(0.0)	1(1.4)	4(3.0)
傾眠	3(75.0)	10(14.3)	25(18.8)
便秘	0(0.0)	9(12.9)	21(15.8)
悪心	0(0.0)	13(18.6)	18(13.5)
嘔吐	0(0.0)	11(15.7)	18(13.5)

MedDRA/J V.16.1、n(%)
Source: 表 5.3.5.3-19

5.1.4　肝機能低下者

がん疼痛患者を対象とした 3 試験のいずれも、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とした。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。

5.1.5　性別

5.1.5.1　男女別有害事象発現被験者数

ヒドロモルフォン全体群の男女別有害事象及び副作用発現被験者数を表 5.3.5.3-20 に、その抜粋を表 2.7.4.5.1-10 に示す。試験ごとでは、性別でサブグループ解析を実施しなかった。

ヒドロモルフォン全体群での有害事象発現率は、男性で 71.4%（95/133）、女性で 83.8%（62/74）、副作用発現率は男性で 42.9%（57/133）、女性で 62.2%（46/74）であり、いずれも女性の方がやや高かった。

表 2.7.4.5.1-10　男女別有害事象及び副作用発現被験者数（ヒドロモルフォン全体群）

	ヒドロモルフォン全体群	
	男性 N = 133	女性 N = 74
有害事象	95(71.4)	62(83.8)
副作用	57(42.9)	46(62.2)

n(%)
Source: 表 5.3.5.3-20

5.1.5.2　男女別事象別有害事象及び副作用発現被験者数

ヒドロモルフォン全体群の男女別事象別有害事象発現被験者数を表 5.3.5.3-21 に、男女別事象別副作用発現被験者数を表 5.3.5.3-22 に示し、このうちヒドロモルフォン全体群で発現率が 2%以上であった有害事象（PT）の抜粋を表 2.7.4.5.1-11 に、発現率が 2%以上であった副作用（PT）の抜粋を表 2.7.4.5.1-12 に示す。

有害事象のうち、便秘、下痢、悪心、及び嘔吐は、女性での発現率の方が男性での発現率より高かった。副作用も下痢を除き同様の傾向であった。

表 2.7.4.5.1-11　男女別事象別有害事象発現被験者数

	ヒドロモルフォン全体群	
PT	男性	女性
被験者数	133	74
食欲減退	2(1.5)	6(8.1)
浮動性めまい	4(3.0)	3(4.1)
頭痛	2(1.5)	3(4.1)
傾眠	25(18.8)	16(21.6)
便秘	17(12.8)	18(24.3)
下痢	9(6.8)	12(16.2)
悪心	17(12.8)	20(27.0)
嘔吐	17(12.8)	20(27.0)
発熱	6(4.5)	1(1.4)
体重減少	5(3.8)	1(1.4)

MedDRA/J V.16.1、n(%)
Source: 表 5.3.5.3-21

表 2.7.4.5.1-12　男女別事象別副作用発現被験者数

	ヒドロモルフォン全体群	
PT	男性	女性
被験者数	133	74
浮動性めまい	2(1.5)	3(4.1)
傾眠	23(17.3)	15(20.3)
便秘	16(12.0)	14(18.9)
悪心	12(9.0)	19(25.7)
嘔吐	13(9.8)	16(21.6)

MedDRA/J V.16.1、n(%)
Source: 表 5.3.5.3-22

5.2　外因性要因

前治療オピオイド鎮痛薬の有無別、及び前治療オピオイド鎮痛薬の種類別有害事象発現被験者数から、外因性要因における安全性を検討した。

5.2.1　前治療オピオイド鎮痛薬の有無

5.2.1.1　前治療オピオイド鎮痛薬の有無別有害事象発現被験者数

ヒドロモルフォン全体群の前治療オピオイド鎮痛薬の有無別有害事象及び副作用発現被験者数を表 5.3.5.3-23 に、その抜粋を表 2.7.4.5.2-1 に示す。

ヒドロモルフォン全体群の前治療オピオイド鎮痛薬なしの場合の有害事象及び副作用発現率は、84.2%（80/95）及び 63.2%（60/95）であり、前治療オピオイド鎮痛薬ありの場合の 67.0%（71/106）及び 37.7%（40/106）よりも高かった。

表 2.7.4.5.2-1　前治療オピオイド鎮痛薬の有無別有害事象及び副作用発現被験者数（ヒドロモルフォン全体群）

	ヒドロモルフォン全体群 [a]	
	前治療オピオイド鎮痛薬: なし N = 95	前治療オピオイド鎮痛薬: あり N = 106
有害事象	80(84.2)	71(67.0)
副作用	60(63.2)	40(37.7)

n(%)
Source: 表 5.3.5.3-23
a: 前治療オピオイド鎮痛薬の集計を行う際、日本人 Ph3 長期試験の日本人 Ph3 比較試験参加患者群で日本人 Ph3 比較試験の投与群がヒドロモルフォン群であった被験者はヒドロモルフォン全体群の集計から除いた。

試験ごとの結果として、日本人 Ph3 長期試験の患者群ごと（オピオイド使用・非使用）の有害事象及び副作用発現被験者数を表 2.7.4.5.2-2 に示す。また、ヒドロモルフォン投与開始後短期間での安全性を検討する目的で、日本人 Ph3 長期試験の患者群ごと（オピオイド使用・非使用）の Day 7 までの有害事象及び副作用発現被験者数を表 2.7.4.5.2-3 に示す。なお、日本人 Ph2 効力比試験では被験者全員が前治療オピオイドあり、日本人 Ph3 比較試験では被験

者全員が前治療オピオイドなしのため、試験ごとでサブグループ解析を実施しなかった。

日本人 Ph3 長期試験の全期間及び Day 7 までの集計結果は、全治験期間での有害事象発現率がいずれの患者群でもほぼ 100%で同様であったことを除き、ヒドロモルフォン全体群と同様、オピオイド非使用患者群よりも、オピオイド使用患者群の方が発現率が低かった。

表 2.7.4.5.2-2　前治療オピオイド鎮痛薬の有無別有害事象及び副作用発現被験者数（日本人 Ph3 長期試験［全期間］）

	日本人 Ph3 長期試験	
	オピオイド非使用患者群 N = 7	オピオイド使用患者群 N = 30
有害事象	7(100.0)	28(93.3)
副作用	6(85.7)	17(56.7)

n(%)
Source: 表 2.7.6.6.17-1

表 2.7.4.5.2-3　前治療オピオイド鎮痛薬の有無別有害事象及び副作用発現被験者数（日本人 Ph3 長期試験［Day 1～Day 7］）

	日本人 Ph3 長期試験	
	オピオイド非使用患者群 N = 7	オピオイド使用患者群 N = 30
有害事象	7(100.0)	19(63.3)
副作用	5(71.4)	13(43.3)

n(%)
Source: 表 5.3.5.3-24、表 5.3.5.3-25

5.2.1.2　前治療オピオイド鎮痛薬の有無別事象別有害事象及び副作用発現被験者数

ヒドロモルフォン全体群の前治療オピオイド鎮痛薬の有無別事象別有害事象発現被験者数を表 5.3.5.3-26 に、前治療オピオイド鎮痛薬の有無別事象別副作用発現被験者数を表 5.3.5.3-27 に示し、このうちヒドロモルフォン全体群で発現率が 2%以上であった有害事象（PT）の抜粋を表 2.7.4.5.2-4 に、発現率が 2%以上であった副作用（PT）の抜粋を表 2.7.4.5.2-5 に示す。

前治療オピオイド鎮痛薬がなしの場合、ありの場合に比べて傾眠、便秘、及び嘔吐の有害事象発現率が高かった。副作用も同様の傾向であった。

試験ごとの結果として、日本人 Ph3 長期試験の患者群ごと（オピオイド使用・非使用）の事象別有害事象発現被験者数（全期間）を表 2.7.6.6.17-2 に、事象別副作用発現被験者数（全期間）を表 2.7.6.6.17-3 に示す。

また、ヒドロモルフォン投与開始後短期間での安全性を検討する目的で、日本人 Ph3 長期試験の患者群ごと（オピオイド使用・非使用）の事象別有害事象発現被験者数（Day 7 まで）を表 5.3.5.3-24 に、事象別副作用発現被験者数（Day 7 まで）を表 5.3.5.3-25 に示す。

日本人 Ph3 長期試験では、患者群ごとの被験者数が少なく比較はできないものの、全期間及びヒドロモルフォン投与開始後短期間（Day 7 まで）のいずれでも、両患者群ともに傾眠、便秘、悪心、及び嘔吐の有害事象発現率が高かった。副作用も同様の傾向であった。

表 2.7.4.5.2-4　前治療オピオイド鎮痛薬の有無別事象別有害事象発現被験者数

	ヒドロモルフォン全体群 [a]	
PT	前治療オピオイド鎮痛薬: なし	前治療オピオイド鎮痛薬: あり
発現被験者数	95	106
食欲減退	5(5.3)	3(2.8)
浮動性めまい	5(5.3)	2(1.9)
頭痛	2(2.1)	3(2.8)
傾眠	26(27.4)	12(11.3)
便秘	23(24.2)	11(10.4)
下痢	13(13.7)	7(6.6)
悪心	18(18.9)	16(15.1)
嘔吐	22(23.2)	14(13.2)
発熱	2(2.1)	5(4.7)
体重減少	3(3.2)	2(1.9)

MedDRA/J V.16.1、n(%)
Source: 表 5.3.5.3-26
a: 前治療オピオイド鎮痛薬の集計を行う際、日本人 Ph3 長期試験の日本人 Ph3 比較試験参加患者群で日本人 Ph3 比較試験の投与群がヒドロモルフォン群であった被験者はヒドロモルフォン全体群の集計から除いた。

表 2.7.4.5.2-5　前治療オピオイド鎮痛薬の有無別事象別副作用発現被験者数

	ヒドロモルフォン全体群 [a]	
PT	前治療オピオイド鎮痛薬: なし	前治療オピオイド鎮痛薬: あり
発現被験者数	95	106
浮動性めまい	3(3.2)	2(1.9)
傾眠	24(25.3)	12(11.3)
便秘	21(22.1)	8(7.5)
悪心	17(17.9)	13(12.3)
嘔吐	20(21.1)	9(8.5)

MedDRA/J V.16.1、n(%)
Source: 表 5.3.5.3-27
a: 前治療オピオイド鎮痛薬の集計を行う際、日本人 Ph3 長期試験の日本人 Ph3 比較試験参加患者群で日本人 Ph3 比較試験の投与群がヒドロモルフォン群であった被験者はヒドロモルフォン全体群の集計から除いた。

5.2.2　前治療オピオイド鎮痛薬の種類

ヒドロモルフォン全体群の前治療オピオイド鎮痛薬ごとの事象別有害事象発現被験者数を表 5.3.5.3-28 に、前治療オピオイド鎮痛薬ごとの事象別副作用発現被験者数を表 5.3.5.3-29 に示す。

前治療オピオイドの種類（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、トラマドール）ごとの検討では、種類ごとの被験者数が少ないため、発現率での比較は困難であった。いずれの種類の前治療オピオイドでも、発現した有害事象に明らかな傾向は認められなかった。

5.3　薬物相互作用

ヒドロモルフォン錠の臨床開発では、薬物間相互作用の検討を目的とする臨床試験を行わなかった。なお、評価試験及び参考試験で薬物相互作用の報告はなかった。

5.4　妊娠及び授乳時の使用

ヒドロモルフォン錠の臨床開発では､妊娠中又は授乳中の女性を試験の対象としておらず、使用経験はない。

5.5　過量投与

安全性評価対象の 4 試験のうち、日本人 Ph1 単回投与試験では、治験実施計画書で計画したヒドロモルフォン錠の最大 1 日投与量は 4 mg であり、計画通りに被験者に投与された。日本人 Ph2 効力比試験では、治験実施計画書で計画したヒドロモルフォン錠の最大 1 日投与量は 18 mg であり、計画通りに被験者に投与された。日本人 Ph3 比較試験では、治験実施計画書で計画したヒドロモルフォン錠の最大 1 日投与量は 16 mg であり、実際に被験者に投与された最大 1 日投与量は 12 mg であった。日本人 Ph3 長期試験では、治験実施計画書では治験責任医師又は治験分担医師がヒドロモルフォン錠の投与量を決定することとし、投与量の上限は設定しなかった。実際に被験者に投与された最大 1 日投与量は 90 mg であった。ヒドロモルフォン錠の用法・用量の上限とした、24 mg／日以上を投与された被験者はいずれもオピオイド使用患者群の 6 名であり、1 名は最大 90 mg／日、1 名は最大 48 mg／日、1 名は最大 36 mg／日、3 名は最大 24 mg／日を投与された。過量投与の評価の対象となる被験者は少ないものの、ヒドロモルフォン錠の用法・用量の上限である 24 mg／日以上を投与された被験者 6 名に有害事象による減量が必要となった被験者はいなかった。

5.6　薬物乱用

評価試験では、治験責任医師又は治験担当医師によって、薬物乱用に該当すると判断された事例は認められなかった。

5.7　離脱症状及び反跳現象

評価試験のうち、オピオイド鎮痛薬非使用の患者のみを対象とした、日本人 Ph3 比較試験で、治験終了後に、他のオピオイド鎮痛薬に切り替えなかった被験者の状況を調査した。後観察期に使用した併用薬の確認が可能な、治験を完了した被験者（160 名）のうち、治験薬投与終了後に、他のオピオイド鎮痛薬に切り替えなかった被験者は 7 名（ヒドロモルフォン群 2 名、オキシコドン群 5 名）であった。これらの被験者で、後観察期に認められた有害事象は、オキシコドン群で認められた悪心が 1 件のみであり、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。

5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

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障害が挙げられる。

ヒドロモルフォン全体群でこれらの有害事象の発現状況を検討した結果、SOC 別有害事象発現率は、神経系障害が 24.2%（50/207）、精神障害が 6.8%（14/207）であった。PT 別有害事象発現率は、傾眠が 19.8%（41/207）、浮動性めまいが 3.4%（7/207）、頭痛が 2.4%（5/207）、不眠症が 1.9%（4/207）、譫妄が 1.4%（3/207）、不安及び薬物依存が各 1.0%（2/207）、摂食障害、錯覚、落ち着きのなさ、失語症、脳梗塞、痙攣、味覚異常、及び昏迷が各 0.5%（1/207）であった。

自動車運転及び機械操作に影響する可能性のある副作用の発現率は、SOC 別では、神経系障害が 20.8%（43/207）及び精神障害が 2.9%（6/207）であり、PT 別では、傾眠が 18.4%（38/207）、浮動性めまいが 2.4%（5/207）、譫妄及び薬物依存が各 1.0%（2/207）、頭痛、不眠症、不安、失語症、味覚異常、及び昏迷が各 0.5%（1/207）であった。

6.　市販後データ

現在、ヒドロモルフォン錠は国内では市販されていない。

米国及び英国のヒドロモルフォン添付文書（即放性製剤、徐放性製剤、及び注射剤）では、重要な副作用として表 2.7.4.6-1 に示す事象が記載されている。

表 2.7.4.6-1　海外の添付文書に記載の重要な副作用一覧

器官大分類	副作用
免疫系障害	過敏症反応（口腔咽頭腫脹を含む）、アナフィラキシー反応
代謝および栄養障害	食欲不振
精神障害	薬物乱用、薬物依存、嗜癖、多幸症、激越、幻覚、錯乱、不快気分、不安、不眠症、うつ病、悪夢
神経系障害	傾眠、頭痛、振戦、浮動性めまい、鎮静、ジスキネジー、痙攣、頭蓋内圧への影響、痛覚過敏、ミオクローヌス、錯感覚、味覚異常
眼障害	霧視、縮瞳
心臓障害	循環抑制、心停止、頻脈
血管障害	ショック、低血圧
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸抑制、無呼吸、呼吸停止、呼吸困難
胃腸障害	麻痺性イレウス、便秘、口内乾燥、悪心、嘔吐、消化管又はオッジ筋への影響、腹痛、下痢
肝胆道系障害	胆道仙痛、肝酵素上昇
皮膚および皮下組織障害	発汗、蕁麻疹、発疹、そう痒症
腎および尿路障害	尿閉
生殖系および乳房障害	勃起不全
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症、耐性、末梢性浮腫、薬剤離脱症候群、新生児オピオイド離脱症候群、他の中枢神経抑制薬との相互作用
傷害、中毒および処置合併症	誤用
その他	運転及び機械操作への影響

Source: 米国添付文書の「serious adverse reactions」及び「adverse reactions, major hazards」、英国添付文書の「Undesirable effects」

目次

2.7.1 で引用した参考文献 2
2.7.2 で引用した参考文献 2
2.7.3 で引用した参考文献 2
2.7.4 で引用した参考文献 5
2.7.6 で引用した参考文献 5

2.7.1 で引用した参考文献

該当なし

2.7.2 で引用した参考文献

1. Byon W, Smith MK, Chan P, et al. Establishing best practices and guidance in population modeling: an experience with an internal population pharmacokinetic analysis guidance. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2013;2:e51.
2. Mandema JW, Verotta D, Sheiner LB. Building population pharmacokinetic-pharmacodynamic models. I. Models for covariate effects. J Pharmacokinet Biopharm. 1992;20(5):511-28.
3. Jonsson EN, Karlsson MO. Automated covariate model building within NONMEM. Pharm Res. 1998;15(9):1463-8.
4. Wählby U, Jonsson EN, Karlsson MO. Comparison of stepwise covariate model building strategies in population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis. AAPS PharmSci. 2002;4(4):article 27.

2.7.3 で引用した参考文献

1. WHO. Cancer Pain Relief. 2nd ed. 1996.
2. 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.
3. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. Use of opioid analgesic in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. Lancet Oncol. 2012;13:e58-68.
4. Ripamonti CI, Bandieri E, Roila F. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2011;22 Suppl 6:vi69-77.
5. National Comprehensive Cancer Network. Adult Cancer Pain. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) version 2. 2015.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.

10. 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.
11. 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.
12. Foley KM, Inturrisi CE. Analgesic drug therapy in cancer pain: principles and practice. Med Clin North Am. 1987;71(2):207-32.
13. 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.
14. 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.
15. Hiraga K, Ohashi Y. Efficacy evaluation of analgesic agents used for cancer pain management by visual analogue scale. Pain Research. 1999;14(1):9-19.
16. 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]
17. 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ロ口腔粘膜吸収剤 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]
18. 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]
19. 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/P3/03、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]
20. 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]
21. 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]

22. 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]
23. 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]
24. 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象とした二重盲検並行群間比較試験―（試験番号: NS315/P3/04、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]
25. 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.
26. 塩野義製薬株式会社. オピオイド系鎮痛剤非使用患者に対する非盲検非対照試験（一般臨床試験）（添付資料トー5） 申請資料概要オキシコンチン錠 5 mg、同 10 mg、同 20 mg、同 40 mg. 平成 15 年 4 月. [情報公開資料]
27. 塩野義製薬株式会社. 5 mg 錠の薬物動態及び薬力学的検討（PK/PD）試験（添付資料トー6） 申請資料概要オキシコンチン錠 5 mg、同 10 mg、同 20 mg、同 40 mg. 平成 15 年 4 月. [情報公開資料]
28. 塩野義製薬株式会社. 薬物動態及び薬力学的検討（PK/PD）試験（添付資料トー7） 申請資料概要オキシコンチン錠 5 mg、同 10 mg、同 20 mg、同 40 mg. 平成 15 年 4 月. [情報公開資料]
29. Dilaudid - hydromorphone hydrochloride liquid／Dilaudid - hydromorphone hydrochloride tablet [Package Insert]. Purdue Pharma LP; 2013 Jun.
30. Palladone - hydromorphone hydrochloride/Palladone capsules [Package Insert]. Napp Pharmaceuticals; 2014 Sep.
31. Jurnista prolonged-release tablets [Package Insert]. Janssen-Cilag Pty Ltd; 2011 Sep.
32. Exalgo - hydromorphone hydrochloride tablet, extended release tablets [Package Insert]. Mallinckrodt Inc; 2014, Apr.
33. 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.
34. Hydromorphone. In: Twycross R, Wilcock A, Howard P, editors. Palliative Care Formulary. 5th ed. Nottingham: Palliativedrugs.com Ltd; 2014. p. 430-1.
35. 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.

36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.

2.7.4 で引用した参考文献

該当なし

2.7.6 で引用した参考文献

1) 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.
2) 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.
3) 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.
4) 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.
5) 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.

6) 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.

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

8) 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.

9) 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.

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

11) 日本緩和医療学会 PEACE PROJECT 緩和ケア研修会プレゼンテーション資料 [Internet]. M-3 がん疼痛の評価と治療 2014 年 1 月版. Available from: http://www.jspm-peace.jp/data/v3_a/M-3_がん疼痛の評価と治療.pdf

12) 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.

目次

1. DS-7113b 第 I 相試験—健康成人男性を対象とした DS-7113b（即放錠又は徐放錠）単回投与時の安全性、忍容性及び薬物動態の検討、並びに薬物動態に及ぼす食事の影響の検討— 14
1.1 治験の目的 14
1.2 治験期間 14
1.3 治験デザイン 14
1.4 対象 14
1.4.1 選択基準 14
1.4.2 除外基準 14
1.5 治験薬 15
1.5.1 用法・用量 15
1.6 計画された被験者数 16
1.7 投与群及び割付方法 17
1.8 評価スケジュール 17
1.9 評価項目 19
1.9.1 薬物動態評価項目 19
1.9.2 安全性評価項目 19
1.10 統計解析手法 19
1.10.1 薬物動態の解析 19
1.10.2 安全性の解析 19
1.11 被験者の内訳 20
1.12 解析対象集団 20
1.13 被験者背景 20
1.14 投与期間と服薬状況 21
1.15 薬物動態の結果 21
1.15.1 ヒドロモルフォン錠（ステップ 1、2、5）の薬物動態プロファイル、用量比例性 21
1.15.2 ヒドロモルフォン徐放錠（ステップ 3、4）の薬物動態プロファイル 24
1.15.3 ヒドロモルフォン錠とヒドロモルフォン徐放錠の比較（ステップ 2、3） 27
1.15.4 ヒドロモルフォン錠とヒドロモルフォン徐放錠それぞれの食事の影響（ステップ 2、3） 28
1.16 安全性の結果 28
1.16.1 有害事象及び副作用発現率 28
1.16.1.1 有害事象発現被験者数の概略 28
1.16.1.2 有害事象発現状況 29

1.16.1.3 副作用発現状況 30
1.16.1.4 空腹時投与及び食後投与における有害事象 31
1.16.1.5 重症度別の有害事象 31
1.16.2 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象 31
1.16.3 臨床検査値の評価及びバイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 33
1.17 結論 34
2. DS-7113b 第 I 相試験－日本人及び白人健康成人を対象とした臨床薬理試験－ 35
2.1 治験の目的 35
2.2 治験期間 35
2.3 治験デザイン 35
2.4 対象 35
2.4.1 選択基準 35
2.4.2 除外基準 36
2.5 治験薬 37
2.5.1 用法・用量及び併用療法 37
2.5.1.1 用法・用量 37
2.6 計画された被験者数 38
2.7 投与群及び割付方法 38
2.8 評価スケジュール 39
2.9 評価項目 43
2.9.1 薬物動態評価項目 43
2.9.2 安全性評価項目 43
2.10 統計解析手法 43
2.10.1 薬物動態の解析 43
2.10.2 安全性の解析 43
2.11 被験者の内訳 44
2.12 解析対象集団 44
2.13 被験者背景 44
2.14 投与量と曝露状況 45
2.15 薬物動態の結果 46
2.15.1 Part A: ヒドロモルフォン塩酸塩カプセル剤（1.3 mg）単回経口投与時 46
2.15.2 Part B: ヒドロモルフォン塩酸塩カプセル剤（1.3 mg）反復経口投与時 50
2.15.3 Part C: ヒドロモルフォン塩酸塩の単回経口投与時（2.6 mg）、単回静脈内投与時（1 mg）、又は単回皮下投与時（1 mg） 54
2.16 安全性の結果 55
2.16.1 有害事象発現率 55

2.16.2 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象 57
2.16.3 臨床検査及びバイタルサイン 57
2.16.4 心電図 57
2.17 結論 58
3. DS-7113b 第 II 相試験－がん疼痛患者を対象とした DS-7113b 効力比検討試験－ 59
3.1 治験の目的 59
3.2 治験期間 59
3.3 治験デザイン 59
3.4 対象 59
3.4.1 選択基準 59
3.4.2 除外基準 60
3.5 治験薬 61
3.5.1 用法・用量及び併用療法 61
3.5.1.1 用法・用量 61
3.5.1.2 レスキュー薬の投与 62
3.6 計画された被験者数 63
3.7 投与群及び割付方法 64
3.8 評価スケジュール 65
3.9 評価項目 68
3.9.1 有効性評価項目 68
3.9.2 安全性評価項目 69
3.9.3 薬物動態評価項目 69
3.10 統計解析手法 69
3.10.1 有効性の解析 69
3.10.2 安全性の解析 70
3.10.3 薬物動態の解析 71
3.11 被験者の内訳 71
3.12 解析対象集団 72
3.13 被験者背景 72
3.14 投与期間と曝露状況 74
3.15 有効性の結果 75
3.15.1 主要評価項目: 疼痛コントロール達成率 75
3.15.2 副次評価項目 75
3.15.3 サブグループ解析 80
3.15.4 薬物動態: 血漿中ヒドロモルフォン及び H3G 濃度 80
3.16 安全性の結果 83
3.16.1 有害事象発現被験者数の概略 83

3.16.2 有害事象発現状況 83
3.16.3 副作用発現状況 85
3.16.4 重症度別の有害事象 85
3.16.5 薬物依存評価 87
3.16.6 サブグループ解析 87
3.16.7 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象 88
3.16.7.1 重篤な有害事象の一覧表 88
3.16.7.2 他の重要な有害事象 89
3.16.7.3 投与中止に至った有害事象 89
3.16.8 臨床検査値の評価及びバイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 89
3.17 結論 90
4. DS-7113b 第 III 相試験－オピオイド非使用のがん疼痛患者を対象としたオキシコドン即放性製剤との無作為化二重盲検比較試験－ 91
4.1 治験の目的 91
4.2 治験期間 91
4.3 治験デザイン 91
4.4 対象 91
4.4.1 選択基準 91
4.4.2 除外基準 91
4.5 治験薬 92
4.5.1 用法・用量及び併用療法 93
4.5.1.1 用法・用量 93
4.5.1.2 副作用予防薬の投与 94
4.5.1.3 レスキュー薬の投与 94
4.6 計画された被験者数 95
4.7 投与群及び割付方法 96
4.8 評価スケジュール 97
4.9 評価項目 98
4.9.1 有効性評価項目 98
4.9.2 安全性評価項目 98
4.10 統計解析手法 99
4.10.1 有効性の解析 99
4.10.2 安全性の解析 101
4.11 被験者の内訳 101
4.12 解析対象集団 102
4.13 被験者背景 103

4.14 投与量と曝露状況 104
4.15 有効性の結果 106
4.15.1 主要評価項目: 投与開始前と投与終了時の VAS 変化量 106
4.15.2 副次評価項目 107
4.16 安全性の結果 117
4.16.1 有害事象発現被験者数の概略 117
4.16.2 有害事象発現状況 117
4.16.3 副作用発現状況 120
4.16.4 重症度別の有害事象 122
4.16.5 薬物依存評価 122
4.16.6 サブグループ解析 123
4.16.7 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象 123
4.16.7.1 死亡 123
4.16.7.2 重篤な有害事象 124
4.16.7.3 治験薬投与中止に至った有害事象 125
4.16.8 臨床検査値の評価及びバイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 126
4.17 結論 127
5. DS-7113b 徐放錠 第 III 相試験－オピオイド非使用のがん疼痛患者を対象としたオキシコドン徐放性製剤との無作為化二重盲検比較試験－ 128
5.1 治験の目的 128
5.2 治験期間 128
5.3 治験デザイン 128
5.4 対象 128
5.4.1 選択基準 128
5.4.2 除外基準 128
5.5 治験薬 129
5.5.1 用法・用量及び併用療法 130
5.5.1.1 用法・用量 130
5.5.1.2 副作用予防薬の投与 133
5.5.1.3 レスキュー薬の投与 134
5.6 計画された被験者数 134
5.7 投与群及び割付方法 135
5.8 評価スケジュール 136
5.9 評価項目 137
5.9.1 有効性評価項目 137
5.9.2 安全性評価項目 138

5.10 統計解析手法 138
5.10.1 有効性の解析 138
5.10.2 安全性の解析 140
5.11 被験者の内訳 141
5.12 解析対象集団 141
5.13 被験者背景 142
5.14 投与期間と曝露状況 144
5.15 有効性の結果 145
5.15.1 主要評価項目: 投与開始前と投与終了時の VAS 変化量 145
5.15.2 副次評価項目 146
5.16 安全性の結果 156
5.16.1 有害事象発現被験者数の概略 156
5.16.2 有害事象発現状況 156
5.16.3 副作用発現状況 159
5.16.4 重症度別の有害事象 161
5.16.5 薬物依存評価 164
5.16.6 サブグループ解析 164
5.16.7 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象 164
5.16.7.1 死亡 164
5.16.7.2 重篤な有害事象 165
5.16.7.3 他の重要な有害事象 167
5.16.7.4 治験薬投与中止に至った有害事象 167
5.16.8 臨床検査値の評価及びバイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 168
5.17 結論 169
6. DS-7113b 第 III 相試験 －がん疼痛患者を対象とした DS-7113b 錠の長期投与試験－ 170
6.1 治験の目的 170
6.2 治験期間 170
6.3 治験デザイン 170
6.4 対象 170
6.4.1 選択基準 170
6.4.2 除外基準 171
6.5 治験薬 172
6.5.1 用法・用量及び併用療法 172
6.5.1.1 用法・用量 172
6.5.1.2 レスキュー薬の投与 174
6.6 計画された被験者数 174

6.7 投与群及び割付方法 175
6.8 評価スケジュール 175
6.9 評価項目 177
6.9.1 有効性評価項目 177
6.9.2 安全性評価項目 178
6.9.3 薬物動態評価項目 178
6.10 統計解析手法 178
6.10.1 有効性の解析 178
6.10.2 安全性の解析 180
6.10.3 薬物動態の解析 180
6.11 被験者の内訳 180
6.12 解析対象集団 181
6.13 被験者背景 182
6.14 投与期間と服薬状況 185
6.15 有効性の結果 189
6.15.1 主要評価項目：有効率（切り替え改善度及び鎮痛改善度） 189
6.15.2 副次評価項目 190
6.15.3 サブグループ解析 197
6.15.3.1 主要評価項目（有効率）のサブグループ解析（患者群別） 197
6.15.3.2 副次評価項目（疼痛強度、VAS 値の推移、QOL 評価、睡眠評価）のサブグループ解析（患者群別） 199
6.16 薬物動態の結果 203
6.17 安全性の結果 208
6.17.1 有害事象発現率の概要 208
6.17.2 有害事象発現状況 208
6.17.3 副作用発現状況 212
6.17.4 重症度別の有害事象 213
6.17.5 時期別事象別の有害事象 214
6.17.6 サブグループ解析 219
6.17.7 レスキュー薬投与調査期間 219
6.17.8 薬物依存評価 221
6.17.9 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象 221
6.17.9.1 死亡 221
6.17.9.2 重篤な有害事象 222
6.17.9.3 重要な有害事象 223
6.17.9.4 治験薬投与中止に至った有害事象 223
6.17.10 安全性に関連する他の観察項目 224

6.18 結論 224
7. DS-7113b 徐放錠 第 III 相試験－がん疼痛患者を対象とした DS-7113b 徐放錠の長期投与試験－ 225
7.1 治験の目的 225
7.2 治験期間 225
7.3 治験デザイン 225
7.4 対象 225
7.4.1 選択基準 225
7.4.2 除外基準 226
7.5 治験薬 226
7.5.1 用法・用量及び併用療法 227
7.5.1.1 用法・用量 227
7.5.1.2 レスキュー薬の投与 230
7.6 計画された被験者数 230
7.7 投与群及び割付方法 231
7.8 評価スケジュール 231
7.9 評価項目 234
7.9.1 有効性評価項目 234
7.9.2 安全性評価項目 235
7.9.3 薬物動態評価項目 235
7.10 統計解析手法 235
7.10.1 有効性の解析 235
7.10.2 安全性の解析 236
7.10.3 薬物動態の解析 237
7.11 被験者の内訳 237
7.11.1 用量設定期 237
7.11.2 治験薬投与期 238
7.12 解析対象集団 239
7.13 被験者背景 240
7.14 投与量と曝露状況 243
7.15 有効性の結果 245
7.15.1 主要評価項目：有効率（切り替え改善度及び鎮痛改善度） 245
7.15.2 副次評価項目 246
7.15.3 サブグループ解析 249
7.15.3.1 有効性の主要評価項目に対するサブグループ解析 249
7.15.3.2 有効性の副次評価項目（疼痛強度、VAS 値の推移、QOL 評価、睡眠評価）のサブグループ解析 251

7.16　薬物動態の結果 254
7.17　安全性の結果 258
7.17.1　有害事象発現率の概要 258
7.17.2　有害事象発現状況 259
7.17.2.1　用量設定期 259
7.17.2.2　治験薬投与期 259
7.17.3　副作用発現状況 262
7.17.4　重症度別の有害事象 263
7.17.5　時期別事象別の有害事象 264
7.17.6　サブグループ解析 269
7.17.7　レスキュー薬投与調査期間 270
7.17.8　薬物依存評価 271
7.17.9　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象 271
7.17.9.1　死亡 271
7.17.9.2　重篤な有害事象 273
7.17.9.3　重要な有害事象 274
7.17.9.4　治験薬投与中止に至った有害事象 275
7.17.10　安全性に関連する他の観察項目 275
7.18　結論 275

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
BMI	body mass index	体格指数
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床試験グループ
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FSH	follicle stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
HBs	hepatitis B surface	B 型肝炎表面
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
iv	intravenous	静脈内
JCOG	Japan Clinical Oncology Group	日本臨床腫瘍研究グループ
JCS	Japan Coma Scale	ジャパン・コーマ・スケール
LS	least squares	最小二乗
MAO	monoamine oxidase	モノアミン酸化酵素
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NC	not calculated	算出せず
PI	pain intensity	疼痛強度
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PS	Performance Status	一般状態
PT	preferred term	MedDRA の基本語
QOL	quality of life	生活の質
QTc	corrected QT interval	心拍数により補正した QT 間隔
QTcB	Bazett-corrected QT	Bazett 法により補正した QT 間隔
QTcF	Fridericia-corrected QT	Fridericia 法により補正した QT 間隔
sc	subcutaneous	皮下
SF-8	Medical Outcome Study Short-Form 8-Item Health Survey	－
SOC	system organ class	MedDRA の器官別大分類
VAS	visual analogue scale	視覚的アナログ尺度

－：該当する表記なし

薬物動態略号一覧

略号	省略していない表現	
	英語	日本語
Ae	cumulative amount of compound excreted unchanged into urine	尿中排泄量
$Ae_{0\text{-}48h}$	amount of compound excreted into urine up to 48 hours	投与後 48 時間までの累積尿中排泄量
Ae,ss	amount of compound excreted unchanged into urine at steady state	定常状態での尿中排泄量
Ae,tau	amount of compound excreted unchanged into urine during the dosing interval	投与間隔ごとの尿中排泄量
AUC	area under the plasma concentration-time curve	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
$AUC_{0\text{-}6h}$	area under the plasma concentration-time curve up to 6 hours	投与後 6 時間までの血漿（血液）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
CL	total body clearance	全身クリアランス
CL/F	apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
CLss/F	apparent total body clearance at steady state	定常状態における見かけの全身クリアランス
CLr	renal clearance	腎クリアランス
CLr,ss	renal clearance at steady state	定常状態での腎クリアランス
Cmax	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
Cmax,ss	maximum plasma concentration at steady state	定常状態での最高血漿中濃度
F	absolute bioavailability	生物学的利用率
Fe	fraction of dose excreted in urine	尿中排泄率
$Fe_{0\text{-}48h}$	percentage of dose excreted unchanged in urine up to 48 hours	投与後 48 時間までの累積尿中排泄率
Fe,ss	percentage of dose excreted unchanged in urine at steady state	定常状態での尿中排泄率
Fe,tau	percentage of dose excreted unchanged in urine during dosing interval	投与間隔ごとの尿中排泄率
λz	elimination rate constant associated with the terminal phase	終末相における消失速度定数
MRTinf	mean residence time extrapolated to infinity	平均滞留時間
Robs	observed cumulative coefficient	累積係数
$Robs_{,Cmax}$	observed cumulative coefficient of Cmax	最高血漿中濃度の累積係数
$T_{1/2}$	terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
$T_{1/2}$,ss	terminal elimination half-life at steady state	定常状態での終末相の消失半減期
Tmax	time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
Tmax,ss	time to reach maximum plasma concentration at steady state	定常状態での最高血漿中濃度到達時間
Vz	volume of distribution based on the terminal phase	終末相分布容積
Vz/F	apparent volume of distribution based on the terminal phase	見かけの終末相分布容積
Vz/F,ss	apparent volume of distribution based on the terminal phase at steady state	定常状態での見かけの終末相分布容積

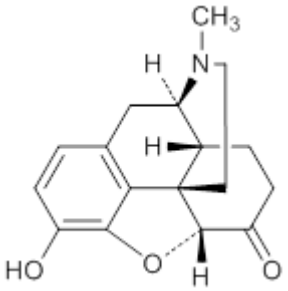
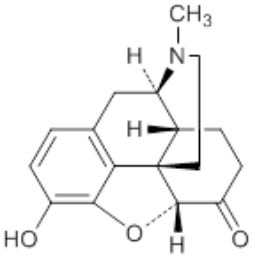
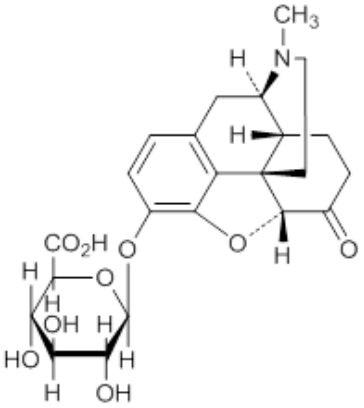
専門用語の一覧

専門用語	定義
DS-7113b	原薬、hydromorphone hydrochloride
H3G	ヒドロモルフォンの代謝物、hydromorphone-3-glucuronide

臨床試験一覧

試験計画番号	課題名	添付資料番号	試験略名
DS7113-A-J102	DS-7113b 第 I 相試験―健康成人男性を対象とした DS-7113b（即放錠又は徐放錠）単回投与時の安全性、忍容性及び薬物動態の検討、並びに薬物動態に及ぼす食事の影響の検討―	5.3.3.1-1	日本人 Ph1 単回投与試験
DS7113-A-E101	DS-7113b 第 I 相試験－日本人及び白人健康成人を対象とした臨床薬理試験－	5.3.3.1-2	日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）
DS7113-A-J201	DS-7113b 第 II 相試験－がん疼痛患者を対象とした DS-7113b 効力比検討試験－	5.3.5.1-1	日本人 Ph2 効力比試験
DS7113-A-J301	DS-7113b 第 III 相試験－オピオイド非使用のがん疼痛患者を対象としたオキシコドン即放性製剤との無作為化二重盲検比較試験－	5.3.5.1-2	日本人 Ph3 比較試験
DS7113-B-J303	DS-7113b 徐放錠 第 III 相試験－オピオイド非使用のがん疼痛患者を対象としたオキシコドン徐放性製剤との無作為化二重盲検比較試験－	5.3.5.1-3	徐放錠 Ph3 比較試験
DS7113-A-J302	DS-7113b 第 III 相試験 －がん疼痛患者を対象とした DS-7113b 錠の長期投与試験－	5.3.5.2-1	日本人 Ph3 長期試験
DS7113-B-J304	DS-7113b 徐放錠 第 III 相試験－がん疼痛患者を対象とした DS-7113b 徐放錠の長期投与試験－	5.3.5.2-2	徐放錠 Ph3 長期試験

化合物一覧

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	

薬物動態の結果で示すヒドロモルフォン濃度は、フリー体（ヒドロモルフォン）相当量とした。

1. DS-7113b第I相試験—健康成人男性を対象としたDS-7113b（即放錠又は徐放錠）単回投与時の安全性、忍容性及び薬物動態の検討、並びに薬物動態に及ぼす食事の影響の検討—

添付資料番号 5.3.3.1-1

1.1 治験の目的

健康成人男性を対象として、ヒドロモルフォン錠（即放性製剤）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を検討する。また、薬物動態に及ぼす食事の影響を検討する。

1.2 治験期間

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終観察日）

1.3 治験デザイン

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

1.4 対象

健康成人男性を対象とした。

1.4.1 選択基準

1) 性別: 男性（日本人）
2) 年齢: 20 歳以上 45 歳以下の者（同意取得時）
3) 体格指数 （body mass index: BMI）: 18.5 以上 25.0 未満の者（スクリーニング検査時）

1.4.2 除外基準

1) 中枢神経系、循環器系、呼吸器系、血液・造血機能系、消化管系、肝・腎機能、甲状腺機能、脳下垂体機能、副腎機能等の障害による重篤な疾患の既往歴を有し、治験の実施が被験者の安全性確保上問題があると治験責任医師等が判断した者
2) 薬物などに対する過敏症又は特異体質（ペニシリンアレルギーなど）がある者
3) アルコール又は薬物依存者
4) 感染症検査（HBs 抗原、HCV 抗体、梅毒検査、HIV 抗体）の結果、異常が認められた者
5) 尿中薬物検査の結果、異常が認められた者
6) スクリーニング検査前 1 年以内に合計 1200 mL 以上の全血採血を行った者、
   又は 84 日以内に合計 400 mL 以上の全血採血を行った者、
   又は 28 日以内に合計 200 mL 以上の全血採血を行った者、

又は 14 日以内に成分採血を行った者

7) スクリーニング検査前 120 日以内に他の治験に参加し治験薬の投与を受けた者
8) 過去に医療用麻薬の臨床試験に参加した者
9) スクリーニング検査において、治験責任医師等により臨床的に問題となる自覚症状・他覚所見（頭痛、めまい等）を認めた者、心電図検査において異常を認めた者、あるいは実施医療機関の臨床検査基準値を逸脱した者（ただし、治験責任医師等が治験への参加に問題ないと判断した場合は除く）
10) 治験期間中にコンドーム等を用いた適切な避妊を行う意思のない者
11) その他、治験責任医師等が本治験参加に不適当と判断した者（来院又は投与の遵守が困難と予想される場合など）

1.5 治験薬

被験薬（ロット番号）：

DS-7113b 錠 1 mg（D7113T1H12T05）
DS-7113b 錠 2 mg（D7113T1H12T06）
DS-7113b 錠 4 mg（D7113T1H12T07）
DS-7113b 徐放錠 2 mg（D7113T1H12T01）
DS-7113b 徐放錠 6 mg（D7113T1H12T02）

1.5.1 用法・用量

用量及び投与方法を表 2.7.6.1.5-1 に示す。

ステップ 1、4、及び 5 は空腹時単回投与とした。ステップ 2 及び 3 は 2-way クロスオーバー試験とし、A 群 3 名は第 I 期に朝食後投与／第 II 期に空腹時投与、B 群は第 I 期に空腹時投与／第 II 期に朝食後投与とした。

表 2.7.6.1.5-1 用量及び投与方法

ステップ	投与群		投与量	被験者数
1	ヒドロモルフォン錠 1 mg 空腹時単回投与群		1 mg	6
2	ヒドロモルフォン錠 2 mg 単回投与（2-way クロスオーバー）群 [a]	A 群	2 mg	3
		B 群	2 mg	3
3	ヒドロモルフォン徐放錠 2 mg 単回投与（2-way クロスオーバー）群 [a]	A 群	2 mg	3
		B 群	2 mg	3
4	ヒドロモルフォン徐放錠 6 mg 空腹時単回投与群		6 mg	6
5	ヒドロモルフォン錠 4 mg 空腹時単回投与群		4 mg	6

a: 朝食後投与及び空腹時投与の 2-way クロスオーバー。朝食後投与時の食事は、ステップ 2 では低脂肪食、ステップ 3 では高脂肪食
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J102）表 9.4.1-1、表 9.4.1-2、表 9.4.1-3

用法・用量の設定根拠

投与量は、ヒドロモルフォン錠 1 mg、2 mg、4 mg、又はヒドロモルフォン徐放錠 2 mg、6 mg とし、ヒドロモルフォン錠 2 mg 及びヒドロモルフォン徐放錠 2 mg については、空腹時投与又は朝食後投与の 2-way クロスオーバー試験とした。

ヒドロモルフォン錠の最低用量（投与開始用量）は、日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）（添付資料番号: 5.3.3.1-2）で、麻薬拮抗薬の前投与をすることなく忍容性及び安全性が確認されたヒドロモルフォン塩酸塩即放カプセル剤の投与量（1.3 mg）を超えない 1 mg と設定した。ヒドロモルフォン錠の最高用量（4 mg）については、ヒドロモルフォンの生物学的利用率が 25.7%であることから、ヒドロモルフォン錠 4 mg の AUC が注射剤 1 mg 投与時の AUC と同様であることが想定された。注射剤 1 mg 投与時の安全性は、日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）で確認されているため、4 mg をヒドロモルフォン錠の最高用量に設定した。

ヒドロモルフォン徐放錠 2 mg の評価は、ヒドロモルフォン錠 2 mg 投与時の安全性が確認された後に行う計画とした。仮にヒドロモルフォン徐放錠の徐放性が十分確保できなかった場合でも、ヒドロモルフォン徐放錠の Cmax が先行するヒドロモルフォン錠 2 mg の Cmax を超えない投与量とした。また、ヒドロモルフォン徐放錠の最高用量（6 mg）は、先に実施した英国での第 I 相試験の最大総投与量（6.5 mg［ヒドロモルフォン塩酸塩として］ = 即放カプセル剤 1.3 mg × 5 回、6 時間間隔で投与）を超えない投与量とした。近年報告されたヒドロモルフォン塩酸塩の健康成人を対象とした海外の試験では、8～64 mg（徐放製剤）を単回投与した結果、頻脈、悪心、頭痛、酸素飽和度低下等の有害事象が認められたが、重篤な問題は生じていない。これより、本投与量の設定に問題はないと考えた。

また、薬物動態に及ぼす食事の影響について、異なる製剤間の同一用量（2 mg）で比較できるよう、ヒドロモルフォン錠及びヒドロモルフォン徐放錠それぞれ 2 mg の投与量で検討した。

治験薬の投与方法は、「医薬品の臨床薬物動態試験について」及び「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に準じて設定した。

食事の影響の検討（ステップ 2 及び 3）の休薬期間は、以下の理由により 6～8 日間と設定した。日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）では、日本人健康成人男性にヒドロモルフォン塩酸塩即放カプセル剤 2.6 mg を単回経口投与したときの血漿中ヒドロモルフォンの $T_{1/2}$ は 8.6 時間、ヒドロモルフォン塩酸塩即放カプセル剤 1.3 mg を 5 回反復経口投与したときの血漿中ヒドロモルフォンの $T_{1/2}$ は 13.3 時間であった。これより、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインを参考として休薬期間を設定した。

1.6　計画された被験者数

30 名（6 名 × 5 ステップ）

被験者数の設定根拠

通常実施される第 I 相試験に必要被験者数とされる人数、及び途中の脱落などの不測の事態を考慮し、各ステップの被験者を 6 名とし、計 30 名と設定した。

1.7　投与群及び割付方法

スクリーニング検査及び入院時検査で適格と判定された被験者について、スクリーニング番号の早い順に被験者番号の小さい番号から、ステップごとに被験者番号を付与した。無作為化はステップ 2 及び 3 のみで実施した。割付責任者は、被験者番号と投与群（第 I 期に朝食後投与、第 II 期に空腹時投与する A 群又は第 I 期に空腹時投与、第 II 期に朝食後投与する B 群）との対応を示す割付表を作成し、ステップ 2 及び 3 の各ステップで A 群 3 名、B 群 3 名となるよう無作為に割り付けた。

1.8　評価スケジュール

調査、観察スケジュールを表 2.7.6.1.8-1 及び表 2.7.6.1.8-2 に示す。

表 2.7.6.1.8-1　ステップ 1、4、及び 5 の評価スケジュール

実施時期		スクリーニング	入院期間（3泊4日）																				退院期間（3～5日間）	事後検査	中止時検査
				投与日																投与1日後		投与2日後			
時刻（時）		投与前30日以内	投与前日	～9	9			10		11		12	13	14	15	17	19	21	9	21	9		投与6～8日後	治験中止時
経過時間（時間）					0	0.25	0.5	1	1.5	2	2.5	3	4	5	6	8	10	12	24	36	48			
同意取得		●																						
被験者背景（適格性の判定）		●	●	●a)																				
治験薬投与					●																			
問診・診察		●	●	●a)						●									●		●		●	●
薬物依存調査																					●			●
バイタルサイン	身長	●																						
	体重	●	●	●a)																	●		●	●
	体温	●	●	●a)																	●		●	●
	パルスオキシメトリー	●		●a)				●		●					●			●	●					●
	血圧・脈拍数	●	●	●a)											●			●	●		●		●	●
薬物動態	採血			●		●b)	●	●	●	●	●	●	●	●c)	●	●	●	●	●	●	●			(●h)
	採尿			●	◀	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	▶	◀	―	▶			
バイオマーカー研究 c)				●									●			●		●	●					
PGx					◀	―	―	―	―	―	―	―	▲d)	―	―	―	―	▶						
臨床検査	血液学・血液生化学	●	●	●															●		●		●	●
	感染症検査	●e)																						
	尿検査	●	●	●															●		●		●	●
	尿中薬物検査	●	●																					
	心電図検査（ステップ1）	●	●	●a)															●		●		●	●
	心電図検査（ステップ4及び5）	●	●	●a、f)			●f)	●f)		●f)			●f)						●f)		●		●	●
	胸部X線検査	●g)																						
食事			○										○				○		○		○			

○ 規定の時刻に摂らせる。また、検査のある時点はすべての検査が終了した後に食事を摂らせる。
▲ いずれかの採血と同時に1回採血する。

a) 問診・診察及びバイタルサイン（体重、体温、パルスオキシメトリー及び血圧・脈拍数）、心電図検査の結果をもとに最終判定を行う。
b) ステップ1及び5のみ（即放錠）実施する。
c) ステップ4のみ（徐放錠）実施する。
d) パンキングの同意が得られた被験者のみ実施する。
e) 過去30日以内の結果があれば，そのうち最新のものを採用してもよい。
f) 2分以内の間隔で3回測定する。
g) 過去1年以内の検査結果があれば，そのうち最新のものを採用してもよい。
h) 可能な場合に実施する。

Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J102）表 9.5.1-1

表 2.7.6.1.8-2　ステップ 2 及び 3 の評価スケジュール

実施時期		スクリーニング	第Ⅰ期 入院期間（3泊4日） 投与日																					退院期間（3～5日間）	第Ⅱ期 入院期間（3泊4日） 投与日																					退院期間（3～5日間）	事後検査	中止時検査
時刻（時）		投与前30日以内	投与前日	～9	9			10			11		12	13	14	15	17	19	21	投与1日後		投与2日後		投与前日[g]	～9	9			10			11		12	13	14	15	17	19	21	投与1日後		投与2日後		投与6～8日後	治験中止時
経過時間（時間）				0	0.25	0.5	1	1.5	2	2.5	3	4	5	6	8	10	12	24	36	48					0	0.25	0.5	1	1.5	2	2.5	3	4	5	6	8	10	12	24	36	48						
同意取得		●																																														
被験者背景（適格性の判定）		●	●	●a)																				●	●a)																						
治験薬投与				●																					●																						
問診・診察		●	●	●a)					●									●		●		●		●	●a)					●									●		●		●		●	●	
薬物依存調査																				●		●																			●		●			●	
バイタルサイン	身長	●																																													
	体重	●	●	●a)																●		●		●	●a)																●		●		●	●	
	体温	●	●	●a)																●		●		●	●a)																●		●		●	●	
	パルスオキシメトリー	●		●a)				●			●					●			●	●		●			●a)				●			●					●			●	●		●			●	
	血圧・脈拍数	●	●	●a)												●			●	●		●		●	●a)													●			●	●		●		●	●	
薬物動態	採血			●		●b)	●	●	●	●	●	●	●	●c)	●	●	●	●	●	●		●			●	●b)	●	●	●	●	●	●	●	●c)	●	●	●	●	●	●	●		●			（●）h)	
	採尿			●	←→																				●	←→																						
PGx				←→									▲d)	←→											←→									▲d)	←→													
臨床検査	血液学・血液生化学	●	●	●														●		●		●			●																●		●		●	●	
	感染症検査	●e)																																													
	尿検査	●	●	●														●		●		●			●																●		●		●	●	
	尿中薬物検査	●	●																																												
	心電図検査	●	●	●a)			●	●		●		●						●		●		●			●a)			●	●		●			●						●		●		●	●	
	胸部X線検査	●f)																																													
食事	A群		○	○								○					○		○	○		○		○									○					○			○		○				
	B群		○									○					○		○	○		○		○									○					○			○		○				

○ 規定の時刻に揃らせる。また、検査のある時点はすべての検査が終了した後に食事を揃らせる。
投与前日の夕食、投与日の昼食・夕食は、第Ⅰ期・第Ⅱ期において同一の食事とする。
朝食後投与期の投与日の朝食は、A群・B群ともに同一の食事とする。
▲ 第Ⅰ期又は第Ⅱ期のいずれかの採血と同時に1回採血する。

a) 問診・診察及びバイタルサイン（体重、体温、パルスオキシメトリー及び血圧・脈拍数）、心電図検査の結果をもとに最終判定を行う。
b) ステップ2のみ（即放錠）実施する。
c) ステップ3のみ（徐放錠）実施する。
d) パンキングの同意が得られた被験者のみ実施する。
e) 過去30日以内の結果があれば，そのうち最新のものを採用してもよい。
f) 過去1年以内の検査結果があれば，そのうち最新のものを採用してもよい。
g) 第Ⅰ期の事後検査を兼ねる。
h) 可能な場合に実施する。

Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J102）表 9.5.1-1

1.9 評価項目

1.9.1 薬物動態評価項目

薬物動態の評価項目として、血漿中及び尿中の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（hydromorphone-3-glucuronide: H3G）濃度から、モデルに依存しない方法によって以下の薬物動態パラメータを算出した。ただし、CL/F 及び Vz/F については、ヒドロモルフォンについてのみ算出した。

Cmax、AUClast、Tmax、λz、AUCinf、$T_{1/2}$、MRTinf、CL/F、Vz/F、Ae、Fe、CLr

1.9.2 安全性評価項目

有害事象、体重、バイタルサイン（血圧・脈拍数、体温、及びパルスオキシメトリー）、臨床検査値（血液学検査、血液生化学検査、及び尿検査）、12 誘導心電図（PR 間隔、RR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTcB 間隔、QTcF 間隔、及び心拍数）

1.10 統計解析手法

1.10.1 薬物動態の解析

薬物動態評価項目は薬物動態解析対象集団を対象に解析した。

1) 食事の影響の検討
   ステップ 2 及び 3 では、それぞれヒドロモルフォンの Cmax、AUClast、Tmax、λz、AUCinf、$T_{1/2}$、MRTinf の自然対数変換値（Tmax では無変換値）について、クロスオーバー法に対応した線形混合モデル（投与群、投与期、食事条件を固定効果、被験者を変量効果とした）を用いて、食事条件間の幾何平均値の比（Tmax では食事条件間の算術平均値の差）とその両側 90%信頼区間を算出した。
2) ヒドロモルフォン錠とヒドロモルフォン徐放錠の比較
   ステップ 2 及び 3 の空腹時の Cmax、AUCinf の幾何平均値の比とその両側 95%信頼区間を算出した。

1.10.2 安全性の解析

安全性評価項目は安全性解析対象集団を対象に解析した。

有害事象の発現の有無、発現した有害事象の各事象について、投与群ごとに頻度表を作成した。また、QT 間隔、QTcB 間隔、QTcF 間隔について、投与群ごとに測定時点ごとの測定値及び投与日の投与前最終検査に対する変化量の要約統計量を算出し、以下の頻度表を作成した。

- 測定値が、≤450 msec、>450 msec から≤480 msec、>480 msec≤から 500 msec、>500 msec となった被験者数と割合
- ベースライン値に対する変化量が、≤30 msec、>30 msec から≤60 msec、>60 msec となった被験者数と割合

1.11 被験者の内訳

本治験に登録された被験者は 30 名であり、中止被験者はなく、すべての被験者が治験を完了した。

1.12 解析対象集団

治験薬を投与された 30 名すべての被験者を安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団に採用した。

1.13 被験者背景

人口統計学的及び他の基準値の特性（薬物解析対象集団及び安全性解析対象集団）を表 2.7.6.1.13-1 に示す。被験者背景について、投与群間で大きな違いはなかった。

表 2.7.6.1.13-1　人口統計学的及びベースライン値の特性
（薬物解析対象集団及び安全性解析対象集団）

	IR 1 mg	IR 2 mg			IR 4 mg	ER 2 mg			ER 6 mg	All
		Group A	Group B	All		Group A	Group B	All		
	N = 6	N = 3	N = 3	N = 6	N = 6	N = 3	N = 3	N = 6	N = 6	N = 30
Age (years)										
mean	39.5	38.0	34.0	36.0	40.0	35.7	34.7	35.2	35.8	37.3
SD	4.37	6.08	6.93	6.23	3.03	5.77	4.51	4.67	6.40	5.16
min	33	31	26	26	35	29	30	29	25	25
median	39.5	41.0	38.0	38.0	40.0	39.0	35.0	37.0	37.0	39.0
max	45	42	38	42	44	39	39	39	43	45
Height (cm)										
mean	176.07	171.43	178.50	174.97	172.92	170.87	169.33	170.10	170.78	172.97
SD	5.695	6.306	1.732	5.665	5.472	1.644	7.654	5.022	5.778	5.647
min	168.2	164.7	176.5	164.7	166.5	169.0	160.5	160.5	162.2	160.5
median	176.35	172.40	179.50	176.85	172.75	171.50	173.50	171.80	173.00	173.50
max	185.5	177.2	179.5	179.5	179.5	172.1	174.0	174.0	176.0	185.5
Weight (kg)										
mean	65.92	64.47	67.63	66.05	66.05	63.60	62.70	63.15	64.27	65.09
SD	5.700	7.594	7.071	6.788	4.838	8.407	7.760	7.253	5.840	5.829
min	58.1	55.7	62.1	55.7	61.0	55.0	55.8	55.0	55.7	55.0
median	67.35	68.70	65.20	66.95	65.00	64.00	61.20	62.60	63.80	65.35
max	73.2	69.0	75.6	75.6	75.1	71.8	71.1	71.8	71.3	75.6
BMI (kg/m^2)										
mean	21.15	21.77	21.13	21.45	22.23	21.73	21.87	21.80	22.00	21.73
SD	1.657	1.286	2.491	1.806	1.106	2.371	1.557	1.796	1.173	1.481
min	18.8	20.3	19.5	19.5	20.9	19.2	20.4	19.2	20.2	18.8
median	21.45	22.30	19.90	21.30	22.50	22.10	21.70	21.90	22.20	22.00
max	23.2	22.7	24.0	24.0	23.8	23.9	23.5	23.9	23.4	24.0
Alcohol use habits										
Never	3 (50.0)	3 (100.0)	1 (33.3)	4 (66.7)	1 (16.7)	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (50.0)	2 (33.3)	13 (43.3)
Former	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Currently	3 (50.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	2 (33.3)	5 (83.3)	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (50.0)	4 (66.7)	17 (56.7)
Smoking habits										
Never	5 (83.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (33.3)	3 (50.0)	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (50.0)	3 (50.0)	16 (53.3)
Former	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (16.7)	2 (33.3)	7 (23.3)
Currently	1 (16.7)	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)	7 (23.3)
Medical history										
No	5 (83.3)	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	4 (66.7)	3 (100.0)	2 (66.7)	5 (83.3)	6 (100.0)	26 (86.7)
Yes	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	4 (13.3)

n(%)
The percentage for each categorical variable is calculated using the “n” as denominator.
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J102）表 11.2-1

1.14 投与期間と服薬状況

治験責任医師等は治験薬投与に立ち会い、割り付けられた治験薬が治験実施計画書で定められた時点に定められた投与方法によって正確に投与されたことを確認した。被験者ごとの血漿中薬物濃度データからも、すべての被験者に治験薬が投与されたことが確認された。

1.15 薬物動態の結果

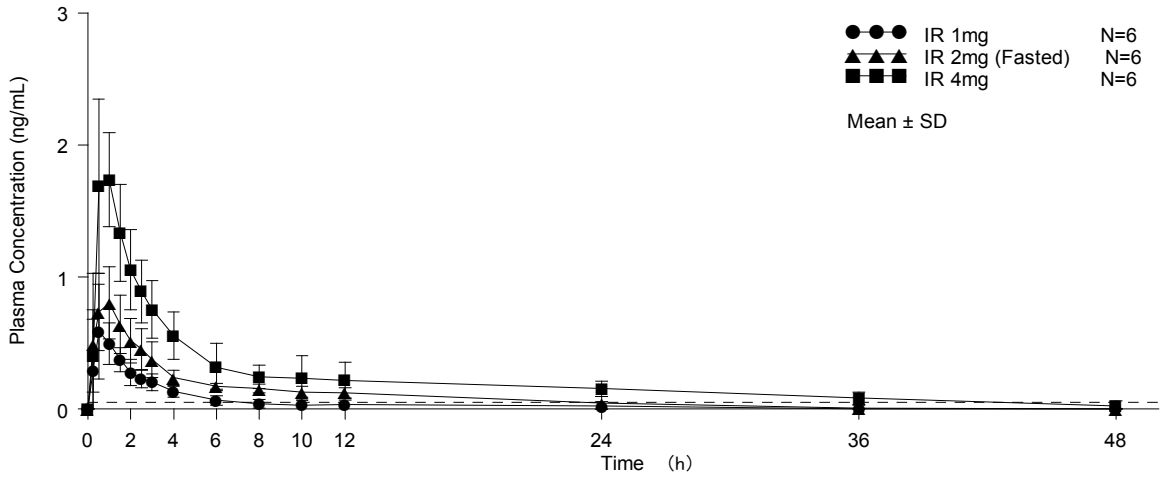
1.15.1 ヒドロモルフォン錠（ステップ 1、2、5）の薬物動態プロファイル、用量比例性

ヒドロモルフォン錠 1 mg、2 mg、及び 4 mg の空腹時投与について、平均血漿中薬物濃度推移を図 2.7.6.1.15-1（ヒドロモルフォン）及び図 2.7.6.1.15-3（H3G）に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.15-1（ヒドロモルフォン）及び表 2.7.6.1.15-2（H3G）に、累積尿中排泄率を図 2.7.6.1.15-2（ヒドロモルフォン）及び図 2.7.6.1.15-4（H3G）に示す。

ヒドロモルフォン錠 1 mg、2 mg、及び 4 mg の空腹時投与における平均血漿中ヒドロモルフォン濃度は、概ね投与量の増加に伴い上昇した。ヒドロモルフォンの Cmax、AUClast も概ね投与量の増加に伴い上昇した。なお、$T_{1/2}$ の算術平均値は、ヒドロモルフォン錠 1 mg、2 mg、及び 4 mg でそれぞれ約 5 時間、9 時間、及び 18 時間であった。ヒドロモルフォンの尿中排泄率は、48 時間までの回収で、投与量の約 3%であった。

代謝物 H3G の薬物動態も、ヒドロモルフォンと同様に投与量の増加に伴い、その曝露が上昇した。なお、H3G の尿中排泄率は、投与量の約 30%であった。

図 2.7.6.1.15-1　ヒドロモルフォン錠 1 mg、2 mg、4 mg の平均血漿中ヒドロモルフォン濃度推移（空腹時）（薬物動態解析対象集団）



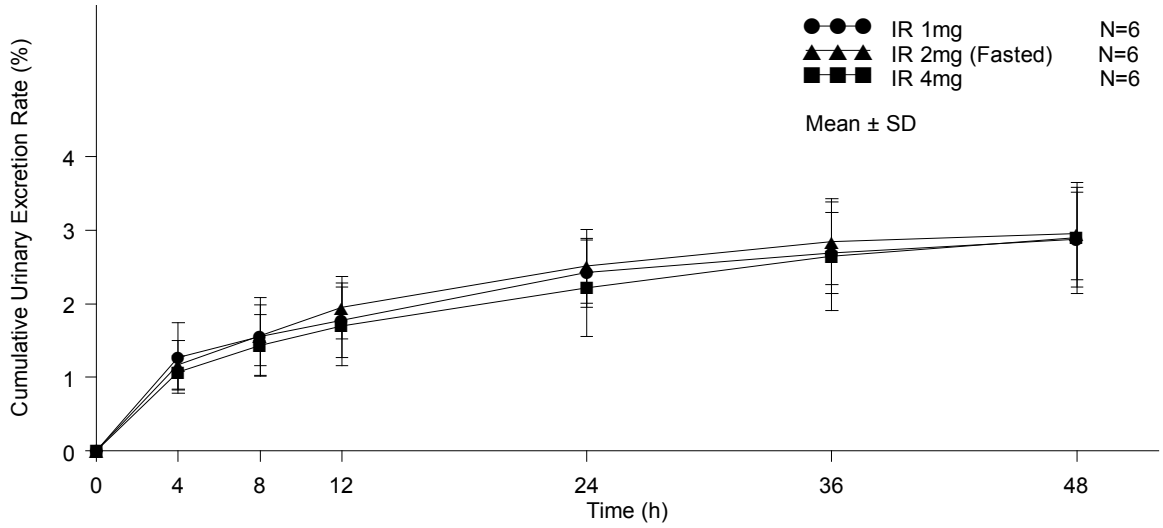
IR: ヒドロモルフォン錠
図中の横点線は定量下限（0.05 ng/mL）
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J102）図 11.4.1-1

表 2.7.6.1.15-1　ヒドロモルフォン錠のヒドロモルフォン薬物動態パラメータ（空腹時）（薬物動態解析対象集団）

	ヒドロモルフォン錠		
	1 mg	2 mg	4 mg
AUCinf (ng· h/mL)	2.29 (0.676)	5.23 (1.18)	12.6 (2.97)
AUClast(ng· h/mL)	1.80 (0.583)	4.05 (0.949)	10.3 (3.31)
Cmax(ng/mL)	0.664 (0.302)	0.980 (0.352)	1.95 (0.563)
Tmax (h)	0.50 (0.25, 1.00)	0.76 (0.25, 1.50)	1.00 (0.50, 1.02)
$T_{1/2}$(h)	5.26 (3.35)	9.24 (5.88)	18.3 (11.7)

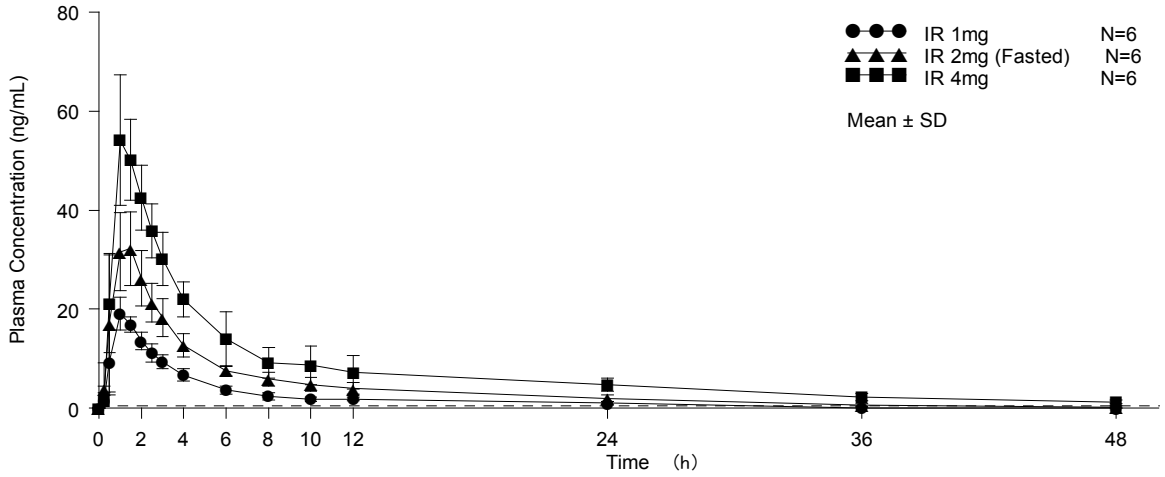
算術平均値（標準偏差）、n = 6、Tmax は中央値（最小値, 最大値）
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J102）表 11.4.1-1

図 2.7.6.1.15-2　ヒドロモルフォン錠 1 mg、2 mg、4 mg のヒドロモルフォン累積尿中排泄率推移（空腹時）（薬物動態解析対象集団）



IR: ヒドロモルフォン錠
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J102）図 11.4.1-2

図 2.7.6.1.15-3　ヒドロモルフォン錠 1 mg、2 mg、4 mg の平均血漿中 H3G 濃度推移
（空腹時）（薬物動態解析対象集団）



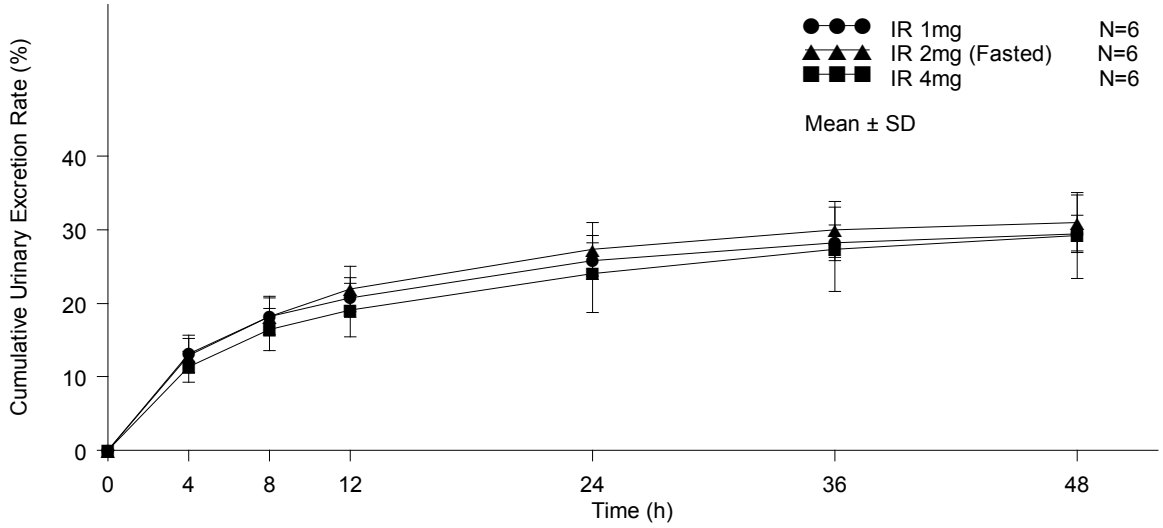
IR: ヒドロモルフォン錠
図中の横点線は定量下限（0.05 ng/mL）
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J102）図 11.4.1-3

表 2.7.6.1.15-2　ヒドロモルフォン錠の H3G 薬物動態パラメータ
（空腹時）（薬物動態解析対象集団）

	ヒドロモルフォン錠		
	1 mg	2 mg	4 mg
AUCinf (ng· h/mL)	114 (34.6)	202 (41.0)	384 (73.6)
AUClast (ng· h/mL)	87.0 (10.4)	188 (30.1)	360 (73.3)
Cmax (ng/mL)	19.4 (2.98)	35.2 (7.38)	56.0 (11.7)
Tmax (h)	1.00 (1.00, 1.50)	1.25 (1.00, 1.50)	1.00 (1.00, 1.50)
$T_{1/2}$(h)	17.2 (17.0)	10.8 (3.02)	13.0 (2.30)

算術平均値（標準偏差）、n = 6、Tmax は中央値（最小値, 最大値）
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J102）表 11.4.1-2

図 2.7.6.1.15-4　ヒドロモルフォン錠 1 mg、2 mg、4 mg の H3G 累積尿中排泄率推移（空腹時）（薬物動態解析対象集団）



IR: ヒドロモルフォン錠
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J102）図 11.4.1-4

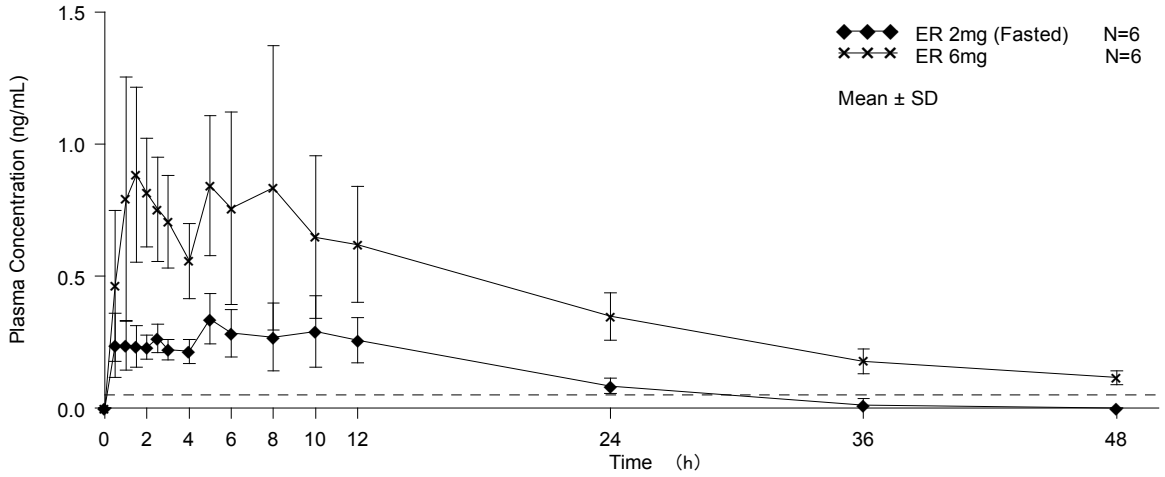
1.15.2 ヒドロモルフォン徐放錠（ステップ 3、4）の薬物動態プロファイル

ヒドロモルフォン徐放錠 2 mg 及び 6 mg の空腹時投与について、平均血漿中薬物濃度推移を図 2.7.6.1.15-5（ヒドロモルフォン）及び図 2.7.6.1.15-7（H3G）に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.15-3（ヒドロモルフォン）及び表 2.7.6.1.15-4（H3G）に、尿中排泄率を図 2.7.6.1.15-6（ヒドロモルフォン）及び図 2.7.6.1.15-8（H3G）に示す。

ヒドロモルフォン徐放錠 2 mg 及び 6 mg の空腹時投与における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尿中排泄率は、48 時間までの回収で、投与量の約 3%であった。

H3G の薬物動態も、同様の傾向を示した。なお、H3G の尿中排泄率は、48 時間までの回収で、投与量の約 30%～35%であった。

図 2.7.6.1.15-5　ヒドロモルフォン徐放錠 2 mg、6 mg の平均血漿中ヒドロモルフォン濃度推移（空腹時）（薬物動態解析対象集団）



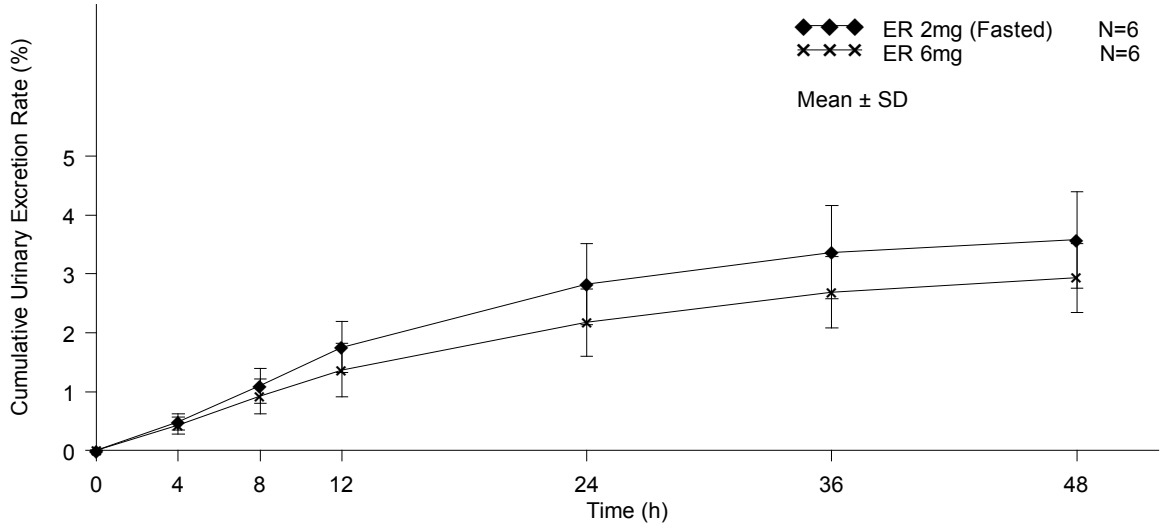
ER: ヒドロモルフォン徐放錠
図中の横点線は定量下限（0.05 ng/mL）
Source:治験総括報告書（DS7113-A-J102）図 11.4.1-5

表 2.7.6.1.15-3　ヒドロモルフォン徐放錠のヒドロモルフォン薬物動態パラメータ（空腹時）（薬物動態解析対象集団）

	ヒドロモルフォン徐放錠	
	2 mg	6 mg
AUCinf (ng· h/mL)	5.65 (1.05)	22.2 (4.43)
AUClast(ng· h/mL)	5.31 (1.64)	19.2 (4.99)
Cmax (ng/mL)	0.356 (0.115)	1.09 (0.434)
Tmax (h)	5.00 (1.00, 10.00)	3.25 (1.00, 8.00)
$T_{1/2}$(h)	8.88 (2.25)	16.8 (6.69)

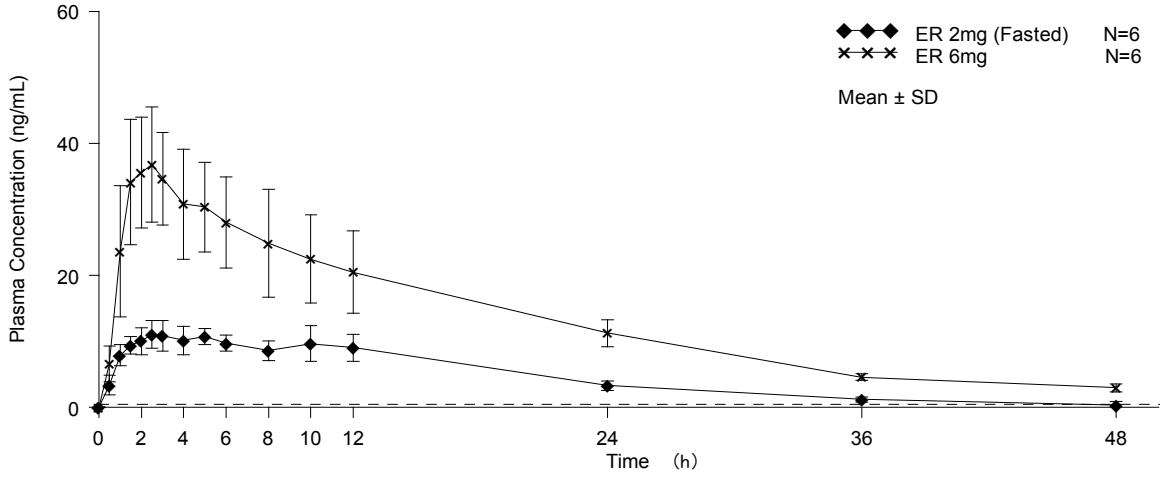
算術平均値（標準偏差）、n = 6、Tmax は中央値（最小値, 最大値）
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J102）表 11.4.1-3

図 2.7.6.1.15-6　ヒドロモルフォン徐放錠 2 mg、6 mg のヒドロモルフォン累積尿中排泄率推移（空腹時）（薬物動態解析対象集団）



ER: ヒドロモルフォン徐放錠
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J102）図 11.4.1-6

図 2.7.6.1.15-7　ヒドロモルフォン徐放錠 2 mg、6 mg の平均血漿中 H3G 濃度推移（空腹時）（薬物動態解析対象集団）



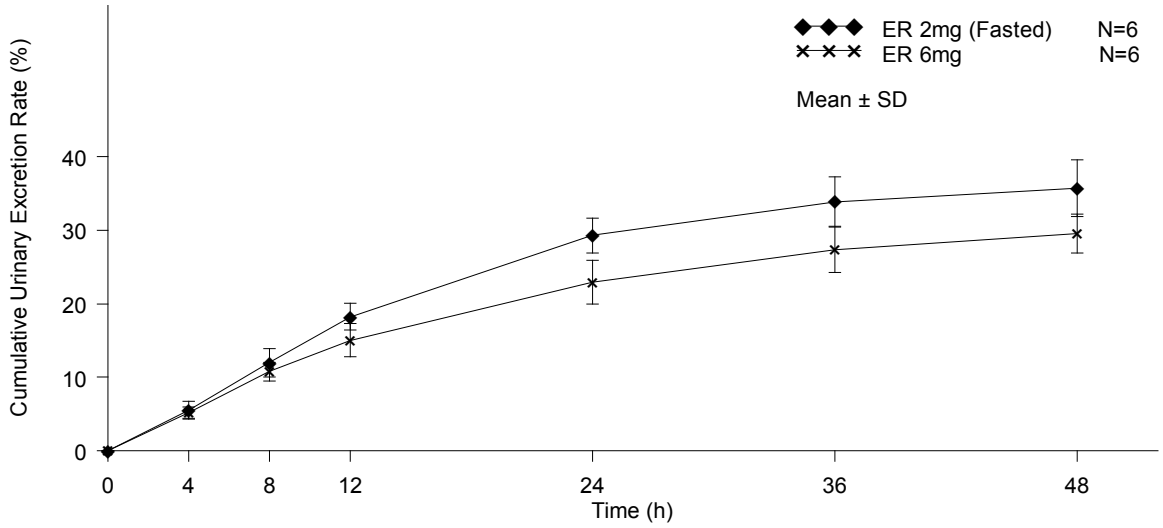
ER: ヒドロモルフォン徐放錠
図中の横点線は定量下限（0.05 ng/mL）
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J102）図 11.4.1-7

表 2.7.6.1.15-4　ヒドロモルフォン徐放錠の H3G 薬物動態パラメータ（空腹時）（薬物動態解析対象集団）

	ヒドロモルフォン徐放錠	
	2 mg	6 mg
AUCinf(ng· h/mL)	228 (34.8)	702 (97.1)
AUClast (ng· h/mL)	217 (33.5)	643 (118)
Cmax(ng/mL)	12.4 (2.06)	39.7 (7.90)
Tmax(h)	4.00 (2.00, 10.00)	2.00 (1.50, 6.00)
$T_{1/2}$(h)	8.63 (2.23)	13.4 (3.60)

算術平均値（標準偏差）、n = 6、Tmax は中央値（最小値, 最大値）
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J102）表 11.4.1-4

図 2.7.6.1.15-8　ヒドロモルフォン徐放錠 2 mg、6 mg の H3G 累積尿中排泄率推移（空腹時）（薬物動態解析対象集団）



ER: ヒドロモルフォン徐放錠
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J102）図 11.4.1-8

1.15.3 ヒドロモルフォン錠とヒドロモルフォン徐放錠の比較（ステップ 2、3）

ヒドロモルフォン錠とヒドロモルフォン徐放錠の比較を表 2.7.6.1.15-5 に示す。

空腹時投与におけるヒドロモルフォン錠 2 mg 及びヒドロモルフォン徐放錠 2 mg の比較では、ヒドロモルフォンの AUCinf の幾何平均値の比（ヒドロモルフォン徐放錠／ヒドロモルフォン錠）は 1.094 であり、ヒドロモルフォン錠及びヒドロモルフォン徐放錠の AUCinf はほぼ同様であった。一方、Cmax は、幾何平均値の比（ヒドロモルフォン徐放錠／ヒドロモルフォン錠）が 0.367 とヒドロモルフォン徐放錠で低下し、Tmax は、中央値でヒドロモルフォン錠の 0.76 時間に対しヒドロモルフォン徐放錠では 5 時間と、ヒドロモルフォン徐放錠で遅延が認められた。以上より、新規に開発したヒドロモルフォン徐放錠は、徐放化製剤の体内動態特性を有するものと考えられた。

表 2.7.6.1.15-5　ヒドロモルフォン薬物動態パラメータのヒドロモルフォン徐放錠とヒドロモルフォン錠の比較（空腹時）（薬物動態解析対象集団）

	ヒドロモルフォン錠 2 mg[a]	ヒドロモルフォン徐放錠 2 mg[a]	ヒドロモルフォン徐放錠／ヒドロモルフォン錠（95%信頼区間）[b]
Cmax (ng/mL)	0.928 (37.6)	0.341 (32.5)	0.367 (0.237, 0.570)
AUCinf(ng· h/mL)	5.09 (26.9)	5.57 (18.6)	1.094 (0.796, 1.505)

a: 幾何平均値（幾何 CV）、b: 幾何平均値の比（95%信頼区間）、n = 6
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J102）表 11.4.1-5

1.15.4 ヒドロモルフォン錠とヒドロモルフォン徐放錠それぞれの食事の影響（ステップ 2、3）

Linear Mixed Model による空腹時と食後の薬物動態パラメータの比較を表 2.7.6.1.15-6 に示す。ヒドロモルフォン錠 2 mg 及びヒドロモルフォン徐放錠 2 mg のいずれも、ヒドロモルフォン及び H3G の血漿中濃度は空腹時投与と比較して食後投与の方が上昇した。

表 2.7.6.1.15-6　ヒドロモルフォン錠 2 mg 及びヒドロモルフォン徐放錠 2 mg のヒドロモルフォン薬物動態パラメータにおける食事の影響の検討（薬物動態解析対象集団）

	ヒドロモルフォン錠 2 mg			ヒドロモルフォン徐放錠 2 mg		
	空腹時投与[a]	食後投与[a]	食後／空腹[b] (90%信頼区間)	空腹時投与[a]	食後投与[a]	食後／空腹[b] (90%信頼区間)
Cmax (ng/mL)	0.980 (0.352)	1.31 (0.499)	1.333 (1.138～1.562)	0.356 (0.115)	0.587 (0.182)	1.649 (1.451～1.873)
AUClast (ng· h/mL)	4.05 (0.949)	5.67 (2.13)	1.343 (0.922～1.956)	5.31 (1.64)	6.12 (1.18)	1.174 (0.977～1.410)
AUCinf (ng· h/mL)	5.23 (1.18)	6.84 (2.42)	1.263 (0.916～1.742)	5.65 (1.05)	7.31 (1.31)	1.272 (1.081～1.497)

a: 算術平均値（標準偏差）、b: 幾何平均値の比（90%信頼区間）、n = 6
Source 治験総括報告書（DS7113-A-J102）表 11.4.1-6

1.16 安全性の結果

1.16.1 有害事象及び副作用発現率

1.16.1.1 有害事象発現被験者数の概略

有害事象発現被験者数を表 2.7.6.1.16-1 に示す。

本治験では、死亡及びその他の重篤な有害事象、重度の有害事象、並びに有害事象による中止は認められなかった。

空腹時投与における有害事象は、ヒドロモルフォン錠では、1 mg 群の 4/6 名（66.7%）、2 mg 群の 2/6 名（33.3%）、4 mg 群の 4/6 名（66.7%）に発現し、ヒドロモルフォン徐放錠では、2 mg 群の 3/6 名（50.0%）に発現し、6 mg 群には有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.1.16-1　有害事象発現被験者数の要約（安全性解析対象集団）

	ヒドロモルフォン錠				ヒドロモルフォン徐放錠		
	1 mg Fasted N = 6	2 mg Fasted N = 6	2 mg Fed N = 6	4 mg Fasted N = 6	2 mg Fasted N = 6	2 mg Fed N = 6	6 mg Fasted N = 6
Total number of TEAE	4	2	2	6	6	2	0
Number of subjects with at least one TEAE	4 (66.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (66.7)	3 (50.0)	2 (33.3)	0 (0.0)
Number of subjects with at least one drug-related TEAE	4 (66.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (50.0)	2 (33.3)	2 (33.3)	0 (0.0)
Number of subjects with at least one serious TEAE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of subjects with at least one serious drug-related TEAE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of subjects with at least one severe TEAE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of subjects with at least one severe drug-related TEAE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of subjects with TEAE leading to treatment discontinuation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

n(%)
TEAE: Treatment Emergent Adverse Event
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J102）表 12.2.1-1、表 12.2.1-2

1.16.1.2　有害事象発現状況

被験者全体の有害事象発現状況を表 2.7.6.1.16-2 に示す。

有害事象は 30 名中 15 名に認められた。最も多く認められた有害事象は傾眠（9 名）であった（ヒドロモルフォン錠 1 mg 群 4 名、ヒドロモルフォン錠 2 mg 群 3 名、ヒドロモルフォン徐放錠 2 mg 群 2 名）。次いで、頭痛が 3 名に（ヒドロモルフォン錠 4 mg 群 2 名、ヒドロモルフォン徐放錠 2 mg 群 1 名［嘔吐と同一被験者］）、嘔吐が 2 名に（ヒドロモルフォン錠 4 mg 群［回転性めまい及びほてりと同一被験者］及びヒドロモルフォン徐放錠 2 mg 群［頭痛と同一被験者］に各 1 名）発現し、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、及び血中乳酸脱水素酵素増加が同一被験者 1 名に（ヒドロモルフォン徐放錠 2 mg 群）、回転性めまい及びほてりが同一被験者 1 名に（ヒドロモルフォン錠 4 mg 群［嘔吐と同一被験者］）、失神寸前の状態（ヒドロモルフォン錠 2 mg 群）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（ヒドロモルフォン錠 4 mg 群）が各 1 名に発現した。なお、失神寸前の状態（症例報告書の報告名: 血管迷走神経反射）は、採血直後に発現し、臥位安静、下肢挙上にて 2 分後に消失した。採血刺激による血管迷走神経反射と考えられ、治験責任医師により治験薬との関連なしと判断された。ヒドロモルフォン徐放錠 6 mg 群での有害事象の発現はなかった。

表 2.7.6.1.16-2　有害事象発現状況（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	ヒドロモルフォン錠				ヒドロモルフォン徐放錠		
	1 mg Fasted N = 6	2 mg Fasted N = 6	2 mg Fed N = 6	4 mg Fasted N = 6	2 mg Fasted N = 6	2 mg Fed N = 6	6 mg Fasted N = 6
有害事象発現被験者数	4 (66.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (66.7)	3 (50.0)	2 (33.3)	0 (0.0)
神経系障害	4 (66.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	0 (0.0)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	1[a] (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
傾眠	4 (66.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	0 (0.0)	1[b] (16.7)	2[b] (33.3)	0 (0.0)
失神寸前の状態	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1[c] (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ほてり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1[c] (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1(16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1[c] (16.7)	1[a] (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1[d] (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1[d] (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1[d] (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

n(%)
System organ classes and preferred terms are coded using MedDRA /J version 16.0.
a, c, d: それぞれ同一被験者、b: 空腹時投与の 1 名と食後投与 2 名のうちの 1 名は同一被験者
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J102）Table 15.3.1-5 及び Table 15.3.1-6

1.16.1.3　副作用発現状況

被験者全体の副作用発現状況を表 2.7.6.1.16-3 に示す。副作用と判定された有害事象は、傾眠の 9 名（ヒドロモルフォン錠 1 mg 群 4 名、ヒドロモルフォン錠 2 mg 群 3 名、ヒドロモルフォン徐放錠 2 mg 群 2 名）、頭痛の 3 名（ヒドロモルフォン錠 4 mg 群 2 名、ヒドロモルフォン徐放錠 2 mg 群 1 名［嘔吐と同一被験者］）、嘔吐の 1 名（ヒドロモルフォン徐放錠 2 mg 群［頭痛と同一被験者］）、嘔吐、回転性めまい、及びほてりの 1 名（ヒドロモルフォン錠 4 mg 群）であった。

表 2.7.6.1.16-3　副作用発現状況（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	ヒドロモルフォン錠				ヒドロモルフォン徐放錠		
	1 mg Fasted N = 6	2 mg Fasted N = 6	2 mg Fed N = 6	4 mg Fasted N = 6	2 mg Fasted N = 6	2 mg Fed N = 6	6 mg Fasted N = 6
副作用発現被験者数	4 (66.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (50.0)	2 (33.3)	2 (33.3)	0
神経系障害	4 (66.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	0 (0.0)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	1 [a] (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
傾眠	4 (66.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	0 (0.0)	1 [b] (16.7)	2 [b] (33.3)	0 (0.0)
耳および迷路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 [c] (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ほてり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 [c] (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 [c] (16.7)	1 [a] (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

n(%)
System organ classes and preferred terms are coded using MedDRA /J version 16.0.
a, c: それぞれ同一被験者、b: 空腹時投与の 1 名と食後投与 2 名のうちの 1 名は同一被験者
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J102）Table 15.3.1-11 及び Table 15.3.1-12

1.16.1.4　空腹時投与及び食後投与における有害事象

ヒドロモルフォン錠 2 mg 及びヒドロモルフォン徐放錠 2 mg のいずれでも、空腹時投与と食後投与で有害事象の発現に違いは認められなかった。

1.16.1.5　重症度別の有害事象

ヒドロモルフォン錠 4 mg 群の 1 名に発現した中等度の嘔吐を除いて、本治験で発現した有害事象はすべて軽度であった。

中等度の嘔吐は、治験薬投与約 3 時間後に発現し、処置を要することなく発現から約 9 時間後に回復した。中枢作用を有する治験薬のため因果関係は完全には否定できないと考えられ、治験責任医師により副作用と判断された。

すべての有害事象は処置を要することなく回復した。

1.16.2　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本治験では、死亡及び重篤な有害事象、並びに治験薬投与中止に至った有害事象は認められなかった。

本治験では、オピオイドで多くみられる中枢性の有害事象である傾眠、頭痛、嘔吐を他の重要な有害事象と定義した。重要な有害事象は 13 名に 15 件発現した。重要な有害事象を発現した被験者一覧を表 2.7.6.1.16-4 に示す。

傾眠（9 名、10 件）及び頭痛（3 名、3 件）は、いずれも治験薬との関連ありと判断されたが、すべて軽度で、治験薬投与の変更又はその他の処置を要することなく発現日又は発現から 1 日後までには回復した。

嘔吐はいずれも嘔気を伴うものであり、軽度の 1 名（ヒドロモルフォン徐放錠 2 mg 群）及び中等度の 1 名（ヒドロモルフォン錠 4 mg 群）の計 2 名 2 件発現した（いずれも治験薬との関連あり）。軽度の 1 名は、治験薬投与（第 I 期の空腹時投与）の約 10 時間後に発現し、治験薬投与の変更又はその他の処置を要することなく、発現から約 2 時間後に回復した。中等度の 1 名は、治験薬投与の約 3 時間後に回転性めまいから発現した。頻回の嘔吐が認められ、それによる一連の事象として投与 1 日後の臨床検査で一過性の尿ケトン上昇が認められた（尿ケトン: +3、投与 2 日後検査で回復を確認）。治験薬投与の変更又はその他の処置を要することなく、発現から約 9 時間後に回復した。

表 2.7.6.1.16-4　重要な有害事象を発現した被験者一覧

投与群 被験者番号 年齢、性別	投与日時	PT[a] 有害事象名	発現日時	重症度	治験薬投与の 変更 その他の処置	転帰（転帰確認日時） 治験薬との因果関係の有無 因果関係の判定理由
ステップ 1 102 45 歳、男性	20[redacted] 09:05	傾眠 眠気	20[redacted]*13:00	軽度	なし なし	回復（20[redacted]*21:00） あり 事象発現時間ならびに薬理作用と合理的な妥当性があるため
ステップ 1 104 43 歳、男性	20[redacted] 09:15	傾眠 眠気	20[redacted]*13:30	軽度	なし なし	回復（20[redacted]*17:16） あり 事象発現時間ならびに薬理作用と合理的な妥当性があるため
ステップ 1 105 37 歳、男性	20[redacted] 9:20	傾眠 眠気	20[redacted]*10:44	軽度	なし なし	回復（20[redacted]*17:00） あり 事象発現時間ならびに薬理作用と合理的な妥当性があるため
ステップ 1 106 38 歳、男性	20[redacted] 9:25	傾眠 眠気	20[redacted]*12:21	軽度	なし なし	回復（20[redacted]*13:25） あり 事象発現時間ならびに薬理作用と合理的な妥当性があるため
ステップ 2 B 群 202 26 歳、男性	20[redacted] 09:05	傾眠 眠気	20[redacted]*10:30	軽度	なし なし	回復（20[redacted]*11:02） あり 事象発現時間ならびに薬理作用と合理的な妥当性があるため
ステップ 2 B 群 205 38 歳、男性	20[redacted] 09:20	傾眠 眠気	20[redacted]*10:48	軽度	なし なし	回復（20[redacted]*12:17） あり 事象発現時間ならびに薬理作用と合理的な妥当性があるため
ステップ 2 A 群 206 31 歳、男性	20[redacted] 09:25	傾眠 眠気	20[redacted]*10:50	軽度	なし なし	回復（20[redacted]*11:51） あり 事象発現時間ならびに薬理作用と合理的な妥当性があるため

a: MedDRA /J version 16.0
source: 表 15.3.2-2

表 2.7.6.1.16-4　重要な有害事象を発現した被験者一覧（続き）

投与群 被験者番号 年齢、性別	投与日時	PT[a] 有害事象名	発現日時	重症度	治験薬投与の 変更 その他の処置	転帰（転帰確認日時） 治験薬との因果関係の有無 因果関係の判定理由
ステップ 3 B 群 301 35 歳、男性	20[redacted] 09:00	頭痛 頭痛	20 [redacted] *18:45	軽度	なし なし	回復（20 [redacted] *09:45） あり 治験薬の中枢作用を有する特性を考えると、因果関係は完全に否定することはできないため
		嘔吐 嘔吐	20 [redacted] *18:45	軽度	なし なし	回復（20 [redacted] *20:50） あり 嘔気を伴う嘔吐の事象発現時間ならびに薬理作用（消化管運動抑制）と合理的な妥当性があるため
ステップ 3 A 群 303 39 歳、男性	20[redacted] 09:10	傾眠 眠気	20 [redacted] *10:06	軽度	なし なし	回復（20 [redacted] *11:07） あり 事象発現時間ならびに薬理作用と合理的な妥当性があるため
ステップ 3 B 群 304 39 歳、男性	20[redacted] 09:15	傾眠 眠気	20 [redacted] *10:43	軽度	なし なし	回復（20 [redacted] *11:12） あり 事象発現時間ならびに薬理作用と合理的な妥当性があるため
	20[redacted] 09:15	傾眠 眠気	20 [redacted] *10:45	軽度	なし なし	回復（20 [redacted] *12:15） あり 事象発現時間ならびに薬理作用と合理的な妥当性があるため
ステップ 5 501 42 歳、男性	20[redacted] 09:00	頭痛 頭重感	20 [redacted] *10:00	軽度	なし なし	回復（20 [redacted] *11:09） あり 中枢作用を有する治験薬であるため、また、事象発現時間から因果関係は完全に否定できない。
ステップ 5 503 35 歳、男性	20[redacted] 09:10	嘔吐 嘔吐	20 [redacted] *12:04	中等度	なし なし	回復（20 [redacted] *20:51） あり 嘔気を伴う事象であり、回転性めまいから発現した。中枢作用を有する治験薬であるため、因果関係は完全には否定できない。尿ケトン上昇は頻回嘔吐によるものであり、本事象の一連のものと考える。
ステップ 5 505 40 歳、男性	20[redacted] 09:20	頭痛 頭部絞扼感	20 [redacted] *09:58	軽度	なし なし	回復（20 [redacted] *12:20） あり 中枢作用を有する治験薬であるため、また、事象発現時間から因果関係は完全には否定できない。

a: MedDRA /J version 16.0
source: 表 15.3.2-2

1.16.3 臨床検査値の評価及びバイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン、体重、及び 12 誘導心電図では、いずれの被験者においても、問題となる変化は認められなかった。また、本治験ではヒドロモルフォンによる薬物依存は認められなかった。

1.17 結論

健康成人男性を対象として、ヒドロモルフォン（ヒドロモルフォン錠 1 mg、2 mg、4 mg 又はヒドロモルフォン徐放錠 2 mg、6 mg）を単回投与したときの安全性及び忍容性に問題はなかった。また、ヒドロモルフォンによる薬物依存は認められなかった。

薬物動態については、ヒドロモルフォン錠及びヒドロモルフォン徐放錠ともに概ね用量に比例した薬物動態を示し、食後投与で曝露がやや上昇する傾向がみられた。ヒドロモルフォン錠及びヒドロモルフォン徐放錠の比較では、ヒドロモルフォン錠及びヒドロモルフォン徐放錠のヒドロモルフォンの AUCinf はほぼ同様であった。一方、Cmax は幾何平均値の比（ヒドロモルフォン徐放錠／ヒドロモルフォン錠）が 0.367 とヒドロモルフォン徐放錠で低下し、Tmax は中央値でヒドロモルフォン錠の 0.76 時間に対しヒドロモルフォン徐放錠では 5 時間と、ヒドロモルフォン徐放錠で遅延した。

2. DS-7113b第I相試験－日本人及び白人健康成人を対象とした臨床薬理試験－

添付資料番号 5.3.3.1-2

2.1 治験の目的

主目的:

- 日本人健康成人に、ヒドロモルフォン塩酸塩（1.3 mg）を単回経口投与したときの安全性、忍容性、及び薬物動態を検討する。
- 以下について、ナルトレキソン塩酸塩*投与後にヒドロモルフォン塩酸塩を日本人健康成人に投与したときの安全性、忍容性、及び薬物動態を検討する。

a. 単回経口投与（2.6 mg）
b. 単回静脈内投与（1 mg）
c. 反復経口投与（1.3 mg × 5 回）

副次目的:

- 日本人及び白人健康成人に、ヒドロモルフォン塩酸塩（1.3 mg）を単回経口投与したときの安全性、忍容性、及び薬物動態を比較する。
- ナルトレキソン塩酸塩*投与後にヒドロモルフォン塩酸塩（1 mg）を日本人健康成人に皮下投与したときの安全性、忍容性、及び薬物動態を検討する。
- ヒドロモルフォン塩酸塩を日本人健康成人に経口もしくは皮下投与したときの生物学的利用率を検討する。

探索的目的:

- 日本人及び白人健康成人での血漿中及び尿中ヒドロモルフォン代謝物の薬物動態を検討する。

*: 被験者の安全性を考慮し、中枢性の有害事象発生を極力回避するため麻薬拮抗薬であるナルトレキソン塩酸塩を前投与した。

2.2 治験期間

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の初回来院日）～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終観察日）

2.3 治験デザイン

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

2.4 対象

健康成人男女
（Part A: 日本人及び白人、Part B 及び Part C: 日本人）

2.4.1 選択基準

1) 満年齢が 20 歳以上 45 歳以下の日本人及び白人健康成人。両親及び 4 名の祖父母が民

族的に日本人又は白人である者。日本人は 5 年超海外在住の者を除く

2) 適正な避妊を行う意思がある男性。スクリーニング時及び各試験期間の Day-1 での妊娠検査が陰性であり、適正な避妊を行う意思がある妊娠可能な女性。スクリーニング時に卵胞刺激ホルモン（follicle stimulating hormone: FSH）濃度が 40 mIU/mL 以上である閉経後の女性
3) 体格指数（body mass index: BMI）が 18.0 以上 30.0 以下の者
4) 体重が 50 kg 以上の者
5) 治験の性質及び治験参加のリスクを理解する十分な知性があり、治験責任医師と治験参加について十分に意思疎通する能力があり、治験全般の要件を満たす者
6) 治験責任医師又は治験分担医師による治験参加についての説明後、文書で治験参加への同意が得られた者
7) The Overvolunteering Prevention System（TOPS）に個人情報を入力することへの同意が得られた者
8) 登録前に既往歴、健康診断、臨床検査成績、及び心電図から臨床的に有意な問題がないことが確認された健康な者

2.4.2　除外基準

1) 妊娠又は授乳中の女性、又は性的に活動的であり、信頼できる避妊方法で避妊する意思のない妊娠可能な女性、又は性的に活動的であり、信頼できる避妊方法で避妊する意思のない男性
2) 既往歴、身体的徴候、心電図、又は治験前のスクリーニング時の臨床検査値に臨床的に関連する異常が認められ、治験の目的又は被験者自身の安全に影響を及ぼす可能性のある者
3) 被験者の治験への参加が無効になる、もしくは被験者の治験への参加が必要以上に危険になると考えられる急性又は慢性の疾患を有する、又は慢性疾患の既往歴を有する者
4) 内分泌、甲状腺、肝機能、呼吸器、又は腎機能に障害があり、糖尿病、冠動脈性心疾患、又は鬱病、自殺念慮又は自殺傾向を含む精神疾患の既往歴を有する者
5) 薬剤の吸収に影響する可能性がある外科的処置下（例: 胃のバイパス手術）又は薬剤の吸収に影響する健康状態下にある者
6) 血液学的、臨床化学的、尿検査、バイタルサイン、又は 12 誘導心電図データで臨床的に有意な異常値が認められる者
7) 臨床的に有意な低血圧の既往がある者
8) 何らかの薬剤に対して重度の有害反応、もしくはオピオイド又はオピオイド拮抗薬に対して過敏症を示す又は示したことがある者
9) 治験薬の初回投与前の 28 日以内に処方薬（避妊用ホルモン剤を除く）を使用した者、治験薬の初回投与前の 7 日以内にアセトアミノフェン（paracetamol）を除く一般用医

薬品を使用した者

10) 直近の 3 ヵ月の間に他の新規化学成分又は処方薬の治験に参加した者
11) 直近の 5 年の間に薬物依存症又はアルコール依存症になった又はなったことがある者
12) 尿検査で薬物依存症であることが証明された者
13) B 型肝炎、C 型肝炎、HIV 1、又は HIV 2 検査で陽性であった者
14) 治験前の 3 ヵ月で 400 mL 超の血液を失った者（例: 輸血ドナー）
15) スクリーニング検査時の座位での血圧が収縮期 90～140 mmHg、拡張期 40～90 mmHg の範囲外であり、心拍数が 40～100 拍／分の範囲外である者
16) 治験計画書の要件に対し非協力的である可能性がある者
17) 医学的背景からかかりつけ医が治験参加に反対する者

2.5　治験薬

被験薬（商品名、ロット番号）:

1.3 mg hydromorphone HCl（1.3 mg Palladone® oral capsule、164960）

2.6 mg hydromorphone HCl（2.6 mg Palladone oral capsule、165350）

1 mg hydromorphone HCl（2 mg Palladon Injekt®、10068011）

25 mg and 50 mg naltrexone HCl（50 mg Nalorex® oral tablets、2A74606）

被験薬プラセボ（ロット番号）:

Gelatin capsule containing starch（IN513764）

2.5.1　用法・用量及び併用療法

2.5.1.1　用法・用量

Part A: ヒドロモルフォン塩酸塩カプセル剤（1.3 mg）又はプラセボを単回経口投与した。

Part B: ヒドロモルフォン塩酸塩カプセル剤（1.3 mg）又はプラセボを 6 時間ごとに計 5 回反復経口投与した。被験者の安全性を考慮し、ヒドロモルフォン塩酸塩の初回投与 12 時間前、12 時間後、及び 36 時間後にナルトレキソン塩酸塩をそれぞれ 25 mg、50 mg、及び 50 mg 投与した。

Part C*: sequence 1: 経口投与、静脈内投与、皮下投与
sequence 2: 静脈内投与、経口投与、皮下投与
（一部クロスオーバー）

*: いずれの sequence もヒドロモルフォン塩酸塩 2.6 mg の単回経口投与、1 mg の単回静脈内投与、又は 1 mg の単回皮下投与をそれぞれ受け、各投与の間には 4 日以上の休薬期間をおいた。被験者の安全性を考慮し、各投与期でヒドロモルフォン塩酸塩の投与 12 時間前及び投与 12 時間後にナルトレキソン塩酸塩をそれぞれ 25 mg 及び 50 mg 投与した。

用法・用量の設定根拠

Part A のヒドロモルフォン塩酸塩の投与量 1.3 mg は、1.3 mg がヒドロモルフォン塩酸塩の

標準的治療用量及び治療開始用量であり、ナルトレキソン塩酸塩前投与による保護がない場合でもヒドロモルフォン塩酸塩の安全性及び忍容性を評価することが可能な用量であることから設定した。

Part B の経口投与レジメンは、英国国民医薬品集で推奨されている開始用量レジメン（4 時間ごとに 1.3 mg 投与し、痛みの強さにより、必要に応じて増量が可能）に準じて設定した。

Part C の投与量は標準的な治療用量から設定した。ヒドロモルフォン経口投与の生物学的利用率を約 50%とすると、2.6 mg ヒドロモルフォン塩酸塩の経口投与後の血中濃度は、1 mg 静脈内投与と同等であると推測された。

なお、ヒドロモルフォン塩酸塩 1.3 mg 及び 2.6 mg はモルヒネ 10 mg 及び 20 mg とそれぞれ同等である。

Part B 及び Part C で使用するナルトレキソン塩酸塩の用量は、臨床診療で日常的に使用される代表的な開始用量であり、忍容性が良いと推測され、ヒドロモルフォンによる有害事象を明らかに減少させる効果が認められる用量であることから設定した。

2.6　計画された被験者数

22 名～30 名

（Part A: 日本人 8 名、白人 8 名、Part B: 日本人 8 名［このうち最大 8 名は Part A 参加被験者］、Part C: 日本人 6 名）

被験者数の設定根拠

1 投与群につき 6 名の被験者が本治験の目的を満たすのに十分であると考えた。治験の被検者集団のサイズが小さい場合、治験薬の一般的な副作用しか検出できないと考えられるが、ヒドロモルフォンの副作用は文献等で十分に裏付けられている。被験者数が少ないことで必然的に研究の統計的検出力は制限されるが、本治験の目的に合う十分なデータが得られると考えた。

2.7　投与群及び割付方法

被験者は初回投与期間の初回投与時に被験者番号を付与された。Part A 及び Part B の両方に参加する日本人被験者は、Part B の Day 1 に新しい被験者番号を付与された。被験者番号は、無作為化スケジュールに従い、治験薬群又はプラセボ群（Part A 及び Part B）、又は sequence 群（Part C）に割り付けられた。

2.8 評価スケジュール

調査、観察スケジュールを表 2.7.6.2.8-1 及び表 2.7.6.2.8-2 に示す。

表 2.7.6.2.8-1 Part A 及び Part C の評価スケジュール

Events	**Screening**[a]	**In-clinic**				**Follow-up**
Day	**–22 to –2**	**-1 (Baseline)**	**1**	**2**	**3**	**7 (±1)**
Admission to the ward		X[b]				
Discharge from the ward					X[c]	
Informed consent	X					
Medical & surgical history and concomitant medication check	X	X				
Demographic information	X					
Physical & neurological examination	X	X			X	X
Height	X					
Weight	X	X			X	
Vital signs (including respiratory function)[d]	X	X	X	X	X	X
12-lead ECG[e]	X	X	X	X	X	X
Safety tests of blood & urine (fasting)	X	X	X[f]	X[f]	X	X
Pregnancy test	X	X[g]				X
FSH Level[h]	X					
Urine drugs of abuse	X	X				
Breath test for alcohol	X	X				
Hepatitis B & C; HIV 1 & 2	X					
Hydromorphone HCl administration			X			
Naltrexone HCl administration[i]		X	X			
PK Sampling[j]		X	X	X	X	
AE Reporting	X	X	X	X	X	X

a. Screening occurred within 21 days prior to Day -1 of first treatment period.
b. Subjects were admitted to the clinic at about 0800 h on Day -1.
c. Or upon early withdrawal.
d. Vital signs were measured at Screening, on Day -1, before (within 1 hour) administration of hydromorphone HCl/placebo, at 6 and 12 hours after hydromorphone HCl/placebo on Day 1, on Day 2 (at 24 hours after hydromorphone HCl/placebo), and before discharge on Day 3. Oxygen saturation was monitored continuously for 24 hours after administration of hydromorphone HCl/placebo on Day 1 (when subjects were not ambulatory). Oxygen saturation measurements and respiratory rate were recorded with each vital signs measurement (but not at follow-up), and additionally at 2 hours after administration.
e. Triplicate ECG recordings were taken approximately 2 minutes apart. ECGs were recorded within 1 hour prior to administration of hydromorphone HCl/placebo, and at 0.5, 1.5, and 24 hours after hydromorphone HCl/placebo on Day 1.

f. Fasting safety tests of blood and urine were done before administration of hydromorphone HCl/placebo on Day 1, and on Day 2 (at 24 hours after hydromorphone HCl/placebo).
g. Serum pregnancy test on admission to the ward in each treatment period.
h. Follicle-stimulating hormone (FSH) test only for women reporting natural postmenopausal status.
i. In Part C only, naltrexone HCl was administered after dinner on Day -1 (at about 12 hours before administration of hydromorphone HCl/placebo), and at 12 hours after hydromorphone HCl/placebo on Day 1.
j. Plasma PK samples were collected before, and at 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 36, and 48 hours after, administration of oral hydromorphone HCl/placebo. For iv and sc administration, plasma PK samples were collected before, and at 2, 5, 15, and 30 minutes, and at 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 36 and 48 hours after the start of the injection. Additionally, a PK sample was collected 1 hour after the first dose of naltrexone HCl in Part C, Period 1 only. Urine PK samples were collected before hydromorphone HCl or placebo was administered, and at 0–6, 6–12, 12–24, 24–36 and 36–48 hours after hydromorphone HCl/placebo.
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-E101）Table 6-3

表 2.7.6.2.8-2　Part B の評価スケジュール

Events	**Screening[a]**	**In-clinic**					**Follow-up**
Day	**–22 to –2**	**-1 (Baseline)**	**1**	**2**	**3**	**4**	**6–8**
Admission to the ward		X[b]					
Discharge from the ward						X[c]	
Informed consent	X						
Medical & surgical history and concomitant medication check	X	X					
Demographic information	X						
Physical & neurological examination	X	X				X	X
Height	X						
Weight	X	X				X	
Vital signs (including respiratory function)[d]	X	X	X	X	X	X	X
12-lead ECG[e]	X	X	X	X	X	X	X
Safety tests of blood & urine (fasting)	X	X	X[f]	X[f]	X[f]	X	X
Pregnancy test	X	X[g]					X
FSH Level[h]	X						
Urine drugs of abuse	X	X					
Breath test for alcohol	X	X					
Hepatitis B & C; HIV 1 & 2	X						
Hydromorphone HCl administration[i]			X	X			
Naltrexone HCl administration[j]		X	X	X			
PK Sampling[k]		X	X	X	X	X	
AE Reporting	X	X	X	X	X	X	X

a. Screening occurred within 21 days prior to Day -1.
b. Subjects were admitted to the clinic at approximately 0800 hours on Day -1.
c. Or upon early withdrawal.
d. Vital signs were measured at Screening, on Day -1, before (within 1 hour) the first and fifth doses of hydromorphone HCl/placebo (in the morning on Days 1 and 2), at 6 and 12 hours after the first dose on Day 1, on Day 3 (at 48 hours after the first dose of hydromorphone HCl/placebo), at discharge, and at follow-up. Oxygen saturation was monitored continuously for 48 hours after administration of hydromorphone HCl/placebo on the morning of Day 1 (when subjects were not ambulatory). Oxygen saturation measurements and respiratory rate were recorded with each vital signs measurement (but not at follow-up), and additionally at 2 hours after first and last administrations of hydromorphone HCl.
e. Triplicate ECG recordings were taken about 2 minutes apart. ECGs were recorded within 1 hour before, and at 0.5, 1.5, and 24 hours after the first and fifth doses of hydromorphone HCl/placebo (in the morning on Days 1 and 2).
f. Fasting safety tests of blood and urine were done before the first and fifth doses of hydromorphone HCl (in the morning on Days 1 and 2), and on Day 3 (at 48 hours after the first dose).
g. Serum pregnancy test on admission to the ward.
h. Follicle-stimulating hormone (FSH) test only for women reporting natural postmenopausal status.

i. Hydromorphone HCl/placebo was administered every 6 hours (ie at 0, 6, and 12 hours (Day 1) and at 18 and 24 hours (Day 2)).
j. Naltrexone HCl was administered after the evening meal on Day -1 (at approximately 12 hours before the first dose of hydromorphone HCl/placebo on Day 1), and at 12 and 36 hours after the first dose of hydromorphone HCl/placebo.
k. Plasma PK samples were collected 1 hour after the first dose of naltrexone HCl, before, and at 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 12, and 18 hours after the first dose of hydromorphone HCl/placebo (in the morning on Day 1) and before, and at 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 36, and 48 hours after the fifth dose of hydromorphone HCl/placebo (in the morning on Day 2). Urine PK samples were collected before the first dose of hydromorphone HCl/placebo (in the morning on Day 1), and at 0–6, 6-12, 12–18, 18–24, 24–30, 30–36, 36–48, 48–60, and 60-72 hours after that dose.
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-E101）Table 6-4

2.9 評価項目

2.9.1 薬物動態評価項目

薬物動態の評価項目として、血漿中及び尿中のヒドロモルフォン及び代謝物（ヒドロモルフォン-3-グルクロニド［hydromorphone-3-glucuronide: H3G］）濃度から、モデルに依存しない方法によって以下の薬物動態パラメータを算出した。ただし、Vz/F、CL/F、Vz、CL、CLss/F、Vz/F,ss については、ヒドロモルフォンについてのみ算出した。Part C では、投与量を標準化した AUClast 及び Cmax も算出した。

Part A 及び Part C: Cmax、λz、$T_{1/2}$、Tmax、AUCinf、AUCextr、$AUC_{0\text{-}6h}$、AUClast、Vz/F、Vz、CL/F、CL、Ae、$Ae_{0\text{-}t}$、CLr、Fe、$Fe_{0\text{-}t}$

Part B（After the first dose）: Cmax、$AUC_{0\text{-}6h}$、Tmax

Part B（After the last dose）: Cmax,ss、Tmax,ss、λz,ss、$T_{1/2}$,ss、AUCtau、Vz/F,ss、CLss/F、Robs、$Robs_{,Cmax}$、Ae,ss、Ae,tau、CLr,ss、Fe,ss、Fe,tau

2.9.2 安全性評価項目

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図（PR 間隔、RR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTcB 間隔、QTcF 間隔）

2.10 統計解析手法

2.10.1 薬物動態の解析

薬物動態評価項目は、薬物動態解析対象集団を対象に解析した。

全薬物動態データを各 Part の投与群ごと、人種ごとに要約統計量で集計した。Part A では、AUClast、AUCinf、及び Cmax の自然対数変換値について、幾何平均値の比（日本人:白人）の点推定及び 90%信頼区間を算出した。

Part C では、経口及び静脈内投与後の AUClast 及び Cmax（いずれも実測値及び投与量を標準化した値）の自然対数変換値について、線形混合効果モデルを用いて解析した。クロスオーバー部分では、線形混合効果モデル（投与群、sequence、及び治験期間を固定効果、被験者を変量効果とした）を用いて幾何平均値の比（経口投与:静脈内投与）の点推定及び 90%信頼区間を算出した。

2.10.2 安全性の解析

安全性の解析には安全性解析対象集団を用いた。

全安全性データを各 Part の投与群ごと、人種ごとに要約統計量で集計した。有害事象名は MedDRA Version 15.0 を用いて読み替えた。

また、QT 間隔、QTcB 間隔、及び QTcF 間隔について、投与群ごとに測定時点ごとの測定値及び投与日のベースラインに対する変化量の要約統計量を算出し、以下の頻度表を作成した。

- 測定値が、>450 msec、>480 msec、>500 msec となった被験者数と割合

- ベースライン値に対する変化量が、>30 msec、>60 msec となった被験者数と割合

2.11 被験者の内訳

全パートを通して 22 名の健康被験者が治験に登録され、21 名が治験を完了した。8 名の日本人及び 8 名の白人の計 16 名が無作為化され、治験薬の投与を受け、Part A を完了した。Part A を完了した 8 名の日本人被験者全員が Part B にも参加し、そのうち 7 名の被験者が Part B を完了した。Part B の 1 名の被験者（1.3 mg ヒドロモルフォン塩酸塩を 6 時間ごとに投与[Q6H]）は 3 回目の治験薬投与後、有害事象（頭痛、悪心）が理由で治験を中止した。Part C には他の 6 名の日本人被験者が参加した。6 名全員が Part C の 3 期間すべてを完了した。

2.12 解析対象集団

登録された被験者全員を安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団に採用した。

2.13 被験者背景

Part A、Part B、及び Part C の被験者背景をそれぞれ表 2.7.6.2.13-1、表 2.7.6.2.13-2、及び表 2.7.6.2.13-3 に示す。

Part A の被験者は 20～43 歳であり、被験者の平均年齢に群間差はなかった。平均体重、平均身長、及び BMI は日本人被験者では白人被験者に比べてわずかに低かった。

Part B の被験者は全員日本人であり、8 名中 7 名が女性であり、1 名が男性であった。被験者は 20～43 歳であり、BMI は 19.1～26.7 kg/m^2 であった。

表 2.7.6.2.13-1　被験者背景（Part A）

	Caucasian			Japanese		
	Placebo (N = 2)	1.3 mg Oral Hydromorphone HCl (N = 6)	Overall (N = 8)	Placebo (N = 2)	1.3 mg Oral Hydromorphone HCl (N = 6)	Overall (N = 8)
Age (years)	26.0 (22, 30)	27.0 (20, 43)	26.8 (20, 43)	30.5 (25, 36)	28.8 (20, 43)	29.3 (20, 43)
Male Female	1 (50.0%) 1 (50.0%)	3 (50.0%) 3 (50.0%)	4 (50.0%) 4 (50.0%)	0 2 (100%)	1 (16.7%) 5 (83.3%)	1 (12.5%) 7 (87.5%)
Weight (kg)	69.30 (66.1, 72.5)	73.75 (58.3, 88.7)	72.64 (58.3, 88.7)	58.25 (53.7, 62.8)	59.77 (50.8, 79.8)	59.39 (50.8, 79.8)
Height (cm)	171.0 (164, 178)	174.5 (167, 183)	173.6 (164, 183)	159.5 (157, 162)	161.7 (155, 175)	161.1 (155, 175)
BMI (kg/m^2)	23.70 (22.9, 24.5)	24.10 (19.6, 27.8)	24.00 (19.6, 27.8)	22.95 (21.7, 24.2)	22.75 (19.1, 26.7)	22.80 (19.1, 26.7)

Number (percentage) of subjects is presented for sex
Mean (min, max) are presented for age, weight, height, and BMI
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-E101）Table 7-1

表 2.7.6.2.13-2　被験者背景（Part B）

	Placebo Q6H (N = 2)	1.3 mg Oral Hydromorphone HCl Q6H (N = 6)
Age (years)	28.0 (26, 30)	29.7 (20, 43)
Male Female	0 2 (100%)	1 (16.7%) 5 (83.3%)
Weight (kg)	58.80 (51.8, 65.8)	59.77 (50.0, 79.7)
Height (cm)	160.5 (157, 164)	161.3 (155, 175)
BMI (kg/m^2)	22.90 (19.1, 26.7)	22.77 (20.6, 26.0)

Number (percentage) of subjects is presented for sex
Mean (min, max) are presented for age, weight, height, and BMI
Q6H: every 6 hours
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-E101）Table 7-2

表 2.7.6.2.13-3　被験者背景（Part C）

	Overall (N = 6)
Age (years)	29.0 (20, 36)
Male Female	4 (66.7%) 2 (33.3%)
Weight (kg)	57.90 (52.0, 65.8)
Height (cm)	165.7 (153, 178)
BMI (kg/m^2)	21.15 (19.5, 22.6)

Number (percentage) of subjects is presented for sex
Mean (min, max) are presented for age, weight, height, and BMI
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-E101）Table 7-3

2.14 投与量と曝露状況

Part A 及び Part B のヒドロモルフォン塩酸塩の曝露状況を表 2.7.6.2.14-1 に示す。

16 名の被験者が Part A を完了した。4 名の被験者（日本人 2 名及び白人 2 名）はプラセボを単回経口投与され、12 名の被験者は 1.3 mg ヒドロモルフォン塩酸塩を単回経口投与された。Part A に参加した日本人被験者は Part B にも参加し、Part B では 1.3 mg ヒドロモルフォン塩酸塩又はプラセボを計 5 回経口投与された。

Part C では、6 名の被験者それぞれが 2.6 mg ヒドロモルフォン塩酸塩の単回経口投与、1 mg ヒドロモルフォン塩酸塩の単回静脈内投与、及び 1 mg ヒドロモルフォン塩酸塩の単回皮下投与を受けた。

なお、Part B 及び Part C の被験者は、それぞれナルトレキソン塩酸塩を総投与量として 125 mg 及び 225 mg 投与された。

表 2.7.6.2.14-1　投与量と曝露状況（Part A 及び Part B）

Subject number	Treatment in Part A	Treatment in Part B	Total hydromorphone HCl dose received	Number of Subjects
0004, 0007	Placebo	NA	NA	2
0001, 0002, 0003, 0005, 0006, 0008	1.3 mg Hydromorphone HCl	NA	1.3 mg	6
0011 (0021) 0013 (0027)	1.3 mg Hydromorphone HCl	Placebo	1.3 mg	2
0012 (0026)[a]	1.3 mg Hydromorphone HCl	3 × 1.3 mg Hydromorphone HCl	5.2 mg	1
0014 (0023) 0016 (0024)	Placebo	5 × 1.3 mg Hydromorphone HCl	6.5 mg	2
0017 (0022) 0015 (0025) 0018 (0028)	1.3 mg Hydromorphone HCl	5 × 1.3 mg Hydromorphone HCl	7.8 mg	3

Part A (Part B) subject number presented for subjects who participated in both parts
a: subject discontinued
NA: not applicable
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-E101）Table 10-1

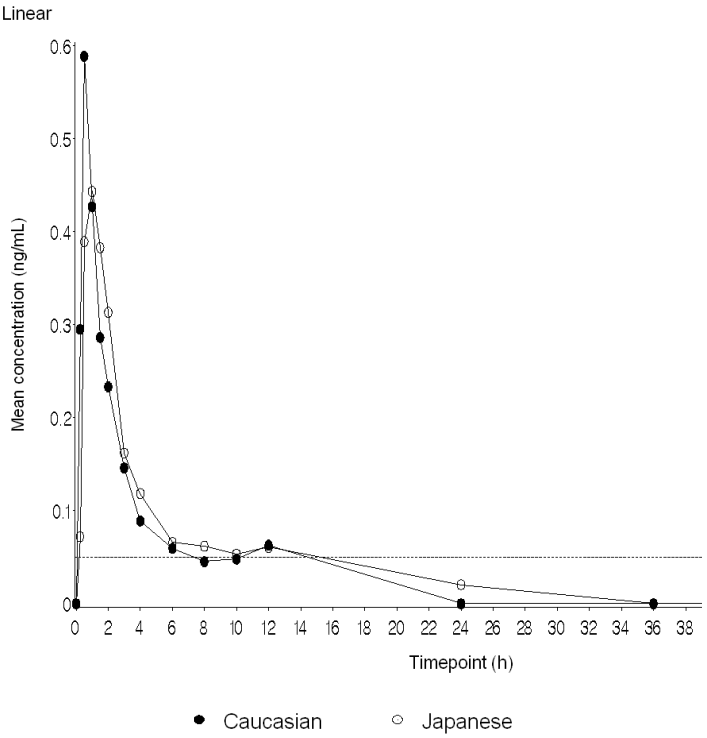
2.15 薬物動態の結果

2.15.1 Part A: ヒドロモルフォン塩酸塩カプセル剤（1.3 mg）単回経口投与時

日本人又は白人健康成人にヒドロモルフォン塩酸塩カプセル剤 1.3 mg を単回経口投与したときのヒドロモルフォンの血漿中濃度推移、薬物動態パラメータ、尿中排泄率をそれぞれ図 2.7.6.2.15-1、表 2.7.6.2.15-1、及び表 2.7.6.2.15-2 に、H3G の血漿中濃度推移、薬物動態パラメータ、尿中排泄率をそれぞれ及び図 2.7.6.2.15-2、表 2.7.6.2.15-3、及び表 2.7.6.2.15-4 に示す。

日本人及び白人健康成人ともに、投与後の血漿中ヒドロモルフォン濃度は速やかに上昇し、Tmax の中央値は日本人で 0.508 時間、白人で 0.567 時間であった。$T_{1/2}$ の幾何平均値は日本人で 5.51 時間、白人で 3.92 時間であった。H3G の Tmax の中央値は、日本人で 1.75 時間、白人で 1.00 時間、$T_{1/2}$ の幾何平均値は日本人で 12.4 時間、白人で 11.5 時間であった。

図 2.7.6.2.15-1　日本人及び白人の平均血漿中ヒドロモルフォン濃度推移
（1.3 mg 単回投与）（Part A）



Source: 治験総括報告書（DS7113-A-E101）Figure 9-1

表 2.7.6.2.15-1　日本人及び白人のヒドロモルフォン薬物動態パラメータ（1.3 mg 単回投与）（Part A）

Parameter	1.3 mg Hydromorphone HCl		Ratio of LS Mean (90% CI)
	Caucasian (N = 6)	Japanese (N = 6)	
AUClast (h·ng/mL)	1.35 (42.7) [0.816, 2.62]	1.59 (74.7) [0.684, 4.09]	1.18 (0.66, 2.11)
AUClast (norm)	1.64 (55.8) [0.792, 3.53]	1.56 (56.5) [0.910, 3.48]	NC
$AUC_{0\text{-}6h}$ (h·ng/mL)	1.08 (39.8) [0.658, 2.07]	1.15 (36.5) [0.745, 1.91]	NC
AUCinf (h·ng/mL)	1.78 (51.2)[a] [1.34, 3.11]	1.93 (132)[a] [0.858, 5.93]	1.08 (0.27, 4.26)
AUCinf (norm)	2.25 (59.7)[a] [1.47, 4.20]	2.06 (92.9)[a] [1.14, 5.05]	NC
Cmax (ng/mL)	0.525 (60.7) [0.307, 1.53]	0.557 (48.9) [0.277, 1.07]	1.06 (0.62, 1.82)
Cmax (norm)	0.638 (68.2) [0.380, 2.06]	0.548 (44.5) [0.299, 0.911]	NC
Tmax (h)	0.567 [0.450, 1.00]	0.508 [0.500, 1.50]	NC
$T_{1/2}$ (h)	3.92 (53.9)[a] [2.21, 5.72]	5.51 (148)[a] [2.03, 17.3]	NC
Vz/F (L)	4118 (43.6)[a] [3055, 6630]	5361 (18.4)[a] [4428, 6372]	NC
CL/F (L/h)	729 (51.2)[a] [418, 967]	675 (132)[a] [219, 1515]	NC

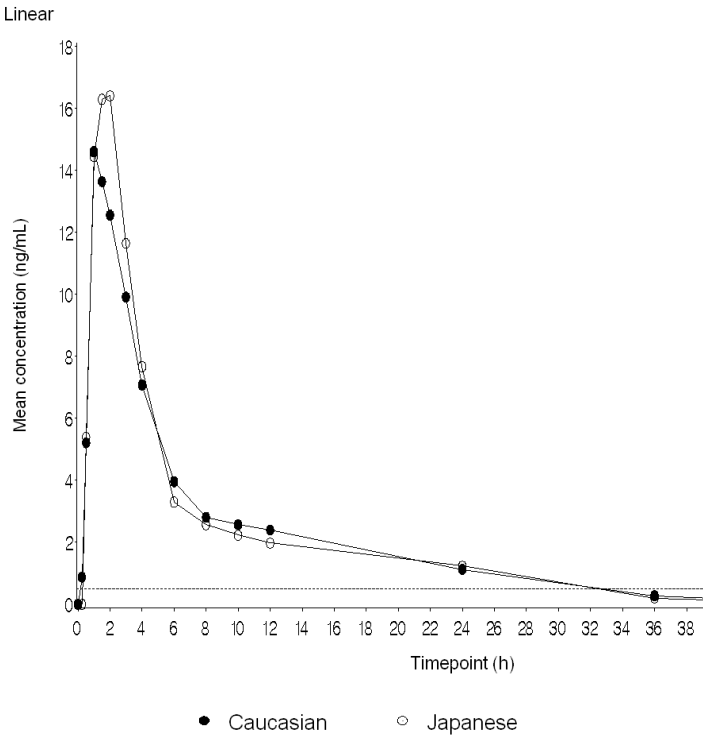
a: N = 3
Geometric mean (geometric CV%) [min, max] are presented
Median [min, max] are presented for Tmax
CI: confidence interval; LS: least squares; NC: not calculated; norm: normalised to 60 kg
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-E101）Table 9-1

表 2.7.6.2.15-2　日本人及び白人のヒドロモルフォン尿中排泄率（1.3 mg 単回投与）（Part A）

Parameter	1.3 mg Hydromorphone	
	Caucasian (N = 6)	Japanese (N = 6)
$Ae_{0\text{-}48h}$ (μg)	38.5 (19.9)	37.6 (40.1)
CLr (mL/min)	343 (62.2)[a]	389 (39.6)[a]
$Fe_{0\text{-}48h}$ (%)	2.96 (19.9)	2.89 (40.1)

a: N = 3
Geometric mean (geometric CV%) values are presented
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-E101）Table 9-2

図 2.7.6.2.15-2　日本人及び白人の平均血漿中 H3G 濃度推移（1.3 mg 単回投与）（Part A）



Source: 治験総括報告書（DS7113-A-E101）Figure 9-2

表 2.7.6.2.15-3　日本人及び白人の H3G 薬物動態パラメータ（1.3 mg 単回投与）

Parameter	1.3 mg Hydromorphone HCl		Ratio of LS Mean (90% CI)
	Caucasian (N = 6)	Japanese (N = 6)	
AUClast (h·ng/mL)	91.4 (26.2) [65.2, 112]	90.8 (31.2) [51.8, 125]	0.99 (0.74, 1.34)
AUClast (norm)	111 (19.8) [89.2, 150]	89.2 (19.7) [68.9, 116]	NC
$AUC_{0\text{-}6h}$ (h·ng/mL)	49.6 (25.4) [34.7, 62.5]	55.0 (23.7) [36.7, 69.5]	NC
AUCinf (h·ng/mL)	107 (26.6) [76.0, 134]	117 (10.3) [107, 136][a]	1.09 (0.84, 1.41)
AUCinf (norm)	131 (16.5) [107, 159]	104 (9.66) [95.4, 117][a]	NC
Cmax (ng/mL)	15.6 (28.4) [10.7, 20.4]	18.2 (18.4) [14.8, 25.3]	1.17 (0.91, 1.49)
Cmax (norm)	18.9 (19.0) [14.6, 24.7]	17.9 (17.3) [13.6, 21.9]	NC
Tmax (h)	1.00 [1.00, 3.00]	1.75 [1.00, 2.00][a]	NC
$T_{1/2}$ (h)	11.5 (49.2) [6.00, 20.9]	12.4 (10.6) [11.3, 14.4][a]	NC

a: N = 4
Geometric mean (geometric CV%) [min, max] are presented
Median [min, max] are presented for Tmax
CI: confidence interval; LS: least squares; NC: not calculated; norm: normalised to 60 kg
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-E101）Table 9-3

表 2.7.6.2.15-4　日本人及び白人の H3G 尿中排泄率（1.3 mg 単回投与）

	1.3 mg Hydromorphone	
Parameter	Caucasian (N = 6)	Japanese (N = 6)
$Ae_{0\text{-}48h}$ (μg)	433 (20.7)	338 (13.1)
CLr (mL/min)	74.6 (32.5)	53.7 (19.5)[a]
$Fe_{0\text{-}48h}$ (%)	33.3 (20.7)	26.0 (13.1)

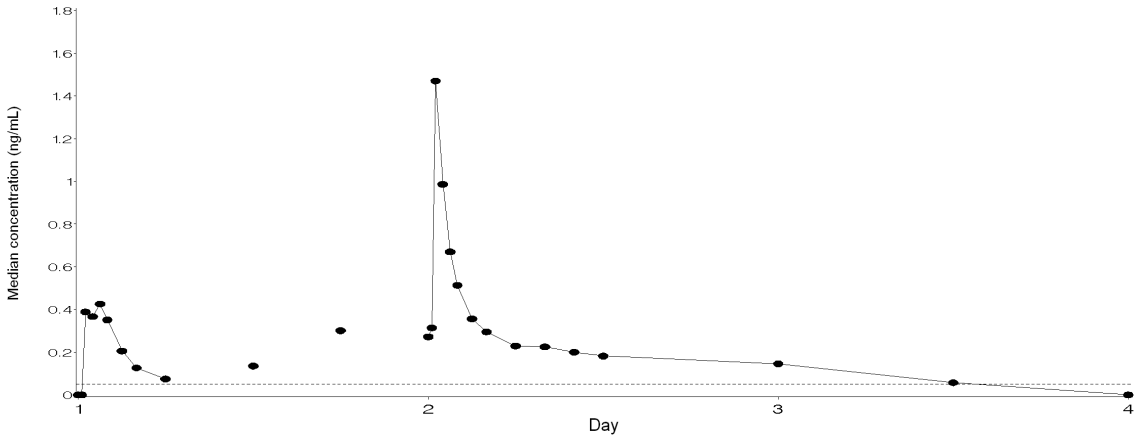
a: N = 4
Geometric mean (geometric CV%) values are presented
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-E101）Table 9-4

2.15.2 Part B: ヒドロモルフォン塩酸塩カプセル剤（1.3 mg）反復経口投与時

日本人にヒドロモルフォン塩酸塩カプセル剤 1.3 mg を 6 時間間隔で 5 回反復経口投与したときのヒドロモルフォンの血漿中濃度推移、1 回目投与後（Day 1）及び 5 回目投与後（Day 2）の血漿中濃度推移、薬物動態パラメータ、及び尿中排泄率をそれぞれ図 2.7.6.2.15-3、図 2.7.6.2.15-4、表 2.7.6.2.15-5、及び表 2.7.6.2.15-6 に、H3G の 1 回目（Day 1）及び 5 回目投与後（Day 2）の血漿中濃度推移、薬物動態パラメータ、及び尿中排泄率をそれぞれ図 2.7.6.2.15-5、表 2.7.6.2.15-7、及び表 2.7.6.2.15-8 に示す。

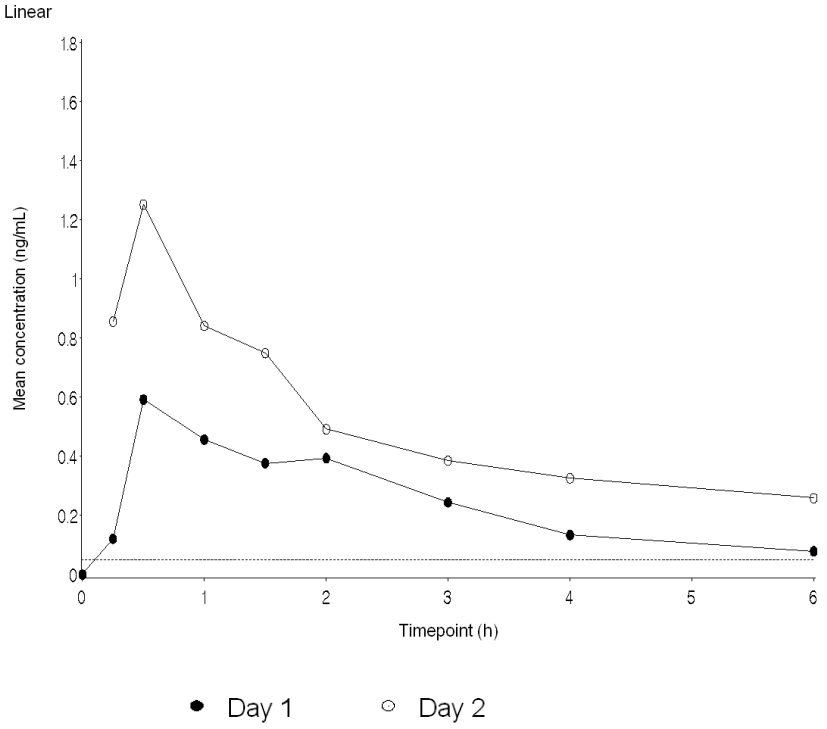
投与後の血漿中ヒドロモルフォン濃度は速やかに上昇し、Tmax の中央値は 1 回目投与後で 1.0 時間、5 回目投与後で 0.65 時間であった。血漿中ヒドロモルフォン濃度推移より、5 回投与後には定常状態に達していると考えられた。ヒドロモルフォン及び H3G で Day 1 の Cmax、$AUC_{0\text{-}6h}$ と比較して Day 2 の Cmax,ss、AUCtau は約 2 倍高かった。また、定常状態での尿中排泄率は、ヒドロモルフォンが 6.34%、H3G が 31.5%であった。

図 2.7.6.2.15-3　反復経口投与後の血漿中ヒドロモルフォン濃度中央値の推移
（1.3 mg を 6 時間ごと反復投与）（Part B）



Source: 治験総括報告書（DS7113-A-E101）Figure 9-3

図 2.7.6.2.15-4　反復経口投与後の平均血漿中ヒドロモルフォン濃度推移
（1.3 mg を 6 時間ごと反復投与）（Part B）



Source: 治験総括報告書（DS7113-A-E101）Figure 9-4

表 2.7.6.2.15-5　反復経口投与後のヒドロモルフォン薬物動態パラメータ
（1.3 mg を 6 時間ごと反復投与）（Part B）

Parameter	1.3 mg Hydromorphone HCl Q6H	
	First dose (N = 6)	Fifth dose (N = 5)
$AUC_{0\text{-}6h}$ (h·ng/mL)	1.42 (35.1) [0.822, 2.03]	NC
Cmax (ng/mL)	0.737 (70.3) [0.239, 1.40]	NC
Tmax (h)	1.00 [0.500, 3.00]	NC
AUCtau (h·ng/mL)	NC	2.72 (42.3) [1.52, 4.51]
Cmax,ss (ng/mL)	NC	1.32 (66.7) [0.571, 3.07]
Tmax,ss (h)	NC	0.650 [0.250, 1.52]
$T_{1/2}$,ss (h)	NC	13.0 (27.7) [9.04, 16.4] [a]
Vz/F,ss (L)	NC	7716 (51.0) [3756, 10087] [a]
CLss/F (L/h)	NC	478 (42.3) [288, 857]
Robs	NC	2.06 (11.4) [1.84, 2.42]
$Robs_{,Cmax}$	NC	2.03 (18.6) [1.52, 2.39]

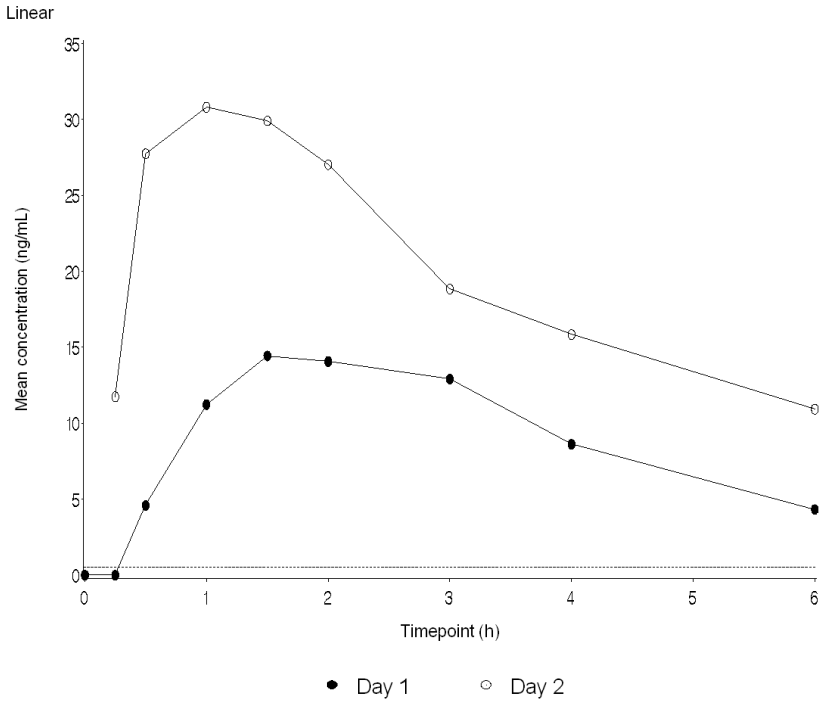
a: N = 4
Geometric mean (geometric CV%) [min, max] are presented
Median [min, max] are presented for Tmax
NC: not calculated; Q6H: every 6 hours
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-E101）Table 9-5

表 2.7.6.2.15-6　反復経口投与後のヒドロモルフォン尿中排泄率
（1.3 mg を 6 時間ごと反復投与）（Part B）

Parameter	1.3 mg Hydromorphone HCl Q6H (N = 5)
Ae,ss (μg)	82.5 (35.4)
Ae,tau (μg)	30.0 (55.2)
CLr,ss (mL/min)	195 (23.6)[a]
Fe,ss (%)	6.34 (35.4)
Fe,tau (%)	2.31 (55.2)

a: N = 4
Geometric mean (geometric CV%) values are presented
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-E101）Table 9-6

図 2.7.6.2.15-5　反復経口投与後の平均血漿中 H3G 濃度推移
（1.3 mg を 6 時間ごと反復投与）（Part B）



Source: 治験総括報告書（DS7113-A-E101）Figure 9-5

表 2.7.6.2.15-7　反復経口投与後の H3G 薬物動態パラメータ
（1.3 mg を 6 時間ごと反復投与）（Part B）

Parameter	1.3 mg Hydromorphone HCl Q6H	
	First dose (N = 6)	Fifth dose (N = 5)
$AUC_{0\text{-}6h}$ (h·ng/mL)	52.8 (31.3) [33.6, 83.2]	NC
Cmax (ng/mL)	19.2 (36.2) [11.2, 32.1]	NC
Tmax (h)	1.25 [1.00, 3.00]	NC
AUCtau (h·ng/mL)	NC	112 (26.6) [72.3, 146]
Cmax,ss (ng/mL)	NC	32.0 (23.9) [21.8, 40.6]
Tmax,ss (h)	NC	1.00 [0.533, 1.52]
$T_{1/2}$,ss (h)	NC	12.4 (14.4) [10.2, 14.4]
Robs	NC	2.06 (12.5) [1.75, 2.47]
$Robs_{,Cmax}$	NC	1.66 (19.5) [1.26, 2.06]

Geometric mean (geometric CV%) [min, max] are presented
Median [min, max] are presented for Tmax
NC: not calculated; Q6H: every 6 hours
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-E101）Table 9-7

表 2.7.6.2.15-8　反復経口投与後の H3G 尿中排泄率（1.3 mg を 6 時間ごと反復投与）

Parameter	1.3 mg Hydromorphone HCl Q6H (N = 5)
Ae,ss (µg)	410 (12.4)[a]
Ae,tau (µg)	124 (34.1)
CLr,ss (mL/min)	26.5 (32.4)[a]
Fe,ss (%)	31.5 (12.4)[a]
Fe,tau (%)	9.55 (34.1)

a: N = 3
Geometric mean (geometric CV%) values are presented
Q6H: every 6 hours
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-E101）Table 9-8

2.15.3 Part C: ヒドロモルフォン塩酸塩の単回経口投与時（2.6 mg）、単回静脈内投与時（1 mg）、又は単回皮下投与時（1 mg）

日本人健康成人を対象にナルトレキソン塩酸塩投与後にヒドロモルフォン塩酸塩 2.6 mg を単回経口投与、ヒドロモルフォン塩酸塩 1 mg を単回静脈内投与、ヒドロモルフォン塩酸塩 1 mg を単回皮下投与したときのヒドロモルフォンの薬物動態パラメータ、幾何学的平均値の比（経口投与:静脈内投与）、及び尿中排泄率をそれぞれ表 2.7.6.2.15-9、表 2.7.6.2.15-10、及び表 2.7.6.2.15-11 に示す。

ヒドロモルフォン塩酸塩 2.6 mg 単回経口投与後の絶対生物学的利用率は 24%（90%信頼区間: 17%～33%）であった。投与 48 時間後までのヒドロモルフォンの尿中排泄率は、2.6 mg 単回経口投与、1 mg 単回静脈内投与、及び 1 mg 単回皮下投与でそれぞれ 3.6%、7.9%、及び 10.7%であった。

表 2.7.6.2.15-9　ヒドロモルフォンの薬物動態パラメータ（Part C）

Parameter	2.6 mg Oral Hydromorphone HCl (N = 6)	1 mg iv Hydromorphone HCl (N = 6)	1 mg sc Hydromorphone HCl (N = 6)
AUClast (h·ng/mL)	5.13 (53.7) [2.50, 8.62]	8.31 (15.6) [6.82, 10.4]	9.82 (16.9) [7.56, 11.9]
AUC_{0-6h} (h·ng/mL)	3.44 (43.3) [1.96, 5.37]	7.54 (12.1) [6.58, 8.60]	8.64 (12.5) [6.99, 9.57]
AUCinf (h·ng/mL)	5.15 (63.9) [3.19, 9.89][a]	8.19 (13.6) [7.11, 9.61][b]	10.2 (18.7) [7.71, 12.8]
Cmax (ng/mL)	2.68 (77.2) [1.07, 4.73]	18.5 (46.3) [8.40, 27.8]	9.23 (39.5) [5.11, 14.2]
$T_{1/2}$ (h)	7.45 (74.4) [4.04, 15.1][a]	2.48 (14.6) [2.12, 2.87][b]	4.32 (68.6) [2.50, 10.5]
Tmax (h)	0.517 [0.250, 1.00]	0.0833 [0.0333, 0.100]	0.258 [0.0833, 0.283]
Vz/F (L)	5422 (43.1) [3503, 7959][a]	438 (8.02) [405, 476][b]	609 (49.7) [413, 1188]
CL/F (L/h)	505 (63.9) [263, 814][a]	122 (13.6) [104, 141][b]	97.7 (18.7) [78.2, 130]

a: N = 3; b: N = 4
Geometric mean (geometric CV%) [min, max] are presented
Median [min, max] are presented for Tmax
iv: intravenous; sc: subcutaneous
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-E101）Table 9-9

表 2.7.6.2.15-10　ヒドロモルフォン薬物動態パラメータの幾何学的平均値の比（経口投与:静脈内投与）（Part C）

Parameter	Treatment	Geometric LS Means	Ratio of LS Means (90% CIs)
AUClast	2.6 mg oral hydromorphone HCl 1 mg iv hydromorphone HCl	5.126 8.311	0.62 (0.44, 0.87)
Cmax	2.6 mg oral hydromorphone HCl 1 mg iv hydromorphone HCl	2.685 18.514	0.15 (0.08, 0.25)
AUClast (norm)	2.6 mg oral hydromorphone HCl 1 mg iv hydromorphone HCl	1.972 8.311	0.24 (0.17, 0.33)
Cmax (norm)	2.6 mg oral hydromorphone HCl 1 mg iv hydromorphone HCl	1.033 18.514	0.06 (0.03, 0.10)

CI: confidence interval; LS: least squares; norm: dose normalised; iv: intravenous
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-E101）Table 9-10

表 2.7.6.2.15-11　ヒドロモルフォンの尿中排泄率（Part C）

Parameter	2.6 mg Oral Hydromorphone HCl (N = 6)	1 mg iv Hydromorphone HCl (N = 6)	1 mg sc Hydromorphone HCl (N = 5)
$Ae_{0\text{-}48h}$ (µg)	93.3 (43.9)	79.3 (28.7)	107 (17.8)
$Fe_{0\text{-}48h}$ (%)	3.59 (43.9)	7.93 (28.7)	10.7 (17.8)
$CLr_{0\text{-}48h}$ (mL/min)	270 (82.8)[a]	139 (29.4)[b]	180 (31.5)

a: N = 3; b: N = 3
Geometric mean (geometric CV%) values are presented
iv: intravenous; sc: subcutaneous
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-E101）Table 9-11

2.16 安全性の結果

2.16.1 有害事象発現率

有害事象及び副作用一覧をそれぞれ表 2.7.6.2.16-1 及び表 2.7.6.2.16-2 に示す。

Part A: 日本人では、ヒドロモルフォン塩酸塩（1.3 mg 単回経口）投与群で 6 名中 1 名に、プラセボ投与群で 2 名中 1 名に有害事象が認められたが、いずれも軽度であった。白人では、ヒドロモルフォン塩酸塩投与群で 6 名中 1 名に有害事象が認められた。中等度の有害事象としては、白人のヒドロモルフォン塩酸塩投与群で失神寸前の状態が 1 件認められたものの治験責任医師により、治験薬との因果関係は関連なしと判定された。

Part B: ヒドロモルフォン塩酸塩（1.3 mg 反復経口）投与群で 6 名中 5 名に、プラセボ投与群で 2 名中 2 名に有害事象が認められたが、いずれも軽度又は中等度であった。中等度の有害事象としては、ヒドロモルフォン塩酸塩投与群で悪心及び頭痛が各 1 件（同一被験者）、プラセボ投与群で悪心が 1 件認められた。そのうち、ヒドロモルフォン塩酸塩投与群で認められた中等度の悪心及び頭痛（1 名、同一被験者）は、治験責任医師により、副作用と判定された。本被験者はこれらの有害事象発現により治験薬投与を中止したが、いずれの事象も処置薬投与により発現日翌日には回復した。

Part C: 6 名中 5 名に有害事象が認められた。各投与期では、ヒドロモルフォン塩酸塩 2.6 mg 経口投与で 6 名中 3 名に、1.0 mg 静脈内投与で 6 名中 4 名に、1.0 mg 皮下投与で 6 名中 1 名に有害事象が認められたが、いずれも軽度又は中等度であった。中等度の有害事象としては、経口投与及び静脈内投与で中等度の頭痛が各 1 件（同一被験者）認められ、治験責任医師に

よって静脈内投与での 1 件が副作用と判定されたが、忍容性に問題はなかった。

表 2.7.6.2.16-1　日本人及び白人健康成人にヒドロモルフォン塩酸塩を単回又は反復投与したときの有害事象一覧

SOC [a]	Part A				Part B		Part C		
	ヒドロモルフォン塩酸塩 1.3 mg 経口投与		Placebo		ヒドロモルフォン塩酸塩 1.3 mg × 5 回 経口投与	Placebo	ヒドロモルフォン塩酸塩 2.6 mg 経口投与	ヒドロモルフォン塩酸塩 1 mg 静脈内投与	ヒドロモルフォン塩酸塩 1 mg 皮下投与
PT [a]	日本人 n = 6	白人 n = 6	日本人 n = 2	白人 n = 2	日本人 n = 6	日本人 n = 2	日本人 n = 6	日本人 n = 6	日本人 n = 6
発現被験者数 (%)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (50.0)	0	5 (83.3)	2 (100)	3 (50.0)	4 (66.7)	1 (16.7)
胃腸障害									
腹痛	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
悪心	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)	1 (50.0)	0	0	0
下痢	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態									
疲労	0	0	0	0	2 (33.3)	1 (50.0)	0	0	0
カテーテル留置部位関連反応	0	0	0	0	0	0	0	1(16.7)	0
代謝および栄養障害									
食欲減退	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0
神経系障害									
浮動性めまい	0	0	0	0	2 (33.3)	0	0	0	0
頭痛	0	0	1 (50.0)	0	2 (33.3)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)
頭部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0
失神寸前の状態	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0
傾眠	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0

発現被験者数
a: MedDRA/J ver.15.0
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-E101）Table 10-2, Table 10-3, Table 10-4, Table 10-5, Table 10-6, Table 10-7

表 2.7.6.2.16-2　日本人及び白人健康成人にヒドロモルフォン塩酸塩を単回又は反復投与したときの副作用一覧

	Part A				Part B		Part C		
SOC [a]	ヒドロモルフォン塩酸塩 1.3 mg 経口投与		Placebo		ヒドロモルフォン塩酸塩 1.3 mg × 5 回 経口投与	Placebo	ヒドロモルフォン塩酸塩 2.6 mg 経口投与	1 mg 静脈内投与	1 mg 皮下投与
PT [a]	日本人 n = 6	白人 n = 6	日本人 n = 2	白人 n = 2	日本人 n = 6	日本人 n = 2	日本人 n = 6	日本人 n = 6	日本人 n = 6
発現被験者数 (%)	1 (16.7)	0	1 (50.0)	0	3(50.0)	2 (100)	2 (33.3)	4 (66.7)	0
胃腸障害									
腹痛	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
悪心	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)	1 (50.0)	0	0	0
下痢	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態									
疲労	0	0	0	0	2 (33.3)	1 (50.0)	0	0	0
カテーテル留置部位関連反応	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0
代謝および栄養障害									
食欲減退	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0
神経系障害									
頭痛	0	0	1 (50.0)	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0
頭部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0
失神寸前の状態	0	0	0	0	0	0	0	0	0
傾眠	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0

発現被験者数
a: MedDRA/J ver.15.0
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-E101）Table 10-2, Table 10-3, Table 10-4, Table 10-9, Table 10-10, Table 10-11

2.16.2 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

有害事象による治験薬投与の中止は、Part B で 1 名に認められ、ヒドロモルフォン塩酸塩の 2 回目投与後約 2.5～3 時間後に中等度の頭痛及び悪心が認められ、3 回目投与後に治験を中止した。頭痛及び悪心は処置薬により約 12 時間後に回復した。

2.16.3 臨床検査及びバイタルサイン

臨床検査及びバイタルサインで、安全性上問題となる所見は認められなかった。

2.16.4 心電図

Part A、B、又は C の心電図の結果に、投与群ごとの傾向は認められなかった。

QT 間隔、QTcB 間隔、及び QTcF 間隔の絶対値はすべて 480 msec 未満であり、個々の被験者のベースライン値に対する変化量はすべて 60 msec 未満であった。

2.17 結論

日本人健康成人を対象に、ヒドロモルフォン塩酸塩の単回経口投与（1.3 mg）及び反復経口投与（1.3 mg を 6 時間間隔で計 5 回投与）時の薬物動態と安全性を検討した。単回投与では白人も対象に加えた。また、クロスオーバーによる静脈内投与（1 mg）及び経口投与（2.6 mg）の後、皮下投与（1 mg）を行い、各投与時の薬物動態と安全性を検討した。

薬物動態では、単回経口投与後の日本人のヒドロモルフォン及び H3G の血漿中濃度は、白人と類似した推移を示した。反復経口投与における累積係数は、約 2 であった。ヒドロモルフォン塩酸塩 2.6 mg 単回経口投与後の絶対生物学的利用率は 24%（90%信頼区間: 17%～33%）であった。

安全性では、それぞれの投与において頭痛、疲労、悪心、浮動性めまい等の有害事象が認められた。いずれも軽度又は中等度で重篤なものはなく、忍容性に問題はなかった。

3. DS-7113b第II相試験－がん疼痛患者を対象としたDS-7113b効力比検討試験－

添付資料番号 5.3.5.1-1

3.1 治験の目的

経口モルヒネ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を疼痛コントロールの達成率をもとに確認する。並びに有効性及び安全性を確認する。

3.2 治験期間

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終観察日）

3.3 治験デザイン

多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験

3.4 対象

経口モルヒネによってがん疼痛治療中の患者を対象とした。

3.4.1 選択基準

同意取得時（予備登録時）

1) がん疼痛に対しオピオイド鎮痛薬を投与しており、前観察期に定時投与として経口モルヒネ製剤 60 mg／日又は 90 mg／日いずれかの用量の投与が可能な者
2) 20 歳以上の者
3) 各種がんの診断がなされており、かつ告知済みの者
4) 米国東海岸癌臨床試験グループ（Eastern Cooperative Oncology Group: ECOG）一般状態（Performance Status: PS）が 3 以下の者
5) 治験期間中（前観察期開始から後観察期終了まで）の入院が可能な者

被験者登録時

1) 被験者登録前 3 日間以上にわたり、経口モルヒネ製剤を定時投与として 60 mg／日又は 90 mg／日のいずれか一定の用量を服用している者
2) 被験者登録前 3 日間を通じ、疼痛強度が「0．なし（痛くない）」又は「1．軽度（少し痛い）」であった者
3) 被験者登録前 3 日間におけるレスキュー薬の投与が 1 日 2 回以下*であった者

*: 各日の疼痛評価対象期間（24 時間）における実施回数

3.4.2　除外基準

同意取得時（予備登録時）

1) 経口モルヒネ添付文書の禁忌又は原則禁忌に該当する症状、所見が認められている者
2) 重篤*な肝、腎、又は呼吸器障害のある者

   *: 重篤の目安は、有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE）v4.0-JCOG の Grade 3 とした。
3) 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者
4) 本治験における疼痛評価の実施が困難と考えられる者
5) 前観察期の疼痛評価に影響を及ぼすと判断される時期に、以下の療法の実施を必要とする者
   - 放射線療法
   - 神経ブロック
   - 経皮的椎体形成術
   - 外科的手術
   - がん化学療法や免疫療法など、がんに対する新たな治療
6) 被験者登録前 14 日以内にモノアミン酸化酵素（monoamine oxidase: MAO）阻害剤の投与を必要とする者
7) 同意取得前 28 日以内に他の治験に参加した者
8) 過去にヒドロモルフォン錠の投与を受けたことがある者
9) 妊娠中又は授乳中の女性、治験期間中にコンドーム、経口避妊薬、子宮内避妊具などを用いた適切な避妊を行う意思のない者
10) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験参加に不適当と判断した者

被験者登録時

1) 前観察期間中、経口モルヒネによって患者にとって忍容できない症状（呼吸抑制、眠気、便秘、又は嘔気・嘔吐など）が発現した者
2) 予備登録後、経口モルヒネ添付文書の禁忌又は原則禁忌に該当する症状、所見が認められた者
3) 予備登録後、重篤*な肝、腎、又は呼吸器障害が認められた者

   *: 重篤の目安は、CTCAE v4.0-JCOG の Grade 3 とした。
4) 予備登録後、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と判断された者
5) 被験者登録前 3 日以内に経口モルヒネ製剤以外のオピオイドを使用した者（レスキュー薬としての使用も含む。鎮痛目的以外での使用は除く。）
6) 予備登録後、本治験の疼痛評価に影響を及ぼすと判断される時期に、以下の療法を実施した者

- 放射線療法
- 神経ブロック
- 経皮的椎体形成術
- 外科的手術
- がん化学療法や免疫療法など、がんに対する新たな治療

7) 被験者登録前 14 日以内に MAO 阻害剤を使用した者
8) 予備登録後、他の治験に参加した者
9) 妊娠中又は妊娠している可能性のある女性、授乳中の女性、治験期間中にコンドーム、経口避妊薬、子宮内避妊具などを用いた適切な避妊を行う意思のない者
10) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験参加に不適当と判断した者

3.5　治験薬

被験薬（ロット番号）：

DS-7113b 錠 1 mg（D7113T1H12T05）
DS-7113b 錠 1.25 mg（D7113T1H12T08）
DS-7113b 錠 2 mg（D7113T1H12T06）

プラセボ（ロット番号）：

DS-7113b 錠 1 mg プラセボ（D7113T1H12T09）
DS-7113b 錠 1.25 mg プラセボ（D7113T1H12T10）
DS-7113b 錠 2 mg プラセボ（D7113T1H12T11）

3.5.1　用法・用量及び併用療法

3.5.1.1　　用法・用量

治験薬の 1 日投与量は、投与群と前観察期の定時投与としての経口モルヒネ投与量に応じ決定した。各投与群の治験薬の 1 日投与量を表 2.7.6.3.5-1 に示す。効力比 1:5 群では、前観察期の経口モルヒネ投与量が 60 mg／日であった被験者にはヒドロモルフォン錠 12 mg／日、経口モルヒネ投与量が 90 mg／日であった被験者にはヒドロモルフォン錠 18 mg／日を投与した。効力比 1:8 群ではヒドロモルフォン錠 7.5 mg／日（前観察期のモルヒネ投与量は 60 mg／日）又は 12 mg／日（前観察期の経口モルヒネ投与量は 90 mg／日）を投与し、治験期間中、治験薬の投与量は変更しないこととした。治験薬の投与期間は、疼痛コントロール達成が得られるまでの期間もしくは 5 日間のいずれか短い期間とした。

投与 1 回分の治験薬の組み合わせを表 2.7.6.3.5-2 に示す。いずれの投与群でも治験薬は、実薬又はプラセボを組み合わせた 2 錠を 1 回分として 1 日 6 回経口投与した。投与に際しては、前回の治験薬投与から 3 時間以上空けることとし、被験者の負担を軽減するため、深夜投与が困難と思われる場合は就寝前に 2 回分を一度に投与することを許容した。

また、初回治験薬投与時刻から約 24 時間（1 回目から 7 回目の投与直前）を 1 日として、2 日目以降の 1 回目の投与は、Day 1 の初回治験薬投与時刻の前後 1 時間の時間帯に行うこと

とした。

治験薬投与終了後、治験責任医師又は治験分担医師が適当と判断するオピオイド鎮痛薬へ切り替えた。疼痛コントロール達成された場合は、速やかに治験薬の投与を終了することとした。投与終了後に疼痛治療を行わない場合の治験薬投与の終了方法は、治験責任医師又は治験分担医師の判断に基づいた。

表 2.7.6.3.5-1　治験薬の 1 日投与量

投与群	治験薬投与量	
	モルヒネ 60 mg／日	モルヒネ 90 mg／日
効力比 1:5 群	12 mg	18 mg
効力比 1:8 群	7.5 mg	12 mg

Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J201）表 9.4.1-1

表 2.7.6.3.5-2　治験薬の組み合わせ（1 回分）

投与群	モルヒネ 60 mg／日	モルヒネ 90 mg／日
効力比 1:5 群	■　△	●　■
効力比 1:8 群	▲　□	■　○

●: DS-7113b 錠 1 mg　　○: DS-7113b 錠 1 mg プラセボ
▲: DS-7113b 錠 1.25 mg　　△: DS-7113b 錠 1.25 mg プラセボ
■: DS-7113b 錠 2 mg　　□: DS-7113b 錠 2 mg プラセボ
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J201）表 9.4.1-2

用法・用量の設定根拠

効力比の設定にあたり、ヒドロモルフォンのモルヒネとの効力比について、各種ガイドライン及び文献報告[1,2,3,4,5,6,7,8,9]を参考に、代表的な値である 1:5 と 1:8 を選択した。世界保健機関三段階除痛ラダーにおけるステップ 2 の鎮痛薬（弱オピオイド）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、ステップ 3（強オピオイド）での切り替え対象として適切な被験者層としてモルヒネ 60 mg／日以上の患者を設定した。また、本治験ではオピオイド鎮痛薬を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。

3.5.1.2　レスキュー薬の投与

被験者登録 3 日前から後観察期終了までの間に発生する一時的な疼痛の増強により、鎮痛薬の臨時追加投与を必要とする場合には、レスキュー薬の投与を行うことができることとした。

被験者登録 3 日前から治験薬投与開始前

即放性の経口モルヒネ塩酸塩によるレスキュー薬の投与を可能とした。1 回あたりの投与量は、表 2.7.6.3.5-3 のとおり、経口モルヒネ 1 日投与量の 1/6 量（60 mg／日投与群では 1 回 10 mg、90 mg／日投与群では 1 回 15 mg）を目安とした。なお、各日の疼痛評価期間（24 時間）におけるレスキュー薬の投与回数を 1 日あたりの回数として評価した。

表 2.7.6.3.5-3　レスキュー薬の投与量（目安）

経口モルヒネ投与量	60 mg／日	90 mg／日
レスキュー薬 1 回投与量（目安）	経口モルヒネ塩酸塩	
	10 mg	15 mg

Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J201）表 9.4.7-1

治験薬投与期間中

即放性の経口モルヒネ塩酸塩によるレスキュー薬の投与を可能とした。1 回あたりの投与量は、表 2.7.6.3.5-3 のとおり前投与経口モルヒネ 1 日投与量の 1/6 量を目安とした。治験薬投与期間中において、レスキュー薬の投与は直前の治験薬投与から 1 時間以上間隔を空けることとした。なお、各日の疼痛評価期間（24 時間）におけるレスキュー薬の投与回数を 1 日あたりの回数として評価した。

後観察期間中

治験責任医師又は治験分担医師が適当と判断する経口オピオイド鎮痛薬にてレスキュー薬の投与を行った。用法、用量については、各薬剤の添付文書を参考とした。

3.6　計画された被験者数

70 名（効力比 1:8 群: 35 名、効力比 1:5 群: 35 名）

被験者数の設定根拠

目標被験者数設定に際し、本治験で採用する疼痛コントロール達成率と定義が類似しているオキシコンチン®錠及びオキノーム®散のがん疼痛患者を対象とした国内臨床試験成績を参考とした（表 2.7.6.3.6-1）。表 2.7.6.3.6-1 から、投与前オピオイド系鎮痛薬使用患者を対象とした場合、適切な効力比でのヒドロモルフォンの疼痛コントロール達成率は約 85%～90%であると判断した。

表 2.7.6.3.6-1　オキシコンチン錠又はオキノーム散の疼痛コントロール達成率

治験薬	試験名	投与前オピオイド系鎮痛剤の使用	投与前疼痛強度	疼痛コントロール達成率
オキシコンチン錠	オピオイド系鎮痛剤非使用患者に対する非盲検非対照試験（一般臨床試験）[a]	非使用	「軽度（少し痛い）」～「高度（非常に痛い）」	69.1%（47/68 名）
	5 mg 錠の薬物動態及び薬力学的検討（PK/PD）試験[b]	非使用	「軽度（少し痛い）」～「高度（非常に痛い）」	90.0%（18/20 名）
	薬物動態及び薬力学（PK/PD）試験[c]	非使用	「中等度（痛い）」～「高度（非常に痛い）」	100%（5/5 名）
		使用	規定なし	90.0%（27/30 名）
		全体	-	91.4%（32/35 名）
オキノーム散	国内オープンラベル試験[d]	非使用	「中等度（痛い）」～「高度（非常に痛い）」	95.7%（22/23 名）
		使用	規定なし	90.7%（39/43 名）
		全体	-	92.4%（61/66 名）

疼痛コントロール達成基準: 48 時間以上にわたり、以下の 5 つの基準をすべてを満たす場合
1)　被験薬の投与量が一定
2)　疼痛強度が軽度以下
3)　レスキュー薬の投与回数制限、a, b なし、c, d 2 回以下
4)　鎮痛目的で使用した併用薬の用法・用量に変更がない
5)　有害事象が忍容できる
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J201）表 9.7.2-1

効力比 1:5 群の疼痛コントロール達成率を 90%又は 85%と仮定し、対する効力比 1:8 群が 10%又は 20%劣る場合の達成率の差の推定精度を検討した（表 2.7.6.3.6-2）。結果、真の疼痛コントロール達成率の差が 20%の場合に 10%以上の差が得られる確率が 80%を超え、同様に真の差が 10%の場合に 0%以上の差が得られる確率が 80%を超えるのに必要な被験者数として、1 群 35 名（合計 70 名）と設定した。

表 2.7.6.3.6-2　疼痛コントロール達成率の差の推定精度（1 群 35 名とした場合）

仮定した達成率		真の達成率の差	10%以上の差がつく確率（1:5 群 ≥ 1:8 群+10%）	0%以上の差がつく確率（1:5 群 ≥ 1:8 群）
1:5 群	1:8 群			
90%	70%	20%	86.1%	97.8%
	80%	10%	-	84.7%
85%	65%	20%	84.2%	96.8%
	75%	10%	-	81.8%

100000 回の Monte-Carlo simulation
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J201）表 9.7.2-2

3.7　投与群及び割付方法

治験責任医師又は治験分担医師による被験者登録前の適格性の確認にて適格であると判

断された被験者に対して、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、効力比 1:5 群及び効力比 1:8 群に 1:1 の比で割り付けた。

3.8　評価スケジュール

調査、観察スケジュールを表 2.7.6.3.8-1 及び表 2.7.6.3.8-2 に示す。

表 2.7.6.3.8-1　調査・観察・検査・試料採取スケジュール

経過日 項目		前観察期					治験薬投与期（最長 5 日間）[a]						後観察期		投与中止時[d]
							Day 1		Day 2	Day 3	Day 4、5				
	Day -14 ～Day -4	Day -3	Day -2	Day -1	被験者登録日		投与前[b]	投与後					後観察 Day 1	後観察 Day 2	
同意取得・予備登録	●					被験者登録・割付						治験薬投与終了／中止			
被験者背景			●												
適格性確認	●				●										
妊娠検査			○												
患者日誌記入	○	●	●	●	●		●	●	●	●	●		●	●	●
前投与経口モルヒネ製剤定時投与服薬状況	○	●	●	●	●		●								
治験薬服薬状況								●	●	●	●				
オピオイド使用状況													●	●	
レスキュー薬の投与状況		●	●	●	●		●	●	●	●	●		●	●	
疼痛評価（疼痛強度・VAS）	○	○	●	●	●		●[c]		●	●	●		●[e]	●	●
睡眠評価	○	○	●	●	●		●[e]		●	●	●		●[e]	●	●
薬物依存調査													●[g]		●
QOL 評価							●[f]						●		●
併用薬・併用療法[h]		●	●	●	●		●	●	●	●	●		●	●	●
臨床検査							●[f]						●[g]		●
体重・バイタルサイン							●		●	●	●		●[e]	●	●
12 誘導心電図							●[f]		●				●[g]		●
薬物動態（採血）								●	●						
薬物動態（食事時間）							●	●	●						
バイオマーカー[i]							●[f]		●				●[g]		●
PGx バンキング[j]													●[g]		●
有害事象の調査							←				→		←	→	●
入院		←			→		←				→		←	→	

Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J201）表 9.5.1-1　　: 表 2.7.6.2.8-2 に詳細を示す。 ●: 必ず実施する。 ○: 必要に応じて実施する。

a): 疼痛コントロール達成により治験薬投与終了した場合は後観察期に移行した。
b): 被験者登録日と同日に行う場合は、被験者登録・割付前の実施も可とした。
c): 治験薬投与開始前 2 時間以内に実施した。
d): 有害事象の調査を除き、投与中止日と同日に既に実施している項目は、実施不要とした。
e): 同日に既に実施している場合は、実施不要とした。
f): 被験者登録を治験薬投与開始前日に行う場合、被験者登録日における実施も可とした。
g): 未実施となった場合は、後観察 Day 2 での実施でも可とした。
h): 前投与経口モルヒネ製剤、オピオイド鎮痛薬、レスキュー薬、及び併用制限薬を除く併用薬は、治験薬投与開始後から後観察期終了まで調査した。
i): 実施の合意が得られた医療機関でのみ実施した。
j): 実施の合意が得られた医療機関にて、同意が得られた被験者のみ実施した。

表 2.7.6.3.8-2　治験薬投与期間中での 12 誘導心電図検査、薬物動態及びバイオマーカー試料採取スケジュール

経過日 項目	治験薬投与開始	治験薬投与期			
		Day 1	Day 2		
		2 回目投与 投与直前 （60 分以内）	2 回目投与 投与直前 （60 分以内）	2 回目投与 投与 30 ～120 分後	3 回目投与 投与直前 （60 分以内）
12 誘導心電図 [a)]				●	
薬物動態（採血）		●	●	●	●
バイオマーカー[b)]				●	

a: 可能な限り、2 回目の投与における、投与 30～120 分後に実施した。本時間帯での実施が困難な場合は、いずれかの投与回における、投与 30～120 分後に実施した。
b: 実施の合意が得られた医療機関でのみ実施した。
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J201）表 9.5.1-2

3.9　評価項目

3.9.1　有効性評価項目

1)　主要評価項目

疼痛コントロール達成*率

*: 以下の i)～iii)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た。

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

2)　副次評価項目

i)　投与終了時の有効率（鎮痛改善度）
ii)　疼痛強度
iii)　視覚的アナログ尺度（Visual Analog Scale: VAS）の推移
iv)　レスキュー薬の投与状況
v)　疼痛コントロール達成までの期間
vi)　QOL 評価
vii)　睡眠評価

鎮痛改善度の判定基準及び有効率の定義

鎮痛改善度の判定は、国内で承認されているがん疼痛治療薬の臨床試験で用いられている、平賀・大橋らの VAS を用いた評価方法をもとに作成した、表 2.7.6.3.9-1 に示す効果判定基準を用いて評価した。有効率の算出は、治験薬投与開始前後の疼痛評価（VAS 値）より、切り替え改善度判定基準 1（コントロール改善）、2（コントロール良好）、又は鎮痛改善度判定基準 A（著明改善）、B（中等度改善）のいずれかに該当した被験者の被験者全体に対する割合とした。

表 2.7.6.3.9-1　効果判定基準

切り替え前のVAS値（mm）	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
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

Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J201）表 9.5.1-5

3.9.2　安全性評価項目

安全性の評価項目は、有害事象、臨床検査値、体重、バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数、呼吸数）、12 誘導心電図（PR 間隔、RR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTcB 間隔、QTcF 間隔、及び心拍数）、及び薬物依存評価とした。

3.9.3　薬物動態評価項目

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（hydromorphone-3-glucoside: H3G）の血漿中濃度

3.10 統計解析手法

3.10.1 有効性の解析

有効性解析の主たる解析対象集団は最大の解析対象集団（full analysis set: FAS）とした。

1)　有効性の主要評価項目に対する解析

疼痛コントロール達成率について頻度集計を行い、達成率及びその 95%信頼区間を算出した。Fisher の直接確率法を用いて効力比 1:5 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（効力比 1:5 群 － 効力比 1:8 群）、及び差の 95%信頼区間を算出した。

2)　有効性の副次評価項目に対する解析

i)　投与終了時の有効率

投与終了時／中止時の頻度集計を行い、Fisher の直接確率法による投与群間の比較、及び有効率の差の 95%信頼区間を算出した。

ii) 疼痛強度
投与終了時／中止時の頻度集計を行い、Wilcoxon の順位和検定により投与群間の比較を行った。

iii) VAS 値の推移
ベースライン値と投与終了時／中止時の VAS 変化量について、VAS のベースライン値を共変量とした共分散分析を用いて投与群間の比較を行った。各評価日の VAS 値、及び VAS 値の変化量の要約統計量を算出し、推移図を作成した。

iv) レスキュー薬の投与状況
各評価日でレスキュー薬投与回数の頻度集計を行った。

v) 疼痛コントロール達成までの期間
治験薬投与開始日から疼痛コントロール達成までの日数について、Wilcoxon の順位和検定により投与群間の比較を行った。

vi) QOL 評価
Medical Outcome Study Short-Form 8-Item Health Survey（SF-8）の各調査項目について、投与終了時／中止時の要約統計量の算出及び頻度表を作成し、Wilcoxon の順位和検定により投与群間の比較を行った。また、身体的サマリースコア及び精神的サマリースコアの投与前と投与終了時／中止時の変化量について、投与前値を共変量とした共分散分析を用いて投与群間の比較を行った。

vii) 睡眠評価
投与終了時／中止時の頻度集計を行い、Wilcoxon の順位和検定により投与群間の比較を行った。

3)　有効性のサブグループ解析

FAS を対象とし、年齢別（65 歳未満、65 歳以上、及び 75 歳以上）に 3.10.1 1)、3.10.1 2) i)～iii)と同様の解析を行い、結果の一様性について検討した。

3.10.2 安全性の解析

特に断りのない限り、安全性の解析には安全性解析対象集団を用いた。

有害事象の発現について頻度表を作成した。臨床検査、体重、バイタルサイン、12 誘導心電図についてカテゴリカルデータは時点ごとに頻度表を作成し、定量データは要約統計量を算出した。薬物依存評価は、薬物依存に関する 9 つの質問事項に対して被験者が 4 段階（「3. 非常に」、「2. かなり」、「1. 少し」、又は「0. いいえ」）で評価した結果の頻度集計を行い、Wilcoxon の順位和検定により投与群間の比較を行った。

また、表 2.7.6.3.10-1 に示すサブグループごとに有害事象の発現について頻度表を作成した。

表 2.7.6.3.10-1　部分集団を検討した項目とサブグループ

項目	サブグループ
年齢	65 歳未満、65 歳以上
	75 歳以上
体重	50 kg 以下、50 kg 超
クレアチニンクリアランス（mL/min）	30 未満、30 以上 60 未満、60 以上

3.10.3 薬物動態の解析

薬物動態解析の主たる解析対象集団は薬物動態解析対象集団とした。

血漿中ヒドロモルフォン濃度、血漿中 H3G 濃度、及びヒドロモルフォン濃度に対する H3G の濃度比について、群ごと、用量ごとに、要約統計量一覧表を作成した。

また、血漿中ヒドロモルフォン濃度と VAS 値の関係を検討した。前観察期のモルヒネ投与量ごとに、Day 2 の 3 回目投与直前の血漿中ヒドロモルフォン濃度とベースラインから治験薬投与終了／中止時までの VAS 値の変化量との関係を線形モデルにより評価し、推定されたモデル式の切片及び傾きの推定値とその 95%信頼区間を求めた。また、前観察期のモルヒネ投与量ごとに VAS 値の変化量が 0 となるときの血漿中濃度の推定値とその 95%信頼区間を推定式及び推定式の 95%信頼帯より求めた。

3.11 被験者の内訳

治験薬投与被験者数及び投与中止被験者数と中止理由の内訳（無作為化被験者）を表 2.7.6.3.11-1 に示す。

71 名の被験者を無作為に割り付けた結果、効力比 1:8 群に 41 名、効力比 1:5 群に 30 名が割り付けられた。治験期間中に中止した被験者は、効力比 1:8 群、効力比 1:5 群ともに 3 名であり、治験を完了した被験者は、それぞれ 38 名及び 27 名であった。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。

表 2.7.6.3.11-1　被験者の内訳（無作為化被験者）

	効力比 1:8 群 n（%）	効力比 1:5 群 n（%）
無作為化被験者	41	30
完了被験者	38（92.7）	27（90.0）
治験を中止した被験者	3（7.3）	3（10.0）
中止理由		
被験者から中止の申し出	1（2.4）	1（3.3）
有害事象	1（2.4）	1（3.3）
治験薬の増量又は減量が必要と判断	0（0.0）	1（3.3）
併用禁止薬の投与又は併用禁止療法の施行がなされた	1（2.4）	0（0.0）

Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J201）表 10.1-1

3.12 解析対象集団

解析対象集団の内訳及び不採用の理由を表 2.7.6.3.12-1 に示す。

安全性解析対象集団から除外された被験者はなく、治験薬が投与された 71 名全員（効力比 1:8 群 41 名、効力比 1:5 群 30 名、以下同順）を安全性解析対象集団とした。

効力比 1:8 群の 1 名が評価可能な有効性データがないため FAS から除外され、FAS は 70 名（40 名、30 名）であった。

治験実施計画書に適合した対象集団（per protocol set: PPS）は 64 名（35 名、29 名）であった。FAS のうち PPS から除外された被験者は 6 名（5 名、1 名）であり、除外理由は「併用禁止薬／併用禁止療法違反」が 3 名、「選択基準･除外基準違反」が 2 名、「その他重要な逸脱」が 1 名であった。「その他重要な逸脱」は観察期の前投与のモルヒネ製剤から治験薬に切り替える際に、治験実施計画書で規定した治験薬初回投与までの投与間隔を逸脱（最終投与から治験薬初回投与まで 20 時間以上投与間隔を空けることとしていたが、約 13 時間で治験薬の投与を開始）したものであった。

FAS のうち、血漿中薬物濃度を有さない被験者はいなかったため、すべての被験者を薬物動態解析対象集団とした（70 名［40 名、30 名］）。

表 2.7.6.3.12-1　解析対象集団への不採用理由の内訳（無作為化被験者）

	効力比 1:8 群 N = 41 n（%）	効力比 1:5 群 N = 30 n（%）	全体 N = 71 n(%)
安全性解析対象被験者数	41 (100.0)	30 (100.0)	71 (100.0)
FAS 採用被験者数	40 (97.6)	30 (100.0)	70 (98.6)
FAS 不採用被験者数	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.4)
不採用理由			
有効性データなし	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.4)
PPS 採用被験者数 [a]	35 (87.5)	29 (96.7)	64 (91.4)
PPS 不採用被験者数 [a]	5 (12.5)	1 (3.3)	6 (8.6)
不採用理由 [a]			
選択基準・除外基準違反	1 (2.5)	1 (3.3)	2 (2.9)
併用禁止薬／併用禁止療法違反	3(7.5)	0 (0.0)	3 (4.3)
その他重要な逸脱	1 (2.5)	0 (0.0)	1 (1.4)

a: 割合は FAS 採用被験者数を分母として算出
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J201）表 15.1-3、表 15.1-4、表 15.1-5

3.13 被験者背景

人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）を表 2.7.6.3.13-1 に示す。

FAS での被験者背景は性別、疼痛強度のスコア、及び睡眠評価のスコアを除き、投与群間の不均衡は認められなかった。男性は効力比 1:8 群で約 60%、効力比 1:5 群では約 85%であり、効力比 1:5 群で男性の割合が高かった。疼痛強度スコアが 1 であった被験者は効力比 1:8 群では約 70%、効力比 1:5 群では約 55%であり、効力比 1:8 群で疼痛強度スコアが 1 であった被験者の割合が高かった。睡眠評価スコアが 1 であった被験者は効力比 1:8 群では約 3%、効力比 1:5 群では約 25%、スコアが 2 であった被験者は効力比 1:8 群では約 65%、効力比 1:5 群では約 40%であり、スコア 1 及び 2 の分布に投与群間で違いが認められた。

表 2.7.6.3.13-1　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

		効力比 1:8 群 N = 40	効力比 1:5 群 N = 30
年齢（歳）	平均値（標準偏差）	66.1（9.10）	65.2（11.22）
	最小値	43	32
	中央値	67.0	64.5
	最大値	87	85
	50 歳未満	2（5.0）	2（6.7）
	50 歳以上 60 歳未満	8（20.0）	6（20.0）
	60 歳以上	30（75.0）	22（73.3）
	65 歳未満	15（37.5）	15（50.0）
	65 歳以上	25（62.5）	15（50.0）
	75 歳以上	5（12.5）	6（20.0）
性別	男性	25（62.5）	26（86.7）
	女性	15（37.5）	4（13.3）
体重（kg）	平均値（標準偏差）	51.61（9.065）	53.23（10.319）
	最小値	34.8	35.4
	中央値	50.40	51.15
	最大値	67.6	82.3
	50 kg 以下	20（50.0）	13（43.3）
	50 kg 超	20（50.0）	17（56.7）
BMI（kg/m^2）	平均値（標準偏差）	20.01（2.859）	19.93（3.339）[a]
	最小値	14.7	13.0
	中央値	19.60	20.00
	最大値	26.2	26.9
クレアチニンクリアランス（mL/min）	平均値（標準偏差）	76.12（27.759）	70.13（31.809）
	最小値	33.9	23.8
	中央値	71.25	61.95
	最大値	148.1	163.6
	30 未満	0（0.0）	1（3.3）
	30 以上 60 未満	13（32.5）	13（43.3）
	60 以上	27（67.5）	16（53.3）
前投与経口モルヒネ投与量	60 mg／日	33（82.5）	24（80.0）
	90 mg／日	7（17.5）	6（20.0）
原疾患（腫瘍名）	頭頸部	1（2.5）	0（0.0）
	肺	21（52.5）	15（50.0）
	乳房	5（12.5）	3（10.0）
	消化管	4（10.0）	10（33.3）
	肝・胆・膵	1（2.5）	0（0.0）
	泌尿・生殖器	5（12.5）	1（3.3）
	その他	3（7.5）	1（3.3）
転移部位	なし	8（20.0）	5（16.7）
	あり	32（80.0）	25（83.3）
	頭頸部	6（18.8）	2（8.0）
	肺	10（31.3）	7（28.0）
	乳房	1（3.1）	1（4.0）
	消化管	0（0.0）	0（0.0）
	肝・胆・膵	4（12.5）	10（40.0）
	泌尿・生殖器	1（3.1）	0（0.0）
	その他	28（87.5）	20（80.0）

a: N = 29
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J201）表 11.2-1

表 2.7.6.3.13-1　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（続き）

		効力比 1:8 群 N = 40	効力比 1:5 群 N = 30
がん疼痛部位	頭頸部	3（7.5）	0（0.0）
	上肢・肩部	10（25.0）	6（20.0）
	背部	12（30.0）	10（33.3）
	胸部	18（45.0）	14（46.7）
	腹部	3（7.5）	10（33.3）
	腰部	14（35.0）	9（30.0）
	臀部	5（12.5）	3（10.0）
	下肢	5（12.5）	4（13.3）
	その他	2（5.0）	0（0.0）
ECOG PS	0	13（32.5）	6（20.0）
	1	20（50.0）	13（43.3）
	2	6（15.0）	6（20.0）
	3	1（2.5）	5（16.7）
	4	0（0.0）	0（0.0）
既往歴、合併症の有無	なし	0（0.0）	0（0.0）
	あり	40（100.0）	30（100.0）
VAS 値（mm） 前観察期及び投与前測定値の平均値	平均値（標準偏差）	14.0（10.48）	15.3（12.61）
	最小値	0	0
	中央値	12.5	14.0
	最大値	34	49
	0 mm 以上 4 mm 以下	10（25.0）	9（30.0）
	5 mm 以上 14 mm 以下	12（30.0）	6（20.0）
	15 mm 以上 24 mm 以下	10（25.0）	9（30.0）
	25 mm 以上 34 mm 以下	8（20.0）	4（13.3）
	35 mm 以上 44 mm 以下	0（0.0）	1（3.3）
	45 mm 以上 54 mm 以下	0（0.0）	1（3.3）
	55 mm 以上	0（0.0）	0（0.0）
疼痛強度	0. なし（痛くない）	12（30.0）	13（43.3）
	1. 軽度（少し痛い）	28（70.0）	17（56.7）
	2. 中等度（痛い）	0（0.0）	0（0.0）
	3. 高度（非常に痛い）	0（0.0）	0（0.0）
睡眠評価	0. まったく眠れなかった	0（0.0）	1（3.3）
	1. あまり眠れなかった	1（2.5）	8（26.7）
	2. まあまあ眠れた	27（67.5）	13（43.3）
	3. よく眠れた	12（30.0）	8（26.7）

Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J201）表 11.2-1

3.14 投与期間と曝露状況

投与量と曝露状況を表 2.7.6.3.14-1 に示す。

治験薬の総投与回数は効力比 1:8 群で約 12 回、効力比 1:5 群で約 13 回であり、総投与量はそれぞれ約 16 mg 及び 28 mg であった。投与日数はいずれの投与群も約 3 日間であった。

表 2.7.6.3.14-1　投与量と曝露状況（安全性解析対象集団）

		効力比 1:8 群 N = 41	効力比 1:5 群 N = 30
総投与回数	平均値（標準偏差）	11.9（1.77）	12.9（4.29）
	最小値	3	6
	中央値	12.0	12.0
	最大値	18	30
総投与量（mg）	平均値（標準偏差）	16.4（4.15）	28.3（10.40）
	最小値	3.8	12.0
	中央値	15.0	24.0
	最大値	24.0	60.0
投与期間（日）	平均値（標準偏差）	2.8（0.51）	3.1（0.78）
	最小値	1	2
	中央値	3.0	3.0
	最大値	4	6

n（%）
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J201）表 12.1-1

3.15 有効性の結果

3.15.1　主要評価項目: 疼痛コントロール達成率

FAS での疼痛コントロール達成率を表 2.7.6.3.15-1 に示す。

FAS での疼痛コントロール達成率は、効力比 1:8 群で 95.0%（38/40）、効力比 1:5 群で 83.3%（25/30）であり、いずれの投与群でも高い疼痛コントロール達成率を示した。疼痛コントロールが未達成であった 7 名（効力比 1:8 群: 2 名、効力比 1:5 群: 5 名、以下同順）の未達成の理由は、効果不足によるものが 3 名（1 名、2 名）、有害事象の処置として併用禁止薬使用のため中止によるものが 1 名（1 名、0 名）、副作用発現のため中止によるものが 1 名（0 名、1 名）、同意撤回によるものが 1 名（0 名、1 名）、疼痛評価間隔を逸脱したため未達成と判定されたものが 1 名（0 名、1 名）であった。

投与群間の比較では、効力比 1:8 群が効力比 1:5 群より疼痛コントロール達成率は高かった。投与群間の疼痛コントロール達成率の差（95%信頼区間）は−11.7%（−26.6〜3.3）であり、有意ではなかった（Fisher の直接確率法、$P = 0.1298$）。

表 2.7.6.3.15-1　疼痛コントロール達成率の解析（FAS）

	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%信頼区間	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%信頼区間	*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
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J201）表 11.4.1-1

3.15.2 副次評価項目

1)　投与終了時の有効率

FAS での投与終了／中止時の有効率を表 2.7.6.3.15-2 に示す。

FAS での投与終了／中止時の有効率は、効力比 1:8 群で 90.0%（36/40）、効力比 1:5 群で 90.0%（27/30）であり、いずれの投与群も高い有効率を示し、投与群間に有効率の差は認められなかった。

VAS のベースライン値が 34 mm 以下の被験者を対象とした、FAS での各評価日での切り替え改善度を表 2.7.6.3.15-3 に示す。FAS での投与終了／中止時の切り替え改善度スコアの平均値（標準偏差）は、効力比 1:8 群で 1.9（0.56）、効力比 1:5 群で 2.0（0.58）であり、投与群間に有意な差は認められなかった（Wilcoxon の順位和検定、$P = 0.6289$）。

表 2.7.6.3.15-2　投与終了／中止時の有効率（FAS）

	N	有効率 n（%）	有効率の差 [a]	有効率の差の 95%信頼区間	*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
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J201）表 11.4.1-2

表 2.7.6.3.15-3　投与終了／中止時の切り替え改善度（FAS）

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

VAS のベースライン値が 34 mm 以下の被験者を対象
a: Wilcoxon の順位和検定
コントロール改善 ＝1、コントロール良好 ＝2、コントロールやや良好 ＝3
コントロール低下 ＝4、コントロール不良 ＝5 でスコア化
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J201）表 11.4.1-3

2)　疼痛強度

FAS での投与終了／中止時の疼痛強度のクロス頻度表を表 2.7.6.3.15-4 に示す。FAS での疼痛強度の評点の平均値（標準偏差）は、効力比 1:8 群で投与前は 0.7（0.46）、投与終了／中止時は 0.8（0.49）であった。効力比 1:5 群では投与前は 0.6（0.50）、投与終了／中止時は 0.7（0.60）であり、いずれの投与群も投与前と同様に、投与終了／中止時の疼痛コントロールは良好であり、投与群間に有意な差は認められなかった（Wilcoxon の順位和検定、$P = 0.6204$）。

表 2.7.6.3.15-4　投与終了／中止時の疼痛強度のクロス頻度表（FAS）

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

a: Wilcoxon の符号付き順位検定
b: Wilcoxon の順位和検定
なし（痛くない）＝0、軽度（少し痛い）＝1、中等度（痛い）＝2、高度（非常に痛い）＝3 でスコア化
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J201）表 11.4.1-4

3)　VAS値の推移

ベースラインの VAS 値を共変量とした、投与終了／中止時と投与前値の VAS 値の変化量の共分散分析の FAS での結果を表 2.7.6.3.15-5 に、FAS の VAS 値の推移図を図 2.7.6.3.15-1 に示す。

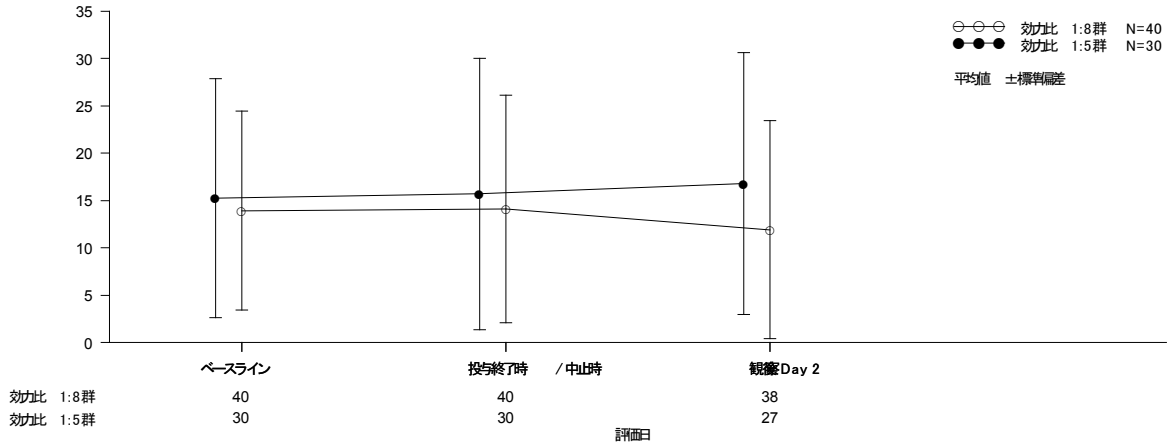
FAS での投与終了／中止時と投与前値の VAS 値の変化量の平均値（標準偏差）は、効力比 1:8 群で 0.2（7.73） mm、効力比 1:5 群では 0.4（10.47） mm であり、両群ともに VAS 値は投与前とほとんど変わらず、投与群間に差は認められなかった（共分散分析、*P* = 0.8287）。

表 2.7.6.3.15-5　VAS 値変化量の共分散分析（投与終了／中止時）（FAS）

	効力比 1:8 群 N = 40	効力比 1:5 群 N = 30
平均値（標準偏差）	0.2（7.73）	0.4（10.47）
最小値	−12	−20
中央値	0.0	0.0
最大値	37	47
最小二乗平均値	0.1	0.6
最小二乗平均値の差 [a]		0.5
95%信頼区間		(−3.8, 4.8)
P 値		0.8287

共分散分析（説明変数: 投与前 VAS 値、投与群）
a: 効力比 1:5 群 − 効力比 1:8 群
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J201）表 11.4.1-5

図 2.7.6.3.15-1　VAS 値の推移図（FAS）



Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J201）図 15.2.1

4)　レスキュー薬の投与状況

レスキュー薬の投与状況を表 2.7.6.3.15-6 に示す。

Day 3 までの各観察日で両投与群ともに約 80%以上の被験者で使用回数が 0 回又は 1 回であった。

表 2.7.6.3.15-6　レスキュー薬の投与状況（FAS）

		要約統計量						頻度 n（%）				
	評価日	N	Mean	SD	Min	Med	Max	0 回	1 回	2 回	3 回	4 回以上
効力比 1:8 群（N = 40）	Day −2	40	0.2	0.46	0	0.0	2	33（82.5）	6（15.0）	1（2.5）	0（0.0）	0（0.0）
	Day −1	40	0.2	0.48	0	0.0	2	32（80.0）	7（17.5）	1（2.5）	0（0.0）	0（0.0）
	Day 1（投与開始前）	40	0.1	0.22	0	0.0	1	38（95.0）	2（5.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
	Day 1（投与開始後）	40	0.2	0.48	0	0.0	2	32（80.0）	7（17.5）	1（2.5）	0（0.0）	0（0.0）
	Day 2	40	0.4	0.87	0	0.0	4	30（75.0）	5（12.5）	4（10.0）	0（0.0）	1（2.5）
	Day 3	33	0.3	0.63	0	0.0	3	26（78.8）	6（18.2）	0（0.0）	1（3.0）	0（0.0）
	Day 4	1	3.0	-	3	3.0	3	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（100.0）	0（0.0）
	Day 5	0	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0
	Day 6	0	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0
	合計	40	1.4	2.34	0	0.0	8	-	-	-	-	-
効力比 1:5 群（N = 30）	Day −2	30	0.3	0.66	0	0.0	2	23（76.7）	4（13.3）	3（10.0）	0（0.0）	0（0.0）
	Day −1	30	0.4	0.77	0	0.0	3	21（70.0）	6（20.0）	2（6.7）	1（3.3）	0（0.0）
	Day 1（投与開始前）	30	0.2	0.41	0	0.0	1	24（80.0）	6（20.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
	Day 1（投与開始後）	30	0.3	0.78	0	0.0	4	25（83.3）	4（13.3）	0（0.0）	0（0.0）	1（3.3）
	Day 2	30	0.6	1.04	0	0.0	4	21（70.0）	4（13.3）	3（10.0）	1（3.3）	1（3.3）
	Day 3	26	0.8	1.23	0	0.0	4	15（57.7）	6（23.1）	2（7.7）	1（3.8）	2（7.7）
	Day 4	3	1.3	1.53	0	1.0	3	1（33.3）	1（33.3）	0（0.0）	1（33.3）	0（0.0）
	Day 5	2	2.0	2.83	0	2.0	4	1（50.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（50.0）
	Day 6	1	0.0	-	0	0.0	0	1（100.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
	合計	30	2.8	4.59	0	1.0	21	-	-	-	-	-

Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J201）表 11.4.1-8

5)　疼痛コントロール達成までの期間

FAS での各投与群の疼痛コントロール達成までに要した日数を表 2.7.6.3.15-7 に示す。

いずれの投与群でも 80%以上の被験者が最短の投与 2 日目（Day 2）に疼痛コントロールを達成した。

表 2.7.6.3.15-7　疼痛コントロール達成までの日数（FAS）

	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（%）
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J201）表 11.4.1-7

6)　QOL評価

SF-8 の各調査項目について、要約統計量の推移を表 2.7.6.3.15-8 に示す。投与終了／中止時の身体的サマリースコア又は精神的サマリースコアの変化量はいずれの投与群でも小さく、投与前と比較し同程度であった。

表 2.7.6.3.15-8　SF-8 サマリースコアの推移の解析（投与終了／中止時）（FAS）

	評価日	N	Mean	SD	Min	Med	Max	平均値の差 [a]	95%信頼区間	*P* 値 [b]
身体的サマリースコア										
効力比 1:8 群（N = 40）	投与前	40	40.61	7.368	21.8	39.80	56.6			
	投与終了／中止時	40	41.17	7.382	27.4	39.65	56.3			
効力比 1:5 群（N = 30）	投与前	30	41.29	8.237	26.9	41.00	53.5	0.69	(−3.05, 4.42)	0.7155
	投与終了／中止時	30	40.70	8.300	17.7	42.70	52.8	−0.46	(−4.22, 3.29)	0.8058
精神的サマリースコア										
効力比 1:8 群（N = 40）	投与前	40	47.26	7.129	29.5	48.25	59.5			
	投与終了／中止時	40	46.31	9.408	24.4	47.00	58.8			
効力比 1:5 群（N = 30）	投与前	30	47.07	7.369	31.8	47.40	61.0	−0.19	(−3.67, 3.30)	0.9145
	投与終了／中止時	30	48.67	5.943	33.8	50.00	57.3	2.36	(−1.55, 6.27)	0.2323

a: 効力比 1:5 群 − 効力比 1:8 群
b: t 検定
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J201）表 11.4.1-9

7)　睡眠評価

FAS での投与終了／中止時の睡眠評価のクロス頻度表を表 2.7.6.3.15-9 に示す。

睡眠評価についても投与終了／中止時に睡眠評価の評点は投与前と比較し同程度であった。投与群間の睡眠評価を比較した結果、投与終了／中止時の睡眠評価の評点に有意な差はなかった（Wilcoxon の順位和検定、$P = 0.7303$）。

表 2.7.6.3.15-9　睡眠評価のクロス頻度表（投与終了／中止時）（FAS）

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

a: Wilcoxon の符号付き順位検定
b: Wilcoxon の順位和検定
まったく眠れなかった ＝0、あまり眠れなかった ＝1、まあまあ眠れた ＝2、よく眠れた ＝3 でスコア化
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J201）表 11.4.1-10

3.15.3 サブグループ解析

FAS を対象として、年齢別（65 歳未満、65 歳以上、75 歳以上）で主要評価項目の解析と同様の解析を行った。

主要評価項目とした疼痛コントロール達成率について、年齢別で集計した結果を表 2.7.6.3.15-10 に示す。効力比 1:5 群の年齢が 65 歳以上のカテゴリーで全体集団での結果より疼痛コントロール達成率の点推定値が低かった（66.7% ［10/15］）。しかし、75 歳以上のカテゴリーでは全体集団の結果と大きく変わらず、年齢の上昇に伴い疼痛コントロール達成率が低下することはなかった（83.3% ［5/6］）。

表 2.7.6.3.15-10　疼痛コントロール達成率の解析（サブグループ解析：年齢）

		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%信頼区間	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%信頼区間	*P* 値 [b]
65 歳未満	効力比 1:8 群	15	15（100.0）	（78.2, 100.0）	0.0	（–,–）	–
	効力比 1:5 群	15	15（100.0）	（78.2, 100.0）			
65 歳以上	効力比 1:8 群	25	23（92.0）	（74.0, 99.0）	−25.3	（−51.5, 0.8）	0.0812
	効力比 1:5 群	15	10（66.7）	（38.4, 88.2）			
75 歳以上	効力比 1:8 群	5	5（100.0）	（47.8, 100.0）	−16.7	（−46.5, 13.2）	1.0000
	効力比 1:5 群	6	5（83.3）	（35.9, 99.6）			

a: 効力比 1:5 群 − 効力比 1:8 群
b: Fisher の直接確率法
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J201）表 15.2-36

3.15.4 薬物動態: 血漿中ヒドロモルフォン及びH3G濃度

薬物動態解析対象集団の投与 1 日目（2 回目の投与直前）、投与 2 日目（2 回目の投与直前、及び 3 回目の投与直前）の血漿中ヒドロモルフォン濃度及び血漿中 H3G 濃度を表 2.7.6.3.15-11 及び表 2.7.6.3.15-12 に示す。

血漿中ヒドロモルフォン濃度については、概ね用量に応じて増加したが、効力比 1:8 群・

ヒドロモルフォン錠 12 mg 投与のコホートはそれ以外のコホートと比較して用量に対して低いトラフ値を示した。血漿中 H3G 濃度も同様の結果であった。血漿中ヒドロモルフォン濃度に対する血漿中 H3G 濃度の割合は、投与 2 日目の治験薬 3 回目投与直前の時点で約 30～40 倍であった。

表 2.7.6.3.15-11　血漿中ヒドロモルフォン濃度（薬物動態解析対象集団）

	効力比 1:8 群（ヒドロモルフォン錠 7.5 mg）			効力比 1:8 群（ヒドロモルフォン錠 12 mg）			効力比 1:5 群（ヒドロモルフォン錠 12 mg）			効力比 1:5 群（ヒドロモルフォン錠 18 mg）		
	1 日目 2 回目投与直前	2 日目 2 回目投与直前	2 日目 3 回目投与直前	1 日目 2 回目投与直前	2 日目 2 回目投与直前	2 日目 3 回目投与直前	1 日目 2 回目投与直前	2 日目 2 回目投与直前	2 日目 3 回目投与直前	1 日目 2 回目投与直前	2 日目 2 回目投与直前	2 日目 3 回目投与直前
N	33	33	33	7	7	7	24	23	23	6	6	6
Mean	1.05	1.66	1.76	0.920	1.43	1.71	1.52	2.45	2.69	2.20	3.23	3.71
SD	0.508	0.752	0.759	0.442	0.684	0.803	0.991	1.36	1.93	0.877	1.57	1.67
Median	0.881	1.46	1.65	0.968	1.37	1.40	1.12	2.02	2.01	2.27	2.99	3.81
Min	0.196	0.736	0.692	0.471	0.692	0.866	0.478	0.802	1.02	1.15	1.46	1.45
Max	2.02	3.55	3.32	1.72	2.86	3.09	4.42	5.64	9.32	3.22	6.06	5.95

単位: ng/mL
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J201）表 11.4.1-11

表 2.7.6.3.15-12　血漿中 H3G 濃度（薬物動態解析対象集団）

	効力比 1:8 群（ヒドロモルフォン錠 7.5 mg）			効力比 1:8 群（ヒドロモルフォン錠 12 mg）			効力比 1:5 群（ヒドロモルフォン錠 12 mg）			効力比 1:5 群（ヒドロモルフォン錠 18 mg）		
	1 日目 2 回目投与直前	2 日目 2 回目投与直前	2 日目 3 回目投与直前	1 日目 2 回目投与直前	2 日目 2 回目投与直前	2 日目 3 回目投与直前	1 日目 2 回目投与直前	2 日目 2 回目投与直前	2 日目 3 回目投与直前	1 日目 2 回目投与直前	2 日目 2 回目投与直前	2 日目 3 回目投与直前
N	33	33	33	7	7	7	24	23	23	6	6	6
Mean	32.5	66.2	70.1	38.5	81.0	83.4	51.5	120	130	69.0	153	182
SD	12.5	34.4	35.1	12.1	31.9	27.4	19.6	53.3	56.7	11.2	31.7	34.8
Median	30.1	58.0	62.6	36.6	66.1	73.6	52.0	116	129	69.1	153	197
Min	11.0	22.5	26.8	26.4	51.7	59.6	22.9	27.1	49.1	56.4	117	137
Max	59.6	181	179	56.6	129	125	84.0	248	271	82.7	194	224

単位: ng/mL
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J201）表 11.4.1-12

3.16 安全性の結果

3.16.1 有害事象発現被験者数の概略

有害事象発現被験者数を表 2.7.6.3.16-1 に示す。

有害事象発現率は効力比 1:8 群で 58.5%（24/41）、効力比 1:5 群で 46.7%（14/30）であり、発現率に投与群間で大きな違いは認められなかった。

表 2.7.6.3.16-1　有害事象発現率の概要

	効力比 1:8 群 N = 41 n（%）	効力比 1:5 群 N = 30 n（%）
有害事象	24（58.5）	14（46.7）
副作用	12（29.3）	8（26.7）
重篤な有害事象	4（9.8）	3（10.0）
重篤な副作用	3（7.3）	1（3.3）
重要な有害事象	1（2.4）	1（3.3）
重要な副作用	1（2.4）	1（3.3）
重度の有害事象	1（2.4）	1（3.3）
重度の副作用	1（2.4）	1（3.3）
有害事象による治験薬投与の中止	1（2.4）	1（3.3）
副作用による治験薬投与の中止	1（2.4）	1（3.3）
有害事象による治験の中止	1（2.4）	1（3.3）

Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J201）表 12.2.3-1

3.16.2 有害事象発現状況

事象別有害事象発現状況（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.3.16-2 に示す。

主な有害事象（いずれかの投与群で 3 名以上に発現）とその発現率は、悪心（効力比 1:8 群: 14.6%［6/41］、効力比 1:5 群: 6.7%［2/30］、以下同順）、傾眠（4.9%［2/41］、10.0%［3/30］）、嘔吐（7.3%［3/41］、6.7%［2/30］）、下痢（9.8%［4/41］、0%）であった。事象の多くは、オピオイド鎮痛薬で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。器官別大分類で胃腸障害に分類される有害事象は、効力比 1:5 群に比較し効力比 1:8 群で発現被験者数が多い傾向が認められたが、その他は投与群間で大きく発現状況が異なる事象はなかった。

表 2.7.6.3.16-2　事象別有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）

SOC[a] PT[a]	効力比 1:8 群 N = 41	効力比 1:5 群 N = 30
有害事象発現被験者数	24（58.5）	14（46.7）
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1（2.4）	0（0.0）
中枢神経系転移	1（2.4）	0（0.0）
血液およびリンパ系障害	1（2.4）	0（0.0）
骨髄機能不全	1（2.4）	0（0.0）
代謝および栄養障害	2（4.9）	1（3.3）
食欲減退	2（4.9）	1（3.3）
精神障害	0（0.0）	1（3.3）
落ち着きのなさ	0（0.0）	1（3.3）
神経系障害	2（4.9）	5（16.7）
味覚異常	0（0.0）	1（3.3）
頭痛	1（2.4）	0（0.0）
傾眠	2（4.9）	3（10.0）
昏迷	0（0.0）	1（3.3）
耳および迷路障害	1（2.4）	0（0.0）
回転性めまい	1（2.4）	0（0.0）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1（2.4）	3（10.0）
呼吸困難	0（0.0）	2（6.7）
喀血	0（0.0）	1（3.3）
呼吸抑制	1（2.4）	0（0.0）
胃腸障害	16（39.0）	5（16.7）
腹痛	1（2.4）	0（0.0）
便秘	2（4.9）	0（0.0）
齲歯	1（2.4）	0（0.0）
下痢	4（9.8）	0（0.0）
消化不良	1（2.4）	0（0.0）
腸炎	1（2.4）	0（0.0）
イレウス	1（2.4）	0（0.0）
悪心	6（14.6）	2（6.7）
嘔吐	3（7.3）	2（6.7）
痔出血	0（0.0）	1（3.3）
肛門周囲紅斑	0（0.0）	1（3.3）
肝胆道系障害	1（2.4）	0（0.0）
肝機能異常	1（2.4）	0（0.0）
皮膚および皮下組織障害	3（7.3）	0（0.0）
脱毛症	1（2.4）	0（0.0）
褥瘡性潰瘍	1（2.4）	0（0.0）
多汗症	1（2.4）	0（0.0）
筋骨格系および結合組織障害	0（0.0）	1（3.3）
筋肉痛	0（0.0）	1（3.3）
腎および尿路障害	1（2.4）	0（0.0）
尿閉	1（2.4）	0（0.0）
一般・全身障害および投与部位の状態	2（4.9）	1（3.3）
発熱	2（4.9）	1（3.3）
カテーテル留置部位疼痛	1（2.4）	0（0.0）
臨床検査	3（7.3）	0（0.0）
血圧上昇	1（2.4）	0（0.0）
白血球数減少	1（2.4）	0（0.0）
尿中蛋白陽性	1（2.4）	0（0.0）

n（%）
a: MedDRA/J ver.16.1
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J201）表 12.2.3-2

3.16.3 副作用発現状況

副作用の事象別の発現状況を一覧を表 2.7.6.3.16-3 に示す。

副作用の発現率は、効力比 1:8 群で 29.3%（12/41）、効力比 1:5 群で 26.7%（8/30）であり、発現率に投与群間で大きな違いは認められなかった。主な副作用（いずれかの投与群で 3 名以上に発現）とその発現率は、悪心（効力比 1:8 群: 9.8%［4/41］、効力比 1:5 群: 3.3%［1/30］、以下同順）及び傾眠（4.9%［2/41］、10.0%［3/30］）であった。器官別大分類で胃腸障害に分類される副作用は、効力比 1:5 群に比較し効力比 1:8 群で発現被験者数が多い傾向が認められたが、その他は投与群間で大きく発現状況が異なる事象はなかった。

表 2.7.6.3.16-3　事象別副作用発現被験者数（安全性解析対象集団）

SOC[a] PT[a]	効力比 1:8 群 N = 41	効力比 1:5 群 N = 30
副作用発現被験者数	12（29.3）	8（26.7）
代謝および栄養障害	1（2.4）	0（0.0）
食欲減退	1（2.4）	0（0.0）
神経系障害	2（4.9）	5（16.7）
味覚異常	0（0.0）	1（3.3）
頭痛	1（2.4）	0（0.0）
傾眠	2（4.9）	3（10.0）
昏迷	0（0.0）	1（3.3）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1（2.4）	1（3.3）
呼吸困難	0（0.0）	1（3.3）
呼吸抑制	1（2.4）	0（0.0）
胃腸障害	9（22.0）	1（3.3）
腹痛	1（2.4）	0（0.0）
便秘	2（4.9）	0（0.0）
腸炎	1（2.4）	0（0.0）
イレウス	1（2.4）	0（0.0）
悪心	4（9.8）	1（3.3）
嘔吐	2（4.9）	1（3.3）
肝胆道系障害	1（2.4）	0（0.0）
肝機能異常	1（2.4）	0（0.0）
皮膚および皮下組織障害	1（2.4）	0（0.0）
多汗症	1（2.4）	0（0.0）
腎および尿路障害	1（2.4）	0（0.0）
尿閉	1（2.4）	0（0.0）
一般・全身障害および投与部位の状態	0（0.0）	1（3.3）
発熱	0（0.0）	1（3.3）

n（%）
a: MedDRA/J ver.16.1
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J201）表 12.2.3-3

3.16.4 重症度別の有害事象

重症度別の有害事象発現率を表 2.7.6.3.16-4 に示す。

重度又は中等度の有害事象の発現被験者数に、投与群間で大きな違いは認められなかった。重度の有害事象は効力比 1:8 群で 1 名に悪心が、効力比 1:5 群に 1 名に昏迷が認められた。中等度の有害事象は効力比 1:8 群で 19.5%（8/41）、効力比 1:5 群で 10.0%（3/30）に認められた。中等度の有害事象で 2 名以上に発現した事象は発熱（効力比 1:8 群の 2 名に発現）のみ

であった。3 名以上に発現した有害事象で、効力比 1:8 群の 6 名に発現した悪心のうち 1 名が、3 名に発現した嘔吐のうち 1 名が、4 名に発現した下痢のうちの 1 名が中等度と判定された。2 名に発現した傾眠はすべて軽度であった。効力比 1:5 群では各 2 名に発現した悪心又は嘔吐のうち、それぞれ 1 名が中等度と判定された。3 名に発現した傾眠はすべて軽度であった。重度又は中等度の有害事象の発現被験者数に、投与群間で大きな違いは認められなかった。

重度と判定された効力比 1:8 群の 1 名に発現した悪心及び効力比 1:5 群の 1 名に発現した昏迷は副作用と判定された。いずれの事象も重篤性は重篤であった。

表 2.7.6.3.16-4　重症度別有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）

SOC[a]	効力比 1:8 群 N = 41			効力比 1:5 群 N = 30		
PT[a]	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
有害事象発現被験者数	15（36.6）	8（19.5）	1（2.4）	10（33.3）	3（10.0）	1（3.3）
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0（0.0）	1（2.4）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
中枢神経系転移	0（0.0）	1（2.4）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
血液およびリンパ系障害	1（2.4）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
骨髄機能不全	1（2.4）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
代謝および栄養障害	1（2.4）	1（2.4）	0（0.0）	0（0.0）	1（3.3）	0（0.0）
食欲減退	1（2.4）	1（2.4）	0（0.0）	0（0.0）	1（3.3）	0（0.0）
精神障害	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（3.3）	0（0.0）	0（0.0）
落ち着きのなさ	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（3.3）	0（0.0）	0（0.0）
神経系障害	2（4.9）	0（0.0）	0（0.0）	4（13.3）	0（0.0）	1（3.3）
味覚異常	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（3.3）	0（0.0）	0（0.0）
頭痛	1（2.4）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
傾眠	2（4.9）	0（0.0）	0（0.0）	3（10.0）	0（0.0）	0（0.0）
昏迷	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（3.3）
耳および迷路障害	1（2.4）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
回転性めまい	1（2.4）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1（2.4）	0（0.0）	0（0.0）	3（10.0）	0（0.0）	0（0.0）
呼吸困難	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	2（6.7）	0（0.0）	0（0.0）
喀血	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（3.3）	0（0.0）	0（0.0）
呼吸抑制	1（2.4）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
胃腸障害	11（26.8）	4（9.8）	1（2.4）	3（10.0）	2（6.7）	0（0.0）
腹痛	1（2.4）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
便秘	2（4.9）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
齲歯	1（2.4）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
下痢	3（7.3）	1（2.4）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
消化不良	1（2.4）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
腸炎	0（0.0）	1（2.4）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
イレウス	0（0.0）	1（2.4）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
悪心	4（9.8）	1（2.4）	1（2.4）	1（3.3）	1（3.3）	0（0.0）
嘔吐	2（4.9）	1（2.4）	0（0.0）	1（3.3）	1（3.3）	0（0.0）
痔出血	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（3.3）	0（0.0）
肛門周囲紅斑	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（3.3）	0（0.0）	0（0.0）
肝胆道系障害	1（2.4）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
肝機能異常	1（2.4）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）

n（%）
a: MedDRA/J ver.16.1
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J201）表 12.2.3-4

表 2.7.6.3.16-4　重症度別有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）（続き）

SOC[a] / PT[a]	効力比 1:8 群 N = 41			効力比 1:5 群 N = 30		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
有害事象発現被験者数	15（36.6）	8（19.5）	1（2.4）	10（33.3）	3（10.0）	1（3.3）
皮膚および皮下組織障害	3（7.3）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
脱毛症	1（2.4）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
褥瘡性潰瘍	1（2.4）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
多汗症	1（2.4）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
筋骨格系および結合組織障害	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（3.3）	0（0.0）	0（0.0）
筋肉痛	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（3.3）	0（0.0）	0（0.0）
腎および尿路障害	0（0.0）	1（2.4）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
尿閉	0（0.0）	1（2.4）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
一般・全身障害および投与部位の状態	0（0.0）	2（4.9）	0（0.0）	1（3.3）	0（0.0）	0（0.0）
発熱	0（0.0）	2（4.9）	0（0.0）	1（3.3）	0（0.0）	0（0.0）
カテーテル留置部位疼痛	0（0.0）	1（2.4）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
臨床検査	1（2.4）	2（4.9）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
血圧上昇	0（0.0）	1（2.4）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
白血球数減少	0（0.0）	1（2.4）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
尿中蛋白陽性	1（2.4）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）

n（%）
a: MedDRA/J ver.16.1
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J201）表 12.2.3-4

3.16.5 薬物依存評価

薬物依存の傾向を示す 9 項目について、「0: いいえ」、「1: 少し」、「2: かなり」、「3: 非常に」の 4 段階でスコア化した。投与終了／中止時の薬物依存評価で、両投与群でいずれの項目でもスコアが 0 又は 1 の被験者が 90%以上を占めた。Wilcoxon の順位和検定で投与群間に有意な差が認められた項目はなく、薬物依存の傾向に投与群間で大きな違いは認められなかった。

3.16.6 サブグループ解析

安全性解析対象集団を対象として、主要評価項目の解析に対して、年齢、体重、腎機能（クレアチニンクリアランス）の背景因子でサブグループ解析を実施した。体重別の有害事象発現被験者数を表 2.7.6.3.16-5 に示す。

有害事象の発現率について、効力比 1:8 群、効力比 1:5 群ともに体重が 50 kg 以下のカテゴリーで全体集団及び 50 kg 超の結果より有害事象の発現率が高かった。その他の背景因子で全体集団での結果と大きく異なるものは認められなかった。

表 2.7.6.3.16-5　有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団、サブグループ解析: 体重）

	50 kg 以下		50 kg 超		全体	
	効力比 1:8 群 N = 21	効力比 1:5 群 N = 13	効力比 1:8 群 N = 20	効力比 1:5 群 N = 17	効力比 1:8 群 N = 41	効力比 1:5 群 N = 30
有害事象	16 (76.2)	7 (53.8)	8 (40.0)	7 (41.2)	24 (58.5)	14 (46.7)
副作用	8 (38.1)	5 (38.5)	4 (20.0)	3 (17.6)	12 (29.3)	8 (26.7)
重篤な有害事象	2 (9.5)	2 (15.4)	2 (10.0)	1 (5.9)	4 (9.8)	3 (10.0)
重篤な副作用	2 (9.5)	1 (7.7)	1 (5.0)	0 (0.0)	3 (7.3)	1 (3.3)
重要な有害事象	1 (4.8)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (3.3)
重要な副作用	1 (4.8)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (3.3)
重度の有害事象	1 (4.8)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (3.3)
重度の副作用	1 (4.8)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (3.3)
有害事象による治験薬投与の中止	1 (4.8)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (3.3)
副作用による治験薬投与の中止	1 (4.8)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (3.3)
有害事象による治験の中止	1 (4.8)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (3.3)

n(%)
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J201）表 15.3.1-23、表 15.3.1-2

3.16.7 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本治験では死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象の叙述は表 2.7.4.7-8 に記載した。

3.16.7.1 重篤な有害事象の一覧表

重篤な有害事象の事象別の発現状況を表 2.7.6.3.16-6 に示す。

重篤な有害事象の発現率は効力比 1:8 群で 9.8%（4/41）、効力比 1:5 群で 10.0%（3/30）であった。効力比 1:8 群では中枢神経系転移、腸炎、イレウス、悪心が各 1 名に、効力比 1:5 群では食欲減退、昏迷、痔出血が各 1 名に認められた。重篤な有害事象のうち効力比 1:8 群で発現した腸炎、イレウス、及び悪心、効力比 1:5 群で発現した昏迷は、副作用と判定された。転帰は中枢神経系転移のみ未回復で追跡を終了したが、その他の事象は事象発現 2～24 日後に回復が確認された。

表 2.7.6.3.16-6　事象別重篤有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）

SOC[a] PT[a]	効力比 1:8 群 N = 41	効力比 1:5 群 N = 30
有害事象発現被験者数	4（9.8）	3（10.0）
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1（2.4）	0（0.0）
中枢神経系転移	1（2.4）	0（0.0）
代謝および栄養障害	0（0.0）	1（3.3）
食欲減退	0（0.0）	1（3.3）
神経系障害	0（0.0）	1（3.3）
昏迷	0（0.0）	1（3.3）
胃腸障害	3（7.3）	1（3.3）
腸炎	1（2.4）	0（0.0）
イレウス	1（2.4）	0（0.0）
悪心	1（2.4）	0（0.0）
痔出血	0（0.0）	1（3.3）

n（%）
a: MedDRA/J ver.16.1
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J201）表 12.3.1-1

3.16.7.2　他の重要な有害事象

本治験では MedDRA／J の基本語が呼吸抑制、昏睡、及び昏迷を重要な有害事象と規定した。

重要な有害事象は効力比 1:8 群、効力比 1:5 群ともに 1 名ずつに発現し（効力比 1:8 群: 呼吸抑制、効力比 1:5 群: 昏迷）、投与群間で発現被験者数に違いは認められなかった。1 名に発現した呼吸抑制の重篤性は非重篤であり、副作用と判定された。治験薬の投与は継続され、発現 2 日目に回復が確認された。1 名に発現した昏迷の重篤性は重篤であり、副作用と判定された。本事象の発現により治験薬の投与を中止し、発現 2 日目に回復が確認された。

3.16.7.3　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は昏迷又はイレウスが各 1 名に発現した。昏迷は他の重要な有害事象と同一事象（3.16.7.2 参照）であり、イレウスは重篤な有害事象と同一事象（3.16.7.1 参照）であった。

3.16.8　臨床検査値の評価及びバイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

臨床検査値、バイタルサインに顕著な変動は認められなかった。12 誘導心電図の評価では、投与終了／中止時に QTcB 又は QTcF が 480 msec を超えた被験者が効力比 1:8 群で 1 名認められた。当該被験者の投与終了／中止時の QTcB 及び QTcF はそれぞれ 557.8 msec、496.7 msec であったが、投与開始前では 544.1 msec、478.0 msec、Day 2 では 394.0 msec、351.6 msec であり、当該被験者の QT 間隔の変動は大きく、投与開始前と比較し延長したものではなかった。その他の被験者を含めて臨床上問題と考えられる QT 延長は認められなかった。したがって、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 で切り替えて投与したときに、いずれの効力比で切り替えても、特筆すべき安全性の懸念は認められず、安全

性プロファイルが投与群間で大きく異なることはなかった。

3.17 結論

経口モルヒネによってがん疼痛治療中の患者を対象として、効力比 1:8 又は効力比 1:5 でヒドロモルフォン錠へ切り替えを行い、疼痛コントロール達成が得られるまでの期間もしくは 5 日間のいずれか短い期間でヒドロモルフォン錠を投与した。

主要評価項目とした疼痛コントロール達成率は効力比 1:8 群、効力比 1:5 群ともに高い疼痛コントロール達成率を示し、投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった。

有害事象、副作用、重篤な有害事象、重要な有害事象の発現状況に両投与群で違いは認められず、忍容性に問題はなかった。

モルヒネから効力比 1:8 又は効力比 1:5 でヒドロモルフォン錠に切り替えたときに、高い疼痛抑制効果を示し、安全性に差がなかったことから、モルヒネからヒドロモルフォン錠の切り替え時の効力比は 1:8、1:5 のいずれも、臨床的に有用であると考えられた。

4. DS-7113b第III相試験－オピオイド非使用のがん疼痛患者を対象としたオキシコドン即放性製剤との無作為化二重盲検比較試験－

添付資料番号 5.3.5.1-2

4.1 治験の目的

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として、ヒドロモルフォン錠を追加投与したときの有効性及び安全性を、オキシコドン即放性製剤を対照とした無作為化二重盲検比較試験によって検討する。

有効性の主要評価項目は投与開始前から投与終了時の、視覚的アナログ尺度（Visual Analog Scale: VAS）の変化量とし、オキシコドン即放性製剤に対する非劣性を検証する。安全性については、有害事象の発現頻度などを投与群間で比較する。

4.2 治験期間

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終観察日）

4.3 治験デザイン

多施設共同、実薬対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験

4.4 対象

オピオイド非使用のがん疼痛患者を対象とした。

4.4.1 選択基準

1) がんの診断がなされており、かつ告知済みの者
2) がん疼痛に対し非オピオイド鎮痛薬を投与しており、登録前 2 週間以内にオピオイド鎮痛薬を使用していない者
3) 被験者登録時の VAS（過去 24 時間に感じた平均の痛み）が 35 mm 以上で、治験責任医師又は治験分担医師が強オピオイド鎮痛薬での治療を必要と判断した者
4) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の者
5) 被験者登録時の米国東海岸癌臨床試験グループ（Eastern Cooperative Oncology Group: ECOG）一般状態（Performance Status: PS）が 3 以下の者

4.4.2 除外基準

1) オキシコドン塩酸塩散及びモルヒネ塩酸塩内服液の添付文書の禁忌又は原則禁忌に該当する症状又は所見*を有する者
   *: 気管支喘息発作中、慢性肺疾患に続発する心不全、痙攣状態（てんかん重積症、破傷風、ストリキニーネ中毒）、麻痺性イレウス、急性アルコール中毒、アヘンアルカロイドに対する過敏症、出血性大腸炎（腸管出血性大腸菌［O-157］や赤痢菌など）、及び細菌性下痢
2) 有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE）

v4.0-JCOG で Grade 3 に相当する重篤な肝、腎、又は呼吸器障害を有する者

3) 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者
4) 本治験で規定した疼痛評価を実施することが困難と治験責任医師又は治験分担医師が判断した者
5) 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（がん化学療法や免疫療法など）が実施され、本治験で規定した疼痛評価に影響を及ぼすと治験責任医師又は治験分担医師が判断した者
6) 被験者登録前 14 日以内にモノアミン酸化酵素（monoamine oxidase: MAO）阻害剤の投与を受けた者
7) 被験者登録前 28 日以内に他の治験に参加した者
8) 過去にヒドロモルフォン錠又はオキシコドン塩酸塩散の投与（術中／術後の使用は除く）を受けたことがある者
9) 妊娠中又は授乳中の女性、治験期間中にコンドーム、経口避妊薬、子宮内避妊具などを用いた適切な避妊を行う意思のない者
10) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験参加に不適当と判断した者

4.5 治験薬

被験薬（ロット番号）：

DS-7113b 錠 1 mg（D7113T1H12T05）
DS-7113b 錠 2 mg（D7113T1H12T06）
DS-7113b 錠 4 mg（D7113T1H12T07）

被験薬プラセボ（ロット番号）：

DS-7113b 錠 1 mg プラセボ（D7113T1H12T09）
DS-7113b 錠 2 mg プラセボ（D7113T1H12T11）
DS-7113b 錠 4 mg プラセボ（D7113T1H12T12）

対照薬（ロット番号）：

オキシコドン塩酸塩水和物散 2.5 mg（W3078）
オキシコドン塩酸塩水和物散 5 mg（W3107）

対照薬プラセボ（ロット番号）：

オキシコドン塩酸塩水和物散 2.5 mg プラセボ（W3078）
オキシコドン塩酸塩水和物散 5 mg プラセボ（W3107）

4.5.1 用法・用量及び併用療法

4.5.1.1 用法・用量

ヒドロモルフォン錠及びオキシコドン塩酸塩散プラセボ、又はヒドロモルフォン錠プラセボ及びオキシコドン塩酸塩散を 1 日 4 回（朝、昼、夕、夜）5 日間経口投与した。治験薬の投与は表 2.7.6.4.5-1 に示す第 1 用量から開始し、投与量の増量又は減量を必要と判断された場合は、表 2.7.6.4.5-1 に従い 1 段階ずつ投与量の増量又は減量を行うこととした。治験薬の増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した。治験薬投与終了後は治験責任医師又は治験分担医師が適当と判断する鎮痛薬へ切り替えを行った。投与終了後に疼痛治療を行わない場合の治験薬投与の終了方法は、治験責任医師又は治験分担医師の判断に基づいた。なお、第 1 用量よりさらに減量が必要とされる場合には、治験を中止し適切な疼痛治療へ切り替えることとした。

なお、治験薬の投与は表 2.7.6.4.5-2 の時間を目安に行い、Day 1 の治験薬初回投与終了時刻に基づき投与スケジュールを設定した。また、治験薬の投与間隔は前回の治験薬投与から 3 時間以上空けた。

表 2.7.6.4.5-1　治験薬の 1 日投与量

	ヒドロモルフォン群		オキシコドン群	
	ヒドロモルフォン錠	オキシコドン塩酸塩散	ヒドロモルフォン錠	オキシコドン塩酸塩散
第 1 用量（投与開始用量）	4 mg	プラセボ	プラセボ	10 mg
第 2 用量	8 mg	プラセボ	プラセボ	20 mg
第 3 用量	12 mg	プラセボ	プラセボ	40 mg
第 4 用量	16 mg	プラセボ	プラセボ	60 mg

Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J301）表 9.4-1

表 2.7.6.4.5-2　治験薬投与時刻の目安

投与時	時刻の目安
朝	5:00～9:59
昼	10:00～14:59
夕	15:00～19:59
夜	20:00～24:59

Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J301）表 9.4-2

用法・用量の設定根拠

米国で販売されているヒドロモルフォン即放性製剤の DILAUDID®（Abbott 社）の添付文書は 1 回 2～4 mg を 4～6 時間ごとに投与するよう規定されており、これは 1 日投与回数に換算すると 4～6 回に相当する。本治験では対照薬がオキシコドン塩酸塩散であることから、同薬剤の添付文書の規定に合わせ、1 日 4 回投与と設定した。本治験の投与期間は類薬の即放性製剤の臨床試験にて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 5 日間を設定した。

治験薬の投与開始用量は、本治験の対象がオピオイド鎮痛薬非使用のがん疼痛患者であり、

被験者の安全性により配慮する必要があることから、ヒドロモルフォン錠はモルヒネ換算（ヒドロモルフォンのモルヒネとの効力比を 1:5 とした場合）で 20 mg／日に相当する 4 mg／日とし、オキシコドン塩酸塩散は、オピオイド系鎮痛薬を使用していない患者に対し、添付文書で規定されている最低用量である 10 mg／日とした。ただし、それぞれ患者に対する適切な用量は効果及び安全性を確認しながら調整する必要があることから治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合に 1 段階ごとに治験薬の投与量を増量又は減量できるよう規定した。

4.5.1.2　副作用予防薬の投与

治験薬投与期の間はオピオイド鎮痛薬投与に伴い発現する特有の副作用（便秘及び悪心・嘔吐）を軽減する目的で、以下の予防薬を投与した。なお、以下に記載した用法・用量は参考であり、必要と判断された場合はこれらの薬剤の増量、減量、又は中止を可能とした。

1) 酸化マグネシウム（便秘の予防）
酸化マグネシウムを、1 日 2 g を食前又は食後の 3 回に分割経口投与することとした。

2) プロクロルペラジンマレイン酸塩（悪心・嘔吐の予防）
プロクロルペラジンマレイン酸塩を、1 日 15 mg を 3 回に分割経口投与することとした。ただし、治験責任医師又は治験分担医師がプロクロルペラジンマレイン酸塩の投与が適切でないと判断した場合に限り、ドンペリドンの投与（1 日 30 mg を食前の 3 回に分割経口投与する）を可能とした。

設定根拠

本治験の対象はオピオイド鎮痛薬非使用のがん疼痛患者であり、オピオイド鎮痛薬使用による特有の副作用（便秘及び悪心・嘔吐）の発現が治験の継続に影響を与える可能性があることから、被験者の負担軽減を目的に便秘及び悪心・嘔吐に対する予防薬の投与を可能とした。ただし、治験薬の安全性評価への影響を考慮して使用する予防薬を統一することとした。

便秘に対しては臨床現場で広く使用されている浸透圧性下剤である酸化マグネシウムを予防薬として設定した。悪心・嘔吐に対しては薬剤性の悪心・嘔吐の発現メカニズムを考慮し、ドパミン受容体拮抗薬であるプロクロルペラジンマレイン酸塩を予防薬として設定した。ただし、被験者の状態や発現メカニズムの異なる悪心・嘔吐の場合等プロクロルペラジンマレイン酸塩の投与が適切でない場合があるため、その場合に限り消化管運動改善剤であるドンペリドンの処方を可能とした。

4.5.1.3　レスキュー薬の投与

一時的な疼痛の増強により鎮痛薬の臨時追加投与を必要とする場合は、レスキュー薬を投与できることとした。治験薬投与期の間、レスキュー薬はモルヒネ塩酸塩内用液剤（オプソ®内服液）を使用し、1 回あたりの投与量は治験薬の投与量に基づき決定した（表 2.7.6.4.5-3 参照）。レスキュー薬の投与間隔あるいは治験薬とレスキュー薬の投与間隔は原則として 1

時間以上とした。

表 2.7.6.4.5-3　レスキュー薬の 1 回あたりの投与量

治験薬の用量	モルヒネ塩酸塩内用液剤 （オプソ®内服液）
第 1 用量	5 mg
第 2 用量	5 mg
第 3 用量	10 mg
第 4 用量	15 mg

Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J301）表 9.4-7

4.6　計画された被験者数

180 名（ヒドロモルフォン群: 90 名、オキシコドン群: 90 名）

被験者数の設定根拠

がん疼痛患者でオピオイド非使用患者を対象とし、VAS の成績が報告されている類薬の国内臨床試験成績を検討した結果、VAS 変化量の被験者間の標準偏差は約 20.0～25.0 mm であると見積もった。VAS 変化量は群間で等しいと仮定し、非劣性限界値を 10 mm、1 群あたりの被験者数を 70、80、90、及び 100 名とした場合の検出力の算出結果を表 2.7.6.4.6-1 に示す。標準偏差を 22.5 mm とした場合、1 群あたり 81 名で検出力が 80%以上となることから、約 10%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。

表 2.7.6.4.6-1　VAS 変化量の標準偏差と検出力

1 群あたりの被験者数	VAS 変化量の標準偏差（mm）		
	20.0	22.5	25.0
70 名	83.6%	74.2%	65.2%
80 名	88.2%	79.8%	71.0%
90 名	91.6%	84.3%	76.1%
100 名	94.0%	87.8%	80.4%

Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J301）表 9.7-7

非劣性限界値の設定根拠

平賀・大橋らの評価方法[10]では、投与前後の VAS（100 mm）の変化量で有効性を評価する際、VAS を 10 mm 単位で 11 段階に区切って改善判定が行われており、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、痛みの変化を調べるのに意義があるとされ国際的に合意されている数値評価尺度（numeric rating scale: NRS）も同様に「0: 痛みなし」から「10: これ以上ない痛み（これまで経験した一番強い痛み）」とした 11 段階での評価が行われている。これら評価方法の最小単位が VAS の 10 mm に相当すると考えると、10 mm 以内の差は臨床的有効性として許容できる差であると判断した。

4.7　投与群及び割付方法

治験責任医師又は治験分担医師による被験者登録前の適格性の確認にて適格であると判断された被験者に対して、オピオイド治療歴（なし、あり）を因子とした層別割付を用いて、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。

4.8　評価スケジュール

調査、観察スケジュールを表 2.7.6.4.8-1 に示す。

表 2.7.6.4.8-1　調査・観察・検査・試料採取スケジュール

		スクリーニング時	治験薬投与期			後観察期 [f]	中止時
規定 Visit		投与開始前	投与開始時	投与期中の来院／受診 [d]	投与終了時	後観察終了時	
規定日（カレンダー日）		Day 1	Day 1	Day 2～Day 5	Day 6	Day 7	
来院／受診			●	●	●	●	●
同意取得		●					
選択基準・除外基準の確認 被験者登録		●					
被験者背景の調査		●					
併用薬及び併用療法の確認		●		●	●	●	●
投与前	疼痛評価（VAS）	●[c]					
	疼痛評価	●[c]					
	睡眠評価	●					
QOL 評価		●			●		●
体重・バイタルサイン		●			●		●
12 誘導心電図		●			●		●
臨床検査（採血・採尿）		●			●		●
PGx バンキング用採血 [a]					●		●
治験薬の投与 [b]			←―	―	―→		
服薬状況の確認			●	●	●		●
有害事象の調査			←―	―	―	―→	●
患者日誌の交付・確認・回収			●（交付）	●（確認）	●（回収）		●（回収）
患者日誌の記入 治験薬服薬状況 レスキュー薬の投与状況 疼痛評価（VAS、疼痛評価） 睡眠評価、薬物依存評価			←―	―	―→		
治験薬増量・減量の判断				●[e]			

a: 実施の合意が得られた医療機関にて、同意が得られた被験者のみ実施した。
b: Day 1 の朝（治験薬初回投与終了時刻が 10 時より前）から投与開始する場合、Day 5 の夜に投与終了となるため、Day 6 の治験薬投与は行わないこととした。
c: 治験薬投与開始前 2 時間以内に実施した。
d: 入院、外来問わないが、Day 2～Day 5 の間に少なくとも 1 回被験者を来院又は受診させた。治験薬の増量及び減量は必ず来院又は受診の上で実施した。
e: 必要に応じ、来院／受診時に治験薬増量の判断のための疼痛評価（疼痛強度）を実施した。
f: 日本人 Ph3 長期試験に参加する被験者は、治験薬投与終了後の後観察は実施せず、そのまま日本人 Ph3 長期試験へ移行させた。
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J301）表 9.5-1

4.9　評価項目

4.9.1　有効性評価項目

1)　主要評価項目

投与開始前と投与終了時の VAS 変化量

2)　副次評価項目

i)　投与終了時の有効率（鎮痛改善度）
ii)　疼痛強度
iii)　VAS 値の推移
iv)　レスキュー薬の投与状況
v)　QOL 評価
vi)　睡眠評価

鎮痛改善度の判定基準及び有効率の定義

鎮痛改善度の判定は、国内で承認されているがん疼痛治療薬の臨床試験で用いられている、平賀・大橋らの VAS を用いた評価方法をもとに作成した、表 2.7.6.4.9-1 に示す効果判定基準を用いて評価した。有効率の算出は、治験薬投与開始前後の疼痛評価（VAS 値）より、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被験者全体に対する割合とした。

表 2.7.6.4.9-1　鎮痛改善度の効果判定基準

切り替え前のVAS値 (mm)	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
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

Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J301）表 9.5-7

4.9.2　安全性評価項目

有害事象、臨床検査値、体重、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）、12 誘導心電図（PR

間隔、RR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTcB 間隔、QTcF 間隔、及び心拍数）、及び薬物依存評価

4.10 統計解析手法

4.10.1 有効性の解析

有効性の主たる解析対象集団は最大の解析対象集団（full analysis set: FAS）とした。

1) 有効性の主要評価項目に対する解析

投与前と投与終了時／中止時の VAS 値及び VAS 変化量の要約統計量を算出した。VAS 変化量について投与前 VAS 値を共変量とした共分散分析を用いてヒドロモルフォン群とオキシコドン群の VAS 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 を超えないことを確認した。投与群の最小二乗平均値及び比較に対応する *P* 値を算出した。

2) 有効性の副次評価項目に対する解析

i) 投与終了時の有効率（鎮痛改善度）

a) 投与終了時／中止時の有効率の頻度集計を行い、Fisher の直接確率法による投与群間の比較及び有効率の差の 95%信頼区間を算出した。また、各評価日（Day 2～Day 6）について同様の解析を行った。

b) 投与終了時／中止時の鎮痛改善度をスコア化（著明改善 ＝1、中等度改善 ＝2、軽度改善 ＝3、不変 ＝4、悪化 ＝5）して要約統計量及び頻度表を算出し、Wilcoxon の順位和検定による投与群間の比較を行った。

c) 各評価日（Day 2～Day 6、投与終了時／中止時）についてスコア化した鎮痛改善度の要約統計量（平均値、標準偏差）及び頻度表を算出し、Wilcoxon の順位和検定による投与群間の比較を行った。

d) なお、有効率及び鎮痛改善度を誘導する際、投与開始前 VAS 値が 35 mm 未満の被験者が存在した場合は、35～44 mm として扱った。

ii) 疼痛強度

a) 投与前と投与終了時／中止時の疼痛強度（「0. なし［痛くない］」、「1. 軽度［少し痛い］」、「2. 中等度［痛い］」、「3. 高度［非常に痛い］」）のクロス頻度を算出し、Wilcoxon の順位和検定による投与群間の比較及び Wilcoxon の符号付き順位検定による投与前値との比較を行った。

b) 各評価日（投与前、Day 2～Day 6、投与終了時／中止時）で要約統計量及び頻度表を算出し、Wilcoxon の順位和検定による投与群間の比較を行った。

c) 投与群ごとに投与前と各評価日（Day 2～Day 6、投与終了時／中止時）の疼痛強度を Wilcoxon の符号付き順位検定により比較した。

iii)　VAS値の推移

a) 各評価日（投与前、Day 2～Day 6、投与終了時／中止時）ごとの VAS 値及び投与前と各評価日の VAS 値の変化量の要約統計量を算出し、推移図を作成した。投与群間で t 検定を行い、平均値の差の両側 95%信頼区間を算出した。

b) 投与前値と各評価日（Day 2～Day 6、投与終了時／中止時）の VAS 値について対応のある t 検定を行い、平均値の差の両側 95%信頼区間を算出した。

iv)　レスキュー薬の投与状況

各評価日（Day 1～Day 6）でレスキュー薬の投与回数の要約統計量及び頻度表（2 回以下、3～4 回、5 回以上）を算出した。

v)　QOL評価

a) Medical Outcome Study Short-Form 8-Item Health Survey（SF-8）日本語版マニュアルに従い身体的サマリースコア及び精神的サマリースコアを算出し、各評価日（投与前、投与終了時／中止時）の要約統計量を算出した。投与群間で t 検定を行い、平均値の差の両側 95%信頼区間を算出した。また、投与前と投与終了時／中止時で対応のある t 検定を行い、平均値の差の両側 95%信頼区間を算出した。

b) 身体的サマリースコア及び精神的サマリースコアの投与終了時／中止時の投与前からの変化量について、投与前値を共変量とした共分散分析を用いて投与群間の比較を行い、変化量の最小二乗平均値の差の両側 95%信頼区間を算出した。

vi)　睡眠評価

a) 睡眠評価（「0. まったく眠れなかった」、「1. あまり眠れなかった」、「2. まあまあ眠れた」、又は「3. よく眠れた」の 4 段階）について、投与終了時／中止時のクロス頻度表を算出し、Wilcoxon の順位和検定による投与群間の比較及び Wilcoxon の符号付き順位検定による投与前値との比較を行った。

b) 各評価日（投与前、Day 2～Day 6、投与終了時／中止時）で要約統計量及び頻度表を算出し、Wilcoxon の順位和検定による投与群間の比較を行った。

c) 投与群ごとに投与前と各評価日（Day 2～Day 6、投与終了時／中止時）の睡眠評価を Wilcoxon の符号付き順位検定により比較した。

3)　サブグループ解析

FAS を対象とし、表 2.7.6.4.10-1 に示すサブグループにつき、4.10.1 1)、4.10.1 2) i) a)、4.10.1 2) i) b)、4.10.1 2) ii) a)、4.10.1 2) iii) a)、4.10.1 2) iii) b)と同様の解析を行い、結果の一様性について検討した。なお、4.10.1 2) i) a)について各評価日の解析は行わないこととした。

表 2.7.6.4.10-1　部分集団を検討した項目とサブグループ

項目	サブグループ
年齢	65 歳未満、65 歳以上
	75 歳以上
性別	男性、女性
オピオイド使用歴	なし、あり
ECOG PS	1 以下、2、3
投与前 VAS 値	64 mm 以下、65 mm 以上
投与前疼痛強度	0. なし（痛くない）又は 1. 軽度（少し痛い）、2. 中等度（痛い）、3. 高度（非常に痛い）

Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J301）表 9.7-4

4.10.2　安全性の解析

特に断りのない限り、安全性の解析には安全性解析対象集団を用いた。

有害事象の発現について頻度表を作成した。臨床検査、体重、バイタルサイン、12 誘導心電図についてカテゴリカルデータは時点ごとに頻度表を作成し、定量データは要約統計量を算出した。薬物依存評価は、薬物依存に関する 9 つの質問事項に対して被験者が 4 段階（「3. 非常に」、「2. かなり」、「1. 少し」、又は「0. いいえ」）で評価した結果の頻度集計を行い、Wilcoxon の順位和検定により投与群間の比較を行った。

また、表 2.7.6.4.10-2 に示すサブグループごとに、有害事象の発現について頻度表を作成した。

表 2.7.6.4.10-2　部分集団を検討した項目とサブグループ

項目	サブグループ
年齢	65 歳未満、65 歳以上
	75 歳以上
体重	50 kg 以下、50 kg 超
クレアチニンクリアランス（mL/min）	30 未満、30 以上 60 未満、60 以上

4.11　被験者の内訳

治験薬投与被験者数及び投与中止被験者数と中止理由の内訳（治験に登録された被験者）を表 2.7.6.4.11-1 に示す。

181 名の被験者を無作為に割り付けた結果、各投与群に割り付けられた被験者数はヒドロモルフォン群 92 名、オキシコドン群 89 名（以下同順）となった。治験薬を投与した被験者は 92 名、87 名であり、このうち、治験を完了した被験者は 85 名、75 名であった。治験を中止した被験者は 7 名、14 名であり、主な中止理由は、「有害事象」（6 名、8 名）であった。

表 2.7.6.4.11-1　被験者の内訳（治験に登録された被験者）

	ヒドロモルフォン群 n(%)	オキシコドン群 n(%)	全体 n(%)
治験に登録された被験者			183
無作為化被験者	92	89	181
完了被験者	85(92.4)	75(84.3)	160(88.4)
治験を中止した被験者	7(7.6)	14(15.7)	21(11.6)
中止理由			
被験者から中止の申し出	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
有害事象	6(6.5)	8(9.0)	14(7.7)
治験薬用量を超えた増量又は減量が必要	1(1.1)	0(0.0)	1(0.6)
治験実施計画書からの逸脱／選択基準逸脱／除外基準抵触	0(0.0)	2(2.2)	2(1.1)
その他	0(0.0)	3(3.4)	3(1.7)

Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J301）表 10.1-1

4.12 解析対象集団

解析対象集団の内訳及び不採用の理由を表 2.7.6.4.12-1 に示す。

安全性解析対象集団及び FAS から除外された被験者は、ヒドロモルフォン群の 4 名及びオキシコドン群の 5 名であり、オキシコドン群の 2 名は治験薬投与開始前に治験を中止した被験者であった。治験実施計画書に適合した対象集団（per protocol set: PPS）から除外された被験者は、ヒドロモルフォン群が 10 名、オキシコドン群が 18 名（いずれの群でも FAS から除外された被験者を含む）であり、主な治験実施計画書からの逸脱は、選択基準・除外基準違反が 6 名（いずれもオキシコドン群）、併用禁止薬／併用禁止療法違反が 11 名（ヒドロモルフォン群 5 名、オキシコドン群 6 名）、及びその他重要な逸脱が 7 名（ヒドロモルフォン群 4 名、オキシコドン群 3 名）であった。

表 2.7.6.4.12-1　解析対象集団への不採用理由の内訳（無作為化被験者）

	ヒドロモルフォン群 N = 92 n(%)	オキシコドン群 N = 89 n(%)	全体 N = 181 n(%)
安全性解析対象被験者数	88 (95.7)	84 (94.4)	172 (95.0)
FAS 採用被験者数	88 (95.7)	84 (94.4)	172 (95.0)
FAS 不採用被験者数	4 (4.3)	5 (5.6)	9 (5.0)
不採用理由			
治験薬投与なし	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (1.1)
その他重要な逸脱	4 (4.3)	3 (3.4)	7 (3.9)
PPS 採用被験者数 [a]	82 (93.2)	71 (84.5)	153 (89.0)
PPS 不採用被験者数 [a]	6 (6.8)	13 (15.5)[b]	19 (11.0)[b]
不採用理由 [a]			
選択基準・除外基準違反	0 (0.0)	6 (7.1)[b]	6 (3.5)[b]
治験薬の用法・用量違反	0 (0.0)	2 (2.4)	2 (1.2)
併用薬の用法・用量違反	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
併用禁止薬／併用禁止療法違反	5 (5.7)	6 (7.1)[b]	11 (6.4)[b]

a: 割合は FAS 採用被験者数を分母として算出
b: 1 名の被験者で重複して該当
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J301）表 11.1-1、表 11.1-2、及び表 15.1-5

4.13 被験者背景

人口統計学的及びその他の基準値の特性（FAS）を表 2.7.6.4.13-1 に示す。

FAS での被験者背景のうち、男性の割合はヒドロモルフォン群が 61.4%（54/88）と、オキシコドン群の 73.8%（62/84）に比べて低く、また、ECOG PS が 0 の被験者の割合は、ヒドロモルフォン群で 33.0%（29/88）と、オキシコドン群の 20.2%（17/84）に比べて高かった。その他の項目では、投与群間に大きな差は認められなかった。

表 2.7.6.4.13-1　人口統計学的及びベースライン値の特性（FAS）

	ヒドロモルフォン群 N = 88 n(%)	オキシコドン群 N = 84 n(%)	全体 N = 172 n(%)
年齢（歳）			
平均値（標準偏差）	67.7 (10.29)	66.8 (10.14)	67.3 (10.19)
最小値	32	35	32
中央値	68.0	68.0	68.0
最大値	86	88	88
65 歳未満	27 (30.7)	33 (39.3)	60 (34.9)
65 歳以上	61 (69.3)	51 (60.7)	112 (65.1)
75 歳以上	25 (28.4)	18 (21.4)	43 (25.0)
性別			
男性	54 (61.4)	62 (73.8)	116 (67.4)
女性	34 (38.6)	22 (26.2)	56 (32.6)
体重（kg）			
平均値（標準偏差）	54.06 (10.682)	55.98 (11.220)	55.00 (10.958)
最小値	31.7	36.0	31.7
中央値	53.60	54.65	53.80
最大値	80.9	88.9	88.9
50 kg 以下	32 (36.4)	24 (28.6)	56 (32.6)
50 kg 超	56 (63.6)	60 (71.4)	116 (67.4)
BMI（kg/m^2）			
25 kg/m^2 未満	73 (83.0)	73 (86.9)	146 (84.9)
25 kg/m^2 以上	15 (17.0)	11 (13.1)	26 (15.1)
原疾患（腫瘍名）			
頭頸部	2 (2.3)	0 (0.0)	2 (1.2)
肺	30 (34.1)	33 (39.3)	63 (36.6)
乳房	4 (4.5)	0 (0.0)	4 (2.3)
消化管	24 (27.3)	26 (31.0)	50 (29.1)
肝・胆・膵	13 (14.8)	9 (10.7)	22 (12.8)
泌尿・生殖器	11 (12.5)	9 (10.7)	20 (11.6)
その他	4 (4.5)	7 (8.3)	11 (6.4)
がん疼痛部位			
頭頸部	4 (4.5)	2 (2.4)	6 (3.5)
上肢・肩部	16 (18.2)	15 (17.9)	31 (18.0)
背部	34 (38.6)	30 (35.7)	64 (37.2)
胸部	25 (28.4)	23 (27.4)	48 (27.9)
腹部	25 (28.4)	34 (40.5)	59 (34.3)
腰部	20 (22.7)	22 (26.2)	42 (24.4)
臀部	7 (8.0)	11 (13.1)	18 (10.5)
下肢	13 (14.8)	11 (13.1)	24 (14.0)
その他	2 (2.3)	2 (2.4)	4 (2.3)

表 2.7.6.4.13-1　人口統計学的及びベースライン値の特性（FAS）（続き）

	ヒドロモルフォン群 N = 88 n(%)	オキシコドン群 N = 84 n(%)	全体 N = 172 n(%)
ECOG PS			
0	29 (33.0)	17 (20.2)	46 (26.7)
1	38 (43.2)	41 (48.8)	79 (45.9)
2	16 (18.2)	17 (20.2)	33 (19.2)
3	5 (5.7)	9 (10.7)	14 (8.1)
4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
オピオイド使用歴			
なし	86 (97.7)	80 (95.2)	166 (96.5)
あり	2 (2.3)	4 (4.8)	6 (3.5)
VAS 値　(mm)			
平均値	54.8	53.9	54.3
標準偏差	15.44	12.09	13.88
最小値	18	36	18
中央値	50.0	51.0	51.0
最大値	100	100	100
35 mm 未満	3 (3.4)	0 (0.0)	3 (1.7)
35 mm 以上 44 mm 以下	18 (20.5)	21 (25.0)	39 (22.7)
45 mm 以上 54 mm 以下	30 (34.1)	28 (33.3)	58 (33.7)
55 mm 以上 64 mm 以下	17 (19.3)	19 (22.6)	36 (20.9)
65 mm 以上 74 mm 以下	10 (11.4)	11 (13.1)	21 (12.2)
75 mm 以上 84 mm 以下	4 (4.5)	4 (4.8)	8 (4.7)
85 mm 以上 94 mm 以下	4 (4.5)	0 (0.0)	4 (2.3)
95 mm 以上 100 mm 以下	2 (2.3)	1 (1.2)	3 (1.7)
疼痛強度			
0. なし（痛くない）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1. 軽度（少し痛い）	26 (29.5)	20 (23.8)	46 (26.7)
2. 中等度（痛い）	51 (58.0)	56 (66.7)	107 (62.2)
3. 高度（非常に痛い）	11 (12.5)	8 (9.5)	19 (11.0)
クレアチニンクリアランス (mL/min)			
平均値（標準偏差）	71.83 (28.628)	68.90 (23.927)	70.40 (26.401)
最小値	20.4	18.2	18.2
中央値	68.25	65.15	66.35
最大値	213.1	138.4	213.1
30 未満	2 (2.3)	2 (2.4)	4 (2.3)
30 以上 60 未満	32 (36.4)	32 (38.1)	64 (37.2)
60 以上	54 (61.4)	50 (59.5)	104 (60.5)

Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J301）表 11.2-1、表 15.1-6

4.14 投与量と曝露状況

投与量と曝露状況（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.4.14-1 に示す。

安全性解析対象集団での投与期間の平均値（標準偏差）は、ヒドロモルフォン群で 5.7（0.91）日、オキシコドン群で 5.6（1.02）日であり、投与群間で大きな違いはなかった。総投与回数の平均値（標準偏差）は、ヒドロモルフォン群で 19.1（3.37）回、オキシコドン群で 18.7（3.76）回であり、いずれも投与群間に大きな差はなかった。総投与量の平均値（標準偏差）は、ヒドロモルフォン群が 22.1（7.21）mg、オキシコドン群が 59.5（29.53）mg であった。

服薬率が 70%未満の被験者は、ヒドロモルフォン群が 6.8%（6/88）、オキシコドン群が 9.5%（8/84）であり、いずれも治験を中止した被験者であった。

表 2.7.6.4.14-1　投与量と曝露状況（安全性解析対象集団）

	ヒドロモルフォン群 N = 88 n (%)	オキシコドン群 N = 84 n (%)	全体 N = 172 n (%)
投与期間（日）			
平均値	5.7	5.6	5.6
標準偏差	0.91	1.02	0.96
最小値	1	1	1
中央値	6.0	6.0	6.0
最大値	6	6	6
総投与回数			
平均値	19.1	18.7	18.9
標準偏差	3.37	3.76	3.56
最小値	1	3	1
中央値	20.0	20.0	20.0
最大値	20	20	20
総投与量　(mg)			
平均値	22.1	59.5	-
標準偏差	7.21	29.53	-
最小値	1	8	-
中央値	20.0	50.0	-
最大値	48	190	-
服薬率（%）[a]			
70%未満	6 (6.8)	8 (9.5)	14 (8.1)
70%以上 80%未満	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)
80%以上 90%未満	1 (1.1)	1 (1.2)	2 (1.2)
90%以上 100%未満	1 (1.1)	3 (3.6)	4 (2.3)
100%	80 (90.9)	71 (84.5)	151 (87.8)
欠測値	0	0	0

a: 服薬率は（総投与回数／20）× 100 で算出
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J301）表 11.3-1 及び表 12.1-1

投与量増減パターンの集計（FAS）を表 2.7.6.4.14-2 に示す。

第 1 用量から増量することなく治験を終了又は中止した被験者の割合はヒドロモルフォン群が 75.0%（66/88）、オキシコドン群が 71.4%（60/84）であり、投与群間に大きな差はなかった。第 3 用量以上に増量した被験者はヒドロモルフォン群で 2 名、オキシコドン群で 6 名であった。

表 2.7.6.4.14-2　投与量の増減パターンの集計（FAS）

	ヒドロモルフォン群 N = 88 n (%)	オキシコドン群 N = 84 n (%)	全体 N = 172 n (%)
全被験者			
被験者数	88	84	172
第 1 用量	66 (75.0)	60 (71.4)	126 (73.3)
第 1 用量−第 2 用量	20 (22.7)	17 (20.2)	37 (21.5)
第 1 用量−第 2 用量−第 1 用量	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)
第 1 用量−第 2 用量−第 3 用量	2 (2.3)	5 (6.0)	7 (4.1)
第 1 用量−第 2 用量−第 3 用量−第 4 用量	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)
欠測値	0	0	0
服薬を完了した被験者			
被験者数	81	74	155
第 1 用量	60 (74.1)	50 (67.6)	110 (71.0)
第 1 用量−第 2 用量	19 (23.5)	17 (23.0)	36 (23.2)
第 1 用量−第 2 用量−第 1 用量	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.6)
第 1 用量−第 2 用量−第 3 用量	2 (2.5)	5 (6.8)	7 (4.5)
第 1 用量−第 2 用量−第 3 用量−第 4 用量	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.6)
欠測値	0	0	0
服薬を中止した被験者			
被験者数	7	10	17
第 1 用量	6 (85.7)	10 (100.0)	16 (94.1)
第 1 用量−第 2 用量	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (5.9)
欠測値	0	0	0

Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J301）表 11.2-2

4.15 有効性の結果

4.15.1 主要評価項目: 投与開始前と投与終了時のVAS変化量

FAS での、治験薬投与前後での VAS の平均値（標準偏差）は、両投与群ともに、投与前値からの低下が認められた。

投与群ごとの投与終了時／中止時の VAS 値の変化量（標準偏差）は、ヒドロモルフォン群で−30.0（24.12）mm、オキシコドン群で−26.0（23.65）mm であり、VAS 値の低下量の平均値は、ヒドロモルフォン群がオキシコドン群よりも大きかった。

FAS での投与終了時／中止時の VAS 値の変化量の、投与前 VAS 値を共変量とした共分散分析による最小二乗平均値の群間差（ヒドロモルフォン群 − オキシコドン群）（95%信頼区間）は−3.4 mm（−9.8～3.1 mm）であった。95%信頼区間の上限値は 3.1 mm であり、事前に設定した非劣性限界である 10 mm を下回っていたことから、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 2.7.6.4.15-1　VAS 値変化量の解析（共分散分析）（投与終了時／中止時）（FAS）

	ヒドロモルフォン群 N = 88	オキシコドン群 N = 84
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
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J301）表 11.4-1

4.15.2　副次評価項目

1)　投与終了時の有効率（鎮痛改善度）

FAS を対象に、各評価日及び投与終了時／中止時の有効率の頻度集計を行い、Fisher の直接確率法による投与群間の比較、及び有効率の差の 95%信頼区間（正規近似）を算出した結果を表 2.7.6.4.15-2 に示す。鎮痛改善度による有効率は、いずれの投与群も投与日数の経過に伴い上昇する傾向が認められた。有効率の群間差（ヒドロモルフォン群 − オキシコドン群）は、Day 6 を除きヒドロモルフォン群が大きかった。いずれの評価日でも投与群間に、有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.4.15-2　有効率の解析（Day 2～Day 6 及び投与終了時／中止時）（FAS）

	評価日	被験者数	有効率 [a] n (%)	有効率の差 [b]	有効率の差の 95%信頼区間	*P* 値 [c]
ヒドロモルフォン群 (N = 88)	Day 2	88	47 (53.4)	10.0	(−4.9, 24.9)	0.2216
	Day 3	85	53 (62.4)	10.5	(−4.3, 25.4)	0.2123
	Day 4	84	54 (64.3)	4.0	(−10.9, 19.0)	0.6290
	Day 5	82	59 (72.0)	14.6	(0.2, 29.4)	0.0661
	Day 6	81	58 (71.6)	−1.4	(−15.5, 12.7)	0.8597
	投与終了時／中止時	88	61 (69.3)	0.3	(−13.5, 14.1)	1.0000
オキシコドン群 (N = 84)	Day 2	83	36 (43.4)			
	Day 3	83	43 (51.8)			
	Day 4	78	47 (60.3)			
	Day 5	75	43 (57.3)			
	Day 6	74	54 (73.0)			
	投与終了時／中止時	84	58 (69.0)			

a: 表 2.7.6.4.9-1 に示す効果判定基準を用いて評価した、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被験者全体に対する割合。
b:ヒドロモルフォン群 − オキシコドン群
c: Fisher の直接確率法
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J301）表 11.4-3

FAS での投与終了時／中止時の鎮痛改善度をスコア化（著明改善 ＝1、中等度改善 ＝2、軽度改善 ＝3、不変 ＝4、悪化 ＝5）して要約統計量及び頻度表を算出し、Wilcoxon の順位和検定を実施した結果を表 2.7.6.4.15-3 に示す。投与群ごとの、投与終了時／中止時の鎮痛改善度の分布は、ヒドロモルフォン群では、著明改善が 40.9%（36/88）と最も多く、オキシコドン群では中等度改善が 38.1%（32/84）と最も多かった。Wilcoxon の順位和検定の結果では、投与群間に有意差は認められなかった。

表 2.7.6.4.15-3　鎮痛改善度の解析（投与終了時／中止時）（FAS）

	ヒドロモルフォン群 N = 88	オキシコドン群 N = 84
鎮痛改善度スコア		
被験者数	88	84
平均値	2.1	2.2
標準偏差	1.16	1.20
最小値	1	1
中央値	2.0	2.0
最大値	5	5
著明改善	36 (40.9)	26 (31.0)
中等度改善	25 (28.4)	32 (38.1)
軽度改善	14 (15.9)	12 (14.3)
不変	10 (11.4)	8 (9.5)
悪化	3 (3.4)	6 (7.1)
欠測値	0	0
P 値 [a]	0.3383	

a: Wilcoxon の順位和検定
著明改善 ＝1、中等度改善 ＝2、軽度改善 ＝3、不変 ＝4、悪化 ＝5 でスコア化
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J301）表 11.4-4

FAS での各評価日（Day 2～Day 6、投与終了時／中止時）の鎮痛改善度をスコア化して要約統計量及び頻度表を算出し、Wilcoxon の順位和検定を実施した結果を表 2.7.6.4.15-4 に示す。各評価日の鎮痛改善度を検討した結果、いずれの投与群も、鎮痛改善度スコアは投与日数が経過するほど低値を示した。Wilcoxon の順位和検定では、いずれの評価日でも投与群間に、有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.4.15-4　鎮痛改善度の解析（Day 2～Day 6 及び投与終了時／中止時）（FAS）

評価日	被験者数	鎮痛改善度 n (%) 著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	平均値	標準偏差	*P* 値 [a]
ヒドロモルフォン群（N = 88）									
Day 2	88	18 (20.5)	29 (33.0)	23 (26.1)	15 (17.0)	3 (3.4)	2.5	1.10	0.1884
Day 3	85	22 (25.9)	31 (36.5)	17 (20.0)	14 (16.5)	1 (1.2)	2.3	1.07	0.1895
Day 4	84	24 (28.6)	30 (35.7)	14 (16.7)	14 (16.7)	2 (2.4)	2.3	1.13	0.6369
Day 5	82	29 (35.4)	30 (36.6)	11 (13.4)	8 (9.8)	4 (4.9)	2.1	1.15	0.0822
Day 6	81	34 (42.0)	24 (29.6)	12 (14.8)	8 (9.9)	3 (3.7)	2.0	1.15	0.5042
投与終了時／中止時	88	36 (40.9)	25 (28.4)	14 (15.9)	10 (11.4)	3 (3.4)	2.1	1.16	0.3383
オキシコドン群（N = 84）									
Day 2	83	14 (16.9)	22 (26.5)	23 (27.7)	22 (26.5)	2 (2.4)	2.7	1.11	
Day 3	83	18 (21.7)	25 (30.1)	21 (25.3)	14 (16.9)	5 (6.0)	2.6	1.18	
Day 4	78	20 (25.6)	27 (34.6)	17 (21.8)	10 (12.8)	4 (5.1)	2.4	1.15	
Day 5	75	17 (22.7)	26 (34.7)	22 (29.3)	10 (13.3)	0 (0.0)	2.3	0.98	
Day 6	74	24 (32.4)	30 (40.5)	11 (14.9)	6 (8.1)	3 (4.1)	2.1	1.08	
投与終了時／中止時	84	26 (31.0)	32 (38.1)	12 (14.3)	8 (9.5)	6 (7.1)	2.2	1.20	

a: Wilcoxon の順位和検定
著明改善 ＝1、中等度改善 ＝2、軽度改善 ＝3、不変 ＝4、悪化 ＝5 でスコア化
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J301）表 11.4-5

2)　疼痛強度

FAS での投与前と投与終了時／中止時の疼痛強度（「0. なし［痛くない］」、「1. 軽度［少し痛い］」、「2. 中等度［痛い］」、「3. 高度［非常に痛い］」）のクロス頻度を算出し、Wilcoxon の順位和検定による投与群間の比較及び Wilcoxon の符号付き順位検定による投与前値との比較を実施した結果を表 2.7.6.4.15-5 に示す。FAS での、投与前と投与終了時／中止時の疼痛強度は、Wilcoxon の符号付き順位検定により投与前値と比較した結果、いずれの投与群も、投与前に比べて投与終了時／中止時で有意な改善が認められた。Wilcoxon の順位和検定による投与群間の比較では、有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.4.15-5　疼痛強度の解析（クロス頻度表）（投与終了時／中止時）（FAS）

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

a: Wilcoxon の符号付き順位検定
b: Wilcoxon の順位和検定
なし(痛くない) = 0、軽度(少し痛い) = 1、中等度(痛い) = 2、高度(非常に痛い) = 3 でスコア化
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J301）表 11.4-6

FAS での各評価日（投与前、Day 2～Day 6、投与終了時／中止時）の疼痛強度の要約統計量（平均値、標準偏差）及び頻度表を算出し、Wilcoxon の順位和検定による投与群間の比較及び Wilcoxon の符号付き順位検定により投与群ごとに投与前と各評価日の比較を実施した結果を、表 2.7.6.4.15-6 に示す。投与群ごとに、投与前と各評価日の疼痛強度を Wilcoxon の符号付き順位検定により比較した結果、いずれの投与群も、疼痛強度は投与日数の経過に伴い低下し、いずれの評価日も、投与前と比べて有意な改善が認められた。Wilcoxon の順位和検定により、各評価日の疼痛強度を投与群間で比較したところ、いずれの評価日でも有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.4.15-6　疼痛強度の解析（Day 2～Day 6 及び投与終了時／中止時）（FAS）

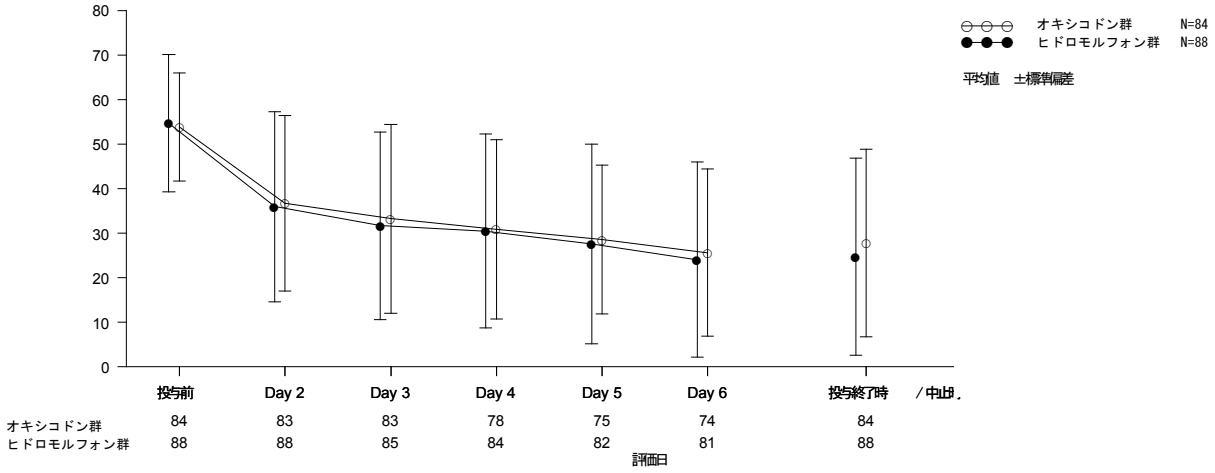
	評価日	被験者数	疼痛強度 n(%) 0. なし (痛くない)	1. 軽度 (少し痛い)	2. 中等度 (痛い)	3. 高度 (非常に痛い)	平均値	標準偏差	*P* 値 [a]	*P* 値 [b]
ヒドロモルフォン群 (N = 88)	投与前	88	0 (0.0)	26 (29.5)	51 (58.0)	11 (12.5)	1.8	0.63		
	Day 2	88	7 (8.0)	52 (59.1)	24 (27.3)	5 (5.7)	1.3	0.70	< 0.0001	0.2787
	Day 3	85	8 (9.4)	51 (60.0)	23 (27.1)	3 (3.5)	1.2	0.67	< 0.0001	0.3702
	Day 4	84	10 (11.9)	48 (57.1)	24 (28.6)	2 (2.4)	1.2	0.68	< 0.0001	0.8056
	Day 5	82	10 (12.2)	51 (62.2)	18 (22.0)	3 (3.7)	1.2	0.68	< 0.0001	0.4852
	Day 6	81	15 (18.5)	48 (59.3)	17 (21.0)	1 (1.2)	1.0	0.67	< 0.0001	0.4919
	投与終了時／中止時	88	15 (17.0)	49 (55.7)	23 (26.1)	1 (1.1)	1.1	0.69	< 0.0001	0.8119
オキシコドン群 (N = 84)	投与前	84	0 (0.0)	20 (23.8)	56 (66.7)	8 (9.5)	1.9	0.56		
	Day 2	83	7 (8.4)	39 (47.0)	35 (42.2)	2 (2.4)	1.4	0.68	< 0.0001	
	Day 3	83	10 (12.0)	39 (47.0)	31 (37.3)	3 (3.6)	1.3	0.73	< 0.0001	
	Day 4	78	11 (14.1)	43 (55.1)	23 (29.5)	1 (1.3)	1.2	0.68	< 0.0001	
	Day 5	75	9 (12.0)	41 (54.7)	25 (33.3)	0 (0.0)	1.2	0.64	< 0.0001	
	Day 6	74	10 (13.5)	46 (62.2)	17 (23.0)	1 (1.4)	1.1	0.64	< 0.0001	
	投与終了時／中止時	84	13 (15.5)	48 (57.1)	20 (23.8)	3 (3.6)	1.2	0.72	< 0.0001	

a: Wilcoxon の符号付き順位検定
b: Wilcoxon の順位和検定
なし(痛くない) = 0、軽度(少し痛い) = 1、中等度(痛い) = 2、高度(非常に痛い) = 3 でスコア化
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J301）表 11.4-7

3)　VAS値及びVAS値の変化量の推移

評価日（投与前、Day 2～Day 6、投与終了時／中止時）ごとの VAS 値、及び投与前と各評価日の VAS 値の推移図（平均値±標準偏差）を図 2.7.6.4.15-1 に示す。いずれの投与群も、VAS の平均値は Day 2 には低下を認め、変化量の平均値は投与日数の経過に伴い大きくなる傾向を示した。投与前と各評価日の VAS 値との間には、いずれも有意な差が認められた。各評価日の VAS 値の変化量を投与群間で比較したところ、いずれの評価日もヒドロモルフォン群の低下量がオキシコドン群よりも大きかったが、投与群間に有意な差は認められなかった。

図 2.7.6.4.15-1　VAS 値の推移図（測定値）（FAS）



縦軸の単位: mm
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J301）図 11.4-1

4)　レスキュー薬の投与状況

各評価日（Day 1～Day 6）での、レスキュー薬の投与回数の集計結果を表 2.7.6.4.15-7 に示す。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、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。1 日あたりのレスキュー薬の使用頻度の集計では、1 日あたりの使用回数が 2 回以下の被験者の割合が、両群ともにすべての測定日で、90%以上であった。

表 2.7.6.4.15-7　レスキュー薬の投与状況

		要約統計量						頻度 n(%)		
	評価日	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	2 回以下	3～4 回	5 回以上
ヒドロモルフォン群 (N = 88)	Day 1	88	0.2	0.45	0	0.0	2	88 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Day 2	87	0.6	0.97	0	0.0	4	80 (92.0)	7 (8.0)	0 (0.0)
	Day 3	86	0.3	0.65	0	0.0	3	85 (98.8)	1 (1.2)	0 (0.0)
	Day 4	83	0.4	0.72	0	0.0	3	81 (97.6)	2 (2.4)	0 (0.0)
	Day 5	82	0.4	0.83	0	0.0	3	78 (95.1)	4 (4.9)	0 (0.0)
	Day 6	73	0.2	0.60	0	0.0	3	72 (98.6)	1 (1.4)	0 (0.0)
	合計	88	2.1	3.05	0	0.0	15			
オキシコドン群 (N = 84)	Day 1	84	0.1	0.40	0	0.0	2	84 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Day 2	83	0.6	1.06	0	0.0	5	79 (95.2)	3 (3.6)	1 (1.2)
	Day 3	81	0.6	0.95	0	0.0	6	79 (97.5)	1 (1.2)	1 (1.2)
	Day 4	78	0.5	0.75	0	0.0	3	76 (97.4)	2 (2.6)	0 (0.0)
	Day 5	76	0.4	0.74	0	0.0	3	74 (97.4)	2 (2.6)	0 (0.0)
	Day 6	69	0.2	0.47	0	0.0	2	69 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	合計	84	2.3	2.81	0	1.0	11			

Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J301）表 11.4-8

5)　QOL評価（SF-8 の解析）

SF-8 日本語版マニュアルに従い身体的サマリースコア及び精神的サマリースコアを算出し、各評価日（投与前、投与終了時／中止時）の要約統計量を算出し、投与群間で *t* 検定を行った結果を、表 2.7.6.4.15-8 に示す。身体的サマリースコア及び精神的サマリースコアの投与終了時／中止時の投与前からの変化量について、投与前値を共変量とした共分散分析を用いて投与群間の比較を行った結果を表 2.7.6.4.15-9 に示す。身体的サマリースコアは、いずれの投与群でも投与前に比べて投与終了時／中止時に有意に上昇した（対応のある *t* 検定: $P < 0.0001$［ヒドロモルフォン群］、$P = 0.0005$［オキシコドン群］、治験総括報告書（DS7113-A-J301）表 15.2-33 より）。精神的サマリースコアは、いずれの投与群でも投与前に比べて投与終了時／中止時に上昇したものの、有意な差は認められなかった。また、投与終了時／中止時の変化量を投与群間で比較したところ、有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.4.15-8　QOL 評価 SF-8 サマリースコアの推移の解析

	評価日	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の差[a]	95%信頼区間	*P* 値[b]
身体的サマリースコア										
ヒドロモルフォン群 (N = 88)	投与前	88	33.44	8.078	16.0	34.00	51.0	−0.54	(−3.03, 1.96)	0.6709
	投与終了時／中止時	83	38.87	9.578	18.7	40.30	57.7	0.29	(−2.67, 3.26)	0.8456
オキシコドン群 (N = 84)	投与前	84	33.98	8.484	14.0	35.45	49.6			
	投与終了時／中止時	75	38.58	9.233	17.0	40.20	56.8			
精神的サマリースコア										
ヒドロモルフォン群 (N = 88)	投与前	88	45.53	8.240	27.8	45.40	65.0	0.92	(−1.69, 3.52)	0.4887
	投与終了時／中止時	83	47.63	7.753	27.1	48.50	65.8	1.53	(−0.98, 4.04)	0.2309
オキシコドン群 (N = 84)	投与前	84	44.61	9.054	24.1	45.25	63.2			
	投与終了時／中止時	75	46.10	8.237	20.2	45.40	59.1			

a: ヒドロモルフォン群 − オキシコドン群
b: *t* 検定
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J301）表 11.4-9

表 2.7.6.4.15-9　QOL 評価 SF-8 サマリースコア変化量の解析

	ヒドロモルフォン群 N = 88	オキシコドン群 N = 84
身体的サマリースコア		
被験者数	83	75
平均値	5.52	4.25
標準偏差	8.871	10.038
最小値	−17.7	−26.1
中央値	6.30	4.50
最大値	34.4	35.5
最小二乗平均値	5.29	4.51
最小二乗平均値の差[a]	0.78	
95%信頼区間	(−1.89, 3.45)	
P 値	0.5652	
精神的サマリースコア		
被験者数	83	75
平均値	1.74	1.35
標準偏差	8.605	10.122
最小値	−22.5	−18.7
中央値	1.40	0.90
最大値	23.7	25.3
最小二乗平均値	2.10	0.96
最小二乗平均値の差[a]	1.14	
95%信頼区間	(−1.20, 3.48)	
P 値	0.3385	

共分散分析（説明変数: 投与前サマリースコア、投与群）
a: ヒドロモルフォン群 − オキシコドン群
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J301）表 11.4-10

6)　睡眠評価

睡眠評価（「0. まったく眠れなかった」、「1. あまり眠れなかった」、「2. まあまあ眠れた」、又は「3. よく眠れた」の 4 段階）の、投与終了時／中止時のクロス頻度表を算出し、Wilcoxon の順位和検定による投与群間の比較及び Wilcoxon の符号付き順位検定による投与前値との比較を行った結果を表 2.7.6.4.15-10 に示す。いずれの投与群も、投与前に比べ投与終了時／中止時で有意な改善が認められた（Wilcoxon の符号付き順位検定: $P < 0.0001$［ヒドロモルフォン群］、$P = 0.0012$［オキシコドン群］）。Wilcoxon の順位和検定による群間の比較では、有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.4.15-10　睡眠評価の解析（クロス頻度表）

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

a: Wilcoxon の符号付き順位検定
b: Wilcoxon の順位和検定
まったく眠れなかった ＝0、あまり眠れなかった ＝1、まあまあ眠れた ＝2、よく眠れた ＝3 でスコア化
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J301）表 11.4-11

睡眠評価各評価日（投与前、Day 2～Day 6、投与終了時／中止時）の頻度表及びスコアの要約統計量（平均値、標準偏差）を算出し、Wilcoxon の順位和検定による投与群間の比較及び Wilcoxon の符号付き順位検定による投与前と各評価日との比較を行った結果を表 2.7.6.4.15-11 に示す。

両投与群ともに、投与前に比べて、すべての評価日で有意に改善した。投与群間の比較では、投与群間に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.4.15-11　睡眠評価の解析（投与前、Day 2～Day 6 及び投与終了時／中止時）（FAS）

		睡眠評価 n(%)								
	評価日	被験者数	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	3. よく眠れた	平均値	標準偏差	*P* 値 [a]	*P* 値 [b]
ヒドロモルフォン群 (N = 88)	投与前	88	8 (9.1)	29(33.0)	43(48.9)	8(9.1)	1.6	0.78		
	Day 2	88	3 (3.4)	20(22.7)	51(58.0)	14(15.9)	1.9	0.71	0.0084	0.0520
	Day 3	85	0 (0.0)	13(15.3)	45(52.9)	27(31.8)	2.2	0.67	< 0.0001	0.3910
	Day 4	84	0 (0.0)	11(13.1)	51(60.7)	22(26.2)	2.1	0.62	< 0.0001	0.1962
	Day 5	82	1 (1.2)	11(13.4)	49(59.8)	21(25.6)	2.1	0.66	< 0.0001	0.0724
	Day 6	81	0 (0.0)	14(17.3)	42(51.9)	25(30.9)	2.1	0.68	< 0.0001	0.4192
	投与終了時／中止時	88	0 (0.0)	15(17.0)	45(51.1)	28(31.8)	2.1	0.69	< 0.0001	0.1804
オキシコドン群 (N = 84)	投与前	84	3 (3.6)	34(40.5)	38(45.2)	9(10.7)	1.6	0.72		
	Day 2	83	1 (1.2)	16(19.3)	41(49.4)	25(30.1)	2.1	0.74	< 0.0001	
	Day 3	83	0 (0.0)	17(20.5)	43(51.8)	23(27.7)	2.1	0.69	< 0.0001	
	Day 4	78	1 (1.3)	16(20.5)	44(56.4)	17(21.8)	2.0	0.69	0.0004	
	Day 5	75	0 (0.0)	19(25.3)	43(57.3)	13(17.3)	1.9	0.65	0.0052	
	Day 6	74	0 (0.0)	18(24.3)	35(47.3)	21(28.4)	2.0	0.73	< 0.0001	
	投与終了時／中止時	84	1(1.2)	22(26.2)	38(45.2)	23(27.4)	2.0	0.77	0.0012	

a: Wilcoxon の符号付き順位検定
b: Wilcoxon の順位和検定
まったく眠れなかった ＝0、あまり眠れなかった ＝1、まあまあ眠れた ＝2、よく眠れた ＝3 でスコア化
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J301）表 11.4-12

7)　サブグループ解析

FAS を対象として、サブグループごとに主解析及び 4.10.1 2)に示す副解析と同様の解析を行った結果を表 2.7.6.4.15-12 に示す。いずれのサブグループ解析も、投与群間には大きな差は認められず、また、特定の部分集団で効果の減弱が認められることはなかった。

表 2.7.6.4.15-12　VAS 値変化量の解析（共分散分析）（投与終了時／中止時）（サブグループ解析）（FAS）

	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	最小二乗平均値	最小二乗平均値の差[a]	95% 信頼区間	*P* 値
年齢: 65 歳未満										
ヒドロモルフォン群	27	−27.0	18.62	−52	−30.0	19	−27.0	2.8	(−7.3, 12.9)	0.5766
オキシコドン群	33	−29.7	23.78	−100	−31.0	18	−29.8			
年齢: 65 歳以上										
ヒドロモルフォン群	61	−31.4	26.22	−85	−34.0	31	−31.0	−6.9	(−15.4, 1.5)	0.1069
オキシコドン群	51	−23.6	23.48	−77	−21.0	26	−24.1			
年齢: 75 歳以上										
ヒドロモルフォン群	25	−24.6	29.28	−81	−34.0	31	−23.7	3.8	(−10.4, 18.1)	0.5893
オキシコドン群	18	−26.4	15.09	−56	−21.5	−6	−27.6			
性別: 男性										
ヒドロモルフォン群	54	−29.9	20.60	−61	−33.5	31	−29.4	−2.8	(−10.6, 5.1)	0.4904
オキシコドン群	62	−26.3	24.10	−100	−23.0	26	−26.7			
性別: 女性										
ヒドロモルフォン群	34	−30.4	29.19	−85	−33.5	29	−30.4	−5.3	(−16.7, 6.1)	0.3557
オキシコドン群	22	−25.1	22.84	−68	−23.5	24	−25.1			
オピオイド使用歴: なし										
ヒドロモルフォン群	86	−30.8	23.81	−85	−34.0	31	−30.4	−4.8	(−11.3, 1.8)	0.1524
オキシコドン群	80	−25.1	23.56	−100	−22.0	26	−25.6			
オピオイド使用歴: あり										
ヒドロモルフォン群	2	3.0	14.14	−7	3.0	13	−7.6	30.6	(−23.0, 84.3)	0.1667
オキシコドン群	4	−43.5	20.73	−68	−42.5	−21	−38.2			
ECOG PS: 1 以下										
ヒドロモルフォン群	67	−29.8	22.67	−83	−34.0	31	−29.7	−3.8	(−11.3, 3.6)	0.3107
オキシコドン群	58	−25.9	24.23	−100	−22.0	24	−25.9			
ECOG PS: 2										
ヒドロモルフォン群	16	−28.8	29.33	−81	−29.0	29	−26.8	4.3	(−11.7, 20.3)	0.5861
オキシコドン群	17	−29.3	19.52	−68	−28.0	0	−31.1			
ECOG PS: 3										
ヒドロモルフォン群	5	−37.6	29.56	−85	−35.0	−4	−35.9	−14.3	(−47.6, 18.9)	0.3632
オキシコドン群	9	−20.7	28.30	−56	−22.0	26	−21.6			
投与前 VAS 値: 64 mm 以下										
ヒドロモルフォン群	68	−26.4	21.68	−58	−32.5	31	−26.9	−6.8	(−13.7, 0.0)	0.0504
オキシコドン群	68	−20.6	19.73	−60	−21.0	26	−20.1			
投与前 VAS 値: 65 mm 以上										
ヒドロモルフォン群	20	−42.4	28.29	−85	−43.5	−1	−39.8	12.5	(−5.4, 30.4)	0.1646
オキシコドン群	16	−49.1	25.61	−100	−50.0	0	−52.3			
投与前疼痛強度: 0. なし(痛くない)又は 1. 軽度(少し痛い)										
ヒドロモルフォン群	26	−29.3	25.16	−83	−35.0	24	−28.3	−6.6	(−18.7, 5.6)	0.2808
オキシコドン群	20	−20.5	21.67	−77	−20.0	19	−21.8			
投与前疼痛強度: 2. 中等度(痛い)										
ヒドロモルフォン群	51	−27.6	23.29	−85	−31.0	31	−28.0	−0.4	(−8.4, 7.7)	0.9309
オキシコドン群	56	−28.1	21.47	−70	−24.0	24	−27.7			
投与前疼痛強度: 3. 高度(非常に痛い)										
ヒドロモルフォン群	11	−43.2	23.32	−81	−50.0	−5	−38.6	−7.0	(−35.5, 21.4)	0.6071
オキシコドン群	8	−25.4	40.16	−100	−25.5	26	−31.6			

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
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J301）表 11.4-13

4.16 安全性の結果

4.16.1 有害事象発現被験者数の概略

有害事象発現被験者数を、表 2.7.6.4.16-1 に示す。

有害事象発現率は、ヒドロモルフォン群で 83.0% (73/88)、オキシコドン群で 77.4% (65/84) であった。

表 2.7.6.4.16-1　有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）

	ヒドロモルフォン群 N = 88 n (%)	オキシコドン群 N = 84 n (%)	全体 N = 172 n (%)
有害事象	73(83.0)	65(77.4)	138(80.2)
副作用	54(61.4)	46(54.8)	100(58.1)
重篤な有害事象	7(8.0)	8(9.5)	15(8.7)
重篤な副作用	4(4.5)	3(3.6)	7(4.1)
重要な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重要な副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重度の有害事象	4(4.5)	5(6.0)	9(5.2)
重度の副作用	3(3.4)	2(2.4)	5(2.9)
有害事象による治験薬投与の中止	6(6.8)	7(8.3)	13(7.6)
副作用による治験薬投与の中止	5(5.7)	6(7.1)	11(6.4)
有害事象による治験の中止	6(6.8)	7(8.3)	13(7.6)

4.16.2 有害事象発現状況

事象別有害事象発現状況（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.4.16-2 に示す。

主な有害事象（いずれかの投与群で発現率 5%以上のもの）は、傾眠、便秘、嘔吐、悪心、下痢、譫妄、及び排尿困難であった。事象の多くは、オピオイド鎮痛薬で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。

なお、全被験者を対象とした薬物依存評価での調査結果から、ヒドロモルフォン群の 2 名が有害事象（有害事象名: 薬物依存）として取り上げられた。いずれの事象も、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ておらず、重症度は軽度であった。また、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。

表 2.7.6.4.16-2　事象別有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）

SOC [a] PT [a]	ヒドロモルフォン群 N = 88 n (%)	オキシコドン群 N = 84 n (%)	全体 N = 172 n (%)
有害事象発現被験者数	73(83.0)	65(77.4)	138(80.2)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	3(3.6)	3 (1.7)
肺炎	0 (0.0)	1(1.2)	1 (0.6)
尿路感染	0 (0.0)	2(2.4)	2(1.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.1)	3(3.6)	4(2.3)
膀胱癌	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
膵癌	0 (0.0)	1(1.2)	1 (0.6)
腫瘍熱	0 (0.0)	1(1.2)	1 (0.6)
癌性リンパ管症	0 (0.0)	1(1.2)	1 (0.6)
血液およびリンパ系障害	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
発熱性好中球減少症	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
代謝および栄養障害	5(5.7)	6(7.1)	11(6.4)
脱水	0 (0.0)	1(1.2)	1 (0.6)
高カリウム血症	0 (0.0)	2(2.4)	2 (1.2)
低クロール血症	0 (0.0)	1(1.2)	1 (0.6)
低血糖症	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
低ナトリウム血症	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)
食欲減退	3(3.4)	3(3.6)	6(3.5)
過小食	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
精神障害	9 (10.2)	5 (6.0)	14 (8.1)
不安	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
譫妄	2(2.3)	5(6.0)	7(4.1)
薬物依存	2 (2.3)	0 (0.0)	2 (1.2)
摂食障害	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
錯覚	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
不眠症	2(2.3)	1(1.2)	3 (1.7)
神経系障害	25(28.4)	26(31.0)	51(29.7)
脳梗塞	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
痙攣	0 (0.0)	1(1.2)	1 (0.6)
浮動性めまい	4(4.5)	3(3.6)	7(4.1)
頭痛	2(2.3)	1(1.2)	3 (1.7)
脊髄症	0 (0.0)	1(1.2)	1 (0.6)
傾眠	23(26.1)	21(25.0)	44(25.6)
耳および迷路障害	0 (0.0)	2(2.4)	2(1.2)
回転性めまい	0 (0.0)	2(2.4)	2(1.2)
心臓障害	2(2.3)	1(1.2)	3 (1.7)
心房細動	0 (0.0)	1(1.2)	1 (0.6)
心筋虚血	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
頻脈	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)

a: MedDRA/J V.16.1
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J301）表 12.2-2

表 2.7.6.4.16-2　事象別有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）（続き）

SOC [a] PT [a]	ヒドロモルフォン群 N = 88 n (%)	オキシコドン群 N = 84 n (%)	全体 N = 172 n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8(9.1)	8(9.5)	16(9.3)
咳嗽	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
発声障害	0 (0.0)	1(1.2)	1 (0.6)
呼吸困難	2(2.3)	2(2.4)	4(2.3)
鼻出血	0 (0.0)	1(1.2)	1 (0.6)
しゃっくり	1 (1.1)	1(1.2)	2(1.2)
低酸素症	2(2.3)	0 (0.0)	2(1.2)
誤嚥性肺炎	1 (1.1)	3(3.6)	4(2.3)
口腔咽頭不快感	2(2.3)	0 (0.0)	2(1.2)
胃腸障害	52(59.1)	41(48.8)	93(54.1)
腹部不快感	2(2.3)	0 (0.0)	2(1.2)
腹水	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
便秘	21(23.9)	19(22.6)	40(23.3)
下痢	12(13.6)	9(10.7)	21(12.2)
嚥下障害	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
胃炎	0 (0.0)	1(1.2)	1 (0.6)
悪心	14(15.9)	14(16.7)	28(16.3)
肛門周囲痛	0 (0.0)	1(1.2)	1 (0.6)
口内炎	2(2.3)	1(1.2)	3 (1.7)
歯痛	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
嘔吐	17(19.3)	15(17.9)	32(18.6)
肛門出血	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
便通不規則	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
肝胆道系障害	1 (1.1)	2(2.4)	3 (1.7)
胆管炎	0 (0.0)	1(1.2)	1 (0.6)
肝機能異常	1 (1.1)	1(1.2)	2(1.2)
皮膚および皮下組織障害	7(8.0)	4(4.8)	11(6.4)
冷汗	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
褥瘡性潰瘍	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
皮下出血	0 (0.0)	1(1.2)	1 (0.6)
そう痒症	0 (0.0)	1(1.2)	1 (0.6)
発疹	3(3.4)	2(2.4)	5(2.9)
蕁麻疹	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
中毒性皮疹	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	2(2.3)	1(1.2)	3 (1.7)
背部痛	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
筋肉痛	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
四肢痛	0 (0.0)	1(1.2)	1 (0.6)
腎および尿路障害	1 (1.1)	9(10.7)	10(5.8)
排尿困難	0 (0.0)	5(6.0)	5(2.9)
水腎症	0 (0.0)	2(2.4)	2(1.2)
蛋白尿	0 (0.0)	1(1.2)	1 (0.6)
尿失禁	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
腎機能障害	0 (0.0)	1(1.2)	1 (0.6)

a: MedDRA/J V.16.1
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J301）表 12.2-2

表 2.7.6.4.16-2　事象別有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）（続き）

SOC [a] PT [a]	ヒドロモルフォン群 N = 88 n (%)	オキシコドン群 N = 84 n (%)	全体 N = 172 n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	6(6.8)	10(11.9)	16(9.3)
胸部不快感	0 (0.0)	1(1.2)	1 (0.6)
異常感	1 (1.1)	1(1.2)	2(1.2)
倦怠感	1 (1.1)	3(3.6)	4(2.3)
浮腫	1 (1.1)	1(1.2)	2(1.2)
末梢性浮腫	1 (1.1)	1(1.2)	2(1.2)
疼痛	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
発熱	2(2.3)	4(4.8)	6(3.5)
口渇	0 (0.0)	1(1.2)	1 (0.6)
臨床検査	7(8.0)	6(7.1)	13(7.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.1)	1(1.2)	2(1.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.1)	1(1.2)	2(1.2)
血中クレアチニン増加	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.0)	2(2.4)	2(1.2)
血中カリウム増加	0 (0.0)	1(1.2)	1 (0.6)
C-反応性蛋白増加	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
尿中ブドウ糖陽性	0 (0.0)	1(1.2)	1 (0.6)
好中球数減少	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
酸素飽和度低下	0 (0.0)	2(2.4)	2(1.2)
血小板数減少	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
体重減少	2(2.3)	0 (0.0)	2(1.2)
白血球数減少	2(2.3)	0 (0.0)	2(1.2)
尿中蛋白陽性	0 (0.0)	1(1.2)	1 (0.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	1(1.2)	1 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.1)	2(2.4)	3 (1.7)
転倒	0 (0.0)	2(2.4)	2 (1.2)
熱中症	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)

a: MedDRA/J V.16.1
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J301）表 12.2-2

4.16.3　副作用発現状況

事象別副作用発現状況を表 2.7.6.4.16-3 に示す。

副作用発現率は、ヒドロモルフォン群で 61.4%（54/88）、オキシコドン群で 54.8%（46/84）であった。主な副作用（いずれかの投与群で発現率 5%以上のもの）とその発現率は、傾眠（ヒドロモルフォン群 25.0%、オキシコドン群 20.2%、以下同順）、便秘（22.7%、20.2%）、悪心（14.8%、13.1%）、嘔吐（17.0%、15.5%）であった。

表 2.7.6.4.16-3　事象別副作用発現被験者数（安全性解析対象集団）

SOC [a] PT [a]	ヒドロモルフォン群 N = 88 n (%)	オキシコドン群 N = 84 n (%)	全体 N = 172 n (%)
副作用発現被験者数	54(61.4)	46(54.8)	100(58.1)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	1(1.2)	1 (0.6)
尿路感染	0 (0.0)	1(1.2)	1 (0.6)
代謝および栄養障害	3(3.4)	3(3.6)	6(3.5)
高カリウム血症	0 (0.0)	1(1.2)	1 (0.6)
低クロール血症	0 (0.0)	1(1.2)	1 (0.6)
低ナトリウム血症	0 (0.0)	1(1.2)	1 (0.6)
食欲減退	3(3.4)	2(2.4)	5(2.9)
精神障害	4(4.5)	2(2.4)	6(3.5)
譫妄	2(2.3)	2(2.4)	4(2.3)
薬物依存	2(2.3)	0 (0.0)	2(1.2)
神経系障害	22(25.0)	19(22.6)	41(23.8)
痙攣	0 (0.0)	1(1.2)	1 (0.6)
浮動性めまい	2(2.3)	2(2.4)	4(2.3)
傾眠	22(25.0)	17(20.2)	39(22.7)
耳および迷路障害	0 (0.0)	1(1.2)	1 (0.6)
回転性めまい	0 (0.0)	1(1.2)	1 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4(4.5)	1(1.2)	5(2.9)
呼吸困難	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
しゃっくり	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
誤嚥性肺炎	1 (1.1)	1(1.2)	2(1.2)
口腔咽頭不快感	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
胃腸障害	35(39.8)	32(38.1)	67(39.0)
腹部不快感	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
便秘	20(22.7)	17(20.2)	37(21.5)
下痢	0 (0.0)	3(3.6)	3 (1.7)
悪心	13(14.8)	11(13.1)	24(14.0)
嘔吐	15(17.0)	13(15.5)	28(16.3)
肝胆道系障害	1 (1.1)	1(1.2)	2(1.2)
肝機能異常	1 (1.1)	1(1.2)	2(1.2)
皮膚および皮下組織障害	3(3.4)	0 (0.0)	3 (1.7)
冷汗	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
発疹	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
中毒性皮疹	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
腎および尿路障害	0 (0.0)	3(3.6)	3 (1.7)
排尿困難	0 (0.0)	2(2.4)	2(1.2)
蛋白尿	0 (0.0)	1(1.2)	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.1)	4(4.8)	5(2.9)
異常感	1 (1.1)	1(1.2)	2(1.2)
倦怠感	0 (0.0)	2(2.4)	2(1.2)
発熱	0 (0.0)	1(1.2)	1 (0.6)
口渇	0 (0.0)	1(1.2)	1 (0.6)

a: MedDRA/J V.16.1
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J301）表 12.2-3

表 2.7.6.4.16-3　事象別副作用発現被験者数（安全性解析対象集団）（続き）

SOC [a] PT [a]	ヒドロモルフォン群 N = 88 n (%)	オキシコドン群 N = 84 n (%)	全体 N = 172 n (%)
臨床検査	2(2.3)	3(3.6)	5(2.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1(1.2)	1 (0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1(1.2)	1 (0.6)
血中クレアチニン増加	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.0)	2(2.4)	2(1.2)
C-反応性蛋白増加	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
尿中ブドウ糖陽性	0 (0.0)	1(1.2)	1 (0.6)
尿中蛋白陽性	0 (0.0)	1(1.2)	1 (0.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	1(1.2)	1 (0.6)

a : MedDRA/J V.16.1
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J301）表 12.2-3

4.16.4　重症度別の有害事象

重症度別の有害事象発現率は、軽度がヒドロモルフォン群で 63.6%（56/88）、オキシコドン群で 45.2%（38/84）、中等度がヒドロモルフォン群で 14.8%（13/88）、オキシコドン群で 26.2%（22/84）、重度がヒドロモルフォン群で 4.5%（4/88）、オキシコドン群で 6.0%（5/84）であった。重度と判定された有害事象は、ヒドロモルフォン群が 4 名（傾眠、誤嚥性肺炎、嚥下障害、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］）、オキシコドン群が 5 名（膵癌、脱水、心房細動、及び肝機能異常が各 1 名、誤嚥性肺炎が 2 名［このうち脱水と心房細動を発現した被験者が 1 名］）であった。

重度と判定された有害事象のうち、副作用と判定されたのは、ヒドロモルフォン群が 3 名（傾眠、誤嚥性肺炎、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］）、オキシコドン群が 2 名（肝機能異常、誤嚥性肺炎が各 1 名）であった。ヒドロモルフォン群で認められた傾眠は、非重篤と判断され、治験薬投与の変更又はその他の処置を行うことなく治験を終了した。ヒドロモルフォン群で誤嚥性肺炎及び嘔吐を発現した被験者は、誤嚥性肺炎により転帰が死亡となった。オキシコドン群で認められた肝機能異常は、転帰が死亡となった。それ以外の事象はいずれも重篤な有害事象として報告され、治験薬の投与中止により、回復又は軽快した。

4.16.5　薬物依存評価

いずれの投与群も、すべての質問事項で、「0. いいえ」の被験者の数が最も多く、その割合は、「この薬をずっと続けてのみたいですか」の質問事項でヒドロモルフォン群が 67.4%（58/86）、オキシコドン群が 72.8%（59/81）であったのを除き、いずれも 80%以上であった。いずれの質問事項も、投与群間に大きな違いは認められず、Wilcoxon の順位和検定で投与群間に有意な差が認められた質問事項はなかった。

4.16.6 サブグループ解析

安全性解析対象集団を対象として、主要評価項目の解析に対して、年齢、体重、腎機能（クレアチニンクリアランス）の背景因子でサブグループ解析を実施した。体重別の有害事象発現被験者数を表 2.7.6.4.16-4 に示す。

いずれの投与群も、体重が 50 kg 以下での有害事象の発現率（ヒドロモルフォン群が 93.8%［30/32］、オキシコドン群が 79.2%［19/24］）は、50 kg 超での発現率（ヒドロモルフォン群が 76.8%［43/56］、オキシコドン群 76.7%［46/60］）よりもやや高かった。それ以外のサブグループ解析では、特筆すべき傾向は認められなかった。

表 2.7.6.4.16-4　有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団、サブグループ解析：体重）

	50 kg 以下		50 kg 超	
	ヒドロモルフォン群 N = 32	オキシコドン群 N = 24	ヒドロモルフォン群 N = 56	オキシコドン群 N = 60
有害事象	30 (93.8)	19 (79.2)	43 (76.8)	46 (76.7)
副作用	24 (75.0)	15 (62.5)	30 (53.6)	31 (51.7)
重篤な有害事象	7 (21.9)	4 (16.7)	0 (0.0)	4 (6.7)
重篤な副作用	4 (12.5)	1 (4.2)	0 (0.0)	2 (3.3)
重要な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重要な副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重度の有害事象	4 (12.5)	3 (12.5)	0 (0.0)	2 (3.3)
重度の副作用	3 (9.4)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (1.7)
有害事象による治験薬投与の中止	5 (15.6)	3 (12.5)	1 (1.8)	4 (6.7)
副作用による治験薬投与の中止	4 (12.5)	2 (8.3)	1 (1.8)	4 (6.7)
有害事象による治験の中止	5 (15.6)	3 (12.5)	1 (1.8)	4 (6.7)

n (%)
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J301）表 15.3.1-3

4.16.7 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡の叙述は表 2.7.4.7-7 に、その他の重篤な有害事象の叙述は表 2.7.4.7-8 に記載した。

本治験では、MedDRA/J の基本語が呼吸抑制、昏迷、及び昏睡を重要な有害事象と定義したが、重要な有害事象は認められなかった。

4.16.7.1 死亡

死亡の一覧表を表 2.7.6.4.16-5 に示す。

死亡は、ヒドロモルフォン群で 1 名（誤嚥性肺炎）、オキシコドン群で 2 名（肝機能異常、膵癌が各 1 名）認められた。このうち副作用と判定されたのは、ヒドロモルフォン群の誤嚥性肺炎 1 名と、オキシコドン群の肝機能異常 1 名であった。

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、治験期間中に治験薬の投与量は第 1 用量から変更されなかった。

肝機能異常は治験薬投与開始 3 日後に発現し、事象発現 5 日後に被験者は死亡した。治験薬投与開始時には肝機能に関する自他覚所見に問題はなかったが、治験薬投与開始直前の採血で明らかに病状増悪を疑わす肝機能障害が出現していたことが治験薬投与開始後に判明した。本被験者は、肝臓を含む複数の臓器に腫瘍の転移があり、また、合併症として肝機能障害を保有していた。病状増悪に伴う肝機能障害の悪化を強く疑ったものの、治験薬投与開始後に肝機能障害の悪化が認められたため、副作用と判定された。なお、治験期間中に治験薬の投与量は第 1 用量から変更されなかった。

表 2.7.6.4.16-5　死亡被験者の一覧

投与群 被験者番号 年齢、性別	投与期間	PT[a] 有害事象名	発現日	重症度	治験薬投与に関する処置 その他の処置	転帰（転帰確認日） 治験薬との因果関係の有無 因果関係の判定理由
ヒドロモルフォン群 A0302 82 歳、女性	5 日間	誤嚥性肺炎 誤嚥性肺炎	投与 4 日後	重度	投与中止 その他	死亡 (投与 9 日後) あり
オキシコドン群 A4303 67 歳、男性	5 日間	肝機能異常 肝機能障害の悪化	投与 3 日後	重度	投与中止 入院又は入院期間の延長	死亡 (投与 8 日後) あり 治験薬投与後に悪化したため
オキシコドン群 A5005 70 歳、男性	4 日間	膵癌 膵臓癌の悪化	投与 3 日後	重度	投与中止 なし	死亡 (投与 6 日後) なし 原疾患の進行に伴うもの

a: MedDRA /J version 16.1
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J301）表 12.3-1

4.16.7.2　重篤な有害事象

事象別重篤な有害事象（死亡を含む）の事象別発現率を表 2.7.6.4.16-6 に示す。重篤な有害事象（死亡を含む）は、ヒドロモルフォン群で 8.0%（7/88）に、オキシコドン群で 9.5%（8/84）に発現した。

副作用と判定された重篤な有害事象は、ヒドロモルフォン群が 4 名（傾眠、誤嚥性肺炎、中毒性皮疹、悪心、及び嘔吐が各 1 名）、オキシコドン群が 3 名（傾眠、誤嚥性肺炎、肝機能異常が各 1 名）であった。オキシコドン群で 1 名に呼吸困難が報告されたが、癌性リンパ管症及び市中肺炎によるものであるため、治験薬との因果関係はなしと判断された。ヒドロモルフォン群で認められた中毒性皮疹は、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。また、転帰が死亡となったヒドロモルフォン群の誤嚥性肺炎及びオキシコドン群の肝機能異常以外はすべて、治験薬の投与中止又はその他の処置によって、軽快又は回復した。

表 2.7.6.4.16-6　事象別重篤な有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）

SOC [a] PT [a]	ヒドロモルフォン群 N = 88 n (%)	オキシコドン群 N = 84 n (%)	全体 N = 172 n (%)
有害事象発現被験者数	7(8.0)	8(9.5)	15(8.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	1(1.2)	1(0.6)
膵癌	0 (0.0)	1(1.2)	1 (0.6)
神経系障害	2 (2.3)	1(1.2)	3 (1.7)
脳梗塞	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
傾眠	1 (1.1)	1 (1.2)	2 (1.2)
心臓障害	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)
心房細動	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.1)	4(4.8)	5 (2.9)
呼吸困難	0 (0.0)	1(1.2)	1 (0.6)
誤嚥性肺炎	1 (1.1)	3(3.6)	4 (2.3)
胃腸障害	2 (2.3)	0 (0.0)	2 (1.2)
嚥下障害	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
悪心	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
嘔吐	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
肝胆道系障害	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)
肝機能異常	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
中毒性皮疹	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
熱中症	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)

a : MedDRA/J V.16.1
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J301）表 12.3-2

4.16.7.3　治験薬投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の事象別発現率を表 2.7.6.4.16-7 に示す。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で 6.8%（6/88）、オキシコドン群で 8.3%（7/84）であった。治験薬の中止に至った有害事象の内訳は、ヒドロモルフォン群で、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）、傾眠、誤嚥性肺炎、嚥下障害、及び悪心が各 1 名、オキシコドン群で、嘔吐が 2 名、膵癌、痙攣、誤嚥性肺炎、悪心、及び肝機能異常が各 1 名であった。

オキシコドン群で 1 名に認められた痙攣は、治験薬投与開始日の 2 日後に発現し、同日に治験薬の投与を中止し、その翌日に回復した。副作用と判定された事象は、転帰が死亡であったヒドロモルフォン群の誤嚥性肺炎、オキシコドン群の肝機能異常を除き、軽快又は回復した。

表 2.7.6.4.16-7　事象別治験薬投与中止に至った有害事象発現被験者数
（安全性解析対象集団）

SOC [a] PT [a]	ヒドロモルフォン群 N = 88 n (%)	オキシコドン群 N = 84 n (%)	全体 N = 172 n (%)
有害事象発現被験者数	6(6.8)	7(8.3)	13(7.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	1(1.2)	1(0.6)
膵癌	0 (0.0)	1(1.2)	1 (0.6)
神経系障害	1 (1.1)	1(1.2)	2(1.2)
痙攣	0 (0.0)	1(1.2)	1 (0.6)
傾眠	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.1)	1(1.2)	2(1.2)
誤嚥性肺炎	1 (1.1)	1(1.2)	2(1.2)
胃腸障害	4(4.5)	3(3.6)	7(4.1)
嚥下障害	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
悪心	1 (1.1)	1(1.2)	2(1.2)
嘔吐	3(3.4)	2(2.4)	5(2.9)
肝胆道系障害	0 (0.0)	1(1.2)	1 (0.6)
肝機能異常	0 (0.0)	1(1.2)	1 (0.6)

a : MedDRA/J V.16.1
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J301）表 12.3-3

4.16.8 臨床検査値の評価及びバイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

臨床検査値（血液学的検査値、血液生化学検査値、及び尿検査)、バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、体温、脈拍数、及び呼吸数)、及び体重は、ヒドロモルフォン群、オキシコドン群ともに、特筆すべき変化は認められなかった。

12 誘導心電図の評価では、投与終了時／中止時に「正常ではないが臨床的に有意な異常なし」と判定された被験者はヒドロモルフォン群で 39.8%（35/88)、オキシコドン群で 43.4%（36/83）であり、投与群間で大きな違いはなかった。

投与終了時／中止時の QTc が 500 msec を超え、投与前値に比べ QTc 延長が認められた被験者が、ヒドロモルフォン群で 1 名、オキシコドン群で 1 名認められた。ヒドロモルフォン群の 1 名は、QTc は延長していたが QT の実測値には延長は認められず、合併症として洞性頻脈を有しており、心拍数の上昇に伴う RR の短縮により QTc が変動したと考えられた。電気生理学的に催不整脈リスクが高まると考えられる逆頻度依存性の QT 延長には該当しなかった。

4.17 結論

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を投与したときの鎮痛効果を VAS で評価した結果、オキシコドン即放性製剤に対する非劣性が検証された。安全性について、オピオイド鎮痛薬の過量投与で問題となる、呼吸抑制、昏迷、及び昏睡は認められなかった。また、有害事象、重篤な有害事象の発現状況に、投与群間で大きな違いは認められなかった。したがって、ヒドロモルフォン錠は、オキシコドン即放性製剤と同程度の有効性と安全性を有すると考える。

5. DS-7113b徐放錠 第III相試験－オピオイド非使用のがん疼痛患者を対象としたオキシコドン徐放性製剤との無作為化二重盲検比較試験－

……添付資料番号 5.3.5.1-3

5.1 治験の目的

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として、ヒドロモルフォン徐放錠（以下、徐放錠）を追加投与したときの有効性及び安全性を、オキシコドン塩酸塩徐放錠を対照とした無作為化二重盲検比較試験によって検討する。

5.2 治験期間

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終観察日）

5.3 治験デザイン

多施設共同、実薬対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験

5.4 対象

オピオイド鎮痛薬非使用のがん疼痛患者を対象とした。

5.4.1 選択基準

1) がんの診断がなされており、かつ告知済みの者
2) 被験者登録時にがん疼痛に対し非オピオイド鎮痛薬を投与しており、登録前 2 週間以内に鎮痛目的でオピオイド鎮痛薬を使用していない者
3) 被験者登録時の VAS（過去 24 時間に感じた平均の痛み）が 35 mm 以上で、治験責任医師又は治験分担医師が強オピオイド鎮痛薬でのがん疼痛治療を必要と判断した者
4) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の者
5) 被験者登録時の米国東海岸癌臨床試験グループ（Eastern Cooperative Oncology Group: ECOG）一般状態（performance status: PS）が 3 以下の者

5.4.2 除外基準

1) 経口オキシコドン製剤及び経口モルヒネ製剤の添付文書の禁忌又は原則禁忌に該当する症状又は所見[※1]を有する者

※1: 気管支喘息発作中、慢性肺疾患に続発する心不全、痙攣状態（てんかん重積症、破傷風、ストリキニーネ中毒）、麻痺性イレウス、急性アルコール中毒、アヘンアルカロイドに対する過敏症、出血性大腸炎（腸管出血性大腸菌［O-157］や赤痢菌などの細菌性下痢）

2) 有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE）v4.0-JCOG[※2] で Grade 3 に相当する重篤な肝、腎、又は呼吸器障害を有する者

※2: Japan Clinical Oncology Group（日本臨床腫瘍研究グループ）

3) 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者
4) 嚥下機能の低下などにより、治験薬の経口投与が困難と治験責任医師又は治験分担医師が判断した者
5) 本治験で規定した疼痛評価及び患者日誌への記録を実施することが困難と治験責任医師又は治験分担医師が判断した者
6) 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（がん化学療法や免疫療法など）が実施され、本治験で規定した疼痛評価に影響を及ぼすと治験責任医師又は治験分担医師が判断した者
7) 被験者登録前 14 日以内にモノアミン酸化酵素（monoamine oxidase: MAO）阻害剤の投与を受けた者
8) 被験者登録前 28 日以内に他の治験に参加した者
9) 過去にヒドロモルフォン製剤又は経口オキシコドン製剤の投与（術中／術後の使用は除く）を受けたことがある者
10) 妊娠中又は授乳中の女性、治験期間中にコンドーム、経口避妊薬、子宮内避妊具などを用いた適切な避妊を行う意思のない者
11) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験参加に不適当と判断した者

5.5 治験薬

被験薬（ロット番号）:

DS-7113b 徐放錠 2 mg（D7113T2H14M01）
DS-7113b 徐放錠 6 mg（D7113T2H14M03）
DS-7113b 徐放錠 12 mg（D7113T2H14M05）
DS-7113b 徐放錠 24 mg（D7113T2H14M07）

被験薬プラセボ（ロット番号）:

DS-7113b 徐放錠 2 mg プラセボ（D7113T1H14T13）
DS-7113b 徐放錠 6 mg プラセボ（D7113T1H14T14）
DS-7113b 徐放錠 12 mg プラセボ（D7113T1H14T15）
DS-7113b 徐放錠 24 mg プラセボ（D7113T1H14T16）

対照薬（ロット番号）:

オキシコドン塩酸塩水和物徐放錠 5 mg（3462）
オキシコドン塩酸塩水和物徐放錠 10 mg（3456）
オキシコドン塩酸塩水和物徐放錠 20 mg（3435）

対照薬プラセボ（ロット番号）:

オキシコドン塩酸塩水和物徐放錠 5 mg プラセボ（K13001）
オキシコドン塩酸塩水和物徐放錠 10 mg プラセボ（K13002）
オキシコドン塩酸塩水和物徐放錠 20 mg プラセボ（K13003）

5.5.1　用法・用量及び併用療法

5.5.1.1　　用法・用量

徐放錠及びオキシコドン塩酸塩徐放錠プラセボ、又は徐放錠プラセボ及びオキシコドン塩酸塩徐放錠を 7 日間経口投与した。徐放錠及び徐放錠プラセボは 1 日 1 回、オキシコドン塩酸塩徐放錠及びオキシコドン塩酸塩徐放錠プラセボは 1 日 2 回投与した。治験薬の投与は表 2.7.6.5.5-1 に示す第 1 用量から開始し、投与量の増量又は減量を必要と判断された場合は、表 2.7.6.5.5-1 に従い 1 段階ずつ投与量の増量又は減量を行うこととした。治験薬の増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した。治験薬投与終了後は治験責任医師又は治験分担医師が適切と判断する疼痛治療を行った。投与終了後に疼痛治療を行わない場合の治験薬投与の終了方法は、治験責任医師又は治験分担医師の判断に基づいた。

なお、治験薬の投与は Day 1 の治験薬初回投与時刻に基づき、表 2.7.6.5.5-2 及び表 2.7.6.5.5-3 のとおりに行った。初回投与時は両剤を同時に投与した。また、治験薬投与時刻の目安は、朝は 5 時から 11 時、夜は 17 時から 23 時とし、投与間隔が約 12 時間あけられるように投与スケジュールを設定した。

表 2.7.6.5.5-1　治験薬の 1 日投与量

	ヒドロモルフォン群		オキシコドン群	
	徐放錠	オキシコドン塩酸塩徐放錠	徐放錠	オキシコドン塩酸塩徐放錠
第 1 用量(投与開始)	4 mg	プラセボ	プラセボ	10 mg
第 2 用量	6 mg	プラセボ	プラセボ	20 mg
第 3 用量	8 mg	プラセボ	プラセボ	30 mg
第 4 用量	12 mg	プラセボ	プラセボ	40 mg
第 5 用量	18 mg	プラセボ	プラセボ	60 mg
第 6 用量	24 mg	プラセボ	プラセボ	80 mg

Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J303）表 9.4-1

表 2.7.6.5.5-2　治験薬の投与スケジュール

	Day 1		Day 2～7		Day 8	
	朝	夜	朝	夜	朝	夜
初回投与時刻が朝の場合						
徐放錠	●	–	●	–	–	–
オキシコドン塩酸塩徐放錠	●	●	●	●	–	–
初回投与時刻が夜の場合						
徐放錠	–	●	–	●	–	–
オキシコドン塩酸塩徐放錠	–	●	●	●	●	–

Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J303）表 9.4-2

表 2.7.6.5.5-3　治験薬の組み合わせ

投与群		ヒドロモルフォン群	オキシコドン群
第 1 用量	朝	❷ ❷ ⑤	② ② ❺
	夜	⑤	❺
第 2 用量	朝	❻ ⑩	⑥ ❿
	夜	⑩	❿
第 3 用量	朝	❷ ❻ ⑤ ⑩	② ⑥ ❺ ❿
	夜	⑤ ⑩	❺ ❿
第 4 用量	朝	⓬ ⑳	⑫ ⑳
	夜	⑳	⑳
第 5 用量	朝	❻ ⓬ ⑩ ⑳	⑥ ⑫ ❿ ⑳
	夜	⑩ ⑳	❿ ⑳
第 6 用量	朝	㉔ ⑳ ⑳	㉔ ⑳ ⑳
	夜	⑳ ⑳	⑳ ⑳

初回投与時刻が夜の場合

投与群		ヒドロモルフォン群	オキシコドン群
第 1 用量	朝	⑤	❺
	夜	❷ ❷ ⑤	② ② ❺
第 2 用量	朝	⑩	❿
	夜	❻ ⑩	⑥ ❿
第 3 用量	朝	⑤ ⑩	❺ ❿
	夜	❷ ❻ ⑤ ⑩	② ⑥ ❺ ❿
第 4 用量	朝	⑳	⑳
	夜	⓬ ⑳	⑫ ⑳
第 5 用量	朝	⑩ ⑳	❿ ⑳
	夜	❻ ⓬ ⑩ ⑳	⑥ ⑫ ❿ ⑳
第 6 用量	朝	⑳ ⑳	⑳ ⑳
	夜	㉔ ⑳ ⑳	㉔ ⑳ ⑳

❷: 徐放錠 2 mg　　②: 徐放錠 2 mg プラセボ
❻: 徐放錠 6 mg　　⑥: 徐放錠 6 mg プラセボ
⓬: 徐放錠 12 mg　　⑫: 徐放錠 12 mg プラセボ
㉔: 徐放錠 24 mg　　㉔: 徐放錠 24 mg プラセボ
❺:オキシコドン塩酸塩徐放錠 5 mg　　⑤: オキシコドン塩酸塩徐放錠 5 mg プラセボ
❿:オキシコドン塩酸塩徐放錠 10 mg　　⑩: オキシコドン塩酸塩徐放錠 10 mg プラセボ
⑳:オキシコドン塩酸塩徐放錠 20 mg　　⑳: オキシコドン塩酸塩徐放錠 20 mg プラセボ

Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J303）表 9.4-3

用法・用量の設定根拠

国内で実施した日本人 Ph1 単回投与試験（添付資料番号: 5.3.3.1-1）では、徐放錠 2 mg 及び 6 mg の単回投与時の薬物動態の検討が行われ、米国で販売されているヒドロモルフォン 1 日 1 回投与の徐放性製剤 EXALGO®（Mallinckrodt 社）の添付文書のデータとの比較により、EXALGO®と同程度の血漿中濃度が投与 24 時間後まで維持されていた。その結果より、徐放錠の用法は EXALGO®と同様に 1 日 1 回投与と設定した。本治験の投与期間は、類薬の徐放性製剤（トラマールカプセル®及びフェントステープ®）のオピオイド鎮痛薬非使用のがん疼痛患者を対象とした臨床試験にて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 7 日間と設定した。

治験薬の投与開始用量は、本治験の対象がオピオイド鎮痛薬非使用のがん疼痛患者であり、被験者の安全性により配慮する必要があることから、徐放錠はモルヒネ硫酸塩徐放錠の添付文書で規定されている最低用量である 20 mg／日に相当する 4 mg／日（ヒドロモルフォンのモルヒネとの効力比を 1:5 とした場合）とし、オキシコドン塩酸塩徐放錠は添付文書で規定されている最低用量である 10 mg／日とした。ただし、それぞれ患者に対する適切な用量は効果及び安全性を確認しながら調整する必要があることから治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合に 1 段階ごとに治験薬の投与量を増量又は減量できるよう規定した。

5.5.1.2　副作用予防薬の投与

治験薬投与期の間はオピオイド鎮痛薬投与に伴い発現する特有の副作用（便秘及び悪心・嘔吐）を軽減する目的で、以下の予防薬を投与した。なお、以下に記載した用法・用量を参考にするが、治験責任医師又は治験分担医師が被験者の状態から必要と判断した場合はこれらの薬剤の増量、減量、又は中止を可能とした。

1) 酸化マグネシウム（便秘の予防）
   酸化マグネシウムを、1 日 2 g を食前又は食後の 3 回に分割経口投与することとした。
2) プロクロルペラジンマレイン酸塩（悪心・嘔吐の予防）
   プロクロルペラジンマレイン酸塩を、1 日 15 mg を 3 回に分割経口投与することとした。ただし、治験責任医師又は治験分担医師がプロクロルペラジンマレイン酸塩の投与が適切でないと判断した場合に限り、ドンペリドンの投与（1 日 30 mg を食前の 3 回に分割経口投与する）を可能とした。

設定根拠

本治験の対象はオピオイド鎮痛薬非使用のがん疼痛患者であり、オピオイド鎮痛薬使用による特有の副作用（便秘及び悪心・嘔吐）の発現が治験の継続に影響を与える可能性があることから、被験者の負担軽減を目的に便秘及び悪心・嘔吐に対する予防薬の投与を可能とした。ただし、治験薬の安全性評価への影響を考慮して使用する予防薬を統一することとした。

便秘に対しては臨床現場で広く使用されている浸透圧性下剤である酸化マグネシウムを予防薬として設定した。悪心・嘔吐に対しては薬剤性の悪心・嘔吐の発現メカニズムを考慮し、

ドパミン受容体拮抗薬であるプロクロルペラジンマレイン酸塩を予防薬として設定した。ただし、被験者の状態や発現メカニズムの異なる悪心・嘔吐の場合などプロクロルペラジンマレイン酸塩の投与が適切でない場合があるため、その場合に限り消化管運動改善剤であるドンペリドンの処方を可能とした。

5.5.1.3　レスキュー薬の投与

一時的な疼痛の増強時に、オピオイド鎮痛薬の臨時追加投与を行うことができることとした。治験薬投与期の間、レスキュー薬はモルヒネ塩酸塩内用液剤（オプソ®内服液）を使用し、1 回あたりの投与量は治験薬の投与量に基づき決定した（表 2.7.6.5.5-4 参照）。レスキュー薬の投与間隔は原則として 1 時間以上とした。

表 2.7.6.5.5-4　レスキュー薬の 1 回あたりの投与量

治験薬の用量	モルヒネ塩酸塩内用液剤 （オプソ®内服液）
第 1 用量	5 mg (2.5 mL)
第 2 用量	5 mg (2.5 mL)
第 3 用量	5 mg (2.5 mL)
第 4 用量	10 mg (5 mL)
第 5 用量	15 mg (7.5 mL)
第 6 用量	20 mg (10 mL)

Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J303）表 9.4-8

5.6　計画された被験者数

180 名（ヒドロモルフォン群: 90 名、オキシコドン群: 90 名）

被験者数の設定根拠

がん疼痛患者でオピオイド非使用患者を対象とし、VAS の成績が報告されている類薬の国内臨床試験成績を検討した結果、VAS 変化量の被験者間の標準偏差は約 20.0～25.0 mm であると見積もった。1 群あたりの被験者数を 70、80、90、及び 100 名とした場合の検出力の算出結果を表 2.7.6.5.6-1 に示す。VAS 変化量は群間で等しいと仮定し、非劣性限界値を 10 mm、標準偏差を 22.5 mm とした場合、1 群あたり 81 名で検出力が 80%以上となることから、約 10%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。

表 2.7.6.5.6-1　VAS 変化量の標準偏差と検出力

1 群あたりの被験者数	VAS 変化量の標準偏差（mm）		
	20.0	22.5	25.0
70 名	83.6%	74.2%	65.2%
80 名	88.2%	79.8%	71.0%
90 名	91.6%	84.3%	76.1%
100 名	94.0%	87.8%	80.4%

Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J303）表 9.7-7

非劣性限界値の設定根拠

平賀・大橋らの評価方法では、投与前後の VAS（100 mm）の変化量で有効性を評価する際、VAS を 10 mm 単位で 11 段階に区切って改善判定が行われており、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、痛みの変化を調べるのに意義があるとされ国際的に合意されている数値評価尺度（numeric rating scale: NRS）も同様に「0: 痛みなし」から「10: これ以上ない痛み（これまで経験した一番強い痛み）」とした 11 段階での評価が行われている。これら評価方法の最小単位が VAS の 10 mm に相当すると考えると、10 mm 以内の差は臨床的有効性として許容できる差であると判断した。

5.7　投与群及び割付方法

Web 登録システムにて入力情報が適格であると判定した被験者に対して、オピオイド使用歴（なし、あり）を因子とした層別割付を用いて、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。

5.8　評価スケジュール

調査、観察スケジュールを表 2.7.6.5.8-1 に示す。

表 2.7.6.5.8-1　調査・観察・検査・試料採取スケジュール

		スクリーニング時	治験薬投与期					後観察期 [a]		中止時 [b]
規定 Visit		投与開始前	投与開始時	投与期中の来院／受診			投与終了時		後観察終了時	
規定日（カレンダー日）		Day 1	Day 1	Day 2 Day 3	Day 4 ～6	Day 7	Day 8		Day 9	
来院／受診		●		○[c]	●[c]	○[c]	●		●	●
同意取得		●[d]								
選択基準・除外基準の確認 被験者登録		●								
被験者背景の調査		●								
併用薬及び併用療法の確認		●	←	—	—	—	—		→	●
投与前	疼痛評価（VAS）	●								
	疼痛評価（疼痛強度）	●								
	睡眠評価	●								
QOL 評価		●					●			●
体重・バイタルサイン		●					●			●
12 誘導心電図		●					●			●
臨床検査（採血・採尿）		●					●			●
治験薬の投与 [e]			●	●	●	●	●			
服薬状況の確認			←	—	—	—	→			●
有害事象の調査			←	—	—	—	—		→	●
患者日誌の交付・確認・回収			● （交付）	←	（確認）		● （回収）			● （回収）
患者日誌の記入										
治験薬服薬状況 レスキュー薬の投与状況			←	—	—	—	→			●
疼痛評価（VAS、疼痛強度） 睡眠評価				←	—	—	→			●
薬物依存評価							●			●
治験薬増量・減量の判断 [f]				●	●	●				

a: 徐放錠 Ph3 長期試験（DS-7113b 徐放錠第 III 相試験 –がん疼痛患者を対象とした DS-7113b 徐放錠の長期 投与試験– ）に参加する被験者は、治験薬投与終了後の後観察は実施せず、そのまま徐放錠 Ph3 長期試験へ移行させた。

b: 有害事象の調査を除き、Day 2 以降において、中止日と同日に既に実施している項目は、実施不要とした。ただし、Day 1 に中止した場合は、疼痛評価（VAS 及び疼痛強度）を再実施することとした（1 回も治験薬を投与しなかった場合は実施不要とした）。

c: 入院、外来を問わないが、Day 4～6 の間に少なくとも 1 回被験者を来院又は受診させた。その他の期間は、必要に応じて被験者を来院又は受診させた。

d: 同意取得後 7 日以内に治験薬を投与開始した。

e: Day 1 の投与開始時刻が朝の場合、Day 7 の夜に投与終了となるため、Day 8 の治験薬投与は行わないこととした。

f: 治験薬の増量及び減量は必ず来院又は受診時に実施した。必要に応じ、治験薬増量の判断のための疼痛評価（疼痛強度）を実施した。

Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J303）表 9.5-1

5.9　評価項目

5.9.1　有効性評価項目

1)　主要評価項目

投与開始前と投与終了時／中止時の VAS 変化量

2)　副次評価項目

i)　投与終了時の有効率（鎮痛改善度）
ii)　疼痛強度
iii)　VAS 値の推移
iv)　レスキュー薬の投与状況
v)　quality of life（QOL）評価
vi)　睡眠評価

鎮痛改善度の判定基準及び有効率の定義鎮痛改善度の判定は、国内で承認されているがん疼痛治療薬の臨床試験で用いられている、平賀・大橋らの評価方法をもとに作成した、表 2.7.6.5.9-1 に示す効果判定基準を用いて評価した。有効率の算出は、治験薬投与開始前後の疼痛評価（VAS 値）より、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被験者全体に対する割合とした。

表 2.7.6.5.9-1　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

Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J303）表 9.5-7

5.9.2　安全性評価項目

有害事象、臨床検査値、体重、バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数、呼吸数）、12 誘導心電図（心拍数、PR 間隔、RR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTcB 間隔、及び QTcF 間隔）、及び薬物依存評価

5.10 統計解析手法

5.10.1 有効性の解析

有効性の主たる解析対象集団は最大の解析対象集団（full analysis set: FAS）とした。

1)　有効性の主要評価項目に対する解析

投与開始前と投与終了時／中止時の VAS 変化量について、投与開始前 VAS 値を共変量とした共分散分析を用いてヒドロモルフォン群とオキシコドン群の VAS 変化量の最小二乗平均値の差（ヒドロモルフォン群 − オキシコドン群）の両側 95%信頼区間を算出し、その上限が非劣性限界値である 10 mm を超えないことを確認した。この比較を主解析とした。最小二乗平均値の比較に対応する *P* 値を算出した。

また、投与開始前と投与終了時／中止時の VAS 変化量について、算術平均値の差の両側 95%信頼区間及び *P* 値を算出した。

2)　有効性の副次評価項目に対する解析

i)　投与終了時の有効率（鎮痛改善度）

a) 投与終了時／中止時の有効率の頻度集計を行い、Fisher の直接確率法による投与群間の比較、及び有効率の差の 95%信頼区間（正規近似）を算出した。また、各評価日（Day 2～Day 8）で同様の解析を行った。

b) 投与終了時／中止時の鎮痛改善度をスコア化（著明改善 ＝1、中等度改善 ＝2、軽度改善 ＝3、不変 ＝4、悪化 ＝5）して要約統計量及び頻度表を算出し、Wilcoxon の順位和検定による投与群間の比較を行った。

c) 各評価日（Day 2～Day 8、投与終了時／中止時）で、スコア化した鎮痛改善度の要約統計量（平均値、標準偏差）及び頻度表を算出し、Wilcoxon の順位和検定による投与群間の比較を行った。

ii)　疼痛強度

a) 投与前と投与終了時／中止時の疼痛強度（「0. なし［痛くない］」、「1. 軽度［少し痛い］」、「2. 中等度［痛い］」、「3. 高度［非常に痛い］」）のクロス頻度を算出し、Wilcoxon の順位和検定による投与群間の比較及び Wilcoxon の符号付き順位検定による投与前値との比較を行った。

b) 各評価日（投与前、Day 2～Day 8、投与終了時／中止時）で、要約統計量（平均値、標準偏差）及び頻度表を算出し、Wilcoxon の順位和検定による投与群間の比較を行った。

c) 投与群ごとに投与前と各評価日（Day 2～Day 8、投与終了時／中止時）の疼痛強度をWilcoxon の符号付き順位検定により比較した。

iii) VAS値の推移

a) 各評価日（投与前、Day 2～Day 8、投与終了時／中止時）ごとの VAS 値及び投与前と各評価日の VAS 値の変化量の要約統計量を算出し、推移図（平均値 ± 標準偏差）を作成した。投与群間で *t* 検定を行い、平均値の差の両側 95%信頼区間を算出した。

b) 投与前値と各評価日（Day 2～Day 8、投与終了時／中止時）の VAS 値について、対応のある *t* 検定を行い、平均値の差の両側 95%信頼区間を算出した。

iv) レスキュー薬の投与状況

各評価日（Day 1～Day 8）で、レスキュー薬の投与回数の要約統計量及び頻度表（2 回以下、3～4 回、5 回以上）を算出した。

v) QOL評価

a) Medical Outcome Study Short-Form 8-Item Health Survey（SF-8）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、投与終了時／中止時のクロス頻度表を算出し、Wilcoxon の順位和検定による投与群間の比較を行った。

b) 投与群ごとに投与前と投与終了時／中止時の各調査項目について Wilcoxon の符号付き順位検定により比較した。

c) SF-8 日本語版マニュアルに従い身体的サマリースコア及び精神的サマリースコアを算出し、各評価日（投与前、投与終了時／中止時）の要約統計量を算出した。投与群間で *t* 検定を行い、平均値の差の両側 95%信頼区間を算出した。また、投与前と投与終了時／中止時で対応のある *t* 検定を行い、平均値の差の両側 95%信頼区間を算出した。

d) 身体的サマリースコア及び精神的サマリースコアの投与終了時／中止時の投与前からの変化量について、投与前値を共変量とした共分散分析を用いて投与群間の比較を行い、変化量の最小二乗平均値の差の両側 95%信頼区間を算出した。

vi) 睡眠評価

a) 睡眠評価（「0. まったく眠れなかった」、「1. あまり眠れなかった」、「2. まあまあ眠れた」、又は「3. よく眠れた」の 4 段階）について、投与終了時／中止時のクロス頻度表を算出し、Wilcoxon の順位和検定による投与群間の比較及び Wilcoxon の符号付き順位検定による投与前値との比較を行った。

b) 各評価日（投与前、Day 2～Day 8、投与終了時／中止時）で、要約統計量（平均値、標準偏差）及び頻度表を算出し、Wilcoxon の順位和検定による投与群間の比較を行っ

た。

c) 投与群ごとに投与前と各評価日（Day 2～Day 8、投与終了時／中止時）の睡眠評価を Wilcoxon の符号付き順位検定により比較した。

3)　サブグループ解析

FAS を対象とし、表 2.7.6.5.10-1 に示すサブグループにつき、5.10.1 1)、5.10.1 2) i) a)、5.10.1 2) i) b)、5.10.1 2) ii) a)、5.10.1 2) iii) a)、5.10.1 2) iii) b)と同様の解析を行い、結果の一様性について検討した。なお、5.10.1 2) i) a)について各評価日の解析は行わないこととした。

表 2.7.6.5.10-1　部分集団を検討する項目とサブグループ

項目	サブグループ
年齢	65 歳未満、65 歳以上
	75 歳以上
性別	男性、女性
オピオイド使用歴	なし、あり
ECOG PS	1 以下、2、3
投与前 VAS 値	64 mm 以下、65 mm 以上
投与前疼痛強度	0. なし（痛くない）又は 1. 軽度（少し痛い）、2. 中等度（痛い）、3. 高度（非常に痛い）

Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J303）表 9.7-4

5.10.2 安全性の解析

特に断りのない限り、安全性の解析には安全性解析対象集団を用いた。

有害事象の発現について頻度表を作成した。臨床検査値、体重、バイタルサイン、12 誘導心電図についてカテゴリカルデータは時点ごとに頻度表を作成し、定量データは要約統計量を算出した。薬物依存評価は、薬物依存に関する 9 つの質問事項に対して被験者が 4 段階（「3. 非常に」、「2. かなり」、「1. 少し」、又は「0. いいえ」）で評価した結果の頻度集計を行い、Wilcoxon の順位和検定により投与群間の比較を行った。

また、表 2.7.6.5.10-2 に示すサブグループについて、有害事象の発現について頻度表を作成した。

表 2.7.6.5.10-2　部分集団を検討する項目とサブグループ

項目	サブグループ
年齢	65 歳未満、65 歳以上
	75 歳以上
体重	50 kg 以下、50 kg 超
クレアチニンクリアランス（mL/min）	30 未満、30 以上 60 未満、60 以上

Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J303）表 9.7-6

5.11 被験者の内訳

無作為化被験者数及び治験を中止した被験者数と中止理由の内訳（治験に登録された被験者）を表 2.7.6.5.11-1 に示す。

181 名の被験者を無作為に割り付けた結果、各投与群に割り付けられた被験者数はヒドロモルフォン群 88 名、オキシコドン群 93 名（以下同順）となった。181 名は全員治験薬を投与され、このうち治験を完了した被験者は 72 名、75 名であった。治験を中止した被験者は、16 名、18 名であり、主な中止理由は、「有害事象」（10 名、14 名）であった。

表 2.7.6.5.11-1　被験者の内訳（治験に登録された被験者）

	ヒドロモルフォン群 n(%)	オキシコドン群 n(%)	全体 n(%)
治験に登録された被験者			184
無作為化被験者	88	93	181
完了被験者	72(81.8)	75(80.6)	147(81.2)
治験を中止した被験者	16(18.2)	18(19.4)	34(18.8)
中止理由			
被験者から中止の申し出	5(5.7)	2(2.2)	7(3.9)
有害事象	10(11.4)	14(15.1)	24(13.3)
その他	1(1.1)	2(2.2)	3(1.7)

Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J303）表 10.1-1

5.12 解析対象集団

解析対象集団の内訳及び不採用の理由を表 2.7.6.5.12-1 に示す。

安全性解析対象集団には、無作為化された被験者 181 名（ヒドロモルフォン群 88 名、オキシコドン群 93 名、以下同順）のうち、原資料の焼失が認められた 1 名を除外した 180 名を採用した。FAS から除外された被験者は 3 名（2 名、1 名）であり、除外理由は有効性データなし 2 名（2 名、0 名）、その他重要な逸脱 1 名（0 名、1 名）であった。治験実施計画書に適合した対象集団（per protocol set: PPS）では、FAS から 20 名（8 名、12 名）が除外された。主な治験実施計画書からの逸脱は、選択基準・除外基準違反が 5 名（3 名、2 名）及び併用禁止薬／併用禁止療法違反が 16 名（5 名、11 名）であった。

表 2.7.6.5.12-1　解析対象集団への不採用理由の内訳（無作為化被験者）

	ヒドロモルフォン群 N = 88 n(%)	オキシコドン群 N = 93 n(%)	全体 N = 181 n(%)
安全性解析対象被験者数	88 (100.0)	92 (98.9)	180 (99.4)
FAS 採用被験者数	86(97.7)	92(98.9)	178(98.3)
FAS 不採用被験者数	2(2.3)	1(1.1)	3(1.7)
不採用理由			
有効性データなし	2(2.3)	0(0.0)	2(1.1)
その他重要な逸脱	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
PPS 採用被験者数 [a]	78(90.7)	80(87.0)	158(88.8)
PPS 不採用被験者数 [a]	8(9.3)	12(13.0)	20(11.2)
不採用理由 [a]			
選択基準・除外基準違反	3(3.5)[b]	2(2.2)[c]	5(2.8)[b, c]
治験薬の用法・用量違反	1(1.2)	1(1.1)	2(1.1)
併用薬の用法・用量違反	1(1.2)[b]	0(0.0)	1(0.6)[b]
併用禁止薬／併用禁止療法違反	5(5.8)[b]	11(12.0)[c]	16(9.0)[b, c]

a: 割合は FAS 採用被験者数を分母として算出
b: 1 名の被験者で重複して該当
c: 2 名の被験者で重複して該当
Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J303）表 11.1-1、表 11.1-2、及び表 15.1-5

5.13 被験者背景

人口統計学的及びその他の基準値の特性（FAS）を表 2.7.6.5.13-1 に示す。

被験者背景のうち、平均年齢はヒドロモルフォン群で 70.1 歳、オキシコドン群で 68.4 歳であり、そのうち 65 歳以上の割合は、ヒドロモルフォン群 77.9%（67/86）、オキシコドン群 67.4%（62/92）とヒドロモルフォン群でやや高かった。女性の割合はヒドロモルフォン群が 45.3%（39/86）であり、オキシコドン群の 33.7%（31/92）に比べてやや高かった。クレアチニンクリアランスの平均値（標準偏差）は、ヒドロモルフォン群で 67.18（28.106） mL/min、オキシコドン群で 73.52（31.779） mL/min であり、ヒドロモルフォン群でやや低かった。その他の項目では、投与群間に大きな差は認められなかった。

表 2.7.6.5.13-1　人口統計学的及びベースライン値の特性（FAS）

	ヒドロモルフォン群 N = 86 n(%)	オキシコドン群 N = 92 n(%)	全体 N = 178 n(%)
年齢 (歳)			
平均値	70.1	68.4	69.2
標準偏差	10.19	9.17	9.69
65 歳未満	19(22.1)	30(32.6)	49(27.5)
65 歳以上	67(77.9)	62(67.4)	129(72.5)
75 歳以上	27(31.4)	23(25.0)	50(28.1)
性別			
男性	47(54.7)	61(66.3)	108(60.7)
女性	39(45.3)	31(33.7)	70(39.3)

Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J303）表 11.2-1

表 2.7.6.5.13-1　人口統計学的及びベースライン値の特性（FAS）（続き）

	ヒドロモルフォン群 N = 86 n(%)	オキシコドン群 N = 92 n(%)	全体 N = 178 n(%)
体重 (kg)			
平均値	51.85	54.65	53.30
標準偏差	11.069	12.469	11.863
50 kg 以下	44(51.2)	43(46.7)	87(48.9)
50 kg 超	42(48.8)	49(53.3)	91(51.1)
BMI (kg/m^2)			
25 kg/m^2 未満	72(83.7)	83(90.2)	155(87.1)
25 kg/m^2 以上	14(16.3)	9(9.8)	23(12.9)
原疾患（腫瘍名）			
頭頸部	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肺	31(36.0)	25(27.2)	56(31.5)
乳房	6(7.0)	6(6.5)	12(6.7)
消化管	26(30.2)	39(42.4)	65(36.5)
肝・胆・膵	12(14.0)	15(16.3)	27(15.2)
泌尿・生殖器	10(11.6)	6(6.5)	16(9.0)
その他	1(1.2)	1(1.1)	2(1.1)
がん疼痛部位			
頭頸部	1(1.2)	2(2.2)	3(1.7)
上肢・肩部	7(8.1)	11(12.0)	18(10.1)
背部	29(33.7)	34(37.0)	63(35.4)
胸部	24(27.9)	26(28.3)	50(28.1)
腹部	38(44.2)	37(40.2)	75(42.1)
腰部	22(25.6)	35(38.0)	57(32.0)
臀部	7(8.1)	7(7.6)	14(7.9)
下肢	9(10.5)	14(15.2)	23(12.9)
その他	2(2.3)	2(2.2)	4(2.2)
ECOG PS			
0	17(19.8)	21(22.8)	38(21.3)
1	41(47.7)	50(54.3)	91(51.1)
2	21(24.4)	14(15.2)	35(19.7)
3	7(8.1)	7(7.6)	14(7.9)
4	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
オピオイド使用歴			
なし	83(96.5)	89(96.7)	172(96.6)
あり	3(3.5)	3(3.3)	6(3.4)
VAS 値 (mm)			
平均値	53.5	52.1	52.8
標準偏差	14.53	12.81	13.65
最小値	36	35	35
中央値	49.0	49.0	49.0
最大値	97	95	97
35 mm 未満	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
35 mm 以上 44 mm 以下	29(33.7)	32(34.8)	61(34.3)
45 mm 以上 54 mm 以下	27(31.4)	22(23.9)	49(27.5)
55 mm 以上 64 mm 以下	13(15.1)	22(23.9)	35(19.7)
65 mm 以上 74 mm 以下	5(5.8)	12(13.0)	17(9.6)
75 mm 以上 84 mm 以下	9(10.5)	3(3.3)	12(6.7)
85 mm 以上 94 mm 以下	2(2.3)	0(0.0)	2(1.1)
95 mm 以上 100 mm 以下	1(1.2)	1(1.1)	2(1.1)

Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J303）表 11.2-1

表 2.7.6.5.13-1　人口統計学的及びベースライン値の特性（FAS）（続き）

	ヒドロモルフォン群 N = 86 n(%)	オキシコドン群 N = 92 n(%)	全体 N = 178 n(%)
疼痛強度			
0. なし（痛くない）	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
1. 軽度（少し痛い）	18(20.9)	18(19.6)	36(20.2)
2. 中等度（痛い）	58(67.4)	70(76.1)	128(71.9)
3. 高度（非常に痛い）	10(11.6)	4(4.3)	14(7.9)
クレアチニンクリアランス (mL/min)			
平均値	67.18	73.52	70.46
標準偏差	28.106	31.779	30.144
30 未満	5(5.8)	4(4.3)	9(5.1)
30 以上 60 未満	36(41.9)	30(32.6)	66(37.1)
60 以上	45(52.3)	58(63.0)	103(57.9)

Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J303）表 11.2-1

5.14 投与期間と曝露状況

投与量と曝露状況（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.5.14-1 に示す。

安全性解析対象集団での投与期間の平均値(標準偏差)は、ヒドロモルフォン群で 6.8 (1.91) 日、オキシコドン群で 6.9（1.68）日であった。総投与回数の平均値（標準偏差）は、ヒドロモルフォン群（1 日 1 回投与）で 6.2 (1.79) 回、オキシコドン群（1 日 2 回投与）で 12.4 (3.33) 回であった。投与期間には、投与群間で大きな差はなかった。

総投与量の平均値（標準偏差）は、ヒドロモルフォン群が 26.5（8.90）mg、オキシコドン群が 75.4（31.92）mg であった。

表 2.7.6.5.14-1　投与量と曝露状況（安全性解析対象集団）

	ヒドロモルフォン群 N = 88 n(%)	オキシコドン群 N = 92 n(%)	全体 N = 180 n(%)
投与期間（日）			
平均値	6.8	6.9	6.9
標準偏差	1.91	1.68	1.79
最小値	1	2	1
中央値	8.0	8.0	8.0
最大値	8	8	8
総投与回数			
平均値	6.2	12.4	9.4
標準偏差	1.79	3.33	4.13
最小値	1	2	1
中央値	7.0	14.0	7.0
最大値	7	14	14
総投与量（mg）			
平均値	26.5	75.4	-
標準偏差	8.90	31.92	-
最小値	4	10	-
中央値	28.0	70.0	-
最大値	46	190	-

Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J303）表 12.1-1

投与用量増減パターンの集計（FAS）を表 2.7.6.5.14-2 に示す。

第 1 用量から増量することなく治験を終了又は中止した被験者の割合はヒドロモルフォン群が 77.9%（67/86）、オキシコドン群が 70.7%（65/92）であり、投与群間に大きな差はなかった。第 3 用量以上に増量した被験者はヒドロモルフォン群で 4 名、オキシコドン群で 5 名であった。

表 2.7.6.5.14-2　投与用量の増減パターンの集計（FAS）

	ヒドロモルフォン群 N = 86 n(%)	オキシコドン群 N = 92 n(%)	全体 N = 178 n(%)
全被験者			
被験者数	86	92	178
第 1 用量	67(77.9)	65(70.7)	132(74.2)
第 1 用量-第 2 用量	15(17.4)	22(23.9)	37(20.8)
第 1 用量-第 2 用量-第 3 用量	3(3.5)	4(4.3)	7(3.9)
第 1 用量-第 2 用量-第 3 用量-第 4 用量	1(1.2)	1(1.1)	2(1.1)
欠測値	0	0	0
完了被験者			
被験者数	72	74	146
第 1 用量	53(73.6)	50(67.6)	103(70.5)
第 1 用量-第 2 用量	15(20.8)	20(27.0)	35(24.0)
第 1 用量-第 2 用量-第 3 用量	3(4.2)	3(4.1)	6(4.1)
第 1 用量-第 2 用量-第 3 用量-第 4 用量	1(1.4)	1(1.4)	2(1.4)
欠測値	0	0	0
中止被験者			
被験者数	14	18	32
第 1 用量	14(100.0)	15(83.3)	29(90.6)
第 1 用量-第 2 用量	0(0.0)	2(11.1)	2(6.3)
第 1 用量-第 2 用量-第 3 用量	0(0.0)	1(5.6)	1(3.1)
欠測値	0	0	0

Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J303）表 11.2-2

5.15 有効性の結果

5.15.1 主要評価項目: 投与開始前と投与終了時のVAS変化量

FAS を対象として、投与前と投与終了時／中止時の VAS 値変化量の要約統計量と、投与前 VAS 値を共変量とした共分散分析を用いて、ヒドロモルフォン群とオキシコドン群の VAS 変化量の最小二乗平均値の差（ヒドロモルフォン群−オキシコドン群）の両側 95%信頼区間を算出した結果を表 2.7.6.5.15-1 に示す。

治験薬投与前後での VAS の平均値（標準偏差）は、両投与群ともに、投与前値からの低下が認められた。

投与群ごとの投与終了時／中止時の VAS 値の変化量（標準偏差）は、ヒドロモルフォン群で−30.5（20.80）mm、オキシコドン群で−29.1（21.46）mm であり、投与群間で同程度であった。

投与終了時／中止時の VAS 値の変化量の最小二乗平均値の群間差（ヒドロモルフォン群 − オキシコドン群）（95%信頼区間）は、−0.4 mm（−5.9～5.0 mm）であった。95%信頼区間の上限値は 5.0 mm であり、非劣性限界値として計画時に設定した 10 mm を下回っていたこと

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 2.7.6.5.15-1　VAS 値変化量の解析（共分散分析）（投与終了時／中止時）（FAS）

	ヒドロモルフォン群	オキシコドン群
VAS 値（投与前）（mm）		
被験者数	86	92
平均値	53.5	52.1
標準偏差	14.53	12.81
最小値	36	35
中央値	49.0	49.0
最大値	97	95
VAS 値（投与終了時／中止時）（mm）		
被験者数	86	91
平均値	23.0	23.2
標準偏差	17.91	18.83
最小値	0	0
中央値	19.0	20.0
最大値	66	90
VAS 値（投与前値からの変化量）（投与終了時／中止時）（mm）		
被験者数	86	91
平均値	−30.5	−29.1
標準偏差	20.80	21.46
最小値	−87	−73
中央値	−31.5	−31.0
最大値	19	42
最小二乗平均値	−30.0	−29.6
最小二乗平均値の差 [a]	−0.4	
95%信頼区間	(−5.9, 5.0)	
P 値 [b]	0.8732	

a: ヒドロモルフォン群 − オキシコドン群
b: 共分散分析（説明変数: 投与前 VAS 値、投与群）
Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J303）表 11.4-1

5.15.2 副次評価項目

1)　投与終了時の有効率（鎮痛改善度）

FAS を対象に、各評価日（Day 2～Day 8 及び投与終了時／中止時）の有効率の頻度集計を行い、Fisher の直接確率法による投与群間の比較、及び有効率の差の 95%信頼区間（正規近似）を算出した結果を表 2.7.6.5.15-2 に示す。

鎮痛改善度による有効率は、いずれの投与群も投与日数の経過に伴い上昇する傾向が認められた。各評価日での有効率の群間差（ヒドロモルフォン群 − オキシコドン群）は−6.3～5.1 で推移し、一定の傾向は認められなかった。いずれの評価日でも投与群間に、有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.5.15-2　有効率の解析（Day 2～Day 8 及び投与終了時／中止時）（FAS）

	評価日	被験者数	有効率[a] n(%)	有効率の差[b]	有効率の差の 95%信頼区間	*P* 値[c]
ヒドロモルフォン群 (N = 86)	Day 2	86	44(51.2)	−3.2	(−17.9, 11.5)	0.7640
	Day 3	82	53(64.6)	0.2	(−14.1, 14.5)	1.0000
	Day 4	79	56(70.9)	−3.8	(−17.5, 9.9)	0.6010
	Day 5	74	55(74.3)	5.1	(−9.2, 19.4)	0.5893
	Day 6	72	53(73.6)	0.6	(−13.7, 15.0)	1.0000
	Day 7	72	57(79.2)	3.5	(−10.1, 17.0)	0.6939
	Day 8	71	55(77.5)	−6.3	(−19.2, 6.5)	0.4020
	投与終了時／中止時	86	64(74.4)	−5.8	(−18.1, 6.5)	0.3745
オキシコドン群 (N = 92)	Day 2	92	50(54.3)			
	Day 3	90	58(64.4)			
	Day 4	83	62(74.7)			
	Day 5	78	54(69.2)			
	Day 6	74	54(73.0)			
	Day 7	74	56(75.7)			
	Day 8	74	62(83.8)			
	投与終了時／中止時	91	73(80.2)			

a: 表 2.7.6.5.9-1 に示す効果判定基準を用いて評価した、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被験者全体に対する割合
b: ヒドロモルフォン群 − オキシコドン群
c: Fisher の直接確率法
Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J303）表 11.4-3

FAS での投与終了時／中止時の鎮痛改善度をスコア化（著明改善 ＝1、中等度改善 ＝2、軽度改善 ＝3、不変 ＝4、悪化 ＝5）して要約統計量及び頻度表を算出し、Wilcoxon の順位和検定を実施した結果を表 2.7.6.5.15-3 に示す。

投与終了時／中止時の鎮痛改善度の分布は、ヒドロモルフォン群では、著明改善が 41.9%と最も多く、オキシコドン群では中等度改善が 42.4%と最も多かった。Wilcoxon の順位和検定の結果では、投与群間に有意差は認められなかった。

表 2.7.6.5.15-3　鎮痛改善度の解析（投与終了時／中止時）（FAS）

	ヒドロモルフォン群 N = 86	オキシコドン群 N = 92
鎮痛改善度スコア		
被験者数	86	91
平均値	2.0	1.9
標準偏差	1.03	0.99
最小値	1	1
中央値	2.0	2.0
最大値	5	5
著明改善	36(41.9)	34(37.0)
中等度改善	28(32.6)	39(42.4)
軽度改善	13(15.1)	9(9.8)
不変	8(9.3)	7(7.6)
悪化	1(1.2)	2(2.2)
欠測値	0	1
P 値[a]	0.9477	

a: Wilcoxon の順位和検定
著明改善 ＝1、中等度改善 ＝2、軽度改善 ＝3、不変 ＝4、悪化 ＝5 でスコア化
Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J303）表 11.4-4

FAS での各評価日（Day 2～Day 8 及び投与終了時／中止時）の鎮痛改善度をスコア化して要約統計量（平均値、標準偏差）及び頻度表を算出し、Wilcoxon の順位和検定による投与群間の比較を実施した結果を表 2.7.6.5.15-4 に示す。

鎮痛改善度スコアは、いずれの投与群も投与日数が経過するほど低値となる傾向を示した。Wilcoxon の順位和検定では、いずれの評価日でも投与群間に、有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.5.15-4　鎮痛改善度の解析（Day 2～Day 8 及び投与終了時／中止時）（FAS）

		鎮痛改善度 n(%)							
評価日	被験者数	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	平均値	標準偏差	*P* 値 [a]
ヒドロモルフォン群（N＝86）									
Day 2	86	15(17.4)	29(33.7)	15(17.4)	25(29.1)	2(2.3)	2.7	1.15	0.8361
Day 3	82	24(29.3)	29(35.4)	16(19.5)	11(13.4)	2(2.4)	2.2	1.10	0.5919
Day 4	79	19(24.1)	37(46.8)	12(15.2)	8(10.1)	3(3.8)	2.2	1.05	0.4627
Day 5	74	23(31.1)	32(43.2)	9(12.2)	6(8.1)	4(5.4)	2.1	1.11	0.5994
Day 6	72	28(38.9)	25(34.7)	9(12.5)	9(12.5)	1(1.4)	2.0	1.07	0.9325
Day 7	72	30(41.7)	27(37.5)	7(9.7)	5(6.9)	3(4.2)	1.9	1.09	0.5237
Day 8	71	30(42.3)	25(35.2)	11(15.5)	4(5.6)	1(1.4)	1.9	0.96	0.9137
投与終了時／中止時	86	36(41.9)	28(32.6)	13(15.1)	8(9.3)	1(1.2)	2.0	1.03	0.9477
オキシコドン群（N＝92）									
Day 2	92	16(17.4)	34(37.0)	16(17.4)	20(21.7)	6(6.5)	2.6	1.19	
Day 3	90	22(24.4)	36(40.0)	14(15.6)	16(17.8)	2(2.2)	2.3	1.10	
Day 4	83	23(27.7)	39(47.0)	12(14.5)	9(10.8)	0(0.0)	2.1	0.93	
Day 5	78	23(29.5)	31(39.7)	10(12.8)	11(14.1)	3(3.8)	2.2	1.14	
Day 6	74	28(37.8)	26(35.1)	10(13.5)	10(13.5)	0(0.0)	2.0	1.03	
Day 7	74	27(36.5)	29(39.2)	9(12.2)	7(9.5)	2(2.7)	2.0	1.06	
Day 8	74	29(39.2)	33(44.6)	7(9.5)	5(6.8)	0(0.0)	1.8	0.86	
投与終了時／中止時	91	34(37.4)	39(42.9)	9(9.9)	7(7.7)	2(2.2)	1.9	0.99	

a: Wilcoxon の順位和検定
著明改善 ＝1、中等度改善 ＝2、軽度改善 ＝3、不変 ＝4、悪化 ＝5 でスコア化
Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J303）表 11.4-5

2)　疼痛強度

FAS での投与前と投与終了時／中止時の疼痛強度（「0. なし［痛くない］」、「1. 軽度［少し痛い］」、「2. 中等度［痛い］」、「3. 高度［非常に痛い］」）のクロス頻度を算出し、Wilcoxon の順位和検定による投与群間の比較及び Wilcoxon の符号付き順位検定による投与前値との比較を実施した結果を表 2.7.6.5.15-5 に示す。

投与前と投与終了時／中止時の疼痛強度は、Wilcoxon の符号付き順位検定の結果、いずれの投与群も投与前に比べて投与終了時／中止時で有意な改善が認められた。Wilcoxon の順位和検定による投与群間の比較では、有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.5.15-5　疼痛強度の解析（クロス頻度表）（投与終了時／中止時）（FAS）

	投与前	投与終了時／中止時 0. なし (痛くない)	1. 軽度 (少し痛い)	2. 中等度 (痛い)	3. 高度 (非常に痛い)	合計 n(%)	*P* 値 [a]	*P* 値 [b]
ヒドロモルフォン群 (N = 86)	0. なし(痛くない)	0	0	0	0	0(0.0)	<0.0001	0.7627
	1. 軽度(少し痛い)	4	11	3	0	18(20.9)		
	2. 中等度(痛い)	7	36	15	0	58(67.4)		
	3. 高度(非常に痛い)	1	7	2	0	10(11.6)		
	合計 n(%)	12(14.0)	54(62.8)	20(23.3)	0(0.0)	86		
オキシコドン群 (N = 92)	0. なし(痛くない)	0	0	0	0	0(0.0)	<0.0001	
	1. 軽度(少し痛い)	4	13	1	0	18(19.6)		
	2. 中等度(痛い)	7	47	15	1	70(76.1)		
	3. 高度(非常に痛い)	1	2	1	0	4(4.3)		
	合計 n(%)	12(13.0)	62(67.4)	17(18.5)	1(1.1)	92		

a: Wilcoxon の符号付き順位検定
b: Wilcoxon の順位和検定
なし(痛くない) = 0、軽度(少し痛い) = 1、中等度(痛い) = 2、高度(非常に痛い) = 3 でスコア化
Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J303）表 11.4-6

FAS での各評価日（投与前、Day 2～Day 8、及び投与終了時／中止時）の疼痛強度の要約統計量（平均値、標準偏差）及び頻度表を算出し、Wilcoxon の順位和検定による投与群間の比較及び Wilcoxon の符号付き順位検定により投与群ごとに投与前と各評価日の比較を実施した結果を、表 2.7.6.5.15-6 に示す。

各評価日の疼痛強度は、Wilcoxon の符号付き順位検定の結果、いずれの投与群も投与日数の経過に伴い低下し、いずれの評価日も、投与前と比べて有意な改善が認められた。Wilcoxon の順位和検定による投与群間の比較では、いずれの評価日でも有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.5.15-6　疼痛強度の解析（投与前、Day 2～Day 8 及び投与終了時／中止時）（FAS）

	評価日	被験者数	疼痛強度 n(%) 0. なし (痛くない)	1. 軽度 (少し痛い)	2. 中等度 (痛い)	3. 高度 (非常に痛い)	平均値	標準偏差	*P* 値 [a]	*P* 値 [b]
ヒドロモルフォン群 (N = 86)	投与前	86	0(0.0)	18(20.9)	58(67.4)	10(11.6)	1.9	0.57		0.5068
	Day 2	86	7(8.1)	45(52.3)	32(37.2)	2(2.3)	1.3	0.66	<0.0001	0.8094
	Day 3	82	7(8.5)	45(54.9)	29(35.4)	1(1.2)	1.3	0.64	<0.0001	0.3465
	Day 4	79	8(10.1)	49(62.0)	19(24.1)	3(3.8)	1.2	0.67	<0.0001	0.2269
	Day 5	73	12(16.4)	42(57.5)	18(24.7)	1(1.4)	1.1	0.68	<0.0001	0.1789
	Day 6	71	11(15.5)	38(53.5)	22(31.0)	0(0.0)	1.2	0.67	<0.0001	0.5252
	Day 7	71	11(15.5)	41(57.7)	19(26.8)	0(0.0)	1.1	0.64	<0.0001	0.5456
	Day 8	71	10(14.1)	46(64.8)	15(21.1)	0(0.0)	1.1	0.59	<0.0001	0.4389
	投与終了時／中止時	86	12(14.0)	54(62.8)	20(23.3)	0(0.0)	1.1	0.61	<0.0001	0.7627
オキシコドン群 (N = 92)	投与前	92	0(0.0)	18(19.6)	70(76.1)	4(4.3)	1.8	0.47		
	Day 2	92	4(4.3)	52(56.5)	34(37.0)	2(2.2)	1.4	0.61	<0.0001	
	Day 3	90	6(6.7)	59(65.6)	25(27.8)	0(0.0)	1.2	0.55	<0.0001	
	Day 4	83	8(9.6)	60(72.3)	15(18.1)	0(0.0)	1.1	0.52	<0.0001	
	Day 5	79	7(8.9)	47(59.5)	21(26.6)	4(5.1)	1.3	0.70	<0.0001	
	Day 6	74	10(13.5)	47(63.5)	17(23.0)	0(0.0)	1.1	0.60	<0.0001	
	Day 7	74	9(12.2)	52(70.3)	12(16.2)	1(1.4)	1.1	0.58	<0.0001	
	Day 8	74	10(13.5)	54(73.0)	10(13.5)	0(0.0)	1.0	0.52	<0.0001	
	投与終了時／中止時	92	12(13.0)	62(67.4)	17(18.5)	1(1.1)	1.1	0.60	<0.0001	

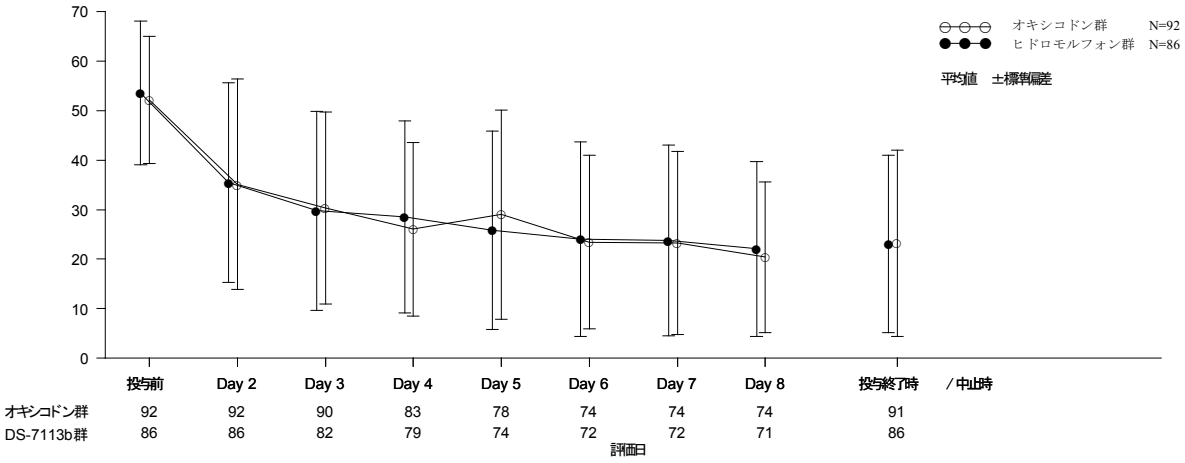
a: Wilcoxon の符号付き順位検定
b: Wilcoxon の順位和検定
なし(痛くない) = 0、軽度(少し痛い) = 1、中等度(痛い) = 2、高度(非常に痛い) = 3 でスコア化
Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J303）表 11.4-7

3)　VAS値及びVAS値の変化量の推移

FAS での評価日（投与前、Day 2～Day 8、投与終了時／中止時）ごとの VAS 値及び VAS 値変化量の推移図（平均値±標準偏差）を図 2.7.6.5.15-1 に示す。

いずれの投与群も、VAS 値の平均は Day 2 には低下し、変化量の平均値は投与日数の経過に伴い大きくなる傾向を示した。投与前と各評価日の VAS 値との間には、いずれも有意な差が認められた。各評価日の VAS 値の変化量を投与群間で比較したところ、一定の傾向は認められず、投与群間に有意な差は認められなかった。

図 2.7.6.5.15-1　VAS 値の推移図（測定値）（FAS）



縦軸の単位: mm
Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J303）図 11.4-1

4)　レスキュー薬の投与状況

FAS での各評価日（Day 1～Day 8）ごとの、レスキュー薬の投与回数の集計結果を表 2.7.6.5.15-7 に示す。

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、Day 1～Day 8 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 2.7 回、オキシコドン群が 2.3 回であった。1 日あたりのレスキュー薬の使用頻度の集計では、1 日あたりの使用回数が 2 回以下の被験者の割合が、両群ともにすべての測定日で、90%以上であった。

表 2.7.6.5.15-7　レスキュー薬の投与状況（FAS）

		要約統計量						頻度 n(%)		
	評価日	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	2 回以下	3～4 回	5 回以上
ヒドロモルフォン群 (N = 86)	Day 1	86	0.1	0.28	0	0.0	2	86(100.0)	0(0.0)	0(0.0)
	Day 2	86	0.3	0.76	0	0.0	4	83(96.5)	3(3.5)	0(0.0)
	Day 3	81	0.4	0.93	0	0.0	5	78(96.3)	2(2.5)	1(1.2)
	Day 4	77	0.4	0.93	0	0.0	6	75(97.4)	1(1.3)	1(1.3)
	Day 5	76	0.4	0.77	0	0.0	3	75(98.7)	1(1.3)	0(0.0)
	Day 6	73	0.6	0.93	0	0.0	4	71(97.3)	2(2.7)	0(0.0)
	Day 7	72	0.6	0.99	0	0.0	4	67(93.1)	5(6.9)	0(0.0)
	Day 8	47	0.3	0.82	0	0.0	5	46(97.9)	0(0.0)	1(2.1)
	合計	86	2.7	4.74	0	0.5	30			
オキシコドン群 (N = 92)	Day 1	92	0.2	0.72	0	0.0	6	91(98.9)	0(0.0)	1(1.1)
	Day 2	92	0.4	0.79	0	0.0	4	89(96.7)	3(3.3)	0(0.0)
	Day 3	90	0.5	1.14	0	0.0	6	84(93.3)	3(3.3)	3(3.3)
	Day 4	83	0.3	0.83	0	0.0	6	82(98.8)	0(0.0)	1(1.2)
	Day 5	79	0.3	0.57	0	0.0	3	78(98.7)	1(1.3)	0(0.0)
	Day 6	76	0.4	0.63	0	0.0	3	75(98.7)	1(1.3)	0(0.0)
	Day 7	75	0.4	0.75	0	0.0	4	74(98.7)	1(1.3)	0(0.0)
	Day 8	47	0.4	0.57	0	0.0	2	47(100.0)	0(0.0)	0(0.0)
	合計	92	2.3	3.45	0	1.0	22			

Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J303）表 11.4-8

5)　QOL評価（SF-8 の解析）

FAS を対象に、SF-8 の各調査項目で、Wilcoxon の符号付き順位検定により投与前後の比較を行い、Wilcoxon の順位和検定による投与群間の比較を行った結果、いずれの投与群でも、すべての項目で、投与前に比べ投与終了時／中止時は有意に改善した。いずれの項目も、投与群間で有意な差は認められなかった。

FAS を対象に、SF-8 日本語版マニュアルに従い身体的サマリースコア及び精神的サマリースコアを算出し、各評価日（投与前、投与終了時／中止時）の要約統計量を算出し、投与群間で *t* 検定を行った結果を、表 2.7.6.5.15-8 に示す。投与前と投与終了時／中止時で対応のある *t* 検定を行った結果を表 2.7.6.5.15-9 に示す。

FAS での身体的サマリースコア及び精神的サマリースコアの投与終了時／中止時の投与前からの変化量について、投与前値を共変量とした共分散分析を用いて投与群間の比較を行った結果を表 2.7.6.5.15-10 に示す。

身体的サマリースコアは、いずれの投与群でも投与前に比べて投与終了時／中止時に有意に上昇した。精神的サマリースコアは、オキシコドン群で投与前に比べて投与終了時／中止時に有意に上昇したが、ヒドロモルフォン群では投与前に比べて投与終了時／中止時に上昇したものの、有意な差は認められなかった。また、投与終了時／中止時の変化量を投与群間で比較したところ、有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.5.15-8　QOL 評価 SF-8 サマリースコアの推移の解析（*t* 検定）（投与終了時／中止時）（FAS）

	評価日	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の差[a]	95%信頼区間	*P* 値[b]
身体的サマリースコア										
ヒドロモルフォン群 (N = 86)	投与前	86	31.29	8.099	12.7	31.10	53.8	−2.83	(−5.18, −0.49)	0.0179
	投与終了時／中止時	79	37.27	9.094	12.0	38.10	56.8	−2.36	(−4.97, 0.24)	0.0747
オキシコドン群 (N = 92)	投与前	92	34.12	7.730	16.8	34.75	51.9			
	投与終了時／中止時	84	39.63	7.709	18.8	40.50	52.8			
精神的サマリースコア										
ヒドロモルフォン群 (N = 86)	投与前	86	45.31	8.698	24.8	45.90	68.1	0.44	(−1.90, 2.79)	0.7089
	投与終了時／中止時	79	47.87	8.288	26.5	48.40	66.5	0.53	(−1.96, 3.03)	0.6751
オキシコドン群 (N = 92)	投与前	92	44.87	7.111	28.5	46.30	62.8			
	投与終了時／中止時	84	47.34	7.840	26.9	49.10	62.5			

a: ヒドロモルフォン群 − オキシコドン群
b: *t* 検定
Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J303）表 11.4-9

表 2.7.6.5.15-9　QOL 評価 SF-8 サマリースコア変化量の解析（投与前値との比較）（対応のある *t* 検定）（投与終了時／中止時）（FAS）

	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	95%信頼区間	*P* 値[a]
身体的サマリースコア								
ヒドロモルフォン群 (N = 86)	79	5.73	10.627	−13.4	4.80	39.4	(3.35, 8.11)	<0.0001
オキシコドン群 (N = 92)	84	5.02	8.417	−16.5	4.45	23.7	(3.19, 6.84)	<0.0001
精神的サマリースコア								
ヒドロモルフォン群 (N = 86)	79	2.25	10.077	−31.9	2.20	26.1	(−0.01, 4.51)	0.0508
オキシコドン群 (N = 92)	84	2.26	8.836	−23.6	2.00	27.3	(0.35, 4.18)	0.0213

a: 対応のある *t* 検定
Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J303）表 11.4-10

表 2.7.6.5.15-10　QOL 評価 SF-8 サマリースコア変化量の解析（共分散分析）（投与終了時／中止時）（FAS）

	ヒドロモルフォン群 N = 86	オキシコドン群 N = 92
身体的サマリースコア		
被験者数	79	84
平均値	5.73	5.02
標準偏差	10.627	8.417
最小値	−13.4	−16.5
中央値	4.80	4.45
最大値	39.4	23.7
最小二乗平均値	4.67	6.01
最小二乗平均値の差 [a]	−1.34	
95%信頼区間	(−3.87, 1.19)	
P 値 [b]	0.2963	
精神的サマリースコア		
被験者数	79	84
平均値	2.25	2.26
標準偏差	10.077	8.836
最小値	−31.9	−23.6
中央値	2.20	2.00
最大値	26.1	27.3
最小二乗平均値	2.44	2.08
最小二乗平均値の差 [a]	0.36	
95%信頼区間	(−2.02, 2.75)	
P 値 [b]	0.7641	

a: ヒドロモルフォン群 − オキシコドン群
b: 共分散分析（説明変数: 投与前サマリースコア、投与群）
Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J303）表 11.4-11

6)　睡眠評価

FAS での睡眠評価（「0. まったく眠れなかった」、「1. あまり眠れなかった」、「2. まあまあ眠れた」、又は「3. よく眠れた」の 4 段階）の、投与終了時／中止時のクロス頻度表を算出し、Wilcoxon の順位和検定による投与群間の比較及び Wilcoxon の符号付き順位検定による投与前値との比較を行った結果を表 2.7.6.5.15-11 に示す。

睡眠評価は、Wilcoxon の符号付き順位検定の結果、いずれの投与群も投与前に比べ投与終了時／中止時で有意な改善が認められた。Wilcoxon の順位和検定による投与群間の比較では、有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.5.15-11　睡眠評価の解析（投与終了時／中止時）（クロス頻度表）（FAS）

		投与終了時／中止時						
	投与前	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	3. よく眠れた	合計 n(%)	*P* 値 [a]	*P* 値 [b]
ヒドロモルフォン群 (N = 86)	0. まったく眠れなかった	0	2	6	4	12(14.0)	<0.0001	0.7683
	1. あまり眠れなかった	0	5	9	6	20(23.3)		
	2. まあまあ眠れた	1	6	21	14	42(48.8)		
	3. よく眠れた	0	1	6	5	12(14.0)		
	合計 n(%)	1(1.2)	14(16.3)	42(48.8)	29(33.7)	86		
オキシコドン群 (N = 92)	0. まったく眠れなかった	0	3	2	1	6(6.5)	<0.0001	
	1. あまり眠れなかった	1	9	16	7	33(35.9)		
	2. まあまあ眠れた	1	6	17	21	45(48.9)		
	3. よく眠れた	0	0	0	8	8(8.7)		
	合計 n(%)	2(2.2)	18(19.6)	35(38.0)	37(40.2)	92		

a: Wilcoxon の符号付き順位検定
b: Wilcoxon の順位和検定
まったく眠れなかった ＝0、あまり眠れなかった ＝1、まあまあ眠れた ＝2、よく眠れた ＝3 でスコア化
Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J303）表 11.4-12

睡眠評価各評価日（投与前、Day 2～Day 8、及び投与終了時／中止時）の頻度表及びスコアの要約統計量（平均値、標準偏差）を算出し、Wilcoxon の順位和検定による投与群間の比較及び Wilcoxon の符号付き順位検定による投与前と各評価日との比較を行った結果を表 2.7.6.5.15-12 に示す。

睡眠評価スコアの平均値は、両投与群ともに、投与前に比べて、すべての評価日で改善を示し、Wilcoxon の符号付き順位検定では有意な差が認められた。Wilcoxon の順位和検定による投与群間の比較では、いずれの評価日でも投与群間に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.5.15-12　睡眠評価の解析（投与前、Day 2～Day 8、及び投与終了時／中止時）（FAS）

			睡眠評価 n(%)							
	評価日	被験者数	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	3. よく眠れた	平均値	標準偏差	*P* 値 [a]	*P* 値 [b]
ヒドロモルフォン群 (N = 86)	投与前	86	12(14.0)	20(23.3)	42(48.8)	12(14.0)	1.6	0.90		
	Day 2	86	1(1.2)	7(8.1)	51(59.3)	27(31.4)	2.2	0.63	<0.0001	0.6017
	Day 3	82	0(0.0)	11(13.4)	41(50.0)	30(36.6)	2.2	0.67	<0.0001	0.9288
	Day 4	79	0(0.0)	9(11.4)	46(58.2)	24(30.4)	2.2	0.62	<0.0001	0.9515
	Day 5	74	2(2.7)	9(12.2)	37(50.0)	26(35.1)	2.2	0.75	<0.0001	0.9340
	Day 6	71	0(0.0)	9(12.7)	36(50.7)	26(36.6)	2.2	0.66	<0.0001	0.7159
	Day 7	71	0(0.0)	9(12.7)	43(60.6)	19(26.8)	2.1	0.62	<0.0001	0.0934
	Day 8	71	0(0.0)	9(12.7)	38(53.5)	24(33.8)	2.2	0.65	<0.0001	0.7328
	投与終了時／中止時	86	1(1.2)	14(16.3)	42(48.8)	29(33.7)	2.2	0.73	<0.0001	0.7683
オキシコドン群 (N = 92)	投与前	92	6(6.5)	33(35.9)	45(48.9)	8(8.7)	1.6	0.74		
	Day 2	92	1(1.1)	16(17.4)	44(47.8)	31(33.7)	2.1	0.74	<0.0001	
	Day 3	90	1(1.1)	12(13.3)	44(48.9)	33(36.7)	2.2	0.71	<0.0001	
	Day 4	83	1(1.2)	15(18.1)	37(44.6)	30(36.1)	2.2	0.76	<0.0001	
	Day 5	78	0(0.0)	12(15.4)	38(48.7)	28(35.9)	2.2	0.69	<0.0001	
	Day 6	74	0(0.0)	11(14.9)	32(43.2)	31(41.9)	2.3	0.71	<0.0001	
	Day 7	74	0(0.0)	7(9.5)	37(50.0)	30(40.5)	2.3	0.64	<0.0001	
	Day 8	74	1(1.4)	14(18.9)	27(36.5)	32(43.2)	2.2	0.80	<0.0001	
	投与終了時／中止時	92	2(2.2)	18(19.6)	35(38.0)	37(40.2)	2.2	0.82	<0.0001	

a: Wilcoxon の符号付き順位検定
b: Wilcoxon の順位和検定
まったく眠れなかった ＝0、あまり眠れなかった ＝1、まあまあ眠れた ＝2、よく眠れた ＝3 でスコア化
Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J303）表 11.4-13

7)　サブグループ解析

FASを対象として、サブグループごとに5.15.1と同様の解析を行った結果を表 2.7.6.5.15-13に示す。いずれのサブグループ解析も、投与群間に大きな差は認められなかった。

表 2.7.6.5.15-13　VAS 値変化量の解析（共分散分析）（投与終了時／中止時）（サブグループ解析）（FAS）

	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	最小二乗平均値	最小二乗平均値の差[a]	95%信頼区間	*P* 値[b]
年齢: 65 歳未満										
ヒドロモルフォン群 (N = 19)	19	−28.1	14.38	−57	−29.0	−8	−31.0	−2.5	(−13.0, 8.0)	0.6352
オキシコドン群 (N = 30)	30	−30.4	24.17	−71	−34.5	42	−28.5			
年齢: 65 歳以上										
ヒドロモルフォン群 (N = 67)	67	−31.2	22.33	−87	−33.0	19	−30.1	−0.4	(−7.0, 6.1)	0.9025
オキシコドン群 (N = 62)	61	−28.4	20.19	−73	−29.0	17	−29.7			
年齢: 75 歳以上										
ヒドロモルフォン群 (N = 27)	27	−31.1	26.50	−87	−33.0	19	−30.0	−1.5	(−13.9, 10.9)	0.8142
オキシコドン群 (N = 23)	22	−27.1	21.00	−72	−29.5	17	−28.5			
性別: 男性										
ヒドロモルフォン群 (N = 47)	47	−29.4	20.49	−87	−32.0	7	−28.7	0.3	(−7.2, 7.7)	0.9406
オキシコドン群 (N = 61)	61	−28.4	21.55	−72	−29.0	42	−28.9			
性別: 女性										
ヒドロモルフォン群 (N = 39)	39	−31.8	21.37	−84	−31.0	19	−31.4	−0.5	(−8.1, 7.2)	0.9058
オキシコドン群 (N = 31)	30	−30.5	21.59	−73	−33.0	16	−31.0			
オピオイド使用歴: なし										
ヒドロモルフォン群 (N = 83)	83	−30.0	20.91	−87	−30.0	19	−29.6	−0.5	(−6.0, 5.1)	0.8722
オキシコドン群 (N = 89)	88	−28.7	21.75	−73	−29.0	42	−29.1			
オピオイド使用歴: あり										
ヒドロモルフォン群 (N = 3)	3	−45.0	12.00	−57	−45.0	−33	−44.0	−4.4	(−34.4, 25.7)	0.6748
オキシコドン群 (N = 3)	3	−38.7	4.04	−43	−38.0	−35	−39.6			
ECOG PS: 1 以下										
ヒドロモルフォン群 (N = 58)	58	−32.0	18.56	−76	−33.0	19	−31.2	−0.4	(−6.6, 5.8)	0.8931
オキシコドン群 (N = 71)	71	−30.1	21.36	−73	−33.0	42	−30.8			
ECOG PS: 2										
ヒドロモルフォン群 (N = 21)	21	−23.4	23.63	−87	−20.0	7	−26.1	−0.9	(−15.9, 14.2)	0.9057
オキシコドン群 (N = 14)	14	−29.2	21.22	−59	−29.5	17	−25.2			
ECOG PS: 3										
ヒドロモルフォン群 (N = 7)	7	−39.3	26.58	−84	−38.0	−7	−31.3	−6.1	(−34.1, 22.0)	0.6405
オキシコドン群 (N = 7)	6	−16.0	22.65	−56	−9.5	10	−25.3			
投与前 VAS 値: 64 mm 以下										
ヒドロモルフォン群 (N = 69)	69	−26.0	17.23	−64	−29.0	19	−26.2	−1.5	(−7.1, 4.1)	0.5964
オキシコドン群 (N = 76)	75	−24.8	18.89	−60	−28.0	42	−24.7			
投与前 VAS 値: 65 mm 以上										
ヒドロモルフォン群 (N = 17)	17	−48.6	24.55	−87	−54.0	−13	−47.5	2.9	(−14.4, 20.2)	0.7340
オキシコドン群 (N = 16)	16	−49.1	21.97	−73	−55.5	−9	−50.4			
投与前疼痛強度: 0. なし(痛くない)又は 1. 軽度(少し痛い)										
ヒドロモルフォン群 (N = 18)	18	−21.6	18.26	−44	−27.0	19	−21.0	5.6	(−5.4, 16.5)	0.3092
オキシコドン群 (N = 18)	18	−25.9	13.79	−51	−28.5	−6	−26.5			
投与前疼痛強度: 2. 中等度(痛い)										
ヒドロモルフォン群 (N = 58)	58	−29.4	17.19	−64	−32.0	6	−30.1	−0.9	(−7.2, 5.4)	0.7840
オキシコドン群 (N = 70)	69	−29.7	22.92	−73	−33.0	42	−29.2			
投与前疼痛強度: 3. 高度(非常に痛い)										
ヒドロモルフォン群 (N = 10)	10	−52.9	29.39	−87	−57.0	−9	−52.6	−20.1	(−53.0, 12.8)	0.2055
オキシコドン群 (N = 4)	4	−31.8	27.42	−71	−23.5	−9	−32.5			

a: DS7113b 群 − オキシコドン群
b: 共分散分析（説明変数: 投与前 VAS 値、投与群）
Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J303）表 11.4-14

5.16 安全性の結果

5.16.1 有害事象発現被験者数の概略

有害事象発現被験者数の概略を表 2.7.6.5.16-1 に示す。

有害事象の発現率は、ヒドロモルフォン群で80.7%（71/88）、オキシコドン群で83.7%（77/92）であり、投与群間に大きな差はなかった。副作用発現率は、ヒドロモルフォン群で 68.2%（60/88）、オキシコドン群で 54.3%（50/92）であり、ヒドロモルフォン群の方がオキシコドン群より 13.9%高かった。

表 2.7.6.5.16-1　有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）

	ヒドロモルフォン群 N = 88 n(%)	オキシコドン群 N = 92 n(%)	全体 N = 180 n(%)
有害事象（すべて）	71(80.7)	77(83.7)	148(82.2)
有害事象（関連あり）	60(68.2)	50(54.3)	110(61.1)
重篤な有害事象（すべて）	11(12.5)	14(15.2)	25(13.9)
重篤な有害事象（関連あり）	4(4.5)	6(6.5)	10(5.6)
重要な有害事象（すべて）	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
重要な有害事象（関連あり）	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
重度の有害事象（すべて）	7(8.0)	10(10.9)	17(9.4)
重度の有害事象（関連あり）	1(1.1)	5(5.4)	6(3.3)
有害事象による治験薬投与の中止（すべて）	10(11.4)	14(15.2)	24(13.3)
有害事象による治験薬投与の中止（関連あり）	8(9.1)	9(9.8)	17(9.4)
有害事象による治験の中止	10(11.4)	14(15.2)	24(13.3)

Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J303）表 12.2-1

5.16.2 有害事象発現状況

事象別有害事象発現状況（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.5.16-2 に示す。

主な有害事象（いずれかの投与群で発現率 5%以上のもの）とその発現率は、悪心（ヒドロモルフォン群 40.9%、オキシコドン群 22.8%、以下同順）、嘔吐（36.4%、17.4%）、傾眠（26.1%、19.6%）、下痢（18.2%、18.5%）、便秘（12.5%、15.2%）、発熱（8.0%、5.4%）、浮動性めまい（6.8%、5.4%）、食欲減退（8.0%、3.3%）、及び倦怠感（3.4%、6.5%）であった。事象の多くは、オピオイド鎮痛薬で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。このうち、投与群間で発現率に 10%以上の差があった事象は、悪心及び嘔吐であり、いずれもヒドロモルフォン群の方がオキシコドン群よりも高かった。悪心を発現した被験者 57 名（ヒドロモルフォン群 36 名、オキシコドン群 21 名、以下同順）のうち、悪心が理由で治験薬の投与中止に至った被験者数は 7 名（4 名、3 名）であった。嘔吐を発現した被験者 48 名（32 名、16 名）のうち、嘔吐が理由で治験薬の投与中止に至った被験者数は 10 名（4 名、6 名）であった。

表 2.7.6.5.16-2　事象別有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）

SOC PT	ヒドロモルフォン群 N = 88 n(%)	オキシコドン群 N = 92 n(%)	全体 N = 180 n(%)
有害事象発現被験者数	71(80.7)	77(83.7)	148(82.2)
感染症および寄生虫症	4(4.5)	6(6.5)	10(5.6)
気管支炎	2(2.3)	0(0.0)	2(1.1)
歯肉炎	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
口腔カンジダ症	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
肺炎	0(0.0)	3(3.3)	3(1.7)
尿路感染	1(1.1)	1(1.1)	2(1.1)
歯感染	1(1.1)	0(0.0)	1(0.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	6(6.8)	3(3.3)	9(5.0)
膀胱癌	1(1.1)	0(0.0)	1(0.6)
子宮頚部癌	1(1.1)	0(0.0)	1(0.6)
結腸癌	1(1.1)	1(1.1)	2(1.1)
胃癌	2(2.3)	1(1.1)	3(1.7)
悪性胸水	1(1.1)	0(0.0)	1(0.6)
膵癌	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
血液およびリンパ系障害	1(1.1)	5(5.4)	6(3.3)
貧血	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
播種性血管内凝固	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
白血球減少症	1(1.1)	1(1.1)	2(1.1)
骨髄機能不全	0(0.0)	2(2.2)	2(1.1)
代謝および栄養障害	9(10.2)	8(8.7)	17(9.4)
脱水	0(0.0)	4(4.3)	4(2.2)
電解質失調	1(1.1)	0(0.0)	1(0.6)
高カルシウム血症	2(2.3)	1(1.1)	3(1.7)
高カリウム血症	1(1.1)	0(0.0)	1(0.6)
低血糖	1(1.1)	0(0.0)	1(0.6)
食欲減退	7(8.0)	3(3.3)	10(5.6)
精神障害	4(4.5)	4(4.3)	8(4.4)
譫妄	4(4.5)	3(3.3)	7(3.9)
不眠症	0(0.0)	2(2.2)	2(1.1)
落ち着きのなさ	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
神経系障害	28(31.8)	26(28.3)	54(30.0)
意識レベルの低下	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
浮動性めまい	6(6.8)	5(5.4)	11(6.1)
頭痛	1(1.1)	1(1.1)	2(1.1)
過眠症	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
感覚鈍麻	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
末梢性ニューロパチー	1(1.1)	1(1.1)	2(1.1)
傾眠	23(26.1)	18(19.6)	41(22.8)
振戦	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
声帯麻痺	1(1.1)	1(1.1)	2(1.1)
耳および迷路障害	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
頭位性回転性めまい	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
心臓障害	1(1.1)	2(2.2)	3(1.7)
心房細動	1(1.1)	0(0.0)	1(0.6)
心嚢液貯留	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
頻脈	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)

MedDRA/J V.18.1
Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J303）表 12.2-2

表 2.7.6.5.16-2　事象別有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	ヒドロモルフォン群 N = 88 n(%)	オキシコドン群 N = 92 n(%)	全体 N = 180 n(%)
血管障害	1(1.1)	1(1.1)	2(1.1)
潮紅	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
高血圧	1(1.1)	0(0.0)	1(0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6(6.8)	11(12.0)	17(9.4)
誤嚥	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
発声障害	1(1.1)	1(1.1)	2(1.1)
呼吸困難	1(1.1)	4(4.3)	5(2.8)
鼻出血	1(1.1)	0(0.0)	1(0.6)
喀血	1(1.1)	0(0.0)	1(0.6)
低酸素症	2(2.3)	2(2.2)	4(2.2)
胸水	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
誤嚥性肺炎	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
呼吸不全	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
痰貯留	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
胃腸障害	56(63.6)	55(59.8)	111(61.7)
腹部不快感	0(0.0)	2(2.2)	2(1.1)
腹部膨満	0(0.0)	3(3.3)	3(1.7)
腹痛	1(1.1)	1(1.1)	2(1.1)
上腹部痛	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
裂肛	1(1.1)	0(0.0)	1(0.6)
腹水	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
便秘	11(12.5)	14(15.2)	25(13.9)
下痢	16(18.2)	17(18.5)	33(18.3)
便失禁	0(0.0)	2(2.2)	2(1.1)
胃腸管狭窄	1(1.1)	0(0.0)	1(0.6)
イレウス	0(0.0)	3(3.3)	3(1.7)
悪心	36(40.9)	21(22.8)	57(31.7)
直腸炎	1(1.1)	0(0.0)	1(0.6)
口内炎	1(1.1)	0(0.0)	1(0.6)
嘔吐	32(36.4)	16(17.4)	48(26.7)
大腸閉塞	1(1.1)	0(0.0)	1(0.6)
肝胆道系障害	4(4.5)	2(2.2)	6(3.3)
胆管炎	1(1.1)	1(1.1)	2(1.1)
肝機能異常	2(2.3)	1(1.1)	3(1.7)
肝障害	1(1.1)	0(0.0)	1(0.6)
皮膚および皮下組織障害	4(4.5)	5(5.4)	9(5.0)
脱毛症	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
ざ瘡様皮膚炎	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
接触性皮膚炎	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
湿疹	1(1.1)	1(1.1)	2(1.1)
そう痒症	1(1.1)	0(0.0)	1(0.6)
発疹	2(2.3)	2(2.2)	4(2.2)
皮膚剥脱	1(1.1)	0(0.0)	1(0.6)
筋骨格系および結合組織障害	2(2.3)	4(4.3)	6(3.3)
肛径部痛	1(1.1)	0(0.0)	1(0.6)
筋痙縮	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
筋肉痛	0(0.0)	2(2.2)	2(1.1)
四肢痛	1(1.1)	1(1.1)	2(1.1)

MedDRA/J V.18.1
Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J303）表 12.2-2

表 2.7.6.5.16-2　事象別有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	ヒドロモルフォン群 N = 88 n(%)	オキシコドン群 N = 92 n(%)	全体 N = 180 n(%)
腎および尿路障害	4(4.5)	5(5.4)	9(5.0)
排尿困難	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
水腎症	0(0.0)	2(2.2)	2(1.1)
腎障害	1(1.1)	0(0.0)	1(0.6)
尿閉	1(1.1)	0(0.0)	1(0.6)
腎機能障害	1(1.1)	2(2.2)	3(1.7)
膀胱機能障害	1(1.1)	0(0.0)	1(0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	15(17.0)	13(14.1)	28(15.6)
無力症	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
不快感	1(1.1)	0(0.0)	1(0.6)
異常感	2(2.3)	0(0.0)	2(1.1)
倦怠感	3(3.4)	6(6.5)	9(5.0)
浮腫	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
末梢性浮腫	3(3.4)	1(1.1)	4(2.2)
発熱	7(8.0)	5(5.4)	12(6.7)
口渇	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
臨床検査	4(4.5)	10(10.9)	14(7.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(1.1)	0(0.0)	1(0.6)
血中カリウム減少	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
血圧低下	1(1.1)	1(1.1)	2(1.1)
血圧上昇	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
C－反応性蛋白増加	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2(2.3)	2(2.2)	4(2.2)
尿中ブドウ糖	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
好中球数減少	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
酸素飽和度低下	1(1.1)	1(1.1)	2(1.1)
血小板数減少	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
呼吸数増加	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
体重減少	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
白血球数減少	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
白血球数増加	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
血小板数増加	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
尿中蛋白陽性	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	1(1.1)	1(1.1)	2(1.1)
傷害、中毒および処置合併症	0(0.0)	3(3.3)	3(1.7)
転倒	0(0.0)	2(2.2)	2(1.1)
ストーマ部炎症	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)

MedDRA/J V.18.1
Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J303）表 12.2-2

5.16.3 副作用発現状況

事象別副作用発現状況を表 2.7.6.5.16-3 に示す。

主な副作用（いずれかの投与群で発現率 5%以上のもの）とその発現率は、悪心（ヒドロモルフォン群 38.6%、オキシコドン群 19.6%、以下同順）、嘔吐（30.7%、12.0%）、傾眠（23.9%、18.5%）、便秘（11.4%、15.2%）、浮動性めまい（6.8%、3.3%）であった。このうち、投与群間で発現率に 10%以上の差があった事象は、有害事象と同様に、悪心及び嘔吐であり、いずれもヒドロモルフォン群の方がオキシコドン群よりも高かった。

表 2.7.6.5.16-3　事象別副作用発現被験者数（安全性解析対象集団）

SOC PT	ヒドロモルフォン群 N = 88 n(%)	オキシコドン群 N = 92 n(%)	全体 N = 180 n(%)
副作用発現被験者数	60(68.2)	50(54.3)	110(61.1)
代謝および栄養障害	4(4.5)	3(3.3)	7(3.9)
電解質失調	1(1.1)	0(0.0)	1(0.6)
高カルシウム血症	1(1.1)	0(0.0)	1(0.6)
食欲減退	3(3.4)	3(3.3)	6(3.3)
精神障害	4(4.5)	2(2.2)	6(3.3)
譫妄	4(4.5)	1(1.1)	5(2.8)
落ち着きのなさ	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
神経系障害	24(27.3)	22(23.9)	46(25.6)
意識レベルの低下	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
浮動性めまい	6(6.8)	3(3.3)	9(5.0)
過眠症	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
感覚鈍麻	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
傾眠	21(23.9)	17(18.5)	38(21.1)
振戦	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
耳および迷路障害	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
頭位性回転性めまい	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0(0.0)	2(2.2)	2(1.1)
低酸素症	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
呼吸不全	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
胃腸障害	45(51.1)	37(40.2)	82(45.6)
腹部不快感	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
腹部膨満	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
上腹部痛	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
便秘	10(11.4)	14(15.2)	24(13.3)
下痢	0(0.0)	2(2.2)	2(1.1)
イレウス	0(0.0)	2(2.2)	2(1.1)
悪心	34(38.6)	18(19.6)	52(28.9)
嘔吐	27(30.7)	11(12.0)	38(21.1)
肝胆道系障害	1(1.1)	1(1.1)	2(1.1)
肝機能異常	1(1.1)	1(1.1)	2(1.1)
皮膚および皮下組織障害	1(1.1)	0(0.0)	1(0.6)
そう痒症	1(1.1)	0(0.0)	1(0.6)
発疹	1(1.1)	0(0.0)	1(0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	6(6.8)	5(5.4)	11(6.1)
無力症	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
不快感	1(1.1)	0(0.0)	1(0.6)
異常感	2(2.3)	0(0.0)	2(1.1)
倦怠感	3(3.4)	3(3.3)	6(3.3)
口渇	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
臨床検査	3(3.4)	1(1.1)	4(2.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(1.1)	0(0.0)	1(0.6)
血圧低下	1(1.1)	0(0.0)	1(0.6)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(1.1)	1(1.1)	2(1.1)
酸素飽和度低下	1(1.1)	0(0.0)	1(0.6)
血小板数増加	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
尿中蛋白陽性	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	1(1.1)	0(0.0)	1(0.6)

MedDRA/J V.18.1
Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J303）表 12.2-3

5.16.4 重症度別の有害事象

重症度別の有害事象発現率は、軽度がヒドロモルフォン群で 44.3%（39/88）、オキシコドン群で 50.0%（46/92）、中等度がヒドロモルフォン群で 28.4%（25/88）、オキシコドン群で 22.8%（21/92）、重度がヒドロモルフォン群で 8.0%（7/88）、オキシコドン群で 10.9%（10/92）であった。いずれの重症度も投与群間で同程度の発現率であった。

重症度別の副作用一覧を表 2.7.6.5.16-4 に示す。

重症度別の副作用発現率は、軽度がヒドロモルフォン群で 44.3%（39/88）、オキシコドン群で 41.3%（38/92）、中等度がヒドロモルフォン群で 22.7%（20/88）、オキシコドン群で 7.6%（7/92）、重度がヒドロモルフォン群で 1.1%（1/88）、オキシコドン群で 5.4%（5/92）であった。中等度の副作用を発現した被験者の割合は、ヒドロモルフォン群の方がオキシコドン群よりも高かった。

重度と判定された副作用は、ヒドロモルフォン群が 1 名（高カルシウム血症）、オキシコドン群が 5 名（イレウス 2 名、及び意識レベルの低下、呼吸不全、無力症、倦怠感が各 1 名［呼吸不全と倦怠感は同一被験者に発現］）であり、いずれも重篤と判定された。

いずれかの投与群で発現率 5%以上の副作用である、悪心、嘔吐、傾眠、便秘、及び浮動性めまいの重症度は、いずれの投与群でもすべて軽度又は中等度であり、概ね 7 割以上が軽度であった。

表 2.7.6.5.16-4　重症度別副作用発現被験者数（安全性解析対象集団）

SOC PT	ヒドロモルフォン群 N = 88 n(%)			オキシコドン群 N = 92 n(%)			全体 N = 180 n(%)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
副作用発現被験者数	39(44.3)	20(22.7)	1(1.1)	38(41.3)	7(7.6)	5(5.4)	77(42.8)	27(15.0)	6(3.3)
代謝および栄養障害	0(0.0)	3(3.4)	1(1.1)	3(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	3(1.7)	3(1.7)	1(0.6)
電解質失調	1(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
高カルシウム血症	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)
食欲減退	0(0.0)	3(3.4)	0(0.0)	3(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	3(1.7)	3(1.7)	0(0.0)
精神障害	0(0.0)	4(4.5)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.2)	0(0.0)	0(0.0)	6(3.3)	0(0.0)
譫妄	0(0.0)	4(4.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	5(2.8)	0(0.0)
落ち着きのなさ	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)
神経系障害	19(21.6)	5(5.7)	0(0.0)	20(21.7)	1(1.1)	1(1.1)	39(21.7)	6(3.3)	1(0.6)
意識レベルの低下	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)
浮動性めまい	5(5.7)	1(1.1)	0(0.0)	3(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	8(4.4)	1(0.6)	0(0.0)
過眠症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
感覚鈍麻	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
傾眠	17(19.3)	4(4.5)	0(0.0)	16(17.4)	1(1.1)	0(0.0)	33(18.3)	5(2.8)	0(0.0)
振戦	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
耳および迷路障害	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
頭位性回転性めまい	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	1(1.1)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.6)
低酸素症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)
呼吸不全	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)
胃腸障害	32(36.4)	13(14.8)	0(0.0)	30(32.6)	5(5.4)	2(2.2)	62(34.4)	18(10.0)	2(1.1)
腹部不快感	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
腹部膨満	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
上腹部痛	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
便秘	10(11.4)	0(0.0)	0(0.0)	13(14.1)	1(1.1)	0(0.0)	23(12.8)	1(0.6)	0(0.0)
下痢	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	1(1.1)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.6)	0(0.0)
イレウス	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.1)
悪心	24(27.3)	10(11.4)	0(0.0)	14(15.2)	4(4.3)	0(0.0)	38(21.1)	14(7.8)	0(0.0)
嘔吐	18(20.5)	9(10.2)	0(0.0)	8(8.7)	3(3.3)	0(0.0)	26(14.4)	12(6.7)	0(0.0)

MedDRA/J V.18.1
Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J303）表 12.2-4

表 2.7.6.5.16-4　重症度別副作用発現被験者数（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	ヒドロモルフォン群 N = 88 n(%)			オキシコドン群 N = 92 n(%)			全体 N = 180 n(%)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
肝胆道系障害	1(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.1)	0(0.0)	0(0.0)
肝機能異常	1(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.1)	0(0.0)	0(0.0)
皮膚および皮下組織障害	1(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
そう痒症	1(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
発疹	1(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	5(5.7)	1(1.1)	0(0.0)	3(3.3)	0(0.0)	2(2.2)	8(4.4)	1(0.6)	2(1.1)
無力症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)
不快感	1(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
異常感	2(2.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.1)	0(0.0)	0(0.0)
倦怠感	2(2.3)	1(1.1)	0(0.0)	2(2.2)	0(0.0)	1(1.1)	4(2.2)	1(0.6)	1(0.6)
口渇	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
臨床検査	2(2.3)	1(1.1)	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	3(1.7)	1(0.6)	0(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
血圧低下	1(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.1)	0(0.0)	0(0.0)
酸素飽和度低下	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)
血小板数増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
尿中蛋白陽性	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)

MedDRA/J V.18.1
Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J303）表 12.2-4

5.16.5 薬物依存評価

いずれの投与群も、すべての質問事項で、「0. いいえ」の被験者の数が最も多かった。「0. いいえ」の割合は、「この薬をずっと続けてのみたいですか」の質問事項でヒドロモルフォン群が 75.6%（62/82）、オキシコドン群が 66.3%（57/86）であったのを除き、いずれの投与群も 80%以上であった。いずれの質問事項も、投与群間に大きな違いは認められず、Wilcoxon の順位和検定で投与群間に有意な差が認められた質問事項はなかった。

5.16.6 サブグループ解析

安全性解析対象集団を対象として、主要評価項目の解析に対して、年齢、体重、腎機能（クレアチニンクリアランス）の背景因子でサブグループ解析を実施した。年齢別の有害事象発現被験者数を表 2.7.6.5.16-5 に示す。

年齢が 65 歳以上の有害事象の発現率（ヒドロモルフォン群が 82.4%［56/68］、オキシコドン群が 87.1%［54/62］）は、いずれの投与群も 65 歳未満での発現率（ヒドロモルフォン群が 75.0%［15/20］、オキシコドン群 76.7%［23/30］）よりもやや高かった。それ以外のサブグループ解析では、特筆すべき傾向は認められなかった。

表 2.7.6.5.16-5　有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団、サブグループ解析：年齢）

	65 歳未満		65 歳以上	
	ヒドロモルフォン群 N = 20	オキシコドン群 N = 30	ヒドロモルフォン群 N = 68	オキシコドン群 N = 62
有害事象	15(75.0)	23(76.7)	56(82.4)	54(87.1)
副作用	13(65.0)	14(46.7)	47(69.1)	36(58.1)
重篤な有害事象	4(20.0)	3(10.0)	7(10.3)	11(17.7)
重篤な副作用	1(5.0)	1(3.3)	3(4.4)	5(8.1)
重要な有害事象	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)
重要な副作用	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)
重度の有害事象	4(20.0)	1(3.3)	3(4.4)	9(14.5)
重度の副作用	1(5.0)	1(3.3)	0(0.0)	4(6.5)
有害事象による治験薬投与の中止	1(5.0)	2(6.7)	9(13.2)	12(19.4)
副作用による治験薬投与の中止	0(0.0)	1(3.3)	8(11.8)	8(12.9)
有害事象による治験の中止	1(5.0)	2(6.7)	9(13.2)	12(19.4)

n (%)
Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J303）表 15.3.1-3

5.16.7 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡の叙述は徐放錠 CTD 表 2.7.4.7-7 に、その他の重篤な有害事象の叙述は徐放錠 CTD 表 2.7.4.7-8 に記載した。

5.16.7.1 死亡

死亡の一覧表を表 2.7.6.5.16-6 に示す。

死亡は、ヒドロモルフォン群で 4 名（膀胱癌、結腸癌、子宮頚部癌、及び胃癌が各 1 名）、オキシコドン群で 3 名（播種性血管内凝固、胃癌、結腸癌が各 1 名）に認められた。いずれも治験薬との因果関係は関連なしと判定された。

表 2.7.6.5.16-6　死亡被験者の一覧

投与群 被験者番号 年齢、性別	投与期間	PT[a] 有害事象名	発現日	重症度	治験薬投与に関する処置 その他の処置	転帰 (転帰確認日) 治験薬との因果関係 因果関係の判定理由
ヒドロモルフォン群 C0201 84 歳、女性	1 日間	膀胱癌 膀胱癌の悪化	投与開始日	重度	投与量変更せず なし	死亡 (投与 2 日後) 関連なし 治験開始前の CT 検査にて原疾患の進行が認められていたこと、治験中止翌日に呼吸状態悪化が認められていることから治験薬との因果関係はなしと判断した。
ヒドロモルフォン群 C1003 36 歳、女性	8 日間	結腸癌 原疾患(上行結腸癌)の悪化	投与 5 日後	重度	投与量変更せず 入院又は入院期間の延長	死亡 (投与 18 日後) 関連なし
ヒドロモルフォン群 C1903 64 歳、女性	2 日間	子宮頚部癌 子宮頸癌の悪化	投与翌日	重度	投与量変更せず 入院又は入院期間の延長	死亡 (投与 2 日後) 関連なし 本事象は原疾患の自然経過として想定される範囲内であり治験薬との因果関係はないと考える。
ヒドロモルフォン群 C4401 68 歳、男性	4 日間	胃癌 原疾患（胃癌）の悪化	投与 4 日後	重度	投与中止 なし	死亡 (投与 4 日後) 関連なし 胃癌の悪化が明らかであるため。
オキシコドン群 C0804 82 歳、男性	3 日間	播種性血管内凝固 腫瘍性 DIC	投与 3 日後	重度	投与中止 なし	死亡 (投与 3 日後) 関連なし 原疾患進行により引き起こされた事象であるため関連なし。また、原疾患の進行も予測の範囲内であり、時間的相関からも治験薬と関連なし。
オキシコドン群 C2805 78 歳、男性	5 日間	胃癌 胃癌の悪化	投与 4 日後	重度	投与中止 入院又は入院期間の延長	死亡 (投与 5 日後) 関連なし
オキシコドン群 C3302 72 歳、女性	8 日間	結腸癌 大腸癌の悪化	投与 2 日後	重度	投与量変更せず 入院又は入院期間の延長	死亡 (投与 12 日後) 関連なし

a: MedDRA /J version 18.1
Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J303）表 12.3-1

5.16.7.2　重篤な有害事象

事象別重篤な有害事象発現被験者数（死亡を含む）を表 2.7.6.5.16-7 に示す。

重篤な有害事象（死亡を含む）は、ヒドロモルフォン群で 12.5%（11/88）、オキシコドン群で 15.2%（14/92）に発現した。いずれかの投与群に 2 名以上の発現が認められた事象は、肺炎（ヒドロモルフォン群 0 名、オキシコドン群 2 名、以下同順）、食欲減退（2 名、0 名）、イレウス（0 名、3 名）であった。事象の多くは、原疾患の癌の悪化、及びオピオイド鎮痛薬

で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。副作用と判定された重篤な有害事象は、ヒドロモルフォン群が 4 名（高カルシウム血症、食欲減退、傾眠、嘔吐が各 1 名）、オキシコドン群が 6 名（イレウス 2 名、意識レベルの低下、呼吸不全、嘔吐、無力症、倦怠感が各 1 名［呼吸不全と倦怠感は同一被験者に発現］）であった。ヒドロモルフォン群で認められた食欲減退、傾眠の各 1 名、及びオキシコドン群で認められたイレウス、呼吸不全、倦怠感の各 1 名（呼吸不全と倦怠感は同一被験者に発現）の転帰が未回復であった以外は、いずれも投薬などの処置又は治験薬の投与中止により、回復又は軽快した。

表 2.7.6.5.16-7　事象別重篤な有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）

SOC PT	ヒドロモルフォン群 N = 88 n(%)	オキシコドン群 N = 92 n(%)	全体 N = 180 n(%)
有害事象発現被験者数	11(12.5)	14(15.2)	25(13.9)
感染症および寄生虫症	0(0.0)	2(2.2)	2(1.1)
肺炎	0(0.0)	2(2.2)	2(1.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4(4.5)	3(3.3)	7(3.9)
膀胱癌	1(1.1)	0(0.0)	1(0.6)
子宮頚部癌	1(1.1)	0(0.0)	1(0.6)
結腸癌	1(1.1)	1(1.1)	2(1.1)
胃癌	1(1.1)	1(1.1)	2(1.1)
膵癌	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
血液およびリンパ系障害	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
播種性血管内凝固	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
代謝および栄養障害	3(3.4)	0(0.0)	3(1.7)
高カルシウム血症	1(1.1)	0(0.0)	1(0.6)
食欲減退	2(2.3)	0(0.0)	2(1.1)
神経系障害	2(2.3)	2(2.2)	4(2.2)
意識レベルの低下	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
傾眠	1(1.1)	0(0.0)	1(0.6)
声帯麻痺	1(1.1)	1(1.1)	2(1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0(0.0)	2(2.2)	2(1.1)
誤嚥性肺炎	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
呼吸不全	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
胃腸障害	3(3.4)	4(4.3)	7(3.9)
胃腸管狭窄	1(1.1)	0(0.0)	1(0.6)
イレウス	0(0.0)	3(3.3)	3(1.7)
嘔吐	1(1.1)	1(1.1)	2(1.1)
大腸閉塞	1(1.1)	0(0.0)	1(0.6)
肝胆道系障害	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
胆管炎	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
腎および尿路障害	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
水腎症	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	1(1.1)	2(2.2)	3(1.7)
無力症	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
倦怠感	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
発熱	1(1.1)	0(0.0)	1(0.6)

MedDRA/J V.18.1
Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J303）表 12.3-2

5.16.7.3　他の重要な有害事象

本治験では、MedDRA/J の基本語が呼吸抑制、昏迷、及び昏睡を重要な有害事象と定義した。本治験で認められた重要な有害事象は、オキシコドン群の 1 名に認められた意識レベルの低下のみであった。

5.16.7.4　治験薬投与中止に至った有害事象

事象別治験薬投与中止に至った有害事象発現被験者数を表 2.7.6.5.16-8 に示す。

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で 11.4%（10/88）、オキシコドン群で 15.2%（14/92）であった。いずれかの投与群で 2 名以上の被験者に発現した事象は、嘔吐（ヒドロモルフォン群 4 名、オキシコドン群 6 名、以下同順）、悪心（4 名、3 名）、イレウス（0 名、3 名）、譫妄（2 名、1 名）、傾眠（2 名、0 名）であった。副作用と判定された事象は、ヒドロモルフォン群の 8 名（悪心 4 名、嘔吐 4 名、譫妄 2 名、傾眠 2 名［このうち悪心と嘔吐を発現した被験者が 2 名、悪心と譫妄を発現した被験者が 1 名、悪心と傾眠を発現した被験者が 1 名］）、オキシコドン群の 9 名（嘔吐 5 名、イレウス 2 名、悪心 2 名、及び譫妄、落ち着きのなさ、意識レベルの低下、低酸素症、無力症が各 1 名［このうち悪心と嘔吐を発現した被験者が 2 名、落ち着きのなさと意識レベルの低下を発現した被験者が 1 名、イレウスと嘔吐を発現した被験者が 1 名、無力症と低酸素症を発現した被験者が 1 名］）に発現した。副作用と判定された事象の転帰は、ヒドロモルフォン群で悪心及び譫妄の両方を発現した 1 名（死亡のため転帰は未回復）、及びオキシコドン群でイレウスを発現した 1 名（未回復）を除き、軽快又は回復であった。

表 2.7.6.5.16-8　事象別治験薬投与中止に至った有害事象発現被験者数
（安全性解析対象集団）

SOC PT	ヒドロモルフォン群 N = 88 n(%)	オキシコドン群 N = 92 n(%)	全体 N = 180 n(%)
有害事象発現被験者数	10(11.4)	14(15.2)	24(13.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1(1.1)	2(2.2)	3(1.7)
胃癌	1(1.1)	1(1.1)	2(1.1)
膵癌	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
血液およびリンパ系障害	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
播種性血管内凝固	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
精神障害	2(2.3)	2(2.2)	4(2.2)
譫妄	2(2.3)	1(1.1)	3(1.7)
落ち着きのなさ	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
神経系障害	3(3.4)	1(1.1)	4(2.2)
意識レベルの低下	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
傾眠	2(2.3)	0(0.0)	2(1.1)
声帯麻痺	1(1.1)	0(0.0)	1(0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
低酸素症	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
胃腸障害	6(6.8)	8(8.7)	14(7.8)
イレウス	0(0.0)	3(3.3)	3(1.7)
悪心	4(4.5)	3(3.3)	7(3.9)
嘔吐	4(4.5)	6(6.5)	10(5.6)
肝胆道系障害	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
胆管炎	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	0(0.0)	2(2.2)	2(1.1)
無力症	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)
発熱	0(0.0)	1(1.1)	1(0.6)

MedDRA/J V.18.1
Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J303）表 12.3-3

5.16.8 臨床検査値の評価及びバイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

臨床検査値（血液学的検査値、血液生化学検査値、及び尿検査）、バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、体温、脈拍数、及び呼吸数）、及び体重は、ヒドロモルフォン群、オキシコドン群ともに、特筆すべき変化は認められなかった。

12 誘導心電図の評価では、投与終了時／中止時に「正常ではないが臨床的に有意な異常なし」と判定された被験者数はヒドロモルフォン群で 32/88 名、オキシコドン群で 33/92 名であり、投与群間で大きな違いはなかった。投与終了時／中止時に「臨床的に有意な異常あり」と判定されたのは、ヒドロモルフォン群で 3/88 名、オキシコドン群で 3/92 名であり、そのうちヒドロモルフォン群の 1 名が、有害事象「心房細動」として報告された。本事象は、軽度、非重篤であり、食欲不振とそれに伴う脱水によるとされ、治験薬との因果関係は関連なしと判定された。

本治験で投与終了時／中止時の QTc が 500 ms を超え、投与前値に比べて QTc が延長していた被験者は、ヒドロモルフォン群に 1 名が認められた。本被験者は、QTcB が投与前値、

投与終了時ともに 500 ms を超えており、投与前からの変化量は 30 ms 以下であった（投与前値: 514.9 ms、投与終了時: 541.7 ms）。なお、本被験者の QT 実測値及び QTcF は、投与前値、投与終了時ともに 500 ms を超えていなかった。

5.17 結論

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、徐放錠を投与したときの鎮痛効果を VAS で評価した結果、オキシコドン徐放性製剤に対する非劣性が検証された。安全性について、徐放錠は、悪心及び嘔吐の発現率がオキシコドン徐放性製剤に比べて高かったが、悪心及び嘔吐の重症度は、すべて軽度又は中等度であり、概ね 7 割が軽度であった。また、治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、悪心あるいは嘔吐のいずれか、又は両方を発現した被験者数が投与群間で同程度であったことから、徐放錠はオキシコドン徐放性製剤と同様に、忍容性に問題はないと考えられた。重篤な有害事象、重度の有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率に投与群間で大きな違いは認められなかった。したがって、徐放錠は、オキシコドン徐放性製剤と同程度の有効性を有し、安全性についても大きな問題はないと考える。

6. DS-7113b第III相試験 －がん疼痛患者を対象としたDS-7113b錠の長期投与試験－

添付資料番号 5.3.5.2-1

6.1 治験の目的

オピオイド鎮痛薬使用中のがん疼痛患者、オピオイド鎮痛薬非使用のがん疼痛患者、及び日本人 Ph3 比較試験（DS-7113b 第 III 相試験 -オピオイド非使用のがん疼痛患者を対象としたオキシコドン即放性製剤との無作為化二重盲検比較試験- ）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（最長 84 日間）したときの安全性及び有効性、並びに薬物動態を検討する。

全観察期間及び評価時期ごとに集計した有害事象をもとに安全性を検討する。有効性の主要評価項目は、治験薬投与開始前後の視覚的アナログ尺度（visual analogue scale: VAS）より算出する有効率（切り替え改善度及び鎮痛改善度）とする。

なお、副次的な目的として、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安全性及び有効性を確認する。

6.2 治験期間

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の同意取得日）～[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最終観察日）

6.3 治験デザイン

多施設共同、非無作為化、非盲検、非対照、長期投与試験

6.4 対象

オピオイド鎮痛薬使用中のがん疼痛患者（オピオイド使用患者）、オピオイド鎮痛薬非使用のがん疼痛患者（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（日本人 Ph3 比較試験参加患者）を対象とした。

6.4.1 選択基準

1) がんの診断がなされており、かつ告知済みの者
2) 下記のいずれかの対象にあてはまる者

- がん疼痛に対し､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）を投与しており、治験責任医師又は治験分担医師が強オピオイド鎮痛薬での治療を有効と判断した者（オピオイド使用患者群）
- 被験者登録前 14 日以内にオピオイド鎮痛薬を使用しておらず、被験者登録時 VAS（過去 24 時間に感じた平均の痛み）が 35 mm 以上で、治験責任医師又は治験分担医師が強オピオイド鎮痛薬での治療を必要と判断した者（オピオイド非使用患者群）

- 日本人 Ph3 比較試験の治験薬投与終了後、ヒドロモルフォン錠の服用を希望する者（日本人 Ph3 比較試験参加患者群）

3) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の者
4) 被験者登録時の米国東海岸癌臨床試験グループ（Eastern Cooperative Oncology Group: ECOG）一般状態（Performance Status: PS）が 3 以下の者
5) 治験薬投与開始日から投与 7 日目までの入院が可能な者（オピオイド使用患者群又はオピオイド非使用患者群の場合）

6.4.2 除外基準

1) オキシコドン塩酸塩散又はモルヒネ塩酸塩の添付文書の禁忌又は原則禁忌に該当する症状又は所見*を有する者
   *: 気管支喘息発作中、慢性肺疾患に続発する心不全、痙攣状態（てんかん重積症、破傷風、ストリキニーネ中毒）、麻痺性イレウス、急性アルコール中毒、アヘンアルカロイドに対する過敏症、出血性大腸炎（腸管出血性大腸菌［O-157］や赤痢菌など）、及び細菌性下痢
2) 有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE）v4.0-JCOG で Grade 3 に相当する重篤な肝、腎、又は呼吸器障害を有する者
3) 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者
4) 本治験で規定した疼痛評価を実施することが困難と治験責任医師又は治験分担医師が判断した者
5) 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（がん化学療法や免疫療法など）が実施され、本治験で規定した疼痛評価に影響を及ぼすと治験責任医師又は治験分担医師が判断した者
6) 被験者登録前 14 日以内にモノアミン酸化酵素（monoamine oxidase: MAO）阻害剤の投与を受けた者
7) 被験者登録前 28 日以内に他の治験薬を投与した者（日本人 Ph3 比較試験参加患者群を除く）
8) 過去にヒドロモルフォン錠の投与を受けたことがある者（日本人 Ph3 比較試験参加患者群を除く）
9) 妊娠中又は授乳中の女性、治験期間中にコンドーム、経口避妊薬、子宮内避妊具などを用いた適切な避妊を行う意思のない者
10) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験参加に不適当と判断した者

6.5　治験薬

被験薬（ロット番号）：

DS-7113b 錠 1 mg（D7113T1H12T05、D7113T2H13M03）

DS-7113b 錠 2 mg（D7113T1H12T06、D7113T2H13M06）

DS-7113b 錠 4 mg（D7113T1H12T07、D7113T2H13M07）

レスキュー薬（ロット番号）：

DS-7113b 錠 1 mg（D7113T1H12T05）

DS-7113b 錠 2 mg（D7113T1H12T06）

DS-7113b 錠 4 mg（D7113T1H12T07）

6.5.1　用法・用量及び併用療法

6.5.1.1　　用法・用量

患者群ごとの治験薬の投与方法を表 2.7.6.6.5-1 に示す。

表 2.7.6.6.5-1　治験薬の投与方法

患者群	初回用量	治験薬の 1 日投与量（mg）（1 日あたりの投与回数）						
		第 1 用量	第 2 用量	第 3 用量	第 4 用量	第 5 用量	第 6 用量	第 7 用量
オピオイド使用患者群	表 2.7.6.6.5-2 を参考に治験責任医師又は治験分担医師が適切と判断した用量	4（4 回）	6（6 回）	12（6 回）	18（6 回）	24（6 回）	36（6 回）	48（6 回）
オピオイド非使用患者群	第 1 用量							
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		8（4 回）	12（4 回）	16（4 回）	24（4 回）	36（4 回）	48（4 回）

Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J302）表 9.4-1

オピオイド使用患者群では表 2.7.6.6.5-2 に示す前治療オピオイド鎮痛薬に対応する用量を参考にし、治験責任医師又は治験分担医師が適切と判断する用量から治験薬の投与を開始した。ただし、前治療オピオイド鎮痛薬の 1 日投与量が高用量（モルヒネ換算で 120 mg／日を目安とした）の場合は、被験者の安全性を考慮し、一度に全量ではなく数回に分けて段階的に切り替えることを可能とした[11,12]。

治験薬の増量は、治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合に表 2.7.6.6.5-1 に従い 1 段階ずつ増量することを可能とした。オピオイド使用患者群又はオピオイド非使用患者群が第 1 用量から第 2 用量へ増量する場合に限り、1 日あたりの投与回数を 4 回から 6 回に変更するが、それ以外は、投与回数の変更は行わないこととした。治験薬の増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した。なお、第 7 用量より増量する場合は、前用量の 30%～50%増量を目安とし、治験責任医師又は治験分担医師が投

与量を決定することとし、投与量の上限は設定しなかった。

治験薬の減量は、治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合に表 2.7.6.6.5-1 に従い減量することとした。治験責任医師又は治験分担医師が適切と判断した用量まで減量可能とし、2 段階以上の減量を許容した。第 1 用量よりさらに減量が必要とされる場合には、治験を中止し適切な疼痛治療へ切り替えることとした。オピオイド使用患者群又はオピオイド非使用患者群が第 1 用量へ減量する場合に限り、1 日あたりの投与回数を 6 回から 4 回に変更するが、それ以外は、投与回数の変更は行わないこととした。治験薬の減量後、治験責任医師又は治験分担医師が再び治験薬の増量が必要と判断した場合は増量規定に従い、治験薬の増量を行った。

表 2.7.6.6.5-2　オピオイド鎮痛薬換算表: オピオイド使用患者群

対応する治験薬の用量（ヒドロモルフォン錠の 1 日投与量）	前治療オピオイド鎮痛薬の 1 日投与量（mg）					
	経口モルヒネ製剤	経口オキシコドン製剤	フェンタニル			トラマドール
			フェントス®[a]	デュロテップ®[b]	ワンデュロ®[a]	
第 1 用量（4 mg）	20～29	10～19	―	―	―	100～149
第 2 用量（6 mg）	30～59	20～39	1	2.1	0.84	150～299
第 3 用量（12 mg）	60～89	40～59	2	4.2	1.7	300～400
第 4 用量（18 mg）	90～119	60～79	―	―	―	―
第 5 用量（24 mg）	120～179	80～119	4	8.4	3.4	―
第 6 用量（36 mg）	180～239	120～159	6	12.6	5	―
第 7 用量（48 mg）	240	160	8	16.8	6.7	―

a: 1 日貼付用量、b: 3 日貼付用量
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J302）表 9.4-2

なお、前治療薬としてオピオイド鎮痛薬を使用している場合は、初回の治験薬投与まで適切な間隔を空けることとした。すなわち、オピオイド使用患者群では前治療オピオイド鎮痛薬の添付文書参照に記載された間隔を空け、日本人 Ph3 比較試験参加患者群では治験薬最終投与から 3 時間以上空けることとした。

治験薬の投与期間は、最長 84 日間とし、治験薬投与終了後は、治験責任医師又は治験分担医師が適切と判断する鎮痛治療を行った。投与終了後に疼痛治療を行わない場合の治験薬投与の終了方法は、治験責任医師又は治験分担医師の判断に基づいた。

用法・用量の設定根拠

米国で販売されているヒドロモルフォン即放性製剤の DILAUDID®（Abbott 社）の添付文書では 1 回 2～4 mg を 4～6 時間ごとに投与するよう規定されており、これは 1 日投与回数に換算すると 4～6 回に相当する。日本人 Ph3 比較試験では、1 日投与回数を 4 回と規定しているため、日本人 Ph3 比較試験参加患者群はすべての用量で 1 日 4 回投与とした。また、オピオイド使用患者群及びオピオイド非使用患者群では、1 日 6 回投与とした。

オピオイド使用患者群では臨床現場での使用方法と同様に、治験責任医師又は治験分担医

師が前治療で使用しているオピオイド鎮痛薬の用量及び患者の状態などを考慮し初回投与量を決定する設定とした。オピオイド非使用患者群は、被験者の安全性により配慮する必要があることから、ヒドロモルフォン錠はモルヒネ換算（ヒドロモルフォン錠のモルヒネとの効力比を 1:5 とした場合）で 20 mg／日に相当する 4 mg／日とした。また、日本人 Ph3 比較試験参加患者群は、同試験の治験薬投与終了時と同じ用量・用法で開始するとした。

6.5.1.2　　レスキュー薬の投与

一時的な疼痛の増強によって鎮痛薬の臨時追加投与を必要とする場合はレスキュー薬を投与できることとした。

ヒドロモルフォン錠のレスキュー薬としての調査期間:

オピオイド使用患者群及びオピオイド非使用患者群では、治験薬投与開始から投与 7 日目までは入院管理の下、レスキュー薬としてヒドロモルフォン錠を投与した。レスキュー薬の 1 回あたりの投与量は治験薬の 1 日投与量に応じて表 2.7.6.6.5-3 のとおりとした。オピオイド使用患者群で、前治療オピオイド鎮痛薬を併用している場合のレスキュー薬の 1 回あたりの投与量は、治験薬と前治療オピオイド鎮痛薬の 1 日投与量の総量に応じて表 2.7.6.6.5-3 のとおりとした。

表 2.7.6.6.5-3　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

治験薬の用量	1 日投与量（mg）	レスキュー薬投与量（mg）
第 1 用量	4	1
第 2 用量	6	1
第 3 用量	12	2
第 4 用量	18	3
第 5 用量	24	4
第 6 用量	36	6
第 7 用量	48	8

Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J302）表 9.1-2

レスキュー薬の 1 回あたりの投与量の設定根拠

がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン [12] では、初回のレスキュー薬の投与量として経口投与では 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、本治験では、1 日投与量の 1/6 量をヒドロモルフォン錠によるレスキュー薬の 1 回あたりの投与量として設定した。

6.6　計画された被験者数

50 名

（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の最小

目標被験者数を各 5 名とした。）

被験者数の設定根拠

各オピオイド鎮痛薬からの切り替え投与及びオピオイド鎮痛薬非使用の患者に対してオピオイド鎮痛薬を新規投与した際の安全性を検討するために、各薬剤からの切り替えを 5 名以上と設定した。即放性製剤の長期投与であること、本治験はがん疼痛患者を対象にしていることから、実施可能性を考え目標被験者数を 50 名と設定した。

6.7　投与群及び割付方法

オピオイド使用患者群、オピオイド非使用患者群、及び日本人 Ph3 比較試験参加患者群の各患者群ごとに単一投与群とした。無作為化及び盲検化は行わなかった。

6.8　評価スケジュール

調査、観察スケジュールを表 2.7.6.6.8-1 に示す。

表 2.7.6.6.8-1　調査・観察・検査・試料採取スケジュール

	スクリーニング時	治験薬投与期								後観察期		
	Visit 1: 投与開始前	Visit 1: 投与開始時	レスキュー薬調査期間[a]	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8: 投与終了時	Visit 9: 後観察終了時	中止時[b]	規定外来院時[c]
来院／受診	●	●	←→	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
規定日（カレンダー日）	Day 1（D1）			D8	D15	D29	D43	D57	D71	D85	Visit 8 +2 日		
許容範囲				D2-11	D12-23	D24-37	D38-51	D52-65	D66-79	D80-85	Visit 8 +1～7 日		
同意取得	●												
選択基準・除外基準確認 被験者登録	●												
被験者背景の調査	●												
治験薬投与		←→											
患者日誌の記入[d] 治験薬服薬状況 レスキュー薬投与状況		←→										●	
治験薬服薬時間 及び食事開始時間の調査[e]		●			●		●		●				
ヒドロモルフォン錠のレスキュー薬としての調査[a]		←→	←→										
疼痛評価（PI）	●[f]			●	●	●	●	●	●	●		●	●
疼痛評価（VAS）	●[f]			●	●	●	●	●	●	●		●	
睡眠評価	●[g]			●	●	●	●	●	●	●		●	
薬物依存評価										●		●	
QOL 評価	●[g]			●		●		●		●		●	
併用薬・併用療法の確認	←→										→[h]	●	●
体重・バイタルサイン	●[g]			●	●	●	●	●	●	●		●	
薬物動態解析用採血[i]		●			●		●		●				
12 誘導心電図	●[g]				●[j]		●[j]		●[j]	●		●	
臨床検査（採血・採尿）	●[g]			●	●		●		●	●		●	
PGx バンキング用採血[k]										●		●	
有害事象の調査		←→									→[h]	●	●

a: オピオイド使用患者群及びオピオイド非使用患者群の被験者は、ヒドロモルフォン錠のレスキュー薬としての調査を行うため、治験薬投与開始日から 7 日間の入院を必須とした。
b: 有害事象の調査を除き、中止日と同日に既に実施している項目は、実施不要とした。
c: 治験薬の増量の判断のために来院した場合に実施することとした。
d: 各 Visit ごとに交付・確認・回収を行った。
e: Visit 1、3、5、7 の来院日前日及び来院日（薬物動態用の採血終了まで）の治験薬服薬時間及び朝、昼、夕の食事開始時間を患者日誌に記録することとした。Visit 1 に限り、オピオイド使用患者群及びオピオイド非使用患者群の被験者は、来院日前日の治験薬服薬時間及び食事開始時間の調査は不要とした。
f: 治験薬投与開始前 2 時間以内に実施することとした。
g: 日本人 Ph3 比較試験参加患者群の被験者は、日本人 Ph3 比較試験にて、同日に既に実施している場合は不要とした。
h: Visit 8 から 2 日後まで、調査を実施することとした。
i: Visit 1：2 回目の投与直前（60 分以内）に採血を実施することとした。ただし、日本人 Ph3 比較試験参加患者群は初回投与前（60 分以内）に採血することを許容した。Visit 3、5、7：投与直前（60 分以内）及び投与後（30～120 分後）の計 2 時点にて採血を実施することとした。
j: 治験薬投与後 30～120 分の間に実施することとした。

k: 実施の合意が得られた医療機関にて、同意が得られた被験者のみ実施した。ただし、日本人 Ph3 比較試験参加患者群の被験者は、日本人 Ph3 比較試験で採取した場合は本治験では採取しないこととした。
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J302）表 9.5-1

6.9 評価項目

6.9.1 有効性評価項目

1) 主要評価項目

各 Visit ごと及び中止時の有効率（切り替え改善度及び鎮痛改善度）

2) 副次評価項目

(1) 疼痛強度（pain intensity: PI）評価
(2) VAS 値の推移
(3) レスキュー薬の投与状況
(4) 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
  i) 疼痛緩和（pain relief: PR）評価
  ii) 疼痛強度（PI）評価
  iii) 効果発現時間
  iv) 実施回数
(5) QOL 評価
(6) 睡眠評価

鎮痛改善度の判定基準及び有効率の定義

切り替え改善度及び鎮痛改善度の判定は、表 2.7.6.6.9-1 に示す効果判定基準を用いて評価した。有効率の算出は、治験薬投与開始前後の疼痛評価（VAS 値）より、切り替え改善度判定基準 1（コントロール改善）、2（コントロール良好）、又は鎮痛改善度判定基準 A（著明改善）、B（中等度改善）のいずれかに該当した被験者の被験者全体に対する割合とした。

表 2.7.6.6.9-1　効果判定基準

切り替え前のVAS値（mm） ＼ 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
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

Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J302）表 9.5-5

6.9.2 安全性評価項目

有害事象、臨床検査値、体重、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）、12 誘導心電図（PR 間隔、RR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTcB 間隔、QTcF 間隔、及び心拍数）、及び薬物依存評価

6.9.3 薬物動態評価項目

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（hydromorphone-3-glucuronide: H3G）の血漿中濃度

6.10 統計解析手法

6.10.1 有効性の解析

有効性の主たる解析対象集団は最大の解析対象集団（full analysis set: FAS）とした。

1)　有効性の主要評価項目に対する解析

評価時期ごと（Visit 2、3、4、5、6、7、8 及び投与終了時／中止時）の有効率（切り替え改善度及び鎮痛改善度）及びその 95%信頼区間を算出した。

2)　有効性の副次評価項目に対する解析

i)　疼痛強度（PI）

評価時期ごと及び投与終了時／中止時の PI について頻度集計を行い、度数及び割合について累積棒グラフを用いた推移図を作成した。

ii)　VAS 値の推移

評価時期ごと及び投与終了時／中止時の VAS 値及び投与開始前値からの変化量の要約統計量を算出し、推移図を作成した。

iii)　レスキュー薬の投与状況

被験者ごとに各評価時期の採用範囲内で投与されたヒドロモルフォン錠又はレスキュー薬の 1 日あたりの平均投与回数に基づき、各評価時期の要約統計量の算出及び推移図を作成した。

iv)　ヒドロモルフォン錠のレスキュー薬としての有効性

レスキュー薬投与評価対象集団について、レスキュー薬投与調査期間内（Day 1～Day 7）のヒドロモルフォン錠のレスキュー薬としての投与時の測定データを用いて以下の集計を行った。

- PR の全測定値について頻度表を作成した。被験者ごとにレスキュー薬投与調査期間中の PR の平均値を算出し、その要約統計量を算出した。
- PI の全測定値についてレスキュー薬投与前と投与 30、60 分後のクロス頻度表を作成し、Wilcoxon の符号付き順位検定を行った。
- すべての効果発現時間について要約統計量を算出した。
- 観察日（Day 1～Day 7）ごとにレスキュー薬の投与回数を集計した。

v)　QOL 評価

Medical Outcome Study Short-Form 8-Item Health Survey（SF-8）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、Visit 1 投与開始前と評価時期ごとのクロス頻度表を算出した。

評価時期ごと及び投与終了時／中止時に、SF-8 のサマリースコア（身体的サマリースコア、精神的サマリースコア）及び Visit 1 投与開始前値からの変化量の要約統計量を算出した。

vi)　睡眠評価

評価時期ごと及び投与終了時／中止時に、睡眠評価のクロス頻度集計を行った。

3)　**サブグループ解析**

FAS を対象とし、患者群ごと（オピオイド使用患者群、オピオイド非使用患者群、及び日本人 Ph3 比較試験参加患者群）に主要評価項目（有効率）及び副次評価項目（疼痛強度、VAS 値の推移、QOL 評価、睡眠評価）の解析と同様の解析を行った。

6.10.2 安全性の解析

安全性の解析には安全性解析対象集団を用いた。

有害事象の発現について頻度表を作成した。

有害事象の事象別に新規発現時期別（初回投与後～1 週［Day 1～Day 7］、1 週後～2 週［Day 8～Day 14］、3 週後～4 週［Day 15～Day 28］、4 週後～6 週［Day 29～Day 42］、6 週後～8 週［Day 43～Day 56］、8 週後～12 週［Day 57 以降］）で頻度表を作成した。

時期別新規発現有害事象は、同一被験者で同一症状の場合は初発時期のみで集計し、割合は各評価期間で治験薬投与が継続している被験者を分母とした。

また、表 2.7.6.6.10-1 に示すサブグループごとに有害事象の発現について頻度表を作成した。

表 2.7.6.6.10-1　部分集団を検討する項目とサブグループ

項目	サブグループ
年齢	65 歳未満、65 歳以上
	75 歳以上
体重	50 kg 以下、50 kg 超
クレアチニンクリアランス（mL/min）	30 未満、30 以上 60 未満、60 以上

Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J302）表 9.7-11

以下のサブグループでレスキュー薬投与調査期間（Day 1～Day 7）に発現した有害事象について頻度表を作成した。

- オピオイド使用患者群又はオピオイド非使用患者群かつヒドロモルフォン錠のレスキュー薬としての投与あり
- オピオイド使用患者群又はオピオイド非使用患者群かつヒドロモルフォン錠のレスキュー薬としての投与なし

臨床検査、体重、バイタルサイン、12 誘導心電図についてカテゴリカルデータは時点ごとに頻度表を作成し、定量データは要約統計量を算出した。薬物依存評価は、薬物依存に関する 9 つの質問事項に対して被験者が 4 段階（「3. 非常に」、「2. かなり」、「1. 少し」、又は「0. いいえ」）で評価し、頻度集計を行うこととした。

6.10.3 薬物動態の解析

薬物動態解析は、薬物動態解析対象集団に対して行った。

ヒドロモルフォン及び H3G の血漿中濃度、及びヒドロモルフォン濃度に対する H3G の血漿中濃度比について、時点ごと、用量ごとに集計した。

6.11 被験者の内訳

治験薬投与被験者数及び投与中止被験者数と中止理由の内訳（治験に登録された被験者）

を表 2.7.6.6.11-1 に示す。

本治験では 49 名の被験者を登録した。被験者の内訳は、オピオイド使用患者群が 31 名、オピオイド非使用患者群が 7 名、日本人 Ph3 比較試験参加患者群が 11 名であった。オピオイド使用患者群 31 名の内訳は、経口モルヒネ製剤が 5 名、経口オキシコドン製剤が 18 名、フェンタニル貼付剤が 2 名、トラマドールが 6 名であった。日本人 Ph3 比較試験参加患者群 11 名の内訳は、ヒドロモルフォン錠が 6 名、経口オキシコドン製剤が 5 名であった。治験期間中に中止した被験者は、38 名（オピオイド使用患者群 22 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 9 名）であり、治験を完了した被験者は、11 名（9 名、0 名、及び 2 名）であった。有害事象のため中止した被験者は、オピオイド使用患者群で 8 名（内訳: 肝転移 2 名、悪性胸水、胃癌、傾眠、イレウス、腸閉塞、嘔吐、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で 4 名（内訳: 嘔吐 2 名、粘膜障害、腸管穿孔が各 1 名）、及び日本人 Ph3 比較試験参加患者群で 3 名（内訳: 脳転移、嚥下障害、及び嘔吐が各 1 名）であった。オピオイド使用患者群及び日本人 Ph3 比較試験参加患者群で多かった中止理由は「その他」であり、オピオイド使用患者群で 10 名（32.3%。内訳: 新規化学療法予定 4 名、化学療法のレジメン変更が必要 2 名、医師判断 1 名、併用禁止療法予定 1 名、服薬遵守困難 1 名、及び内服困難 1 名）及び日本人 Ph3 比較試験参加患者群で 5 名（45.5%。内訳: 併用禁止療法予定 2 名、調査票記載困難 1 名、気管切開予定のため貼付剤に変更予定 1 名、及び内服困難 1 名）であった。日本人 Ph3 比較試験参加患者群の 1 名で「死亡」（原疾患［肺線がん］の悪化）による中止が認められた。

表 2.7.6.6.11-1　被験者の内訳（治験に登録された被験者）

	オピオイド使用患者群 n（%）	オピオイド非使用患者群 n（%）	日本人 Ph3 比較試験参加患者群 n（%）	全体 n（%）
登録被験者	31	7	11	49
完了被験者	9(29.0)	0(0.0)	2(18.2)	11(22.4)
治験を中止した被験者	22(71.0)	7(100.0)	9(81.8)	38(77.6)
中止理由				
被験者から中止の申し出	1(3.2)	2(28.6)	0(0.0)	3(6.1)
有害事象	8(25.8)	4(57.1)	3(27.3)	15(30.6)
治験薬の第 1 用量からの減量が必要	1(3.2)	1(14.3)	0(0.0)	2(4.1)
併用禁止薬の投与又は併用禁止療法の施行がなされた	2(6.5)	0(0.0)	0(0.0)	2(4.1)
死亡	0(0.0)	0(0.0)	1(9.1)	1(2.0)
その他	10(32.3)	0(0.0)	5(45.5)	15(30.6)

Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J302）表 10.1-1

6.12 解析対象集団

解析対象集団の内訳及び不採用の理由を表 2.7.6.6.12-1 に示す。

安全性解析対象集団は、本治験に登録された被験者から 1 名（オピオイド使用患者群 1 名［治験薬投与なし］）が除外され、48 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 11 名）であった。FAS は 2 名（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。FAS のうち、治験実施計画書に適合した対象集団（per protocol set: PPS）から除外された被験者は、オピオイド使用患者群 2 名（治験薬の用法・用量違反 1 名、併用禁止薬／併用禁止療法違反 2 名［1 名が治験薬の用法・用量違反と重複］）、オピオイド非使用患者群 1 名（選択基準・除外基準違反）、日本人 Ph3 比較試験参加患者群 1 名（治験薬の用法・用量違反 1 名）であり、いずれも治験実施計画書からの逸脱が認められた被験者であった。FAS のうち、血漿中薬物濃度を有さない被験者はいなかったため、すべての被験者を薬物動態解析対象集団とした。レスキュー薬投与評価対象集団は、FAS のうち、ヒドロモルフォン錠がレスキュー薬として投与されていないか又は評価データがない被験者（オピオイド使用患者群 16 名、オピオイド非使用患者群 5 名）が除外され、16 名（オピオイド使用患者群 14 名、オピオイド非使用患者群 2 名）であった。

表 2.7.6.6.12-1　解析対象集団への不採用理由の内訳（登録被験者）

	オピオイド使用患者群				オピオイド使用患者群	オピオイド非使用患者群	日本人 Ph3 比較試験参加患者群	全体
	経口モルヒネ製剤 N = 5 n（%）	経口オキシコドン製剤 N = 18 n（%）	フェンタニル貼付剤 N = 2 n（%）	トラマドール N = 6 n（%）	N = 31 n（%）	N = 7 n（%）	N = 11 n（%）	N = 49 n（%）
安全性解析採用被験者数	5(100.0)	17(94.4)	2(100.0)	6(100.0)	30(96.8)	7(100.0)	11(100.0)	48(98.0)
安全性解析不採用被験者数	0(0.0)	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
不採用理由								
治験薬投与なし	0(0.0)	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
FAS 採用被験者数	5(100.0)	17(94.4)	2(100.0)	6(100.0)	30(96.8)	7(100.0)	10(90.9)	47(95.9)
FAS 不採用被験者数	0(0.0)	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.2)	0(0.0)	1(9.1)	2(4.1)
不採用理由								
治験薬投与なし	0(0.0)	1(5.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
有効性データなし	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(9.1)	1(2.0)
PPS 採用被験者数 [a]	4(80.0)	17(100.0)	2(100.0)	5(83.3)	28(93.3)	6(85.7)	9(90.0)	43(91.5)
PPS 不採用被験者数 [a]	1(20.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(16.7)	2(6.7)	1(14.3)	1(10.0)	4(8.5)
不採用理由 [a]								
選択基準・除外基準違反	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(14.3)	0(0.0)	1(2.1)
治験薬の用法・用量違反	1(20.0)[b]	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)[b]	0(0.0)	1(10.0)	2(4.3)
併用禁止薬／併用禁止療法違反	1(20.0)[b]	0(0.0)	0(0.0)	1(16.7)	2(6.7)[b]	0(0.0)	0(0.0)	2(4.3)

a: 割合は FAS 採用被験者数を分母として算出
b: 1 名の被験者で重複して該当
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J302）表 11.1-1、表 11.1-2、表 12.1-1

6.13 被験者背景

人口統計学的及びその他の基準値の特性（FAS）を表 2.7.6.6.13-1 に示す。

FAS の被験者は 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）であり、オピオイド使用患者群 30 名の前治療オピオイド鎮痛薬は、経口オキシコドン製剤 17 名、経口モルヒネ製剤 5 名、フェンタニル貼付剤 2 名、トラマドール 6 名、日本人 Ph3 比較試験参加患者群 10 名の日本人 Ph3 比較試験での被験薬は、ヒドロモルフォン錠が 6 名、オキシコドン即放性製剤 4 名であった。

FAS での主な被験者背景のうち、VAS 値の平均値は、全体 32.8 mm、オピオイド使用患者群 28.7 mm、オピオイド非使用患者群 61.9 mm、日本人 Ph3 比較試験参加患者群 24.6 mm で

あった。なお、オピオイド非使用患者群ではすべての患者が 45 mm 以上であった。疼痛強度は 0（なし［痛くない］）又は 1（軽度［少し痛い］）の割合が、全体で 67.4%、オピオイド使用患者群 73.3%、オピオイド非使用患者群 0%、日本人 Ph3 比較試験参加患者群 90%であった。睡眠評価では 2（まあまあ眠れた）又は 3（よく眠れた）の割合が、全体で 78.7%、オピオイド使用患者群 80.0%、オピオイド非使用患者群 57.1%、日本人 Ph3 比較試験参加患者群 90.0%であった。疼痛のコントロール状況や睡眠の状態はオピオイドを使用している患者群で良い傾向であった。クレアチニンクリアランスの平均値は、全体 74.73 mL/min、オピオイド使用患者群 84.03 mL/min、オピオイド非使用患者群 52.41 mL/min、日本人 Ph3 比較試験参加患者群 62.48 mL/min であり、女性、高齢、低体重の患者の割合が多いオピオイド非使用患者群で低めであった。クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満の被験者は、オピオイド使用患者群の 1 名のみであった。その他の項目では、投与群間に大きな差は認められなかった。

表 2.7.6.6.13-1　人口統計学的及びベースライン値の特性（FAS）

項目	要約統計量	オピオイド使用患者群 N = 30 n(%)	オピオイド非使用患者群 N = 7 n(%)	日本人 Ph3 比較試験参加患者群 N = 10 n(%)	全体 N = 47 n(%)
年齢（歳）	平均値（標準偏差）	62.4(10.96)	67.4(13.96)	67.6(7.52)	64.3(10.88)
	最小値	41	38	57	38
	中央値	62.5	72.0	66.5	64.0
	最大値	87	78	80	87
	65 歳未満	19(63.3)	2(28.6)	3(30.0)	24(51.1)
	65 歳以上	11(36.7)	5(71.4)	7(70.0)	23(48.9)
	75 歳以上	4(13.3)	3(42.9)	3(30.0)	10(21.3)
性別	男性	16(53.3)	2(28.6)	8(80.0)	26(55.3)
	女性	14(46.7)	5(71.4)	2(20.0)	21(44.7)
体重（kg）	平均値（標準偏差）	55.93(12.961)	48.19(7.090)	54.98(9.411)	54.57(11.714)
	最小値	33.5	39.4	40.0	33.5
	中央値	54.50	48.80	54.05	53.30
	最大値	89.4	59.6	68.1	89.4
	50 kg 以下	8(26.7)	4(57.1)	3(30.0)	15(31.9)
	50 kg 超	22(73.3)	3(42.9)	7(70.0)	32(68.1)

Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J302）表 11.2-1

表 2.7.6.6.13-1　人口統計学的及びベースライン値の特性（FAS）（続き）

項目	要約統計量	オピオイド使用患者群 N = 30 n(%)	オピオイド非使用患者群 N = 7 n(%)	日本人 Ph3 比較試験参加患者群 N = 10 n(%)	全体 N = 47 n(%)
原疾患（腫瘍名）	頭頸部	1(3.3)	0(0.0)	1(10.0)	2(4.3)
	肺	13(43.3)	1(14.3)	1(10.0)	15(31.9)
	乳房	7(23.3)	0(0.0)	1(10.0)	8(17.0)
	消化管	4(13.3)	2(28.6)	4(40.0)	10(21.3)
	肝・胆・膵	1(3.3)	2(28.6)	0(0.0)	3(6.4)
	泌尿・生殖器	2(6.7)	1(14.3)	3(30.0)	6(12.8)
	その他	2(6.7)	1(14.3)	0(0.0)	3(6.4)
転移部位	なし	2(6.7)	1(14.3)	2(20.0)	5(10.6)
	あり	28(93.3)	6(85.7)	8(80.0)	42(89.4)
	頭頸部	7(25.0)	1(16.7)	2(25.0)	10(23.8)
	肺	6(21.4)	2(33.3)	3(37.5)	11(26.2)
	乳房	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	消化管	0(0.0)	2(33.3)	0(0.0)	2(4.8)
	肝・胆・膵	10(35.7)	3(50.0)	3(37.5)	16(38.1)
	泌尿・生殖器	1(3.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.4)
	その他	24(85.7)	5(83.3)	8(100.0)	37(88.1)
がん疼痛部位	頭頸部	3(10.0)	0(0.0)	1(10.0)	4(8.5)
	上肢・肩部	4(13.3)	1(14.3)	1(10.0)	6(12.8)
	背部	11(36.7)	5(71.4)	3(30.0)	19(40.4)
	胸部	7(23.3)	2(28.6)	1(10.0)	10(21.3)
	腹部	6(20.0)	4(57.1)	2(20.0)	12(25.5)
	腰部	8(26.7)	3(42.9)	3(30.0)	14(29.8)
	臀部	3(10.0)	1(14.3)	2(20.0)	6(12.8)
	下肢	6(20.0)	0(0.0)	3(30.0)	9(19.1)
	その他	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ECOG PS	0	7(23.3)	2(28.6)	3(30.0)	12(25.5)
	1	12(40.0)	4(57.1)	4(40.0)	20(42.6)
	2	8(26.7)	1(14.3)	1(10.0)	10(21.3)
	3	3(10.0)	0(0.0)	2(20.0)	5(10.6)
	4	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
前治療オピオイド鎮痛薬	なし	0(0.0)	—	—	—
	経口モルヒネ製剤	5(16.7)	—	—	—
	経口オキシコドン製剤	17(56.7)	—	—	—
	フェンタニル貼付剤	2(6.7)	—	—	—
	トラマドール	6(20.0)	—	—	—
日本人 Ph3 比較試験被検薬	ヒドロモルフォン錠	—	—	6(60.0)	—
	オキシコドン即放性製剤	—	—	4(40.0)	—

Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J302）表 11.2-1

表 2.7.6.6.13-1　人口統計学的及びベースライン値の特性（FAS）（続き）

項目	要約統計量	オピオイド使用患者群 N = 30 n(%)	オピオイド非使用患者群 N = 7 n(%)	日本人 Ph3 比較試験参加患者群 N = 10 n(%)	全体 N = 47 n(%)
既往歴、合併症の有無	なし	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	あり	30(100.0)	7(100.0)	10(100.0)	47(100.0)
VAS 値 (mm)	平均値（標準偏差）	28.7(24.60)	61.9(11.38)	24.6(24.22)	32.8(25.83)
	最小値	0	47	0	0
	中央値	27.0	60.0	17.5	29.0
	最大値	93	79	75	93
	0 mm 以上 4 mm 以下	7(23.3)	0(0.0)	2(20.0)	9(19.1)
	5 mm 以上 14 mm 以下	4(13.3)	0(0.0)	2(20.0)	6(12.8)
	15 mm 以上 24 mm 以下	2(6.7)	0(0.0)	3(30.0)	5(10.6)
	25 mm 以上 34 mm 以下	6(20.0)	0(0.0)	1(10.0)	7(14.9)
	35 mm 以上 44 mm 以下	3(10.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(6.4)
	45 mm 以上 54 mm 以下	3(10.0)	2(28.6)	0(0.0)	5(10.6)
	55 mm 以上 64 mm 以下	3(10.0)	2(28.6)	1(10.0)	6(12.8)
	65 mm 以上 74 mm 以下	1(3.3)	2(28.6)	0(0.0)	3(6.4)
	75 mm 以上 84 mm 以下	0(0.0)	1(14.3)	1(10.0)	2(4.3)
	85 mm 以上 94 mm 以下	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
	95 mm 以上 100 mm 以下	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
疼痛強度（PI）	0. なし（痛くない）	6(20.0)	0(0.0)	1(10.0)	7(15.2)
	1. 軽度（少し痛い）	16(53.3)	0(0.0)	8(80.0)	24(52.2)
	2. 中等度（痛い）	7(23.3)	5(83.3)	1(10.0)	13(28.3)
	3. 高度（非常に痛い）	1(3.3)	1(16.7)	0(0.0)	2(4.3)
睡眠評価	0. 全く眠れなかった	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	1. あまり眠れなかった	6(20.0)	3(42.9)	1(10.0)	10(21.3)
	2. まあまあ眠れた	13(43.3)	4(57.1)	3(30.0)	20(42.6)
	3. よく眠れた	11(36.7)	0(0.0)	6(60.0)	17(36.2)
クレアチニンクリアランス (mL/min)	平均値（標準偏差）	84.03(24.493)	52.41(20.099)	62.48(19.976)	74.73(25.956)
	最小値	28.0	30.1	36.8	28.0
	中央値	87.30	48.60	58.15	70.70
	最大値	150.4	91.0	98.6	150.4
	30 未満	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
	30 以上 60 未満	2(6.7)	5(71.4)	5(50.0)	12(25.5)
	60 以上	27(90.0)	2(28.6)	5(50.0)	34(72.3)

Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J302）表 11.2-1

6.14 投与期間と服薬状況

投与期間と服薬状況を表 2.7.6.6.14-1 に示す。

治験薬の平均投与期間は、オピオイド使用患者群 43.7 日、オピオイド非使用患者群 21.6 日、日本人 Ph3 比較試験参加患者群 32.7 日であり、いずれの患者群でも服薬良好（服薬率 75%以上）が 85%以上を占め、良好な服薬状況が確認された。

表 2.7.6.6.14-1　投与期間と曝露状況（安全性解析対象集団）

	オピオイド使用患者群 N = 30 n(%)	オピオイド非使用患者群 N = 7 n(%)	日本人 Ph3 比較試験参加患者群 N = 11 n(%)	全体 N = 48 n(%)
投与期間（Day）				
平均値	43.7	21.6	32.7	38.0
標準偏差	31.52	14.66	28.28	29.64
最小値	2	2	3	2
中央値	37.0	18.0	24.0	32.0
最大値	85	37	85	85
服薬状況				
服薬良好（服薬率: 75%以上）	26(86.7)	6(85.7)	10(90.9)	42(87.5)
時々服薬を忘れる（服薬率: 50%以上 75%未満）	3(10.0)	1(14.3)	0(0.0)	4(8.3)
服薬不良（服薬率: 50%未満）	1(3.3)	0(0.0)	1(9.1)	2(4.2)

Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J302）表 12.1-2

安全性解析対象集団での最終投与用量の集計を表 2.7.6.6.14-2 に示す。

最終投与用量は、いずれの患者群も第 1 用量の割合が高く、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 100%（7/7）、日本人 Ph3 比較試験参加患者群 36.4%（4/11）であった。最高用量はオピオイド使用患者群は 90 mg、オピオイド非使用患者群は 6 mg（第 2 用量）、日本人 Ph3 比較試験参加患者群は 16 mg（第 4 用量）であった。

表 2.7.6.6.14-2　最終投与用量の集計（安全性解析対象集団）

	オピオイド使用患者群 N = 30 n（%）	オピオイド非使用患者群 N = 7 n（%）	日本人 Ph3 比較試験参加患者群 N = 11 n（%）	全体 N = 48 n（%）
第 1 用量（4 mg/4 mg）[a]	17(56.7)	7(100.0)	4(36.4)	28(58.3)
第 2 用量（6 mg/8 mg）	2(6.7)	0(0.0)	3(27.3)	5(10.4)
第 3 用量（12 mg/12 mg）	5(16.7)	0(0.0)	3(27.3)	8(16.7)
第 4 用量（18 mg/16 mg）	0(0.0)	0(0.0)	1(9.1)	1(2.1)
第 5 用量（24 mg/24 mg）	3(10.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(6.3)
第 6 用量（36 mg/36 mg）	2(6.7)	0(0.0)	0(0.0)	2(4.2)
第 7 用量（48 mg/48 mg）	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
その他: 90 mg	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
欠測値	0	0	0	0

a: オピオイド使用患者群及びオピオイド非使用患者群の用量／日本人 Ph3 比較試験参加患者群の用量
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J302）表 12.1-3

投与量増減パターンの集計を表 2.7.6.6.14-3 に示す。

第 1 用量から増量することなく治験を終了又は中止した被験者の割合はオピオイド使用患者群 50.0%（15/30）、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 36.4%（4/11）であった。オピオイド使用患者群では、最大 90 mg まで増量された被験者が 1 名（前治療オピオイド: 経口オキシコドン製剤）、第 7 用量以上に増量された被験者が 2 名（前

治療オピオイド: 経口オキシコドン製剤)、第 6 用量以上に増量された被験者は 3 名、第 5 用量以上に増量された被験者は 6 名であった。オピオイド非使用患者群では最大第 2 用量まで増量された被験者が 1 名であった。日本人 Ph3 比較試験参加患者群では、最大第 4 用量まで増量された被験者が 1 名（日本人 Ph3 比較試験でヒドロモルフォン錠投与)、第 3 用量以上まで増量された被験者が 3 名（日本人 Ph3 比較試験でヒドロモルフォン錠投与 2 名、オキシコドン即放性製剤投与 1 名）であった。

表 2.7.6.6.14-3　投与量増減パターンの集計（安全性解析対象集団）

	オピオイド使用患者群 N = 30 n（%）	オピオイド非使用患者群 N = 7 n（%）	日本人 Ph3 比較試験参加患者群 N = 11 n（%）	全体 N = 48 n（%）
第 1 用量	15(50.0)	6(85.7)	4(36.4)	25(52.1)
第 1 用量-第 2 用量	2(6.7)	0(0.0)	1(9.1)	3(6.3)
第 1 用量-第 2 用量-第 1 用量	0(0.0)	1(14.3)	0(0.0)	1(2.1)
第 1 用量-第 2 用量-第 3 用量	1(3.3)	0(0.0)	1(9.1)	2(4.2)
第 1 用量-第 2 用量-第 3 用量-第 4 用量	0(0.0)	0(0.0)	1(9.1)	1(2.1)
第 2 用量	0(0.0)	0(0.0)	2(18.2)	2(4.2)
第 2 用量-第 1 用量	2(6.7)	0(0.0)	0(0.0)	2(4.2)
第 2 用量-第 3 用量	4(13.3)	0(0.0)	1(9.1)	5(10.4)
第 3 用量	0(0.0)	0(0.0)	1(9.1)	1(2.1)
第 3 用量-第 4 用量-第 5 用量-第 6 用量	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
第 4 用量-第 5 用量	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
第 5 用量	2(6.7)	0(0.0)	0(0.0)	2(4.2)
第 5 用量-第 6 用量-第 7 用量-第 6 用量	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
第 6 用量-第 7 用量-その他: 60 mg-その他: 90 mg	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
欠測値	0	0	0	0

Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J302）表 12.1-4

時期別治験薬投与継続被験者数の集計を表 2.7.6.6.14-4 に示す。

安全性解析対象集団のうち 11 名（オピオイド使用患者群 9 名及び日本人 Ph3 比較試験参加患者群 2 名）で Day 84 までの治験薬投与が完了し、37 名（オピオイド使用患者群 21 名、オピオイド非使用患者群 7 名、及び日本人 Ph3 比較試験参加患者群 9 名）で治験薬投与が中止された。投与継続割合は、時間経過とともに低下した。全体での継続割合は Day 42 までは 50%を超えていたが、Day 71～84 では 25.0%（12/48）となった。また、4 名（オピオイド使用患者群 3 名及び日本人 Ph3 比較試験参加患者群 1 名)で最長 Day 85 まで投与が継続された。オピオイド非使用患者群では Day 29～42 まで 3 名の被験者で治験薬投与が継続された。

表 2.7.6.6.14-4　時期別治験薬投与継続被験者数の集計（安全性解析対象集団）

	被験者数	完了被験者数	中止被験者数	治験薬投与継続被験者 [a] n(%)							
				Day 1～ Day 7	Day 8～ Day 14	Day 15～ Day 28	Day 29～ Day 42	Day 43～ Day 56	Day 57～ Day 70	Day 71～ Day 84	Day 85～
オピオイド使用患者群	30	9(30.0)	21(70.0)	30(100.0)	26(86.7)	22(73.3)	18(60.0)	13(43.3)	12(40.0)	10(33.3)	3(10.0)
経口モルヒネ製剤	5	1(20.0)	4(80.0)	5(100.0)	3(60.0)	3(60.0)	3(60.0)	3(60.0)	2(40.0)	1(20.0)	0(0.0)
経口オキシコドン製剤	17	6(35.3)	11(64.7)	17(100.0)	15(88.2)	13(76.5)	10(58.8)	7(41.2)	7(41.2)	7(41.2)	3(17.6)
フェンタニル貼付剤	2	2(100.0)	0(0.0)	2(100.0)	2(100.0)	2(100.0)	2(100.0)	2(100.0)	2(100.0)	2(100.0)	0(0.0)
トラマドール	6	0(0.0)	6(100.0)	6(100.0)	6(100.0)	4(66.7)	3(50.0)	1(16.7)	1(16.7)	0(0.0)	0(0.0)
オピオイド非使用患者群	7	0(0.0)	7(100.0)	7(100.0)	5(71.4)	5(71.4)	3(42.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
日本人 Ph3 比較試験参加患者群	11	2(18.2)	9(81.8)	11(100.0)	10(90.9)	8(72.7)	4(36.4)	3(27.3)	2(18.2)	2(18.2)	1(9.1)
全体	48	11(22.9)	37(77.1)	48(100.0)	41(85.4)	35(72.9)	25(52.1)	16(33.3)	14(29.2)	12(25.0)	4(8.3)

a:「治験薬投与終了日 − 治験薬投与開始日 +1」まで治験薬投与が継続したものとして集計
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J302）表 12.1-5

6.15 有効性の結果

6.15.1 主要評価項目：有効率（切り替え改善度及び鎮痛改善度）

FAS の全被験者での評価時期ごとの有効率（投与前後の VAS 値［過去 24 時間に感じた平均の痛み］を用いて、切り替え改善度及び鎮痛改善度の判定表で有効と判定された被験者の割合）及びその 95%信頼区間を表 2.7.6.6.15-1 の全体欄に示す。

FAS での有効率は、投与開始直後の評価時点の Visit 2 で 80.9%（38/47）と高く、いずれの評価時期でも概ね 80%以上であった。47 名中 11 名が最長 85 日目の Visit 8 まで継続投与されており、長期間継続投与された被験者でも高い有効率が維持されていた。

VAS 値 34 mm 以下の被験者では、Visit 2 で 92.6%（25/27）と高く、以降いずれの評価時期でも 80%以上の有効率を示した。一方、VAS 値 35 mm 以上の被験者では、Visit 2 で 65.0%（13/20）であり、以降 Visit 4 までに中止された被験者が多く、評価時期によって 61.5%（8/13）～100%（4/4、3/3）とばらつきが認められものの、高い有効率であった。また、長期間投与が継続された被験者でも、高い有効率が維持されていた。

表 2.7.6.6.15-1　有効率の解析（FAS）

	評価時期	被験者数	有効率 [a] n(%)	有効率 95%信頼区間 [b]
全体 (N = 47)	Visit 2	47	38(80.9)	(66.7, 90.9)
	Visit 3	37	28(75.7)	(58.8, 88.2)
	Visit 4	25	21(84.0)	(63.9, 95.5)
	Visit 5	19	16(84.2)	(60.4, 96.6)
	Visit 6	15	12(80.0)	(51.9, 95.7)
	Visit 7	13	12(92.3)	(64.0, 99.8)
	Visit 8	11	10(90.9)	(58.7, 99.8)
	投与終了時／中止時	47	31(66.0)	(50.7, 79.1)
投与前 VAS 値 34 mm 以下 (N = 27)	Visit 2	27	25(92.6)	(75.7, 99.1)
	Visit 3	24	20(83.3)	(62.6, 95.3)
	Visit 4	18	16(88.9)	(65.3, 98.6)
	Visit 5	15	12(80.0)	(51.9, 95.7)
	Visit 6	12	10(83.3)	(51.6, 97.9)
	Visit 7	10	10(100.0)	(69.2, 100.0)
	Visit 8	8	7(87.5)	(47.3, 99.7)
	投与終了時／中止時	27	20(74.1)	(53.7, 88.9)
投与前 VAS 値 35 mm 以上 (N = 20)	Visit 2	20	13(65.0)	(40.8, 84.6)
	Visit 3	13	8(61.5)	(31.6, 86.1)
	Visit 4	7	5(71.4)	(29.0, 96.3)
	Visit 5	4	4(100.0)	(39.8, 100.0)
	Visit 6	3	2(66.7)	(9.4, 99.2)
	Visit 7	3	2(66.7)	(9.4, 99.2)
	Visit 8	3	3(100.0)	(29.2, 100.0)
	投与終了時／中止時	20	11(55.0)	(31.5, 76.9)

a: 全体は切り替え改善度又は鎮痛改善度、投与前 VAS 値 34 mm 以下は切り替え改善度、投与前 VAS 値 35 mm 以上は鎮痛改善度に対する有効率。
b: Clopper & Pearson の信頼区間
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J302）表 11.4-1

6.15.2 副次評価項目

1) 疼痛強度（PI）

FAS での評価日ごとの各疼痛強度（過去 24 時間に感じた平均の痛みのレベル）の被験者の割合を表 2.7.6.6.15-2 に示す。

FAS 全体での疼痛強度の推移は、投与前に「0. なし」又は「1. 軽度」であった被験者の割合（67.4%［31/46］）は、Visit 2 で 80.9%（38/47）と高く、以降各評価時点で、約 70%～90%に維持されていた。一方、投与前に「2. 中等度」又は「3. 高度」であった被験者の割合（32.6%［15/46］）は、Visit 2 で 19.1%（9/47）と低く、以降各評価時点で、約 10%～30%の低値で維持された。

表 2.7.6.6.15-2 疼痛強度（PI）の解析（FAS）

評価時期	被験者数 N = 47	疼痛強度（PI）n(%)			
		0. なし（痛くない）	1. 軽度（少し痛い）	2. 中等度（痛い）	3. 高度（非常に痛い）
投与前	46	7(15.2)	24(52.2)	13(28.3)	2(4.3)
Visit 2	47	9(19.1)	29(61.7)	7(14.9)	2(4.3)
Visit 3	37	6(16.2)	23(62.2)	5(13.5)	3(8.1)
Visit 4	26	8(30.8)	15(57.7)	1(3.8)	2(7.7)
Visit 5	19	7(36.8)	8(42.1)	3(15.8)	1(5.3)
Visit 6	15	3(20.0)	7(46.7)	4(26.7)	1(6.7)
Visit 7	13	3(23.1)	8(61.5)	2(15.4)	0(0.0)
Visit 8	11	4(36.4)	4(36.4)	3(27.3)	0(0.0)
投与終了時／中止時	47	9(19.1)	19(40.4)	12(25.5)	7(14.9)

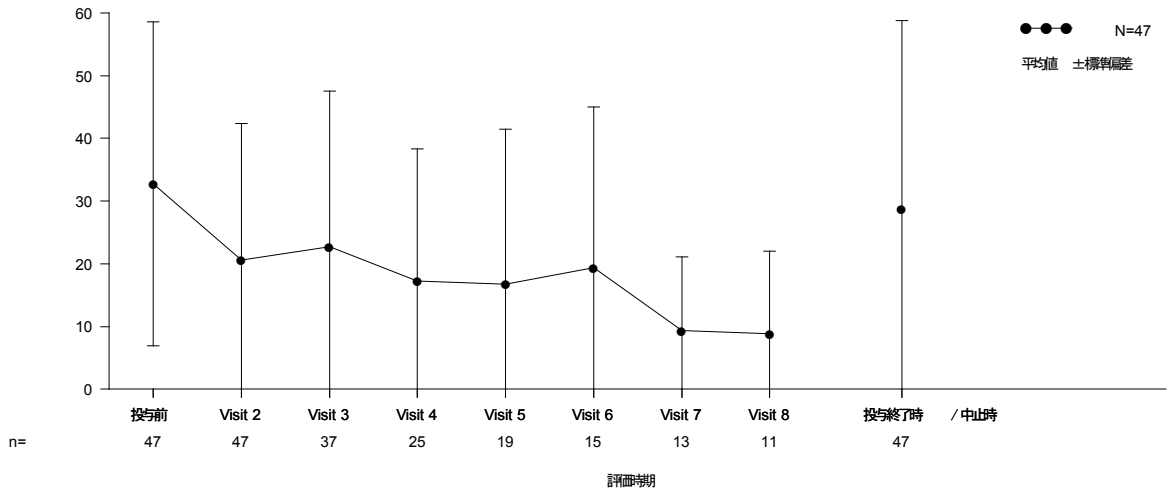
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J302）表 11.4-3

2) VAS値の推移

FAS での VAS 値の推移を図 2.7.6.6.15-1 に示す。

FAS 全体での VAS 値の推移は、投与前（約 30～35 mm）に比べ、Visit 2 で約 20 mm と低く、以降 Visit 6 まで約 20 mm で推移し、Visit 7 及び 8 では約 10 mm であった。長期間投与が継続された被験者でも、低値で維持されていた。

図 2.7.6.6.15-1　VAS 値の推移図（FAS）



縦軸の単位: mm
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J302）図 11.4-2

3)　レスキュー薬の投与状況

FAS での各評価期間のレスキュー薬の投与状況を表 2.7.6.6.15-3 に示す。

FAS 全体でのレスキュー薬の 1 日あたりの平均投与回数は、投与回数の平均値及び中央値の推移から、Visit 2 以降 Visit 5 まで平均約 0.2～0.4 回、Visit 6 以降は 0.1 回未満であった。長期間投与が継続された被験者でも、レスキュー薬の投与回数は低値で維持されていた。

表 2.7.6.6.15-3　レスキュー薬の投与状況（FAS）

評価時期	被験者数 N = 47	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Visit 2 (Day 2～11)	47	0.40	0.601	0.0	0.10	2.0
Visit 3 (Day 12～23)	38	0.44	0.870	0.0	0.05	4.3
Visit 4 (Day 24～37)	27	0.20	0.299	0.0	0.00	1.0
Visit 5 (Day 38～51)	18	0.33	0.839	0.0	0.00	3.3
Visit 6 (Day 52～65)	15	0.08	0.182	0.0	0.00	0.6
Visit 7 (Day 66～79)	13	0.05	0.078	0.0	0.00	0.2
Visit 8 (Day 80～85)	11	0.09	0.202	0.0	0.00	0.5

ヒドロモルフォン錠又はレスキュー薬の 1 日あたりの平均投与回数に基づき算出
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J302）表 11.4-4

4)　ヒドロモルフォン錠のレスキュー薬としての有効性

レスキュー薬投与評価対象集団でのヒドロモルフォン錠のレスキュー薬としての投与 60 分後の疼痛緩和（PR）の解析結果を表 2.7.6.6.15-4 に、投与直前、30 分後、及び 60 分後の疼痛強度（PI）の解析結果を表 2.7.6.6.15-5 に、レスキュー薬投与後の効果発現時間を表 2.7.6.6.15-6 に、投与量及び投与回数を表 2.7.6.6.15-7 に示す。

レスキュー薬投与評価対象集団での、ヒドロモルフォン錠をレスキュー薬として投与した

場合の疼痛緩和スコアの平均値は 1.53 であり、「1. 多少おさまった」と「2. 適度におさまった」の中間であった。全測定値のスコア別の集計からは、疼痛緩和スコアが 2 以上（「2. 適度におさまった」、「3. かなりおさまった」、又は「4. 完全におさまった」）の割合は 50%（20/40）であった。

表 2.7.6.6.15-4　ヒドロモルフォン錠のレスキュー薬としての投与時の有効性の解析（疼痛緩和）（レスキュー薬投与評価対象集団）

疼痛緩和スコア(PR)	解析項目	被験者数 N = 16
要約統計量	被験者数	16
	平均値	1.53
	標準偏差	0.858
	最小値	0.0
	中央値	1.50
	最大値	3.0
スコア別集計	測定総数	40
	0. 全くおさまっていない	4(10.0)
	1. 多少おさまった	16(40.0)
	2. 適度におさまった	11(27.5)
	3. かなりおさまった	7(17.5)
	4. 完全におさまった	2(5.0)

要約統計量は被験者ごとのレスキュー薬投与調査期間中の PR の平均値に基づき算出. 全くおさまっていない =0、多少おさまった =1、適度におさまった =2、かなりおさまった =3、完全におさまった =4 でスコア化
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J302）表 11.4-5

疼痛強度の解析結果から、ヒドロモルフォン錠をレスキュー薬として投与する前の疼痛強度は 82.5%（33/40）が「中等度（痛い）」又は「高度（非常に痛い）」であったのに対し、投与 30 分後及び 60 分後の疼痛強度は、それぞれ 82.5%（33/40）及び 87.5%（35/40）が「なし（痛くない）」又は「軽度（少し痛い）」であり、統計学的に有意な疼痛の改善が確認された（いずれも $P < 0.0001$: Wilcoxon の符号付き順位検定）。

表 2.7.6.6.15-5　ヒドロモルフォン錠のレスキュー薬としての投与時の有効性の解析（疼痛強度）（レスキュー薬投与評価対象集団）

評価時点	投与前	投与後 0. なし	1. 軽度	2. 中等度	3. 高度	合計 n(%)	*P* 値 [a]
投与 30 分後 (N = 16)	0. なし(痛くない)	0	0	0	0	0(0.0)	<0.0001
	1. 軽度(少し痛い)	1	6	0	0	7(17.5)	
	2. 中等度(痛い)	1	20	6	0	27(67.5)	
	3. 高度(非常に痛い)	0	5	1	0	6(15.0)	
	合計 n(%)	2(5.0)	31(77.5)	7(17.5)	0(0.0)	40	
投与 60 分後 (N = 16)	0. なし(痛くない)	0	0	0	0	0(0.0)	<0.0001
	1. 軽度(少し痛い)	2	5	0	0	7(17.5)	
	2. 中等度(痛い)	5	18	4	0	27(67.5)	
	3. 高度(非常に痛い)	0	5	1	0	6(15.0)	
	合計 n(%)	7(17.5)	28(70.0)	5(12.5)	0(0.0)	40	

a: Wilcoxon の符号付き順位検定
疼痛強度の全測定値を集計
なし(痛くない) = 0、軽度(少し痛い) = 1、中等度(痛い) = 2、高度(非常に痛い) = 3 でスコア化
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J302）表 11.4-6

ヒドロモルフォン錠のレスキュー薬としての効果発現時間は、全測定値の平均で 24.9 分であり、90%以上のレスキュー薬投与機会で 60 分未満に効果発現が認められた。

表 2.7.6.6.15-6　ヒドロモルフォン錠のレスキュー薬としての投与時の有効性の解析（効果発現時間）（レスキュー薬投与評価対象集団）

効果発現時間	解析項目	被験者数 N = 16
要約統計量	測定総数(NA[a] を含まない)	38
	平均値（分）	24.9
	標準偏差	13.83
	最小値	10
	中央値	20.5
	最大値	87
効果発現時間別集計	測定総数(NA[a] を含む)	41
	15 分未満	4(9.8)
	15 分以上 30 分未満	21(51.2)
	30 分以上 45 分未満	10(24.4)
	45 分以上 60 分未満	2(4.9)
	60 分以上	1(2.4)
	NA[a]	3(7.3)

a: 少しでも鎮痛効果が現れ始めたと感じられなかったために、効果発現時間の計測ができなかった、又は鎮痛効果が現れる前にヒドロモルフォン錠の定時投与が行われた。
効果発現時間の全測定値を集計
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J302）表 11.4-7

ヒドロモルフォン錠のレスキュー薬としての実施回数は、Day 1 から Day 7 まで、0 回又は 1～2 回の被験者が概ね 90%以上であった。

表 2.7.6.6.15-7　ヒドロモルフォン錠のレスキュー薬としての投与時の有効性の解析（実施回数）（レスキュー薬投与評価対象集団）

観察日	被験者数 N = 16	頻度 n(%)			
		0 回	1～2 回	3～4 回	5 回以上
Day 1	16	11(68.8)	4(25.0)	1(6.3)	0(0.0)
Day 2	16	7(43.8)	8(50.0)	1(6.3)	0(0.0)
Day 3	14	4(28.6)	7(50.0)	3(21.4)	0(0.0)
Day 4	13	4(30.8)	8(61.5)	1(7.7)	0(0.0)
Day 5	13	5(38.5)	7(53.8)	1(7.7)	0(0.0)
Day 6	12	7(58.3)	4(33.3)	1(8.3)	0(0.0)
Day 7	12	8(66.7)	3(25.0)	1(8.3)	0(0.0)

Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J302）表 11.4-8

5)　QOL評価

FAS を対象に、SF-8 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］）の評価時期ごとの SF-8 のサマリースコア及びサマリースコア変化量を表 2.7.6.6.15-8 及び表 2.7.6.6.15-9 に示す。

FAS 全体での QOL 評価は、SF-8 の各評価項目では、「体の痛み」は投与前に比べ、各評価時期で「1. ぜんぜんなかった～3. 軽い痛み」の割合が高く維持されていた。「心の健康」は投与前に比べ、各評価時期で「1. ぜんぜん悩まされなかった」の割合が高く維持されていた。SF-8 サマリースコアのうち、身体的サマリースコアは、変化量の解析からは大きな変化は認められなかった。精神的サマリースコアは、投与前に比べ、Visit 2 以降も同程度であった。

表 2.7.6.6.15-8　QOL 評価 SF-8 サマリースコアの推移の解析（FAS）

サマリースコア(N = 47)	評価時期	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
身体的サマリースコア	投与前	47	37.76	10.331	17.6	39.20	56.6
	Visit 2	47	39.42	11.042	9.0	40.90	58.9
	Visit 4	26	39.60	9.724	15.6	39.90	55.2
	Visit 6	15	41.94	10.025	19.7	43.70	55.2
	Visit 8	11	41.80	9.061	27.6	40.50	56.3
	投与終了時／中止時	47	34.45	10.819	9.0	34.90	56.3
精神的サマリースコア	投与前	47	48.76	7.782	29.9	50.30	61.7
	Visit 2	47	47.51	8.867	23.4	48.30	62.1
	Visit 4	26	48.94	8.094	32.0	50.35	59.8
	Visit 6	15	48.91	7.860	29.7	48.80	60.0
	Visit 8	11	50.15	7.783	36.3	53.70	59.9
	投与終了時／中止時	47	44.81	10.152	25.6	46.20	66.7

Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J302）表 11.4-9

表 2.7.6.6.15-9　QOL 評価 SF-8 サマリースコア変化量の解析

サマリースコア (N = 47)	評価時期	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
身体的サマリースコア（投与前値からの変化量）	Visit 2	47	1.66	10.078	−20.8	2.30	27.8
	Visit 4	26	−1.34	9.243	−32.0	−0.35	15.9
	Visit 6	15	−1.07	10.144	−27.9	−1.40	13.8
	Visit 8	11	−3.31	8.224	−17.4	−4.50	8.3
	投与終了時／中止時	47	−3.31	11.352	−28.6	−2.60	20.4
精神的サマリースコア（投与前値からの変化量）	Visit 2	47	−1.24	9.108	−30.7	0.10	16.9
	Visit 4	26	0.24	8.154	−18.9	−0.05	15.6
	Visit 6	15	−0.93	9.782	−26.8	0.50	13.9
	Visit 8	11	0.36	9.268	−18.0	2.80	11.6
	投与終了時／中止時	47	−3.94	10.362	−30.7	−2.40	15.6

Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J302）表 11.4-10

6)　睡眠評価

FAS を対象に、評価時期ごとの睡眠評価（規定日前日の睡眠状況を「0. 全く眠れなかった」、「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）のクロス頻度集計を表 2.7.6.6.15-10 に示す。

FAS 全体での睡眠評価の結果、治験薬投与前に比べ、いずれの評価時期でも「3. よく眠れた」の割合が高く、長期間投与が継続された被験者でも同様であった。

表 2.7.6.6.15-10　睡眠評価の解析（FAS）

被験者数 (N = 47) 評価項目	各 Visit の投与後 / Visit 1 の投与前	0. 全く眠れなかった	1. あまり眠れなかった	2. まあまあ眠れた	3. よく眠れた	合計 n(%)
Visit 2	0. 全く眠れなかった	0	0	0	0	0(0.0)
	1. あまり眠れなかった	0	3	5	2	10(21.3)
	2. まあまあ眠れた	0	3	9	8	20(42.6)
	3. よく眠れた	0	2	7	8	17(36.2)
	合計 n(%)	0(0.0)	8(17.0)	21(44.7)	18(38.3)	47
Visit 3	0. 全く眠れなかった	0	0	0	0	0(0.0)
	1. あまり眠れなかった	0	2	4	2	8(21.6)
	2. まあまあ眠れた	0	0	8	9	17(45.9)
	3. よく眠れた	1	2	5	4	12(32.4)
	合計 n(%)	1(2.7)	4(10.8)	17(45.9)	15(40.5)	37
Visit 4	0. 全く眠れなかった	0	0	0	0	0(0.0)
	1. あまり眠れなかった	0	1	3	2	6(23.1)
	2. まあまあ眠れた	0	0	5	8	13(50.0)
	3. よく眠れた	0	1	1	5	7(26.9)
	合計 n(%)	0(0.0)	2(7.7)	9(34.6)	15(57.7)	26
Visit 5	0. 全く眠れなかった	0	0	0	0	0(0.0)
	1. あまり眠れなかった	0	3	2	0	5(26.3)
	2. まあまあ眠れた	0	0	4	6	10(52.6)
	3. よく眠れた	1	0	2	1	4(21.1)
	合計 n(%)	1(5.3)	3(15.8)	8(42.1)	7(36.8)	19
Visit 6	0. 全く眠れなかった	0	0	0	0	0(0.0)
	1. あまり眠れなかった	0	0	2	0	2(13.3)
	2. まあまあ眠れた	0	2	2	6	10(66.7)
	3. よく眠れた	0	0	2	1	3(20.0)
	合計 n(%)	0(0.0)	2(13.3)	6(40.0)	7(46.7)	15
Visit 7	0. 全く眠れなかった	0	0	0	0	0(0.0)
	1. あまり眠れなかった	0	1	0	0	1(7.7)
	2. まあまあ眠れた	0	1	3	6	10(76.9)
	3. よく眠れた	0	0	0	2	2(15.4)
	合計 n(%)	0(0.0)	2(15.4)	3(23.1)	8(61.5)	13
Visit 8	0. 全く眠れなかった	0	0	0	0	0(0.0)
	1. あまり眠れなかった	0	0	0	0	0(0.0)
	2. まあまあ眠れた	0	0	2	8	10(90.9)
	3. よく眠れた	0	0	0	1	1(9.1)
	合計 n(%)	0(0.0)	0(0.0)	2(18.2)	9(81.8)	11
投与終了時／中止時	0. 全く眠れなかった	0	0	0	0	0(0.0)
	1. あまり眠れなかった	0	6	2	2	10(21.3)
	2. まあまあ眠れた	1	2	5	12	20(42.6)
	3. よく眠れた	1	2	6	8	17(36.2)
	合計 n(%)	2(4.3)	10(21.3)	13(27.7)	22(46.8)	47

Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J302）表 11.4-11

6.15.3 サブグループ解析

6.15.3.1 主要評価項目（有効率）のサブグループ解析（患者群別）

FAS の患者群別（オピオイド使用患者群、オピオイド非使用患者群、及び日本人 Ph3 比較試験参加患者群）の評価時期ごとの有効率（切り替え改善度及び鎮痛改善度）及びその 95%信頼区間を表 2.7.6.6.15-11 に示す。

FAS のいずれの患者群であっても、Visit 2 で 80%以上の有効率を示すことが確認された。また、それぞれの患者群の最長投与期間で、良好な疼痛のコントロールが維持されている被験者の存在が確認された。

FAS のうち、オピオイド使用患者群の全体では、Visit 2 での有効率が 80.0%（24/30）であり、以降 Visit 8 までの各評価時期の有効率は 83.3%（20/24）～100%（17/17、9/9）と高値で維持されていた。オピオイド使用患者群では最長 85 日間投与が継続され、長期間継続投与された被験者でも、高い有効率が維持されていた。また、オピオイド使用患者群では、投与前 VAS 値が 34 mm 以下の被験者が 19 名、35 mm 以上の被験者が 11 名であった。VAS 値 34 mm 以下では Visit 2 での有効率が 94.7%（18/19）、以降各評価時期の有効率は 88.2%（15/17）～100%（13/13、9/9、8/8、6/6）であった。VAS 値 35 mm 以上では Visit 2 での有効率が 54.5%（6/11）、それ以降の評価時期では 66.7%（2/3）～100%（4/4、3/3）であった。

オピオイド非使用患者群の全体では、Visit 2 での有効率が 85.7%（6/7）と高かったが、以降被験者数が減るため、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。オピオイド非使用患者群では、最長 37 日間投与が継続された被験者でも、有効率が維持されていた。また、オピオイド非使用患者群は、7 名が登録されたが、全員が投与前の VAS 値は 35 mm 以上であった。

日本人 Ph3 比較試験参加患者群の全体では、Visit 2 での有効率が 80.0%（8/10）であり、以降被験者数が減るため、Visit 8 までの各評価時期の有効率は 33.3%（1/3）～100%（2/2）とばらついていた。日本人 Ph3 比較試験参加患者群では最長 85 日間投与が継続された被験者が 2 名いた（有効率 50%［1/2］）。この 2 名の被験者はいずれも日本人 Ph3 比較試験ではヒドロモルフォン錠を投与されていた。また、日本人 Ph3 比較試験参加患者群では、日本人 Ph3 比較試験の登録時には VAS 値 35 mm 以上の被験者のみが登録されているが、本治験での投与前の VAS 値は 34 mm 以下の被験者が 8 名、35 mm 以上の被験者が 2 名であった。VAS 値 34 mm 以下では Visit 2 での有効率が 87.5%（7/8）、以降被験者数が少ないため 33.3%（1/3）～100%（2/2）とばらついた。VAS 値 35 mm 以上では Visit 2 での有効率が 50.0%（1/2）であった。

表 2.7.6.6.15-11　有効率の解析（FAS、サブグループ解析: 患者群別）

		評価時期	被験者数	有効率[a] n(%)	有効率[b] 95%信頼区間
オピオイド使用患者群	全体 (N = 30)	Visit 2	30	24(80.0)	(61.4, 92.3)
		Visit 3	24	20(83.3)	(62.6, 95.3)
		Visit 4	17	17(100.0)	(80.5, 100.0)
		Visit 5	15	14(93.3)	(68.1, 99.8)
		Visit 6	12	11(91.7)	(61.5, 99.8)
		Visit 7	11	10(90.9)	(58.7, 99.8)
		Visit 8	9	9(100.0)	(66.4, 100.0)
		投与終了時／中止時	30	22(73.3)	(54.1, 87.7)
	投与前 VAS 値 34 mm 以下 (N = 19)	Visit 2	19	18(94.7)	(74.0, 99.9)
		Visit 3	17	15(88.2)	(63.6, 98.5)
		Visit 4	13	13(100.0)	(75.3, 100.0)
		Visit 5	12	11(91.7)	(61.5, 99.8)
		Visit 6	9	9(100.0)	(66.4, 100.0)
		Visit 7	8	8(100.0)	(63.1, 100.0)
		Visit 8	6	6(100.0)	(54.1, 100.0)
		投与終了時／中止時	19	16(84.2)	(60.4, 96.6)
	投与前 VAS 値 35 mm 以上 (N = 11)	Visit 2	11	6(54.5)	(23.4, 83.3)
		Visit 3	7	5(71.4)	(29.0, 96.3)
		Visit 4	4	4(100.0)	(39.8, 100.0)
		Visit 5	3	3(100.0)	(29.2, 100.0)
		Visit 6	3	2(66.7)	(9.4, 99.2)
		Visit 7	3	2(66.7)	(9.4, 99.2)
		Visit 8	3	3(100.0)	(29.2, 100.0)
		投与終了時／中止時	11	6(54.5)	(23.4, 83.3)
オピオイド非使用患者群	全体 (N = 7)	Visit 2	7	6(85.7)	(42.1, 99.6)
		Visit 3	5	3(60.0)	(14.7, 94.7)
		Visit 4	3	1(33.3)	(0.8, 90.6)
		Visit 5	1	1(100.0)	(2.5, 100.0)
		Visit 6	0	0(0.0)	(-, -)
		Visit 7	0	0(0.0)	(-, -)
		Visit 8	0	0(0.0)	(-, -)
		投与終了時／中止時	7	5(71.4)	(29.0, 96.3)
	投与前 VAS 値 34 mm 以下 (N = 0)	Visit 2	0	0(0.0)	(-, -)
		Visit 3	0	0(0.0)	(-, -)
		Visit 4	0	0(0.0)	(-, -)
		Visit 5	0	0(0.0)	(-, -)
		Visit 6	0	0(0.0)	(-, -)
		Visit 7	0	0(0.0)	(-, -)
		Visit 8	0	0(0.0)	(-, -)
		投与終了時／中止時	0	0(0.0)	(-, -)
	投与前 VAS 値 35 mm 以上 (N = 7)	Visit 2	7	6(85.7)	(42.1, 99.6)
		Visit 3	5	3(60.0)	(14.7, 94.7)
		Visit 4	3	1(33.3)	(0.8, 90.6)
		Visit 5	1	1(100.0)	(2.5, 100.0)
		Visit 6	0	0(0.0)	(-, -)
		Visit 7	0	0(0.0)	(-, -)
		Visit 8	0	0(0.0)	(-, -)
		投与終了時／中止時	7	5(71.4)	(29.0, 96.3)

a: 全体は切り替え改善度又は鎮痛改善度、投与前 VAS 値 34 mm 以下は切り替え改善度、投与前 VAS 値 35 mm 以上は鎮痛改善度に対する有効率．b: Clopper & Pearson の信頼区間

Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J302）表 11.4-12

表 2.7.6.6.15-11　有効率の解析（FAS、サブグループ解析: 患者群別）（続き）

		評価時期	被験者数	有効率 [a] n(%)	有効率 [b] 95%信頼区間
日本人 Ph3 比較試験参加患者群	全体 (N = 10)	Visit 2	10	8(80.0)	(44.4, 97.5)
		Visit 3	8	5(62.5)	(24.5, 91.5)
		Visit 4	5	3(60.0)	(14.7, 94.7)
		Visit 5	3	1(33.3)	(0.8, 90.6)
		Visit 6	3	1(33.3)	(0.8, 90.6)
		Visit 7	2	2(100.0)	(15.8, 100.0)
		Visit 8	2	1(50.0)	(1.3, 98.7)
		投与終了時／中止時	10	4(40.0)	(12.2, 73.8)
	投与前 VAS 値 34 mm 以下 (N = 8)	Visit 2	8	7(87.5)	(47.3, 99.7)
		Visit 3	7	5(71.4)	(29.0, 96.3)
		Visit 4	5	3(60.0)	(14.7, 94.7)
		Visit 5	3	1(33.3)	(0.8, 90.6)
		Visit 6	3	1(33.3)	(0.8, 90.6)
		Visit 7	2	2(100.0)	(15.8, 100.0)
		Visit 8	2	1(50.0)	(1.3, 98.7)
		投与終了時／中止時	8	4(50.0)	(15.7, 84.3)
	投与前 VAS 値 35 mm 以上 (N = 2)	Visit 2	2	1(50.0)	(1.3, 98.7)
		Visit 3	1	0(0.0)	(0.0, 97.5)
		Visit 4	0	0(0.0)	(-, -)
		Visit 5	0	0(0.0)	(-, -)
		Visit 6	0	0(0.0)	(-, -)
		Visit 7	0	0(0.0)	(-, -)
		Visit 8	0	0(0.0)	(-, -)
		投与終了時／中止時	2	0(0.0)	(0.0, 84.2)

a: 全体は切り替え改善度又は鎮痛改善度、投与前 VAS 値 34 mm 以下は切り替え改善度、投与前 VAS 値 35 mm 以上は鎮痛改善度に対する有効率
b: Clopper & Pearson の信頼区間
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J302）表 11.4-12

6.15.3.2　副次評価項目（疼痛強度、VAS値の推移、QOL評価、睡眠評価）のサブグループ解析（患者群別）

i)　疼痛強度（PI）

FAS の患者群別（オピオイド使用患者群、オピオイド非使用患者群、及び日本人 Ph3 比較試験参加患者群）に評価時期ごとに疼痛強度の解析を行った結果を表 2.7.6.6.15-12 に示す。

FAS のオピオイド使用患者群 30 名では、投与前に「0. なし」又は「1. 軽度」であった被験者の割合は 73.3%（22/30）であり、Visit 2 で 83.3%（25/30）、以降投与継続された被験者では 77.8%（7/9）～100%（18/18）と高い割合が維持された。一方、投与前に「2. 中等度」又は「3. 高度」であった被験者の割合は 26.7%（8/30）は、Visit 2 で 16.7%（5/30）、以降投与継続された被験者では、0%（0/18）～22.2%（2/9）と低い割合が維持された。

FAS のオピオイド非使用患者群 7 名では、投与前に「0. なし」又は「1. 軽度」であった被験者の割合は 0%（0/6）であり、Visit 2 で 71.4%（5/7）と改善され、以降最長 Visit 5 まで継続投与された被験者では、66.7%（2/3）～100%（1/1）であった。一方、投与前に「2. 中等度」又は「3. 高度」であった被験者の割合は 100%（6/6）であり、Visit 2 で 28.6%（2/7）、以降投与継続された被験者では、0%（0/1）～33.3%（1/3）であった。

FAS の日本人 Ph3 比較試験参加患者群 10 名では、投与前に「0. なし」又は「1. 軽度」であった被験者の割合は 90.0%（9/10）であったが、Visit 2 で 80.0%、以降投与継続された被験者 33.3%（1/3）～60.0%（3/5）であった。一方、投与前に「2. 中等度」又は「3. 高度」であった被験者の割合は 10.0%（1/10）、Visit 2 で 20.0%（2/10）、以降投与継続された被験者では、40.0%（2/5）～100%（3/3）とばらついた。

表 2.7.6.6.15-12　疼痛強度（PI）の解析: サブグループ解析（FAS）

患者群	評価時期	被験者数 N = 47	疼痛強度（PI）n(%)			
			0. なし（痛くない）	1. 軽度（少し痛い）	2. 中等度（痛い）	3. 高度（非常に痛い）
オピオイド使用患者群 (N = 30)	投与前	30	6(20.0)	16(53.3)	7(23.3)	1(3.3)
	Visit 2	30	7(23.3)	18(60.0)	4(13.3)	1(3.3)
	Visit 3	24	6(25.0)	15(62.5)	1(4.2)	2(8.3)
	Visit 4	18	6(33.3)	12(66.7)	0(0.0)	0(0.0)
	Visit 5	15	7(46.7)	6(40.0)	2(13.3)	0(0.0)
	Visit 6	12	3(25.0)	7(58.3)	2(16.7)	0(0.0)
	Visit 7	11	2(18.2)	8(72.7)	1(9.1)	0(0.0)
	Visit 8	9	3(33.3)	4(44.4)	2(22.2)	0(0.0)
	投与終了時／中止時	30	6(20.0)	13(43.3)	8(26.7)	3(10.0)
オピオイド非使用患者群 (N = 7)	投与前	6	0(0.0)	0(0.0)	5(83.3)	1(16.7)
	Visit 2	7	1(14.3)	4(57.1)	2(28.6)	0(0.0)
	Visit 3	5	0(0.0)	4(80.0)	1(20.0)	0(0.0)
	Visit 4	3	0(0.0)	2(66.7)	1(33.3)	0(0.0)
	Visit 5	1	0(0.0)	1(100.0)	0(0.0)	0(0.0)
	Visit 6	0	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)
	Visit 7	0	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)
	Visit 8	0	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)
	投与終了時／中止時	7	1(14.3)	4(57.1)	1(14.3)	1(14.3)
日本人 Ph3 比較試験参加患者群 (N = 10)	投与前	10	1(10.0)	8(80.0)	1(10.0)	0(0.0)
	Visit 2	10	1(10.0)	7(70.0)	1(10.0)	1(10.0)
	Visit 3	8	0(0.0)	4(50.0)	3(37.5)	1(12.5)
	Visit 4	5	2(40.0)	1(20.0)	0(0.0)	2(40.0)
	Visit 5	3	0(0.0)	1(33.3)	1(33.3)	1(33.3)
	Visit 6	3	0(0.0)	0(0.0)	2(66.7)	1(33.3)
	Visit 7	2	1(50.0)	0(0.0)	1(50.0)	0(0.0)
	Visit 8	2	1(50.0)	0(0.0)	1(50.0)	0(0.0)
	投与終了時／中止時	10	2(20.0)	2(20.0)	3(30.0)	3(30.0)

Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J302）表 11.4-14

ii)　VAS 値の推移

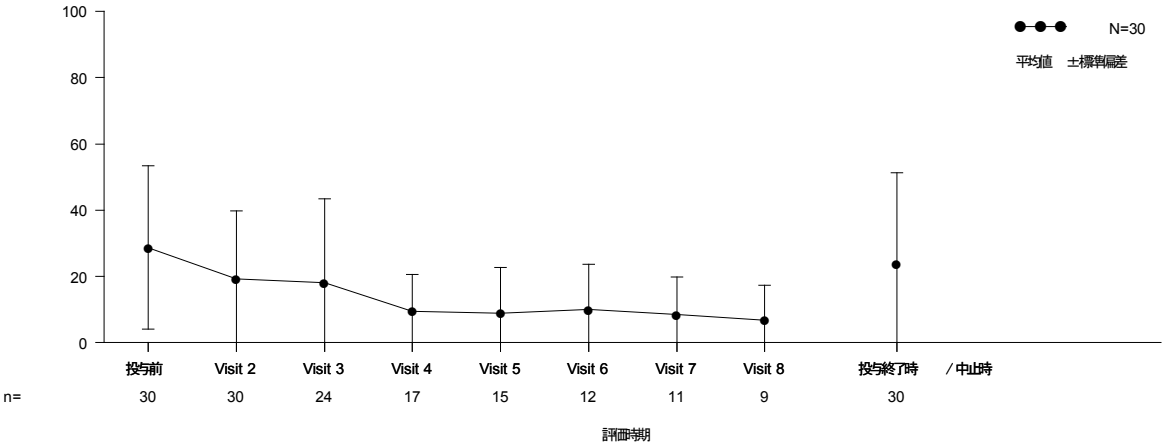
FAS の患者群別の評価時期ごとの VAS 値の推移を図 2.7.6.6.15-2 に示す。

FAS のオピオイド使用患者群での VAS 値（算術平均）の推移は、投与前が約 30 mm であったが、Visit 2 で約 20 mm になり、以降投与継続された被験者では 20 mm より低値で推移した。FAS のオピオイド非使用患者群での VAS 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 以下の低値で推移した。

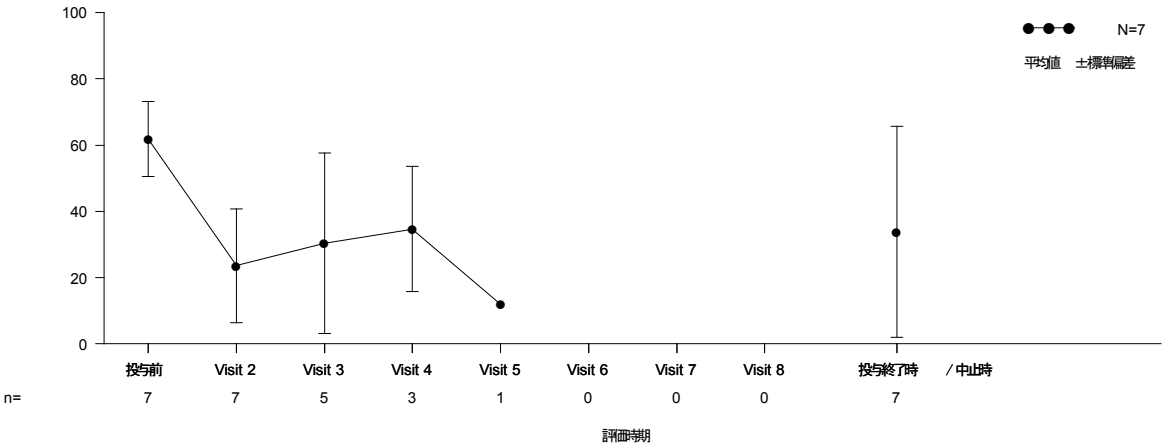
FAS の日本人 Ph3 比較試験参加患者群での VAS 値の推移は、投与前（約 25 mm）に比べ、Visit 2 で約 20 mm と同程度であり、以降 Visit 4 までは 20～35 mm 以下で推移したが、Visit 5 及び 6 では VAS 値は 60 mm 弱まで上昇し、Visit 7 及び 8 では 15～20 mm 弱まで低下した。Visit 5 以降は投与が継続された被験者が 3 名以下と少なく、Visit 5 での VAS 値が最大で 96 mm の被験者が含まれていたため、VAS 平均値は大きく変動した。

図 2.7.6.6.15-2　VAS 値の推移図: サブグループ解析（FAS）

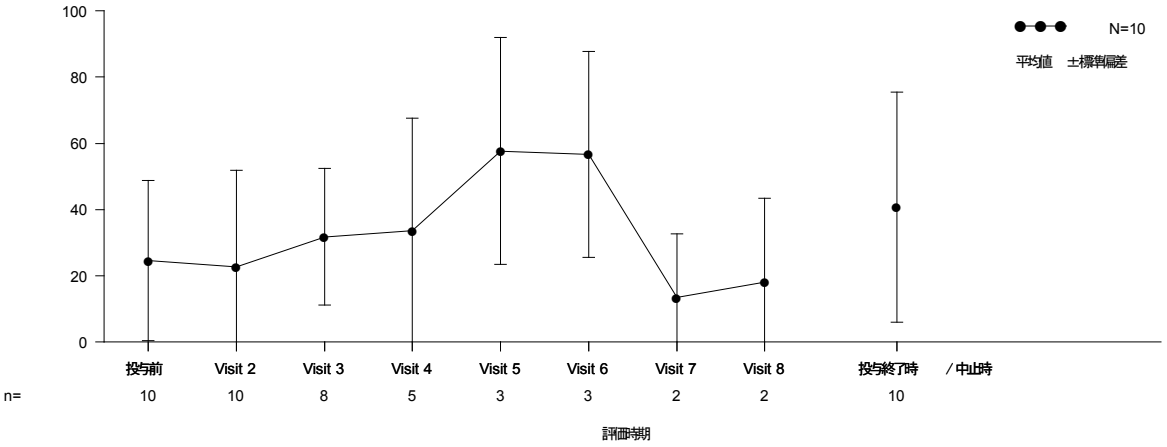
（A）オピオイド使用患者群



（B）オピオイド非使用患者群



（C）日本人 Ph3 比較試験参加患者群



縦軸の単位: mm
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J302）図 11.4-3

iii)　QOL 評価

FAS の患者群ごとの QOL 評価の各評価項目は、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、「体の痛み」が各評価時期で投与前に比べ低スコアの割合が高く改善傾向が認められた。また、「心の健康」も各評価時期で投与前に比べて「1. ぜんぜん悩まされなかった」の割合が高かった。その他の項目では明確な傾向は認められなかった。日本人 Ph3 比較試験参加患者群では「体の痛み」で「1. ぜんぜんなかった」被験者は投与前には存在しなかったが、投与後には存在した。その他の項目では明確な傾向は認められなかった。

FAS の患者群ごとの SF-8 サマリースコアの推移の解析からは、オピオイド使用患者群では、身体的サマリースコアでは、変化量の解析からは大きな変化は認められなかった。精神的サマリースコアでは、投与前後で明らかな傾向は認められなかった。オピオイド非使用患者群では、身体的サマリースコアは投与前（32.97）に比べ Visit 2 で 42.76 と高く、変化量の解析からも改善が認められた。精神的サマリースコアは一定の傾向は認められなかった。日本人 Ph3 比較試験参加患者群では、身体的及び精神的サマリースコアのいずれも、投与前に比べ Visit 2 以降の評価時期で低い傾向が認められた。

iv)　睡眠評価

FAS の患者群ごとの睡眠評価の結果、オピオイド使用患者群では、投与前に比べ、いずれの評価時期でも「3. よく眠れた」の割合は高く維持されていた。オピオイド非使用患者群では、投与前に比べ、Visit 2 及び 3 で「3. よく眠れた」の割合は高かった。日本人 Ph3 比較試験参加患者群では、投与前に比べ、「3. よく眠れた」の割合は、Visit 2 では低めであったが、それ以降は概ね同程度であった。

6.16 薬物動態の結果

血漿中ヒドロモルフォン濃度、血漿中 H3G 濃度の要約統計量を表 2.7.6.6.16-1～表 2.7.6.6.16-4 に示す。

血漿中ヒドロモルフォン濃度及び血漿中 H3G 濃度のトラフ時及びピーク時の値は、患者集団に関わらず概ね用量増加に伴う曝露量の増加が認められた。

表 2.7.6.6.16-1　血漿中ヒドロモルフォン濃度（オピオイド使用患者群／オピオイド非使用患者群）（薬物動態解析対象集団）

用量	要約統計量	ヒドロモルフォン濃度（ng/mL）					
		Visit 3		Visit 5		Visit 7	
		投与前	投与 30～120 分後	投与前	投与 30～120 分後	投与前	投与 30～120 分後
4 mg	N	16	15	7	7	5	5
	Mean	0.843	1.96	0.722	1.69	0.876	1.21
	SD	0.609	1.70	0.306	0.937	0.416	0.631
6 mg	N	3	3	1	1	NA	NA
	Mean	0.992	1.49	0.851	2.32	NA	NA
	SD	0.631	0.515	NA	NA	NA	NA
12 mg	N	2	2	NA	NA	NA	NA
	Mean	4.33	7.83	NA	NA	NA	NA
	SD	1.17	1.11	NA	NA	NA	NA
18 mg	N	1	1	NA	NA	NA	NA
	Mean	2.27	4.36	NA	NA	NA	NA
	SD	NA	NA	NA	NA	NA	NA
24 mg	N	1	1	2	2	1	1
	Mean	2.53	3.89	2.78	4.58	2.64	3.09
	SD	NA	NA	0.148	1.28	NA	NA
36 mg	N	NA	NA	1	1	2	2
	Mean	NA	NA	3.63	4.60	3.94	7.42
	SD	NA	NA	NA	NA	0.474	1.05
48 mg	N	1	1	NA	NA	NA	NA
	Mean	10.7	19.0	NA	NA	NA	NA
	SD	NA	NA	NA	NA	NA	NA
60 mg	N	1	1	1	1	1	1
	Mean	7.37	9.36	9.73	14.8	16.5	30.6
	SD	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J302）表 11.4-15

表 2.7.6.6.16-2　血漿中 H3G 濃度（オピオイド使用患者群／オピオイド非使用患者群）（薬物動態解析対象集団）

用量	要約統計量	H3G 濃度（ng/mL）					
		Visit 3		Visit 5		Visit 7	
		投与前	投与 30～120 分後	投与前	投与 30～120 分後	投与前	投与 30～120 分後
4 mg	N	16	15	7	7	5	5
	Mean	37.9	56.2	33.8	43.1	34.5	41.1
	SD	34.5	32.0	14.4	18.2	12.0	17.0
6 mg	N	3	3	1	1	NA	NA
	Mean	35.4	51.5	32.9	43.8	NA	NA
	SD	4.91	11.8	NA	NA	NA	NA
12 mg	N	2	2	NA	NA	NA	NA
	Mean	136	139	NA	NA	NA	NA
	SD	70.7	56.5	NA	NA	NA	NA
18 mg	N	1	1	NA	NA	NA	NA
	Mean	146	179	NA	NA	NA	NA
	SD	NA	NA	NA	NA	NA	NA
24 mg	N	1	1	2	2	1	1
	Mean	163	231	167	251	148	213
	SD	NA	NA	12.0	2.12	NA	NA
36 mg	N	NA	NA	1	1	2	2
	Mean	NA	NA	215	210	218	308
	SD	NA	NA	NA	NA	13.4	14.1
48 mg	N	1	1	NA	NA	NA	NA
	Mean	354	599	NA	NA	NA	NA
	SD	NA	NA	NA	NA	NA	NA
60 mg	N	1	1	1	1	1	1
	Mean	401	446	292	360	408	493
	SD	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J302）表 11.4-16

表 2.7.6.6.16-3　血漿中ヒドロモルフォン濃度（日本人 Ph3 比較試験参加患者群）（薬物動態解析対象集団）

用量	要約統計量	ヒドロモルフォン濃度（ng/mL）					
		Visit 3		Visit 5		Visit 7	
		投与前	投与 30～120 分後	投与前	投与 30～120 分後	投与前	投与 30～120 分後
4 mg	N	7	7	1	1	NA	NA
	Mean	1.15	1.62	0.639	1.10	NA	NA
	SD	1.26	1.11	NA	NA	NA	NA
8 mg	N	NA	NA	1	1	1	1
	Mean	NA	NA	2.93	2.86	2.18	3.30
	SD	NA	NA	NA	NA	NA	NA
12 mg	N	NA	NA	1	NA	1	1
	Mean	NA	NA	0.481	NA	3.03	3.69
	SD	NA	NA	NA	NA	NA	NA
16 mg	N	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Mean	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	SD	NA	NA	NA	NA	NA	NA
24 mg	N	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Mean	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	SD	NA	NA	NA	NA	NA	NA
36 mg	N	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Mean	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	SD	NA	NA	NA	NA	NA	NA
48 mg	N	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Mean	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	SD	NA	NA	NA	NA	NA	NA
60 mg	N	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Mean	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	SD	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J302）表 11.4-17

表 2.7.6.6.16-4 血漿中 H3G 濃度（日本人 Ph3 比較試験参加患者群）（薬物動態解析対象集団）

用量	要約統計量	H3G 濃度（ng/mL）					
		Visit 3		Visit 5		Visit 7	
		投与前	投与 30～120 分後	投与前	投与 30～120 分後	投与前	投与 30～120 分後
4 mg	N	7	7	1	1	NA	NA
	Mean	40.5	48.4	23.4	32.1	NA	NA
	SD	29.1	23.0	NA	NA	NA	NA
8 mg	N	NA	NA	1	1	1	1
	Mean	NA	NA	46.0	47.9	50.1	60.0
	SD	NA	NA	NA	NA	NA	NA
12 mg	N	NA	NA	1	NA	1	1
	Mean	NA	NA	15.6	NA	79.6	90.7
	SD	NA	NA	NA	NA	NA	NA
16 mg	N	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Mean	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	SD	NA	NA	NA	NA	NA	NA
24 mg	N	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Mean	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	SD	NA	NA	NA	NA	NA	NA
36 mg	N	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Mean	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	SD	NA	NA	NA	NA	NA	NA
48 mg	N	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Mean	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	SD	NA	NA	NA	NA	NA	NA
60 mg	N	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Mean	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	SD	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J302）表 11.4-18

6.17 安全性の結果

6.17.1 有害事象発現率の概要

事象別有害事象発現状況（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.6.17-1 に示す。

有害事象の発現率は、95.8%（46/48）であった。患者群別の有害事象の発現率は、オピオイド使用患者群で 93.3%（28/30）、オピオイド非使用患者群で 100%（7/7）、日本人 Ph3 比較試験参加患者群で 100%（11/11）であった。オピオイド使用患者群での各前治療オピオイド鎮痛薬別の有害事象の発現率は、経口モルヒネ製剤の被験者で 100%（5/5）、経口オキシコドン製剤の被験者で 88.2%（15/17）、フェンタニル貼付剤の被験者で 100%（2/2）、トラマドールの被験者で 100%（6/6）であり、前治療薬剤間に明確な差は認められなかった。

表 2.7.6.6.17-1　有害事象発現被験者数

項目	オピオイド使用患者群				オピオイド使用患者群全体	オピオイド非使用患者群	日本人 Ph3 比較試験参加患者群	全体
	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	トラマドール				
	N = 5 n(%)	N = 17 n(%)	N = 2 n(%)	N = 6 n(%)	N = 30 n(%)	N = 7 n(%)	N = 11 n(%)	N = 48 n(%)
有害事象	5(100.0)	15(88.2)	2(100.0)	6(100.0)	28(93.3)	7(100.0)	11(100.0)	46(95.8)
副作用	2(40.0)	11(64.7)	1(50.0)	3(50.0)	17(56.7)	6(85.7)	6(54.5)	29(60.4)
重篤な有害事象	0(0.0)	7(41.2)	0(0.0)	3(50.0)	10(33.3)	3(42.9)	6(54.5)	19(39.6)
重篤な副作用	0(0.0)	1(5.9)	0(0.0)	2(33.3)	3(10.0)	2(28.6)	0(0.0)	5(10.4)
重要な有害事象	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(14.3)	0(0.0)	1(2.1)
重要な副作用	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(14.3)	0(0.0)	1(2.1)
重度の有害事象	0(0.0)	4(23.5)	0(0.0)	1(16.7)	5(16.7)	1(14.3)	4(36.4)	10(20.8)
重度の副作用	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(16.7)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
有害事象による治験薬投与の中止	2(40.0)	4(23.5)	0(0.0)	3(50.0)	9(30.0)	4(57.1)	3(27.3)	16(33.3)
副作用による治験薬投与の中止	2(40.0)	2(11.8)	0(0.0)	2(33.3)	6(20.0)	3(42.9)	1(9.1)	10(20.8)
有害事象による治験の中止	2(40.0)	3(17.6)	0(0.0)	3(50.0)	8(26.7)	4(57.1)	3(27.3)	15(31.3)

Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J302）表 12.2-1

6.17.2 有害事象発現状況

安全性解析対象集団全体での事象別の有害事象一覧を表 2.7.6.6.17-2 に示す。

主な有害事象（全体での発現率が 5%以上）は、悪心 31.3%（15/48）、嘔吐 31.3%（15/48）、傾眠 27.1%（13/48）、便秘 25.0%（12/48）、下痢 10.4%（5/48）、貧血 8.3%（4/48）、体重減少 8.3%（4/48）、胃癌 6.3%（3/48）、肺の悪性新生物 6.3%（3/48）、浮動性めまい 6.3%（3/48）、上腹部痛 6.3%（3/48）、転倒 6.3%（3/48）であった。事象の多くは、オピオイド鎮痛薬で一般的に認められる、中枢、消化管に対する有害事象、又は原疾患に関連した有害事象であった。

表 2.7.6.6.17-2　患者群ごと及び前治療オピオイド鎮痛薬ごとの事象別の有害事象一覧（安全性解析対象集団）

SOC [a] PT [a]	前治療オピオイド鎮痛薬				オピオイド使用患者群	オピオイド非使用患者群	日本人 Ph3 比較試験参加患者群	全体
	経口モルヒネ製剤 N = 5 n(%)	経口オキシコドン製剤 N = 17 n(%)	フェンタニル貼付剤 N = 2 n(%)	トラマドール N = 6 n(%)	N = 30 n(%)	N = 7 n(%)	N = 11 n(%)	N = 48 n(%)
有害事象発現被験者数	5(100.0)	15(88.2)	2(100.0)	6(100.0)	28(93.3)	7(100.0)	11(100.0)	46(95.8)
感染症および寄生虫症	2(40.0)	3(17.6)	1(50.0)	0(0.0)	6(20.0)	1(14.3)	1(9.1)	8(16.7)
膀胱炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(14.3)	0(0.0)	1(2.1)
胃腸炎	1(20.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
インフルエンザ	0(0.0)	0(0.0)	1(50.0)	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
髄膜炎	0(0.0)	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
鼻咽頭炎	1(20.0)	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	2(6.7)	0(0.0)	0(0.0)	2(4.2)
中耳炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(9.1)	1(2.1)
歯周炎	1(20.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
肺炎	0(0.0)	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1(20.0)	5(29.4)	0(0.0)	2(33.3)	8(26.7)	2(28.6)	5(45.5)	15(31.3)
胃癌	0(0.0)	1(5.9)	0(0.0)	1(16.7)	2(6.7)	0(0.0)	1(9.1)	3(6.3)
下咽頭癌	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(9.1)	1(2.1)
肺腺癌	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(16.7)	1(3.3)	0(0.0)	1(9.1)	2(4.2)
悪性腹水	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(14.3)	0(0.0)	1(2.1)
悪性胸水	0(0.0)	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
肝転移	0(0.0)	1(5.9)	0(0.0)	1(16.7)	2(6.7)	0(0.0)	0(0.0)	2(4.2)
膵癌	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(14.3)	0(0.0)	1(2.1)
腫瘍熱	0(0.0)	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
肺の悪性新生物	1(20.0)	2(11.8)	0(0.0)	0(0.0)	3(10.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(6.3)
中枢神経系転移	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(18.2)	2(4.2)
血液およびリンパ系障害	1(20.0)	2(11.8)	0(0.0)	2(33.3)	5(16.7)	1(14.3)	0(0.0)	6(12.5)
貧血	0(0.0)	2(11.8)	0(0.0)	1(16.7)	3(10.0)	1(14.3)	0(0.0)	4(8.3)
播種性血管内凝固	0(0.0)	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
発熱性好中球減少症	1(20.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
好中球減少症	0(0.0)	1(5.9)	0(0.0)	1(16.7)	2(6.7)	0(0.0)	0(0.0)	2(4.2)
血小板減少症	0(0.0)	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
代謝および栄養障害	0(0.0)	3(17.6)	0(0.0)	0(0.0)	3(10.0)	2(28.6)	0(0.0)	5(10.4)
脱水	0(0.0)	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
高カリウム血症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(14.3)	0(0.0)	1(2.1)
低カリウム血症	0(0.0)	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
低ナトリウム血症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(14.3)	0(0.0)	1(2.1)
食欲減退	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(28.6)	0(0.0)	2(4.2)
過小食	0(0.0)	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)

a: MedDRA/J V.16.1
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J302）表 12.2-3

表 2.7.6.6.17-2　患者群ごと及び前治療オピオイド鎮痛薬ごとの事象別の有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

SOC [a] PT [a]	前治療オピオイド鎮痛薬				オピオイド使用患者群	オピオイド非使用患者群	日本人 Ph3 比較試験参加患者群	全体
	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	トラマドール				
	N = 5 n(%)	N = 17 n(%)	N = 2 n(%)	N = 6 n(%)	N = 30 n(%)	N = 7 n(%)	N = 11 n(%)	N = 48 n(%)
精神障害	0(0.0)	2(11.8)	0(0.0)	0(0.0)	2(6.7)	2(28.6)	0(0.0)	4(8.3)
不安	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(14.3)	0(0.0)	1(2.1)
譫妄	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(14.3)	0(0.0)	1(2.1)
不眠症	0(0.0)	2(11.8)	0(0.0)	0(0.0)	2(6.7)	0(0.0)	0(0.0)	2(4.2)
神経系障害	2(40.0)	5(29.4)	0(0.0)	3(50.0)	10(33.3)	4(57.1)	4(36.4)	18(37.5)
失語症	0(0.0)	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
痙攣	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(9.1)	1(2.1)
浮動性めまい	1(20.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(16.7)	2(6.7)	1(14.3)	0(0.0)	3(6.3)
頭痛	0(0.0)	1(5.9)	0(0.0)	1(16.7)	2(6.7)	0(0.0)	0(0.0)	2(4.2)
傾眠	2(40.0)	4(23.5)	0(0.0)	1(16.7)	7(23.3)	3(42.9)	3(27.3)	13(27.1)
眼障害	0(0.0)	0(0.0)	1(50.0)	1(16.7)	2(6.7)	0(0.0)	0(0.0)	2(4.2)
眼脂	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(16.7)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
結膜充血	0(0.0)	0(0.0)	1(50.0)	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
心臓障害	1(20.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
不整脈	1(20.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
血管障害	1(20.0)	2(11.8)	0(0.0)	0(0.0)	3(10.0)	1(14.3)	0(0.0)	4(8.3)
潮紅	0(0.0)	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
高血圧	1(20.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)	1(14.3)	0(0.0)	2(4.2)
低血圧	0(0.0)	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2(40.0)	3(17.6)	0(0.0)	1(16.7)	6(20.0)	1(14.3)	0(0.0)	7(14.6)
慢性気管支炎	1(20.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
発声障害	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(16.7)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
鼻出血	1(20.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
低酸素症	0(0.0)	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
呼吸抑制	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(14.3)	0(0.0)	1(2.1)
鼻漏	0(0.0)	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
頻呼吸	0(0.0)	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
胃腸障害	2(40.0)	12(70.6)	1(50.0)	4(66.7)	19(63.3)	7(100.0)	8(72.7)	34(70.8)
腹部不快感	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(9.1)	1(2.1)
上腹部痛	0(0.0)	2(11.8)	0(0.0)	1(16.7)	3(10.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(6.3)
アフタ性口内炎	0(0.0)	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
腹水	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(14.3)	0(0.0)	1(2.1)
便秘	0(0.0)	4(23.5)	1(50.0)	3(50.0)	8(26.7)	2(28.6)	2(18.2)	12(25.0)
下痢	0(0.0)	3(17.6)	0(0.0)	0(0.0)	3(10.0)	1(14.3)	1(9.1)	5(10.4)
消化不良	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(9.1)	1(2.1)
嚥下障害	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(9.1)	1(2.1)

a: MedDRA/J V.16.1
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J302）表 12.2-3

表 2.7.6.6.17-2　患者群ごと及び前治療オピオイド鎮痛薬ごとの事象別の有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

SOC [a] PT [a]	前治療オピオイド鎮痛薬				オピオイド使用患者群	オピオイド非使用患者群	日本人 Ph3 比較試験参加患者群	全体
	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	トラマドール				
	N = 5 n(%)	N = 17 n(%)	N = 2 n(%)	N = 6 n(%)	N = 30 n(%)	N = 7 n(%)	N = 11 n(%)	N = 48 n(%)
胃腸障害（つづき）	2(40.0)	12(70.6)	1(50.0)	4(66.7)	19(63.3)	7(100.0)	8(72.7)	34(70.8)
便失禁	0(0.0)	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
イレウス	0(0.0)	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
腸閉塞	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(16.7)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
腸管穿孔	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(14.3)	0(0.0)	1(2.1)
悪心	1(20.0)	6(35.3)	0(0.0)	0(0.0)	7(23.3)	4(57.1)	4(36.4)	15(31.3)
嘔吐	2(40.0)	3(17.6)	0(0.0)	2(33.3)	7(23.3)	5(71.4)	3(27.3)	15(31.3)
皮膚および皮下組織障害	0(0.0)	3(17.6)	1(50.0)	0(0.0)	4(13.3)	1(14.3)	1(9.1)	6(12.5)
紅斑	0(0.0)	2(11.8)	0(0.0)	0(0.0)	2(6.7)	0(0.0)	0(0.0)	2(4.2)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(14.3)	0(0.0)	1(2.1)
そう痒症	0(0.0)	0(0.0)	1(50.0)	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
発疹	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(9.1)	1(2.1)
蕁麻疹	0(0.0)	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
筋骨格系および結合組織障害	1(20.0)	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	2(6.7)	1(14.3)	0(0.0)	3(6.3)
背部痛	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(14.3)	0(0.0)	1(2.1)
瘻孔	1(20.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
筋痙縮	0(0.0)	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
腎および尿路障害	0(0.0)	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)	2(28.6)	0(0.0)	3(6.3)
尿失禁	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(14.3)	0(0.0)	1(2.1)
腎機能障害	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(14.3)	0(0.0)	1(2.1)
膀胱機能障害	0(0.0)	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	0(0.0)	4(23.5)	0(0.0)	3(50.0)	7(23.3)	1(14.3)	3(27.3)	11(22.9)
胸痛	0(0.0)	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
粘膜障害	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(14.3)	0(0.0)	1(2.1)
浮腫	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(33.3)	2(6.7)	0(0.0)	0(0.0)	2(4.2)
末梢性浮腫	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(18.2)	2(4.2)
発熱	0(0.0)	2(11.8)	0(0.0)	0(0.0)	2(6.7)	0(0.0)	0(0.0)	2(4.2)
異物感	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(16.7)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
滴下投与部位腫脹	0(0.0)	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	1(9.1)	2(4.2)

a: MedDRA/J V.16.1
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J302）表 12.2-3

表 2.7.6.6.17-2　患者群ごと及び前治療オピオイド鎮痛薬ごとの事象別の有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

SOC [a] PT [a]	前治療オピオイド鎮痛薬				オピオイド使用患者群	オピオイド非使用患者群	日本人 Ph3 比較試験参加患者群	全体
	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	トラマドール				
	N = 5 n(%)	N = 17 n(%)	N = 2 n(%)	N = 6 n(%)	N = 30 n(%)	N = 7 n(%)	N = 11 n(%)	N = 48 n(%)
臨床検査	1(20.0)	5(29.4)	0(0.0)	2(33.3)	8(26.7)	1(14.3)	3(27.3)	12(25.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(9.1)	1(2.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(9.1)	1(2.1)
血中コレステロール増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(9.1)	1(2.1)
血圧低下	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(16.7)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
心電図 QT 延長	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(14.3)	0(0.0)	1(2.1)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(16.7)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
酸素飽和度低下	1(20.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
血小板数減少	0(0.0)	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
プロトロンビン時間延長	0(0.0)	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
体重減少	0(0.0)	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)	1(14.3)	2(18.2)	4(8.3)
駆出率減少	0(0.0)	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(16.7)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
尿量減少	0(0.0)	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
ECOG パフォーマンスステータス悪化	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(9.1)	1(2.1)
傷害、中毒および処置合併症	1(20.0)	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	2(6.7)	1(14.3)	1(9.1)	4(8.3)
転倒	1(20.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)	1(14.3)	1(9.1)	3(6.3)
放射線性肺臓炎	0(0.0)	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
挫傷	1(20.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	1(9.1)	2(4.2)

a: MedDRA/J V.16.1
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J302）表 12.2-3

6.17.3　副作用発現状況

事象別副作用発現率を表 2.7.6.6.17-3 に示す。

副作用の発現率は、全体で 60.4%（29/48）であった。主な副作用（全体での発現率 5%以上）とその発現率は、悪心 27.1%（13/48）、嘔吐 22.9%（11/48）、傾眠 22.9%（11/48）、便秘 16.7%（8/48）、浮動性めまい 6.3%（3/48）であった。いずれの事象もオピオイド鎮痛薬で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。

表 2.7.6.6.17-3　患者群ごと及び前治療オピオイド鎮痛薬ごとの事象別の副作用一覧
（安全性解析対象集団）

SOC [a] PT [a]	前治療オピオイド鎮痛薬				オピオイド使用患者群	オピオイド非使用患者群	日本人 Ph3 比較試験参加患者群	全体
	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	トラマドール				
	N = 5 n(%)	N = 17 n(%)	N = 2 n(%)	N = 6 n(%)	N = 30 n(%)	N = 7 n(%)	N = 11 n(%)	N = 48 n(%)
副作用発現被験者数	2(40.0)	11(64.7)	1(50.0)	3(50.0)	17(56.7)	6(85.7)	6(54.5)	29(60.4)
精神障害	0(0.0)	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)	1(14.3)	0(0.0)	2(4.2)
不安	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(14.3)	0(0.0)	1(2.1)
不眠症	0(0.0)	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
神経系障害	2(40.0)	5(29.4)	0(0.0)	2(33.3)	9(30.0)	3(42.9)	2(18.2)	14(29.2)
失語症	0(0.0)	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
浮動性めまい	1(20.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(16.7)	2(6.7)	1(14.3)	0(0.0)	3(6.3)
傾眠	2(40.0)	4(23.5)	0(0.0)	1(16.7)	7(23.3)	2(28.6)	2(18.2)	11(22.9)
心臓障害	1(20.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
不整脈	1(20.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(14.3)	0(0.0)	1(2.1)
呼吸抑制	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(14.3)	0(0.0)	1(2.1)
胃腸障害	2(40.0)	7(41.2)	0(0.0)	3(50.0)	12(40.0)	6(85.7)	5(45.5)	23(47.9)
腹部不快感	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(9.1)	1(2.1)
便秘	0(0.0)	3(17.6)	0(0.0)	3(50.0)	6(20.0)	1(14.3)	1(9.1)	8(16.7)
イレウス	0(0.0)	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
腸閉塞	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(16.7)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
悪心	1(20.0)	6(35.3)	0(0.0)	0(0.0)	7(23.3)	4(57.1)	2(18.2)	13(27.1)
嘔吐	2(40.0)	1(5.9)	0(0.0)	1(16.7)	4(13.3)	5(71.4)	2(18.2)	11(22.9)
皮膚および皮下組織障害	0(0.0)	1(5.9)	1(50.0)	0(0.0)	2(6.7)	1(14.3)	1(9.1)	4(8.3)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(14.3)	0(0.0)	1(2.1)
そう痒症	0(0.0)	0(0.0)	1(50.0)	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
発疹	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(9.1)	1(2.1)
蕁麻疹	0(0.0)	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	0(0.0)	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)	1(14.3)	0(0.0)	2(4.2)
粘膜障害	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(14.3)	0(0.0)	1(2.1)
発熱	0(0.0)	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
臨床検査	0(0.0)	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)	1(14.3)	0(0.0)	2(4.2)
心電図 QT 延長	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(14.3)	0(0.0)	1(2.1)
プロトロンビン時間延長	0(0.0)	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)

a: MedDRA/J V.16.1
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J302）表 12.2-4

6.17.4　重症度別の有害事象

重症度別の有害事象は、安全性解析対象集団全体で軽度が 29.2%（14/48［オピオイド使用患者群 9 名、オピオイド非使用患者群 2 名、日本人 Ph3 比較試験参加患者群 3 名］、以下同

様)、中等度が 45.8%（22/48［14 名、4 名、4 名］)、重度が 20.8%（10/48［5 名、1 名、4 名］）に認められた。

重度の有害事象発現率を表 2.7.6.6.17-4 に示す。

重度の有害事象の 10 名の内訳は、オピオイド使用患者群では、胃癌、肺の悪性新生物、貧血、血小板減少症、低酸素症、腸閉塞、血小板数減少が各 1 名（胃癌、貧血、及び低酸素症は同一被験者)、オピオイド非使用患者群では、腸管穿孔が 1 名、日本人 Ph3 比較試験参加患者群では、胃癌、肺腺癌、中枢神経系転移、嚥下障害が各 1 名であった。特定の事象が特定の患者群に偏って発現することはなかった。副作用と判定された事象は、腸閉塞の 1 名のみであった。

表 2.7.6.6.17-4　重症度別（重度）の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC [a] PT [a]	前治療オピオイド鎮痛薬				オピオイド使用患者群	オピオイド非使用患者群	日本人 Ph3 比較試験参加患者群	全体
	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	トラマドール				
	N = 5 n(%)	N = 17 n(%)	N = 2 n(%)	N = 6 n(%)	N = 30 n(%)	N = 7 n(%)	N = 11 n(%)	N = 48 n(%)
有害事象発現被験者数	0(0.0)	4(23.5)	0(0.0)	1(16.7)	5(16.7)	1(14.3)	4(36.4)	10(20.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0(0.0)	2(11.8)	0(0.0)	0(0.0)	2(6.7)	0(0.0)	3(27.3)	5(10.4)
胃癌	0(0.0)	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	1(9.1)	2(4.2)
肺腺癌	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(9.1)	1(2.1)
肺の悪性新生物	0(0.0)	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
中枢神経系転移	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(9.1)	1(2.1)
血液およびリンパ系障害	0(0.0)	2(11.8)	0(0.0)	0(0.0)	2(6.7)	0(0.0)	0(0.0)	2(4.2)
貧血	0(0.0)	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
血小板減少症	0(0.0)	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0(0.0)	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
低酸素症	0(0.0)	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
胃腸障害	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(16.7)	1(3.3)	1(14.3)	1(9.1)	3(6.3)
嚥下障害	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(9.1)	1(2.1)
腸閉塞	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(16.7)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
腸管穿孔	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(14.3)	0(0.0)	1(2.1)
臨床検査	0(0.0)	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
血小板数減少	0(0.0)	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)

a: MedDRA/J V.16.1
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J302）表 12.2-5

6.17.5　時期別事象別の有害事象

時期別事象別有害事象新規発現率（同一被験者で同一症状の場合は初発時期のみで集計）を表 2.7.6.6.17-5 に示す。

新規発現有害事象は、時期別では Day 1～7 で 68.8%（33/48)、Day 8～14 で 58.5%（24/41)、Day 15～28 で 60.0%（21/35)、Day 29～42 で 44.0%（11/25)、Day 43～56 で 31.3%（5/16)、

Day 57～で 50.0%（7/14）であった。発現被験者数、発現率ともに、Day 1～7 が最も多かったが、投与継続によって増加することはなかった。

新規発現有害事象は、事象別では神経系障害（傾眠）は Day 1～7 の発現率が 22.9%と高く、Day 29 以降投与が継続された被験者で新たな発現は認められなかった。胃腸障害（便秘、下痢、悪心、嘔吐）に関連した事象は Day 1～7 の発現率は、それぞれ 16.7%（8/48）、8.3%（4/48）、20.8%（10/48）、16.7%（8/48）と高く、Day 15 以降投与が継続された被験者でも便秘 3 名、下痢 1 名、悪心 2 名、及び嘔吐 3 名と少数ながら新たな発現が認められた。感染症や、新生物、呼吸器系、臨床検査などに関連した事象は治験期間に概ね均等に発現していた。呼吸器系のうち、呼吸抑制は Day 29～42 で 1 名に認められた。

表 2.7.6.6.17-5　時期別事象別有害事象新規発現率（安全性解析対象集団）

SOC [a] PT [a]	Day 1～7 N = 48 n(%)	Day 8～14 N = 41 n(%)	Day 15～28 N = 35 n(%)	Day 29～42 N = 25 n(%)	Day 43～56 N = 16 n(%)	Day 57～ N = 14 n(%)
有害事象発現被験者数	33(68.8)	24(58.5)	21(60.0)	11(44.0)	5(31.3)	7(50.0)
感染症および寄生虫症	2(4.2)	1(2.4)	4(11.4)	1(4.0)	0(0.0)	1(7.1)
膀胱炎	0(0.0)	0(0.0)	1(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
胃腸炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(7.1)
インフルエンザ	0(0.0)	0(0.0)	1(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
髄膜炎	1(2.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
鼻咽頭炎	0(0.0)	1(2.4)	0(0.0)	1(4.0)	0(0.0)	0(0.0)
中耳炎	1(2.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
歯周炎	0(0.0)	0(0.0)	1(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肺炎	0(0.0)	0(0.0)	1(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5(10.4)	4(9.8)	1(2.9)	1(4.0)	2(12.5)	3(21.4)
胃癌	2(4.2)	1(2.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
下咽頭癌	0(0.0)	1(2.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肺腺癌	0(0.0)	0(0.0)	1(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(7.1)
悪性腹水	1(2.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
悪性胸水	0(0.0)	1(2.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肝転移	0(0.0)	1(2.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(7.1)
膵癌	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(4.0)	0(0.0)	0(0.0)
腫瘍熱	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(7.1)
肺の悪性新生物	1(2.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(12.5)	0(0.0)
中枢神経系転移	1(2.1)	1(2.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血液およびリンパ系障害	2(4.2)	3(7.3)	1(2.9)	2(8.0)	0(0.0)	0(0.0)
貧血	1(2.1)	2(4.9)	1(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
播種性血管内凝固	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(4.0)	0(0.0)	0(0.0)
発熱性好中球減少症	1(2.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
好中球減少症	0(0.0)	1(2.4)	0(0.0)	1(4.0)	0(0.0)	0(0.0)
血小板減少症	0(0.0)	0(0.0)	1(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
代謝および栄養障害	2(4.2)	2(4.9)	1(2.9)	2(8.0)	0(0.0)	0(0.0)
脱水	1(2.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
高カリウム血症	0(0.0)	1(2.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
低カリウム血症	1(2.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
低ナトリウム血症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(4.0)	0(0.0)	0(0.0)
食欲減退	0(0.0)	1(2.4)	1(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
過小食	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(4.0)	0(0.0)	0(0.0)
精神障害	3(6.3)	0(0.0)	1(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
不安	1(2.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
譫妄	1(2.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
不眠症	1(2.1)	0(0.0)	1(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

a: MedDRA/J V.16.1
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J302）表 12.2-6

表 2.7.6.6.17-5　時期別事象別有害事象新規発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC [a] PT [a]	Day 1～7 N = 48 n(%)	Day 8～14 N = 41 n(%)	Day 15～28 N = 35 n(%)	Day 29～42 N = 25 n(%)	Day 43～56 N = 16 n(%)	Day 57～ N = 14 n(%)
神経系障害	12(25.0)	2(4.9)	3(8.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(7.1)
失語症	0(0.0)	0(0.0)	1(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
痙攣	0(0.0)	0(0.0)	1(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
浮動性めまい	2(4.2)	1(2.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
頭痛	1(2.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(7.1)
傾眠	11(22.9)	1(2.4)	1(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
眼障害	0(0.0)	1(2.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(6.3)	0(0.0)
眼脂	0(0.0)	1(2.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
結膜充血	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(6.3)	0(0.0)
心臓障害	1(2.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
不整脈	1(2.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血管障害	1(2.1)	0(0.0)	3(8.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
潮紅	0(0.0)	0(0.0)	1(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
高血圧	0(0.0)	0(0.0)	2(5.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
低血圧	1(2.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3(6.3)	0(0.0)	2(5.7)	1(4.0)	0(0.0)	1(7.1)
慢性気管支炎	1(2.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
発声障害	0(0.0)	0(0.0)	1(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
鼻出血	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(7.1)
低酸素症	0(0.0)	0(0.0)	1(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
呼吸抑制	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(4.0)	0(0.0)	0(0.0)
鼻漏	1(2.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
頻呼吸	1(2.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
胃腸障害	22(45.8)	9(22.0)	6(17.1)	3(12.0)	2(12.5)	2(14.3)
腹部不快感	1(2.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
上腹部痛	1(2.1)	1(2.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(7.1)
アフタ性口内炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(4.0)	0(0.0)	0(0.0)
腹水	0(0.0)	0(0.0)	1(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
便秘	8(16.7)	1(2.4)	2(5.7)	0(0.0)	1(6.3)	0(0.0)
下痢	4(8.3)	0(0.0)	1(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
消化不良	0(0.0)	1(2.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
嚥下障害	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(6.3)	0(0.0)
便失禁	0(0.0)	1(2.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
イレウス	0(0.0)	0(0.0)	1(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腸閉塞	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(4.0)	0(0.0)	0(0.0)
腸管穿孔	0(0.0)	0(0.0)	1(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
悪心	10(20.8)	3(7.3)	1(2.9)	0(0.0)	1(6.3)	0(0.0)
嘔吐	8(16.7)	4(9.8)	1(2.9)	1(4.0)	0(0.0)	1(7.1)

a: MedDRA/J V.16.1
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J302）表 12.2-6

表 2.7.6.6.17-5　時期別事象別有害事象新規発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC [a] PT [a]	Day 1～7 N = 48 n(%)	Day 8～14 N = 41 n(%)	Day 15～28 N = 35 n(%)	Day 29～42 N = 25 n(%)	Day 43～56 N = 16 n(%)	Day 57～ N = 14 n(%)
皮膚および皮下組織障害	1(2.1)	1(2.4)	2(5.7)	2(8.0)	0(0.0)	0(0.0)
紅斑	0(0.0)	1(2.4)	1(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(4.0)	0(0.0)	0(0.0)
そう痒症	1(2.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
発疹	0(0.0)	0(0.0)	1(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
蕁麻疹	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(4.0)	0(0.0)	0(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0(0.0)	2(4.9)	1(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
背部痛	0(0.0)	1(2.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
瘻孔	0(0.0)	0(0.0)	1(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
筋痙縮	0(0.0)	1(2.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腎および尿路障害	2(4.2)	1(2.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
尿失禁	1(2.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腎機能障害	0(0.0)	1(2.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
膀胱機能障害	1(2.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1(2.1)	4(9.8)	3(8.6)	2(8.0)	0(0.0)	1(7.1)
胸痛	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(7.1)
粘膜障害	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(4.0)	0(0.0)	0(0.0)
浮腫	0(0.0)	1(2.4)	1(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
末梢性浮腫	0(0.0)	2(4.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
発熱	1(2.1)	0(0.0)	1(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
異物感	0(0.0)	0(0.0)	1(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
滴下投与部位腫脹	0(0.0)	1(2.4)	0(0.0)	1(4.0)	0(0.0)	0(0.0)
臨床検査	4(8.3)	1(2.4)	5(14.3)	3(12.0)	0(0.0)	1(7.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0(0.0)	0(0.0)	1(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0(0.0)	0(0.0)	1(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血中コレステロール増加	0(0.0)	1(2.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血圧低下	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(7.1)
心電図 QT 延長	0(0.0)	0(0.0)	1(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0(0.0)	0(0.0)	1(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
酸素飽和度低下	1(2.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血小板数減少	1(2.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
プロトロンビン時間延長	1(2.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
体重減少	0(0.0)	0(0.0)	1(2.9)	3(12.0)	0(0.0)	0(0.0)
駆出率減少	0(0.0)	0(0.0)	1(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0(0.0)	0(0.0)	1(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
尿量減少	1(2.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ECOG パフォーマンスステータス悪化	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(4.0)	0(0.0)	0(0.0)

a: MedDRA/J V.16.1
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J302）表 12.2-6

表 2.7.6.6.17-5　時期別事象別有害事象新規発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC [a] PT [a]	Day 1～7 N = 48 n(%)	Day 8～14 N = 41 n(%)	Day 15～28 N = 35 n(%)	Day 29～42 N = 25 n(%)	Day 43～56 N = 16 n(%)	Day 57～ N = 14 n(%)
傷害、中毒および処置合併症	3(6.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(7.1)
転倒	3(6.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
放射線性肺臓炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(7.1)
挫傷	2(4.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

a: MedDRA/J V.16.1
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J302）表 12.2-6

6.17.6　サブグループ解析

安全性解析対象集団を対象として、主要評価項目の解析に対して、年齢、体重、腎機能（クレアチニンクリアランス）の背景因子でサブグループ解析を実施した。

背景因子別有害事象発現被験者数の主な結果を表 2.7.6.6.17-6 に示す。

すべての有害事象の発現率は、サブグループ間で大きく異なることはなかった。年齢 65 歳未満に比べて、65 歳以上で重篤な有害事象及び重度の有害事象の発現率が高かった。体重 50 kg 超に比べて、50 kg 以下で重篤な有害事象及び重度の有害事象の発現率が高かった。

表 2.7.6.6.17-6　有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団、サブグループ解析）

項目	年齢		体重		全体
サブグループ	65 歳未満	65 歳以上	50 kg 以下	50 kg 超	
	N = 24 n(%)	N = 24 n(%)	N = 15 n(%)	N = 33 n(%)	N = 48 n(%)
有害事象	23(95.8)	23(95.8)	15(100.0)	31(93.9)	46(95.8)
副作用	14(58.3)	15(62.5)	12(80.0)	17(51.5)	29(60.4)
重篤な有害事象	7(29.2)	12(50.0)	8(53.3)	11(33.3)	19(39.6)
重篤な副作用	1(4.2)	4(16.7)	3(20.0)	2(6.1)	5(10.4)
重要な有害事象	0(0.0)	1(4.2)	1(6.7)	0(0.0)	1(2.1)
重要な副作用	0(0.0)	1(4.2)	1(6.7)	0(0.0)	1(2.1)
重度の有害事象	3(12.5)	7(29.2)	5(33.3)	5(15.2)	10(20.8)
重度の副作用	0(0.0)	1(4.2)	1(6.7)	0(0.0)	1(2.1)
有害事象による治験薬投与の中止	6(25.0)	10(41.7)	5(33.3)	11(33.3)	16(33.3)
副作用による治験薬投与の中止	4(16.7)	6(25.0)	4(26.7)	6(18.2)	10(20.8)
有害事象による治験の中止	5(20.8)	10(41.7)	5(33.3)	10(30.3)	15(31.3)

Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J302）表 12.2-7

6.17.7　レスキュー薬投与調査期間

日本人 Ph3 長期試験で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調査期間の事象別有害事象発現被験者数を表 2.7.6.6.17-7 に示す。

安全性解析対象集団のうち、オピオイド使用患者群又はオピオイド非使用患者群で、ヒドロモルフォン錠をレスキュー薬として投与された（レスキュー薬あり）被験者は 20 名で、投与されなかった（レスキュー薬なし）被験者は 17 名であった。レスキュー薬投与調査期間での有害事象の発現率は、いずれの被験者でも約 70%であり、レスキュー薬投与の有無による

差は認められなかった。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、重度の有害事象の発現被験者数にはヒドロモルフォン錠のレスキュー薬としての投与の有無別で大きな差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からは、傾眠がレスキュー薬なしの被験者 1 名（5.9%［1/17］）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。その他の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。

表 2.7.6.6.17-7　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（安全性解析対象集団、サブグループ解析）

SOC [a] PT [a]	レスキュー薬投与 あり N = 20 n(%)	 なし N = 17 n(%)
有害事象発現被験者数	14(70.0)	12(70.6)
感染症および寄生虫症	1(5.0)	0(0.0)
髄膜炎	1(5.0)	0(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2(10.0)	1(5.9)
胃癌	1(5.0)	0(0.0)
悪性腹水	0(0.0)	1(5.9)
肺の悪性新生物	1(5.0)	0(0.0)
血液およびリンパ系障害	1(5.0)	1(5.9)
貧血	1(5.0)	0(0.0)
発熱性好中球減少症	0(0.0)	1(5.9)
代謝および栄養障害	0(0.0)	2(11.8)
脱水	0(0.0)	1(5.9)
低カリウム血症	0(0.0)	1(5.9)
精神障害	2(10.0)	1(5.9)
不安	0(0.0)	1(5.9)
譫妄	1(5.0)	0(0.0)
不眠症	1(5.0)	0(0.0)
神経系障害	9(45.0)	1(5.9)
浮動性めまい	2(10.0)	0(0.0)
頭痛	1(5.0)	0(0.0)
傾眠	8(40.0)	1(5.9)
心臓障害	1(5.0)	0(0.0)
不整脈	1(5.0)	0(0.0)
血管障害	1(5.0)	0(0.0)
低血圧	1(5.0)	0(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2(10.0)	1(5.9)
慢性気管支炎	1(5.0)	0(0.0)
鼻漏	0(0.0)	1(5.9)
頻呼吸	1(5.0)	0(0.0)

a: MedDRA/J V.16.1
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J302）表 12.2-8

表 2.7.6.6.17-7　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（安全性解析対象集団、サブグループ解析）（続き）

SOC [a] PT [a]	レスキュー薬投与 あり N = 20 n(%)	 なし N = 17 n(%)
胃腸障害	10(50.0)	7(41.2)
上腹部痛	0(0.0)	1(5.9)
便秘	5(25.0)	2(11.8)
下痢	1(5.0)	2(11.8)
悪心	4(20.0)	3(17.6)
嘔吐	4(20.0)	2(11.8)
皮膚および皮下組織障害	0(0.0)	1(5.9)
そう痒症	0(0.0)	1(5.9)
腎および尿路障害	2(10.0)	0(0.0)
尿失禁	1(5.0)	0(0.0)
膀胱機能障害	1(5.0)	0(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0(0.0)	1(5.9)
発熱	0(0.0)	1(5.9)
臨床検査	2(10.0)	2(11.8)
酸素飽和度低下	1(5.0)	0(0.0)
血小板数減少	1(5.0)	0(0.0)
プロトロンビン時間延長	0(0.0)	1(5.9)
尿量減少	0(0.0)	1(5.9)
傷害、中毒および処置合併症	1(5.0)	1(5.9)
転倒	1(5.0)	1(5.9)
挫傷	0(0.0)	1(5.9)

a: MedDRA/J V.16.1
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J302）表 12.2-8

6.17.8　薬物依存評価

本治験では、有害事象として薬物依存は報告されていない。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、いずれの被験者も薬物依存には該当しないことが確認されており、本治験で問題は生じていない。

6.17.9　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡の叙述は表 2.7.4.7-7 に、その他の重篤な有害事象の叙述は表 2.7.4.7-8 に記載した。

6.17.9.1　死亡

有害事象の転帰が死亡である被験者の一覧表を表 2.7.6.6.17-8 に示す。

死亡は、オピオイド使用患者群 2 名（胃癌及び肺の悪性新生物が各 1 名）、オピオイド非使用患者群 0 名、日本人 Ph3 比較試験参加患者群 2 名（胃癌及び肺腺癌が各 1 名）に認められた。いずれも原疾患の悪化による死亡であり、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。

表 2.7.6.6.17-8　死亡被験者の一覧

患者群 被験者番号 年齢、性別	投与期間	PT[a] 有害事象名	発現日	重症度	治験薬投与に関する処置 その他の処置	転帰（転帰確認日） 治験薬との因果関係の有無 因果関係の判定理由
オピオイド使用患者群 B0905 66 歳、女性	第 2 用量 6 日間 第 3 用量 11 日間	胃癌 胃癌の悪化	投与 6 日後	重度	投与量変更せず 投薬	死亡（投与 20 日後） なし
オピオイド使用患者群 B1301 46 歳、男性	第 6 用量 3 日間 第 7 用量 6 日間 その他: 60 mg 71 日間 その他: 90 mg 8 日間	肺の悪性新生物 原疾患の悪化（肺癌）	投与 49 日後	重度	投与量変更せず 入院又は入院期間の延長	死亡（投与 102 日後） なし 原疾患によるもの
日本人 Ph3 比較試験参加患者群 B0602 75 歳、男性	第 1 用量 24 日間	肺腺癌 原疾患（肺腺がん）の悪化	投与 18 日後	重度	投与量変更せず 投薬	死亡（投与 23 日後） なし
日本人 Ph3 比較試験参加患者群 B0902 69 歳、女性	第 1 用量 16 日間	胃癌 胃癌の悪化	投与翌日	重度	投与量変更せず 投薬、その他	死亡（投与 18 日後） なし

a: MedDRA /J version 16.1
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J302）表 12.3-1

6.17.9.2　重篤な有害事象

事象別重篤な有害事象（転帰が死亡の事象を含む）の発現被験者数を表 2.7.6.6.17-9 に示す。

重篤な有害事象（転帰が死亡の事象を含む）の発現率は、安全性解析対象集団全体で 39.6%（19/48）であり、オピオイド使用患者群で 33.3%（10/30）、オピオイド非使用患者群で 42.9%（3/7）、日本人 Ph3 比較試験参加患者群で 54.5%（6/11）であった。複数の被験者に認められた重篤な有害事象は、嘔吐が 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）、胃癌が 2 名（オピオイド使用患者群 1 名、日本人 Ph3 比較試験参加患者群 1 名）、肺腺癌 2 名（オピオイド使用患者群 1 名、日本人 Ph3 比較試験参加患者群 1 名）、中枢神経系転移が 2 名（日本人 Ph3 比較試験参加患者群 2 名）であり、その他の事象（肺炎、下咽頭癌、悪性胸水、肝転移、肺の悪性新生物、浮動性めまい、嚥下障害、イレウス、腸閉塞、腸管穿孔、血小板数減少）の発現被験者数は各 1 名であった。ほとんどは原疾患に関連したもの（胃癌、肺腺癌、中枢神経転移、下咽頭癌、悪性胸水［癌性胸水の増悪］、肝転移、肺の悪性新生物、肺炎、嚥下障害、腸管穿孔）、あるいは、オピオイド治療で一般的に認められる有害事象（嘔吐、浮動性めまい、イレウス）であった。腸閉塞は原疾患及びオピオイド治療双方に関連した有害事象、血小板数減少は併用薬による有害事象であり、オピオイド鎮痛薬の中でヒドロモルフォンに特異的に認められる有害事象は発現しなかった。

表 2.7.6.6.17-9　事象別重篤な有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）

SOC [a] PT [a]	オピオイド使用患者群 N = 30 n(%)	オピオイド非使用患者群 N = 7 n(%)	日本人 Ph3 比較試験参加患者群 N = 11 n(%)	全体 N = 48 n(%)
有害事象発現被験者数	10(33.3)	3(42.9)	6(54.5)	19(39.6)
感染症および寄生虫症	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
肺炎	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5(16.7)	0(0.0)	5(45.5)	10(20.8)
胃癌	1(3.3)	0(0.0)	1(9.1)	2(4.2)
下咽頭癌	0(0.0)	0(0.0)	1(9.1)	1(2.1)
肺腺癌	1(3.3)	0(0.0)	1(9.1)	2(4.2)
悪性胸水	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
肝転移	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
肺の悪性新生物	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
中枢神経系転移	0(0.0)	0(0.0)	2(18.2)	2(4.2)
神経系障害	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
浮動性めまい	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
胃腸障害	3(10.0)	3(42.9)	1(9.1)	7(14.6)
嚥下障害	0(0.0)	0(0.0)	1(9.1)	1(2.1)
イレウス	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
腸閉塞	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
腸管穿孔	0(0.0)	1(14.3)	0(0.0)	1(2.1)
嘔吐	1(3.3)	2(28.6)	0(0.0)	3(6.3)
臨床検査	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)
血小板数減少	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)

a: MedDRA/J V.16.1
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J302）表 12.3-2

6.17.9.3　重要な有害事象

重要な有害事象（本治験では、オピオイド鎮痛薬の過量投与で問題となる、呼吸抑制、昏睡、及び昏迷を重要な有害事象と定義した）は、オピオイド非使用患者群で呼吸抑制が 1 名に認められ、軽度と判定されたが、「第 1 用量からの減量が必要」と判断され、治験が中止され、発現から 3 日目に回復した。

6.17.9.4　治験薬投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は、オピオイド使用患者群 9 名（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（嘔吐 2 名、粘膜障害及び腸管穿孔が各 1 名）、日本人 Ph3 比較試験参加患者群 3 名（中枢神経系転移、嚥下障害、及び嘔吐が各 1 名）に認められた。

なお、オピオイド使用患者群で、中止理由として「有害事象」が選択された被験者数は 8 名と中止に至った有害事象の 9 名と乖離があった。これは、有害事象の「傾眠」が発現した被験者 1 名で、減量されれば投与継続は可能であると判断されたことから、中止理由として

「有害事象」ではなく、「治験薬の第 1 用量からの減量が必要」が選択されたことによる。

6.17.10 安全性に関連する他の観察項目

12 誘導心電図の要約統計量からは QT 間隔、QTcB、及び QTcF に明らかな延長傾向は認められなかった。また、個々の被験者で、QT 間隔、QTcB、又は QTcF の投与前からの変化量が 60 ms を超え、同時に QTcB 又は QTcF が 500 ms を超えていた被験者はいなかった。

心電図に関連する有害事象として報告された事象は、心電図 QT 延長及び不整脈であった。心電図 QT 延長を発現した被験者（B0903）及び不整脈を発現した被験者（B1403）の 12 誘導心電図（測定値）の一覧を表 2.7.6.6.17-10 に示す。いずれも副作用と判定されたが、発現後に投与量は変更されず、投与が継続されている間に回復又は軽快した。

表 2.7.6.6.17-10　心電図 QT 延長及び不整脈の被験者の 12 誘導心電図（測定値）の一覧

被験者番号	Visit	心拍数 (bpm)	PR (ms)	RR (ms)	QRS (ms)	QT (ms)	QTcB (ms)	QTcF (ms)
B0903	Visit 1	52	165	1144	82	471	440.4	450.3
オピオイド非使用患者群	Visit 3	46	145	1287	83	527	464.5	484.5
	中止時	48	157	1228	100	462	416.9	431.4
	規定外	59	151	1016	101	481	477.2	478.5
B1403	Visit 1	96	134	625	114	346	437.7	404.7
オピオイド使用患者群	中止時	118	132	508	120	330	463.0	413.6

Source: 治験総括報告書（DS7113-A-J302）表 12.5-1

6.18 結論

各種がん疼痛患者（オピオイド鎮痛薬使用中の患者、オピオイド鎮痛薬非使用の患者、及び日本人 Ph3 比較試験に参加した患者）を対象に、ヒドロモルフォン錠を長期投与（最長 84 日間［許容範囲: 80～85 日］）したときの安全性及び有効性、並びに薬物動態を検討した。

安全性について、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。

有効性について、各種がん疼痛患者で、ヒドロモルフォン錠への切り替え又は投与開始直後に良好な疼痛のコントロールが確認され、長期投与継続時にも、良好な疼痛のコントロールが維持されている被験者が確認された。血漿中ヒドロモルフォン濃度及び H3G 濃度は、患者集団に関わらず概ね用量増加に伴う曝露量の増加が認められた。

また、ヒドロモルフォン錠の定時投与に加え、レスキュー薬として投与した場合にも、「強オピオイド鎮痛薬の使用時に注意すべき安全性上の問題」以外の特筆すべきものは認められなかった。レスキュー薬としての有効性は有意な疼痛の改善が確認され、その効果発現時間は平均 24.9 分であった。60 分未満で 90%以上のレスキュー薬投与機会で鎮痛効果が確認された。

以上のとおり、ヒドロモルフォン錠は、各種がん疼痛患者での強オピオイド鎮痛薬による定時治療及びレスキュー薬としての使用時の安全性及び有効性が確認された。

7. DS-7113b徐放錠 第III相試験－がん疼痛患者を対象としたDS-7113b徐放錠の長期投与試験－

……添付資料番号 5.3.5.2-2

7.1 治験の目的

オピオイド鎮痛薬使用中のがん疼痛患者、オピオイド鎮痛薬非使用のがん疼痛患者、及び徐放錠 Ph3 比較試験（DS-7113b 徐放錠第 III 相試験－オピオイド非使用のがん疼痛患者を対象としたオキシコドン徐放性製剤との無作為化二重盲検比較試験－）に参加したがん疼痛患者を対象に、ヒドロモルフォン徐放錠（以下、徐放錠）を長期投与（最長 84 日）したときの安全性及び有効性、並びに薬物動態を検討する。

7.2 治験期間

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終観察日）

7.3 治験デザイン

多施設共同、非盲検、非対照試験

7.4 対象

オピオイド鎮痛薬使用中のがん疼痛患者（オピオイド使用患者）、オピオイド鎮痛薬非使用のがん疼痛患者（オピオイド非使用患者）、及び徐放錠 Ph3 比較試験に参加したがん疼痛患者（徐放錠 Ph3 比較試験参加患者）を対象とした。

7.4.1 選択基準

1) がんの診断がなされており、かつ告知済みの者
2) 下記のいずれかの対象にあてはまる者
   - がん疼痛に対し、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）を投与しており、治験責任医師又は治験分担医師が強オピオイド鎮痛薬でのがん疼痛治療を有効と判断した者（オピオイド使用患者群）
   - 被験者登録時にがん疼痛に対し非オピオイド鎮痛薬を投与しており、被験者登録前 2 週間以内に鎮痛目的でオピオイド鎮痛薬を使用しておらず、被験者登録時に視覚的アナログ尺度（visual analogue scale: VAS）値（過去 24 時間に感じた平均の痛み）が 35 mm 以上で、治験責任医師又は治験分担医師が強オピオイド鎮痛薬でのがん疼痛治療を必要と判断した者（オピオイド非使用患者群）
   - 徐放錠 Ph3 比較試験の治験薬投与終了後、徐放錠の服用を希望する者（徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群）
3) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の者

4) 被験者登録時の米国東海岸癌臨床試験グループ（Eastern Cooperative Oncology Group: ECOG）Performance Status（PS）が 3 以下の者

7.4.2 除外基準

1) 経口オキシコドン製剤又は経口モルヒネ製剤の添付文書の禁忌又は原則禁忌に該当する症状又は所見※1 を有する者

※1: 気管支喘息発作中、慢性肺疾患に続発する心不全、痙攣状態（てんかん重積症、破傷風、ストリキニーネ中毒）、麻痺性イレウス、急性アルコール中毒、アヘンアルカロイドに対する過敏症、出血性大腸炎（腸管出血性大腸菌［O-157］や赤痢菌などの細菌性下痢）

2) 有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE）v4.0-JCOG ※2 で Grade 3 に相当する重篤な肝、腎、又は呼吸器障害を有する者

※2: Japan Clinical Oncology Group（日本臨床腫瘍研究グループ）

3) 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者
4) 嚥下機能の低下などにより、治験薬の経口投与が困難と治験責任医師又は治験分担医師が判断した者
5) 本治験で規定した疼痛評価及び患者日誌への記録を実施することが困難と治験責任医師又は治験分担医師が判断した者
6) 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（がん化学療法や免疫療法など）が実施され、本治験で規定した疼痛評価に影響を及ぼすと治験責任医師又は治験分担医師が判断した者
7) 被験者登録前 14 日以内にモノアミン酸化酵素（monoamine oxidase: MAO）阻害剤の投与を受けた者
8) 被験者登録前 28 日以内に他の治験薬を投与した者（徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群を除く）
9) 過去にヒドロモルフォン製剤の投与を受けたことがある者（徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群を除く）
10) 妊娠中又は授乳中の女性、治験期間中にコンドーム、経口避妊薬、子宮内避妊具などを用いた適切な避妊を行う意思のない者
11) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験参加に不適当と判断した者

7.5 治験薬

被験薬（ロット番号）:

DS-7113b 徐放錠 2 mg（D7113T2H14M01）
DS-7113b 徐放錠 6 mg（D7113T2H14M03）
DS-7113b 徐放錠 12 mg（D7113T2H14M05）
DS-7113b 徐放錠 24 mg（D7113T1H14M07、D7113T1H14M08）
DS-7113b 錠 1 mg（D7113T2H13M03）

DS-7113b 錠 2 mg（D7113T2H13M06）
DS-7113b 錠 4 mg（D7113T2H13M08）

7.5.1　用法・用量及び併用療法

7.5.1.1　用法・用量

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、徐放錠の初回至適用量を決めるため、用量設定期にヒドロモルフォン錠（ヒドロモルフォン即放性製剤）によるタイトレーションを行った。徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群では、用量設定期は設けず、治験薬投与期から徐放錠にて治験薬投与を開始した。

1)　用量設定期

ヒドロモルフォン錠の投与方法を表 2.7.6.7.5-1 に示す。

表 2.7.6.7.5-1　ヒドロモルフォン錠の用量と 1 回投与量

用量（mg）		1 回投与量	1 日投与回数
第 1 用量	4	①	4 回
第 2 用量	6	①	6 回
第 3 用量	12	②	
第 4 用量	18	① ②	
第 5 用量	24	④	
第 6 用量	36	② ④	
第 7 用量	48	④ ④	

①: ヒドロモルフォン錠 1 mg、②: ヒドロモルフォン錠 2 mg、④: ヒドロモルフォン錠 4 mg
Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J304）表 9.4-1

オピオイド使用患者群では、表 2.7.6.7.5-2 に示す前治療オピオイド鎮痛薬に対応する用量を参考にして治験責任医師又は治験分担医師が適切と判断した用量から投与を開始した。ただし、前治療オピオイド鎮痛薬の 1 日投与量が高用量（モルヒネ換算で 120 mg／日を目安とする）の場合は、被験者の安全性を考慮し、一度に全量ではなく数回に分けて段階的に切り替えることを可能とした。

オピオイド非使用患者群では、第 1 用量（4 mg／日）からヒドロモルフォン錠の投与を開始した。

表 2.7.6.7.5-2　オピオイド鎮痛薬換算表: オピオイド使用患者群

対応する治験薬の用量（ヒドロモルフォン錠の 1 日投与量）	前治療オピオイド鎮痛薬の 1 日投与量（mg）					
	モルヒネ	オキシコドン	フェンタニル			トラマドール
			フェントス®[a]	デュロテップ®[b]	ワンデュロ®[a]	
第 1 用量（4 mg）	20	10	—	—	—	100
第 2 用量（6 mg）	30	20	1	2.1	0.84	200
第 3 用量（12 mg）	60	40	2	4.2	1.7	300
第 4 用量（18 mg）	90	60	—	—	—	—
第 5 用量（24 mg）	120	80	4	8.4	3.4	—
第 6 用量（36 mg）	180	120	6	12.6	5	—
第 7 用量（48 mg）	240	160	8	16.8	6.7	—

a: 1 日貼付用量、b: 3 日貼付用量
Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J304）表 9.4-2

投与回数は、第 1 用量の場合に限り 1 日 4 回投与とし、第 2 用量以上は 1 日 6 回投与とした。ヒドロモルフォン錠を疼痛コントロールが達成するまで経口投与し、最長で投与開始後 7 日目まで用量調節を行うこととした。なお、投与開始後 7 日目までに疼痛コントロール（下記参照）を達成しなかった場合は、ヒドロモルフォン錠の投与を中止することとした。

- 疼痛コントロール達成基準

下記 1) ～3) のすべてを満たす状態が 2 日間継続

1) 同じ 1 日投与量にて、ヒドロモルフォン錠の定時投与が継続

2) 疼痛強度（pain intensity: PI）が「0. なし」又は「1. 軽度」のいずれか

3) レスキュー薬の投与が 1 日 2 回以下

ヒドロモルフォン錠の増量又は減量は、それぞれの規定に基づき、治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合に実施した。増量は、表 2.7.6.7.5-1 に従い用量を 1 段階ずつ増量できることとし、必ず来院の上、前投与量の投与開始から 24 時間以上経過した後に実施することとした。

2)　治験薬投与期

徐放錠の投与方法を表 2.7.6.7.5-3 に示す。

表 2.7.6.7.5-3　徐放錠の用量と 1 回投与量

用量（mg）		1 回投与量
第 1 用量	4	(2) (2)
第 2 用量	6	(6)
第 3 用量	8	(2) (6)
第 4 用量	12	(12)
第 5 用量	18	(6) (12)
第 6 用量	24	(24)

第 7 用量	36	⑫ ㉔
第 8 用量	48	㉔ ㉔

②：徐放錠 2 mg、⑥：徐放錠 6 mg、
⑫：徐放錠 12 mg、㉔：徐放錠 24 mg
Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J304）表 9.4-3

オピオイド使用患者群及びオピオイド非使用患者群では、疼痛コントロール達成後に、ヒドロモルフォン錠と同じ 1 日投与量の徐放錠に切り替えた。

徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群では、徐放錠 Ph3 比較試験の投与終了時と同じ用量又は減量した用量から徐放錠の投与を開始した。

徐放錠は 1 日 1 回投与した。徐放錠の増量又は減量は、それぞれの規定に基づき、治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合に実施した。増量は、表 2.7.6.7.5-3 に従い用量を 1 段階ずつ増量できることとし、必ず来院の上、前用量の投与開始日の翌日以降に実施することとした。

徐放錠の投与期間は最長 84 日間とし、投与終了後は治験責任医師又は治験分担医師が適切と判断する疼痛治療を行った。投与終了後に疼痛治療を行わない場合の治験薬投与の終了方法は、治験責任医師又は治験分担医師の判断に基づいた。

用法・用量の設定根拠

1)　用量設定期

オピオイド使用患者群では臨床現場での使用方法と同様に、治験責任医師又は治験分担医師が前治療で使用しているオピオイド鎮痛薬の用量及び患者の状態などを考慮し初回投与量を決定する設定とした。オピオイド非使用患者群の初回投与量は、被験者の安全性により配慮する必要があることから、モルヒネ硫酸塩徐放錠の添付文書で規定されている最低用量である 20 mg／日に相当する 4 mg／日（ヒドロモルフォンのモルヒネとの効力比を 1:5 とした場合）とした。

2)　治験薬投与期

国内で実施した日本人 Ph1 単回投与試験（添付資料番号 5.3.3.1-1）では、徐放錠 2 mg 及び 6 mg の単回投与時の薬物動態の検討が行われ、米国で販売されているヒドロモルフォン 1 日 1 回投与の徐放性製剤 EXALGO®（Mallinckrodt 社）の添付文書のデータとの比較により、EXALGO®と同程度の血漿中濃度が投与 24 時間後まで維持されていた。その結果より、徐放錠の用法は EXALGO®と同様に 1 日 1 回投与と設定した。

徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群では、本試験開始時には徐放錠又はオキシコドン徐放錠のどちらの実薬を服用しているか不明のため、初回投与量は、徐放錠 Ph3 比較試験終了時から減量した用量にて投与開始することを可能とした。

7.5.1.2　レスキュー薬の投与

一時的な疼痛の増強時に、オピオイド鎮痛薬の臨時追加投与を行うことができることとした。

ヒドロモルフォン錠のレスキュー薬としての調査期間:

徐放錠の投与開始から 7 日目までをレスキュー薬投与調査期間とし、レスキュー薬としてヒドロモルフォン錠を使用した。レスキュー薬の 1 回あたりの投与量は徐放錠の 1 日投与量に応じて表 2.7.6.7.5-4 のとおりとした。

表 2.7.6.7.5-4　レスキュー薬投与調査期間でのヒドロモルフォン錠による レスキュー薬投与時の 1 回あたりの投与量

	治験薬投与期の徐放錠の 1 日投与量（mg）	レスキュー薬（ヒドロモルフォン錠）の 1 回あたりの投与量（mg）
第 1 用量	4	1
第 2 用量	6	1
第 3 用量	8	1
第 4 用量	12	2
第 5 用量	18	3
第 6 用量	24	4
第 7 用量	36	6
第 8 用量	48	8

Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J304）表 9.4-7

レスキュー薬の 1 回あたりの投与量の設定根拠

がん疼痛の薬物療法に関するガイドラインでは、初回のレスキュー薬の投与量として経口投与では 1 日投与量の 10%～20%相当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、本試験では、1 日投与量の約 1/6 量をヒドロモルフォン錠によるレスキュー薬投与の 1 回あたりの投与量として設定した。

7.6　計画された被験者数

50 名

（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の最小目標被験者数を各 5 名とした。）

被験者数の設定根拠

各オピオイド鎮痛薬からの切り替え投与及びオピオイド鎮痛薬非使用の患者に対してオピオイド鎮痛薬を新規投与した際の安全性を検討するために、各薬剤からの切り替えを 5 名以上と設定した。本試験はがん疼痛患者を対象にしていることから、実施可能性を考え目標被験者数を 50 名と設定した。

7.7　投与群及び割付方法

オピオイド使用患者群、オピオイド非使用患者群、及び徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群の各患者群ごとに単一投与群とした。群間比較を目的とした治験ではなく非対照試験であるため、無作為化及び盲検化は行わなかった。

7.8　評価スケジュール

用量設定期の調査、観察スケジュールを表 2.7.6.7.8-1、治験薬投与期・後観察期の調査、観察スケジュールを表 2.7.6.7.8-2 に示す。

表 2.7.6.7.8-1　調査・観察・検査・試料採取スケジュール（用量設定期）

規定 Visit	用量設定期				
	ヒドロモルフォン錠投与開始前 [a]	ヒドロモルフォン錠投与開始時	来院／受診 [b]	疼痛コントロール達成時	中止時
規定日（カレンダー日）	T-Day 1		T-Day 2～T-Day 5	T-Day 3～T-Day 8	
来院／受診	●		●	●	●
同意取得 [c]	●				
選択基準・除外基準の確認 被験者登録	●				
被験者背景の調査	●				
治験薬（ヒドロモルフォン錠）投与 [d]		←―――	―――	―――→	
患者日誌の記入 治験薬服薬時間 レスキュー薬の投与状況 食事開始時間の調査 [e]		←―――	―――	―――→	● （回収）
疼痛評価（疼痛強度［PI］）[f]	●		←―――	―――→	
疼痛評価（VAS）	●				
薬物依存評価					●
併用薬・併用療法の確認	←―――	―――	―――	―――→	●
体重・バイタルサイン	●				●
12 誘導心電図	●				●
臨床検査（採血・採尿）	●				●
有害事象の調査		←―――	―――	―――→	●
疼痛コントロール達成状況の確認			●	●	
治験薬増量・減量の判断			●[g]		

VAS = visual analogue scale（視覚的アナログ尺度）
a: ヒドロモルフォン錠投与開始前日から投与開始前までを許容範囲とした。
b: 入院、外来を問わないが、T-Day 2 から T-Day 5 までに少なくとも 1 回被験者を来院又は受診させることとした。また、ヒドロモルフォン錠の増量は必ず来院又は受診の上で実施した。
c: 同意取得後 7 日以内にヒドロモルフォン錠を投与開始することとした。
d: 投与期間は、最長でヒドロモルフォン錠投与開始時から 7 日目までとした。疼痛コントロールを達成しないことが確定した場合はヒドロモルフォン錠の投与を中止し、中止時検査を行うこととした。
e: T-Day 2 から徐放錠投与開始時まで、治験薬（ヒドロモルフォン錠）の服薬時間及び朝、昼、夕の食事開始時間を患者日誌に記録した。
f: T-Day 2 以降、同一用量にて 1 日分の定時投与終了後に実施した。
g: 必要に応じ、来院／受診時に治験薬（ヒドロモルフォン錠）増量の判断のための疼痛評価（疼痛強度［PI］）を実施した。
Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J304）表 9.5-1

表 2.7.6.7.8-2　調査・観察・検査・試料採取スケジュール（治験薬投与期・後観察期）

		治験薬投与期							後観察期		
規定 Visit	Visit 1: 徐放錠投与開始前	Visit 1: 徐放錠投与開始時	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8: 徐放錠投与終了時	Visit 9: 後観察終了時	中止時 [a]	規定外来院時 [b]
規定日（カレンダー日）			Day 8	Day 15	Day 29	Day 43	Day 57	Day 71	Day 85	Visit 8 翌日		
許容範囲	Day 1		Day 2 ～11	Day 12 ～23	Day 24 ～37	Day 38 ～51	Day 52 ～65	Day 66 ～79	Day 80 ～86	Visit 8 +1～7 日		
来院／受診	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
同意取得 [c,d]	●											
選択基準・除外基準の確認 被験者登録 [c]	●											
被験者背景の調査 [c]	●											
治験薬（徐放錠）投与		←	—	—	—	—	—	—	→			
患者日誌の記入 [e] 治験薬服薬状況 レスキュー薬の投与状況		←	—	—	—	—	—	—	→		● （回収）	
治験薬服薬時間 食事開始時間の調査 [f]		●		●		●		●				
レスキュー薬投与調査 [g]		←	→									
疼痛評価（疼痛強度［PI］）	● [h]		●	●	●	●	●	●	●		●	●
疼痛評価（VAS）	● [h]		●	●	●	●	●	●	●		●	
睡眠評価	● [h]		●	●	●	●	●	●	●		●	
薬物依存評価									●		●	
QOL 評価	● [i]		●		●		●		●		●	
併用薬・併用療法の確認		←	—	—	—	—	—	—	—	→ [j]	●	
体重・バイタルサイン	● [i]		●	●	●	●	●	●	●		●	
薬物動態解析用採血	● [k]			●		●		●				
12 誘導心電図	● [i]								●		●	
臨床検査（採血・採尿）	● [i]			●		●		●	●		●	
有害事象の調査		←	—	—	—	—	—	—	—	→ [j]	●	
治験薬増量・減量の判断			●	●	●	●	●	●				●

VAS = visual analogue scale（視覚的アナログ尺度）、QOL = quality of life（生活の質）

a: 有害事象の調査を除き、Day 2 以降では中止日と同日に既に実施している項目は、実施不要とした。ただし、Day 1 に中止した場合は、疼痛評価（疼痛強度［PI］及び VAS）を再実施することとした（1 回も徐放錠を投与しなかった場合は実施不要とした）。

b: 徐放錠の増量の判断のために来院した場合に実施した。

c: 徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群の被験者のみ実施した。徐放錠投与開始前日から投与開始前までを許容範囲とした。

d: 同意取得後 7 日以内に徐放錠を投与開始することとした。

e: 各 Visit に交付・確認・回収を行った。

f: Visit 1、3、5、及び 7 の来院日前日及び来院日（薬物動態用の採血終了まで）の治験薬（徐放錠）の服薬時間（Visit 1 の来院日前日については、オピオイド使用患者群及びオピオイド非使用患者群ではヒドロモルフォン錠の服薬時間）及び朝、昼、夕の食事開始時間を患者日誌に記録した。

g: 徐放錠投与開始時から投与開始後 7 日目までは、レスキュー薬としてヒドロモルフォン錠を使用した。

h: 用量設定期又は徐放錠 Ph3 比較試験にて、Visit 1 と同日に既に実施している場合は不要とした。

i: 徐放錠 Ph3 比較試験にて、Visit 1 と同日又は前日に既に実施している場合は不要とした。また、徐放錠投与開始前日から投与開始前までを許容範囲とした。

j: Visit 8 翌日まで、調査を実施した。

k: 初回投与直前（60 分以内）に採血を実施した。

Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J304）表 9.5-2

7.9　評価項目

7.9.1　有効性評価項目

1)　主要評価項目

各 Visit 及び中止時の有効率（切り替え改善度及び鎮痛改善度）

2)　副次評価項目

- 疼痛強度（PI）評価
- VAS 値の推移
- レスキュー薬の投与状況
- QOL 評価（Medical Outcome Study Short-Form 8-Item Health Survey［SF-8］に基づく）
- 睡眠評価
- ヒドロモルフォン錠によるレスキュー薬投与時の有効性（疼痛緩和［pain relief: PR］評価、レスキュー薬の投与量及び投与回数）

鎮痛改善度の判定及び有効率の定義

切り替え改善度及び鎮痛改善度の判定は、表 2.7.6.7.9-1 に示す効果判定基準を用いて評価した。有効率は、徐放錠投与開始前後の疼痛評価（VAS 値）より、切り替え改善度判定基準 1（コントロール改善）、2（コントロール良好）、又は鎮痛改善度判定基準 A（著明改善）、B（中等度改善）のいずれかに該当した被験者の被験者全体に対する割合とした。

表 2.7.6.7.9-1　効果判定基準

切り替え前のVAS値（mm）	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
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

VAS = visual analogue scale（視覚的アナログ尺度）
Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J304）表 9.5-7

7.9.2　安全性評価項目

有害事象、臨床検査値、体重、バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数、及び呼吸数）、12 誘導心電図（心拍数、PR 間隔、RR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTcB 間隔、及び QTcF 間隔）、及び薬物依存評価

7.9.3　薬物動態評価項目

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（hydromorphone-3-glucuronide: H3G）の血漿中濃度

7.10 統計解析手法

7.10.1 有効性の解析

有効性の主たる解析対象集団は最大の解析対象集団（full analysis set: FAS）とした。

1) 有効性の主要評価項目に対する解析

評価時期ごと（Visit 2、3、4、5、6、7、及び 8）並びに投与終了時／中止時の有効率（切り替え改善度及び鎮痛改善度）の頻度集計を行い、有効率の 95%信頼区間（Clopper & Pearson の信頼区間）を算出した。

なお、切り替え改善度及び鎮痛改善度の判定に用いる徐放錠投与前の VAS 値として、オピオイド使用患者群／非使用患者群では用量設定期のヒドロモルフォン錠による疼痛コントロール達成後の VAS 値を用い、徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群では徐放錠 Ph3 比較試験でのヒドロモルフォン／オキシコドン徐放性製剤投与終了後の VAS 値を用いた。

2) 有効性の副次評価項目に対する解析

i)　疼痛強度（PI）

評価時期ごと及び投与終了時／中止時の疼痛強度（PI）について頻度集計を行い、度数及び割合について累積棒グラフを用いた推移図を作成した。

ii)　VAS 値の推移

評価時期ごと及び投与終了時／中止時の VAS 値及び徐放錠投与開始前（Visit 1）からの変化量の要約統計量を算出し、推移図を作成した。

iii)　レスキュー薬の投与状況

被験者ごとに各評価時期の許容範囲内で投与されたヒドロモルフォン錠又はレスキュー薬の 1 日あたりの平均投与回数に基づき、各評価時期の要約統計量を算出し推移図を作成した。

iv)　QOL 評価

- SF-8 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、徐放錠投与開

始前と評価時期ごと及び投与終了時／中止時のクロス頻度表を作成した。

- 評価時期ごと及び投与終了時／中止時に、SF-8 のサマリースコア（身体的サマリースコア、精神的サマリースコア）及び徐放錠投与開始前からの変化量の要約統計量を算出した。

v)　睡眠評価

評価時期ごと及び投与終了時／中止時に、睡眠評価の頻度集計を行った。

vi)　ヒドロモルフォン錠によるレスキュー薬投与時の有効性

レスキュー薬投与評価対象集団を対象に、レスキュー薬投与調査期間内（Day 1～7）のヒドロモルフォン錠によるレスキュー薬投与時の測定データに基づき以下の集計を行った。

- 疼痛緩和（PR）の全測定値について頻度表を作成した。被験者ごとにレスキュー薬投与調査期間中の PR の平均値を算出し、その要約統計量を算出した。
- 観察日（Day 1～7）ごとにヒドロモルフォン錠によるレスキュー薬の投与回数を集計した。

3) サブグループ解析

FAS を対象とし、患者群ごと（オピオイド使用患者群、オピオイド非使用患者群、及び徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群）に主要評価項目（有効率）及び副次評価項目（疼痛強度［PI］、VAS 値の推移、QOL 評価、睡眠評価）と同様の解析を行った。

7.10.2 安全性の解析

安全性の解析には安全性解析対象集団を用いた。

有害事象の発現について頻度表を作成した。

有害事象の事象別に以下の分類で時期別（徐放錠投与開始時～1 週［Day 1～7］、1 週後～2 週［Day 8～14］、2 週後～4 週［Day 15～28］、4 週後～6 週［Day 29～42］、6 週後～8 週［Day 43～56］、8 週後～12 週［Day 57 以降］）で頻度表を作成した。時期別新規発現（同一被験者で同一症状の場合は初発時期のみで集計）及び時期別発現（同一被験者で時期区分を超えて継続・再発した場合は、各時期で集計）の 2 通りで集計した。時期別新規発現の集計を行う際、割合は各評価期間で治験薬投与が継続している被験者を分母とした。時期別発現の集計を行う際、割合は安全性解析対象集団を分母とした。

また、表 2.7.6.7.10-1 に示すサブグループごとに有害事象の発現について頻度表を作成した。なお、安全性解析対象集団（用量設定期）を対象とした集計は行わなかった。

表 2.7.6.7.10-1　部分集団を検討する項目とサブグループ

項目	サブグループ
年齢（歳）	<65、≥65
	≥75
体重（kg）	≤50、>50
クレアチニンクリアランス（mL/min）	<30、≥30 かつ<60、≥60

Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J304）表 9.7-11

以下のサブグループでレスキュー薬投与調査期間（Day 1～7）に発現した有害事象について頻度表を作成した。なお、安全性解析対象集団（用量設定期）を対象とした集計は行わなかった。

- オピオイド使用患者群又はオピオイド非使用患者群かつヒドロモルフォン錠によるレスキュー薬投与あり
- オピオイド使用患者群又はオピオイド非使用患者群かつヒドロモルフォン錠によるレスキュー薬投与なし

臨床検査値、体重、バイタルサイン、12 誘導心電図についてカテゴリカルデータは時点ごとに頻度表を作成し、定量データは要約統計量を算出した。薬物依存評価は、薬物依存に関する 9 つの質問事項に対して被験者が 4 段階（「3．非常に」、「2．かなり」、「1．少し」、又は「0．いいえ」）で評価し、頻度集計を行うこととした。

7.10.3 薬物動態の解析

薬物動態解析は、薬物動態解析対象集団に対して行った。

Visit 1 の血漿中ヒドロモルフォン濃度、血漿中 H3G 濃度、及びヒドロモルフォンに対する H3G の血漿中濃度比について、患者群ごと及び用量ごとに要約統計量を算出した。

7.11 被験者の内訳

7.11.1 用量設定期

用量設定期の登録被験者数、完了被験者数、投与中止被験者数、及び中止理由の内訳（登録被験者）表 2.7.6.7.11-1 に示す。

用量設定期の被験者の内訳は、オピオイド使用患者群 38 名、オピオイド非使用患者群 5 名、用量設定期に完了した被験者はオピオイド使用患者群 37 名、オピオイド非使用患者群 5 名であり、用量設定期に中止した被験者はオピオイド使用患者群の 1 名（中止理由: その他［化学療法によるアナフィラキシーを治療するため］）のみであった。

表 2.7.6.7.11-1　被験者の内訳（用量設定期）

	オピオイド使用患者群 n（%）	オピオイド非使用患者群 n（%）	徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群 n（%）	全体 n（%）
登録被験者	38	5	13	56
用量設定期完了被験者	37(97.4)	5(100.0)	—	—
用量設定期に中止した被験者	1(2.6)	0(0.0)	—	—
用量設定期の中止理由				
被験者から中止の申し出	0(0.0)	0(0.0)	—	—
有害事象	0(0.0)	0(0.0)	—	—
疼痛コントロール未達成	0(0.0)	0(0.0)	—	—
治験薬の第 1 用量からの減量が必要	0(0.0)	0(0.0)	—	—
治験実施計画書からの逸脱／選択基準逸脱／除外基準抵触	0(0.0)	0(0.0)	—	—
併用禁止薬の投与又は併用禁止療法の施行がなされた	0(0.0)	0(0.0)	—	—
死亡	0(0.0)	0(0.0)	—	—
その他	1(2.6)	0(0.0)	—	—

Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J304）表 10.1-1

7.11.2 治験薬投与期

治験薬投与期の登録被験者数、治験完了被験者数、投与中止被験者数、及び中止理由の内訳（登録被験者）を表 2.7.6.7.11-2 に示す。治験薬投与期の被験者の内訳は、オピオイド使用患者群 38 名、オピオイド非使用患者群 5 名、徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群 13 名であり、治験薬投与期に治験を完了した被験者が 23 名（オピオイド使用患者群 18 名、オピオイド非使用患者群 2 名、徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群 3 名［以下同順］）、治験を中止した被験者が 32 名（19 名、3 名、10 名）であった。有害事象のため中止した被験者は、オピオイド使用患者群で 11 名（28.9%）、オピオイド非使用患者群で 1 名（20.0%）、及び徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群で 6 名（46.2%）であった。次いで多かった中止理由は「その他」であり、オピオイド使用患者群で 7 名（18.4%。内訳: 新規化学療法予定 2 名、併用禁止療法予定 2 名、原疾患悪化による手術予定 1 名、来院困難 1 名、及び転院予定 1 名）、オピオイド非使用患者群で 2 名（40.0%。内訳: 新規化学療法予定 1 名及び併用禁止療法予定 1 名）及び徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群で 3 名（23.1%。内訳: 新規化学療法予定 1 名、併用禁止療法予定 1 名、及び効果不十分 1 名）であった。「死亡」による中止は認められなかった。

表 2.7.6.7.11-2　被験者の内訳（治験薬投与期）

	オピオイド使用患者群 n（%）	オピオイド非使用患者群 n（%）	徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群 n（%）	全体 n（%）
登録被験者	38	5	13	56
治験完了被験者	18(47.4)	2(40.0)	3(23.1)	23(41.1)
治験薬投与期・後観察期に治験を中止した被験者	19(50.0)	3(60.0)	10(76.9)	32(57.1)
治験薬投与期の中止理由				
被験者から中止の申し出	1(2.6)	0(0.0)	1(7.7)	2(3.6)
有害事象	11(28.9)	1(20.0)	6(46.2)	18(32.1)
治験薬の第 1 用量からの減量が必要	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
治験実施計画書からの逸脱／選択基準逸脱／除外基準抵触	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
併用禁止薬の投与又は併用禁止療法の施行がなされた	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
死亡	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
その他	7(18.4)	2(40.0)	3(23.1)	12(21.4)

Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J304）表 10.1-2

7.12 解析対象集団

解析対象集団の内訳及び不採用の理由を表 2.7.6.7.12-1 に示す。

安全性解析対象集団（用量設定期）は、登録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のうち、オピオイド使用患者群 5 名（治験薬投与なし 1 名、その他重要な逸脱 4 名）が除外され、38 名（オピオイド使用患者群 33 名、オピオイド非使用患者群 5 名）であった。安全性解析対象集団（治験薬投与期）は 5 名（オピオイド使用患者群［治験薬投与なし 1 名、その他重要な逸脱 4 名］）が除外され、51 名（オピオイド使用患者群 33 名、オピオイド非使用患者群 5 名、徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群 13 名）であった。FAS は 6 名（オピオイド使用患者群［治験薬投与なし 1 名、有効性データなし 1 名、その他重要な逸脱 4 名］）が除外され、50 名（オピオイド使用患者群 32 名、オピオイド非使用患者群 5 名、徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群 13 名）であった。PPS は 4 名（オピオイド使用患者群 3 名［併用禁止薬／併用禁止療法違反 2 名、その他重要な逸脱 1 名］及びオピオイド非使用患者群 1 名［その他重要な逸脱 1 名］）が除外され、46 名（オピオイド使用患者群 29 名、オピオイド非使用患者群 4 名、徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群 13 名）であった。レスキュー薬投与評価対象集団は、FAS のうちヒドロモルフォン錠がレスキュー薬として投与されていないか又は評価データがない被験者（オピオイド使用患者群 18 名、オピオイド非使用患者群 4 名、徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群 5 名）が除外され、23 名（オピオイド使用患者群 14 名、オピオイド非使用患者群 1 名、徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群 8 名）であった。薬物動態解析対象集団には、FAS の 50 名全員を採用した。

表 2.7.6.7.12-1　解析対象集団への不採用理由の内訳（登録被験者）

	オピオイド使用患者群				オピオイド使用患者群	オピオイド非使用患者群	徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群	全体
	経口モルヒネ製剤 N = 6 n（%）	経口オキシコドン製剤 N = 16 n（%）	フェンタニル貼付剤 N = 7 n（%）	トラマドール N = 9 n（%）	N = 38 n（%）	N = 5 n（%）	N = 13 n（%）	N = 56 n（%）
安全性解析対象集団（用量設定期）								
採用被験者数	5(83.3)	14(87.5)	5(71.4)	9(100.0)	33(86.8)	5(100.0)	—	—
不採用被験者数	1(16.7)	2(12.5)	2(28.6)	0(0.0)	5(13.2)	0(0.0)	—	—
不採用理由								
ヒドロモルフォン錠投与なし	0(0.0)	0(0.0)	1(14.3)	0(0.0)	1(2.6)	0(0.0)	—	—
その他重要な逸脱	1(16.7)	2(12.5)	1(14.3)	0(0.0)	4(10.5)	0(0.0)	—	—
安全性解析対象集団（治験薬投与期）								
採用被験者数	5(83.3)	14(87.5)	5(71.4)	9(100.0)	33(86.8)	5(100.0)	13(100.0)	51(91.1)
不採用被験者数	1(16.7)	2(12.5)	2(28.6)	0(0.0)	5(13.2)	0(0.0)	0(0.0)	5(8.9)
不採用理由								
治験薬[a]投与なし	0(0.0)	0(0.0)	1(14.3)	0(0.0)	1(2.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.8)
その他重要な逸脱	1(16.7)	2(12.5)	1(14.3)	0(0.0)	4(10.5)	0(0.0)	0(0.0)	4(7.1)
FAS 採用被験者数	5(83.3)	14(87.5)	4(57.1)	9(100.0)	32(84.2)	5(100.0)	13(100.0)	50(89.3)
FAS 不採用被験者数	1(16.7)	2(12.5)	3(42.9)	0(0.0)	6(15.8)	0(0.0)	0(0.0)	6(10.7)
不採用理由								
治験薬[a]投与なし	0(0.0)	0(0.0)	1(14.3)	0(0.0)	1(2.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.8)
有効性データなし	0(0.0)	0(0.0)	1(14.3)	0(0.0)	1(2.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.8)
その他重要な逸脱	1(16.7)	2(12.5)	1(14.3)	0(0.0)	4(10.5)	0(0.0)	0(0.0)	4(7.1)
PPS 採用被験者数[b]	5(100.0)	12(85.7)	4(100.0)	8(88.9)	29(90.6)	4(80.0)	13(100.0)	46(92.0)
PPS 不採用被験者数[b]	0(0.0)	2(14.3)	0(0.0)	1(11.1)	3(9.4)	1(20.0)	0(0.0)	4(8.0)
不採用理由[b]								
併用禁止薬／併用禁止療法違反	0(0.0)	2(14.3)	0(0.0)	0(0.0)	2(6.3)	0(0.0)	0(0.0)	2(4.0)
その他重要な逸脱	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(11.1)	1(3.1)	1(20.0)	0(0.0)	2(4.0)

a: 徐放錠（用量設定期のヒドロモルフォン錠は該当せず）
b: 割合は FAS 採用被験者数を分母として算出
Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J304）表 11.1-1、表 15.1-3、表 12.1-1、表 15.1-5

7.13 被験者背景

人口統計学的及びその他の基準値の特性（FAS）を表 2.7.6.7.13-1 に示す。

オピオイド使用患者群 32 名の前治療オピオイド鎮痛薬は、経口オキシコドン製剤 14 名、経口モルヒネ製剤 5 名、フェンタニル貼付剤 4 名、トラマドール 9 名であった。徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群 13 名の徐放錠 Ph3 比較試験での被験薬は、徐放錠 7 名、オキシコドン徐放性製剤 6 名であった。

表 2.7.6.7.13-1　人口統計学的及びベースライン値の特性（FAS）

項目	要約統計量	オピオイド使用患者群 N = 32 n(%)	オピオイド非使用患者群 N = 5 n(%)	徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群 N = 13 n(%)	全体 N = 50 n(%)
年齢（歳）	平均値（標準偏差）	68.9（9.88）	65.2（11.54）	71.2（7.30）	69.1（9.40）
	最小値	44	55	61	44
	中央値	69.0	63.0	69.0	67.5
	最大値	87	85	84	87
	65 歳未満	9(28.1)	4(80.0)	2(15.4)	15(30.0)
	65 歳以上	23(71.9)	1(20.0)	11(84.6)	35(70.0)
	75 歳以上	11(34.4)	1(20.0)	4(30.8)	16(32.0)
性別	男性	17(53.1)	1(20.0)	9(69.2)	27(54.0)
	女性	15(46.9)	4(80.0)	4(30.8)	23(46.0)
体重（kg）	平均値（標準偏差）	48.54（8.119）	50.02（2.258）	56.58（10.351）	50.78（8.979）
	最小値	34.6	46.6	38.7	34.6
	中央値	50.10	51.50	55.20	50.80
	最大値	67.8	51.7	77.0	77.0
	50 kg 以下	16(50.0)	2(40.0)	4(30.8)	22(44.0)
	50 kg 超	16(50.0)	3(60.0)	9(69.2)	28(56.0)
原疾患（腫瘍名）	頭頸部	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	肺	16(50.0)	2(40.0)	6(46.2)	24(48.0)
	乳房	3(9.4)	2(40.0)	0(0.0)	5(10.0)
	消化管	7(21.9)	1(20.0)	4(30.8)	12(24.0)
	肝・胆・膵	3(9.4)	0(0.0)	3(23.1)	6(12.0)
	泌尿・生殖器	3(9.4)	0(0.0)	0(0.0)	3(6.0)
	その他	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
転移部位	なし	4(12.5)	0(0.0)	2(15.4)	6(12.0)
	あり	28(87.5)	5(100.0)	11(84.6)	44(88.0)
	頭頸部	3(10.7)	0(0.0)	0(0.0)	3(6.8)
	肺	15(53.6)	1(20.0)	4(36.4)	20(45.5)
	乳房	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	消化管	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	肝・胆・膵	12(42.9)	2(40.0)	3(27.3)	17(38.6)
	泌尿・生殖器	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	その他	20(71.4)	4(80.0)	9(81.8)	33(75.0)
がん疼痛部位	頭頸部	4(12.5)	0(0.0)	0(0.0)	4(8.0)
	上肢・肩部	10(31.3)	1(20.0)	1(7.7)	12(24.0)
	背部	13(40.6)	1(20.0)	6(46.2)	20(40.0)
	胸部	11(34.4)	1(20.0)	5(38.5)	17(34.0)
	腹部	5(15.6)	1(20.0)	3(23.1)	9(18.0)
	腰部	12(37.5)	4(80.0)	6(46.2)	22(44.0)
	臀部	3(9.4)	1(20.0)	0(0.0)	4(8.0)
	下肢	6(18.8)	2(40.0)	2(15.4)	10(20.0)
	その他	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J304）表 11.2-1

表 2.7.6.7.13-1　人口統計学的及びベースライン値の特性（FAS）（続き）

項目	要約統計量	オピオイド使用患者群 N = 32 n(%)	オピオイド非使用患者群 N = 5 n(%)	徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群 N = 13 n(%)	全体 N = 50 n(%)
ECOG PS	0	5(15.6)	1(20.0)	4(30.8)	10(20.0)
	1	22(68.8)	2(40.0)	6(46.2)	30(60.0)
	2	3(9.4)	2(40.0)	2(15.4)	7(14.0)
	3	2(6.3)	0(0.0)	1(7.7)	3(6.0)
	4	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
前治療オピオイド鎮痛薬	なし	0(0.0)	—	—	—
	経口モルヒネ製剤	5(15.6)	—	—	—
	経口オキシコドン製剤	14(43.8)	—	—	—
	フェンタニル貼付剤	4(12.5)	—	—	—
	トラマドール	9(28.1)	—	—	—
徐放錠 Ph3 比較試験被験薬	徐放錠	—	—	7(53.8)	—
	オキシコドン徐放性製剤	—	—	6(46.2)	—
既往歴、合併症の有無	なし	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	あり	32(100.0)	5(100.0)	13(100.0)	50(100.0)
VAS 値 (mm)	平均値（標準偏差）	17.3（13.50）	22.8（24.81）	16.5（13.40）	17.6（14.58）
	最小値	0	8	0	0
	中央値	14.5	13.0	11.0	13.5
	最大値	56	67	39	67
	0 mm 以上 4 mm 以下	4(12.5)	0(0.0)	3(23.1)	7(14.0)
	5 mm 以上 14 mm 以下	12(37.5)	4(80.0)	4(30.8)	20(40.0)
	15 mm 以上 24 mm 以下	9(28.1)	0(0.0)	3(23.1)	12(24.0)
	25 mm 以上 34 mm 以下	3(9.4)	0(0.0)	0(0.0)	3(6.0)
	35 mm 以上 44 mm 以下	3(9.4)	0(0.0)	3(23.1)	6(12.0)
	45 mm 以上 54 mm 以下	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	55 mm 以上 64 mm 以下	1(3.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
	65 mm 以上 74 mm 以下	0(0.0)	1(20.0)	0(0.0)	1(2.0)
	75 mm 以上 84 mm 以下	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	85 mm 以上 94 mm 以下	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	95 mm 以上 100 mm 以下	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
疼痛強度（PI）	0. なし（痛くない）	4(12.5)	1(20.0)	1(7.7)	6(12.0)
	1. 軽度（少し痛い）	28(87.5)	4(80.0)	12(92.3)	44(88.0)
	2. 中等度（痛い）	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	3. 高度（非常に痛い）	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
睡眠評価	0. 全く眠れなかった	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	1. あまり眠れなかった	4(12.5)	0(0.0)	1(7.7)	5(10.0)
	2. まあまあ眠れた	18(56.3)	2(40.0)	4(30.8)	24(48.0)
	3. よく眠れた	10(31.3)	3(60.0)	8(61.5)	21(42.0)
クレアチニンクリアランス (mL/min)	平均値（標準偏差）	64.93(18.269)	64.00(22.653)	60.72(20.495)	63.74(18.954)
	最小値	37.2	42.6	22.4	22.4
	中央値	61.45	63.30	63.30	63.20
	最大値	100.3	97.9	100.9	100.9
	30 未満	0(0.0)	0(0.0)	1(7.7)	1(2.0)
	30 以上 60 未満	16(50.0)	2(40.0)	4(30.8)	22(44.0)
	60 以上	16(50.0)	3(60.0)	8(61.5)	27(54.0)

Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J304）表 11.2-1

7.14 投与量と曝露状況

用量設定期及び治験薬投与期の安全性解析対象集団での曝露状況をそれぞれ表 2.7.6.7.14-1 及び表 2.7.6.7.14-2 に示す。

用量設定期の治験薬の平均投与期間は、全体で 4.1 日、オピオイド使用患者群 3.9 日、オピオイド非使用患者群 5.0 日であった。

治験薬投与期の治験薬の平均投与期間は、全体で 53.6 日、オピオイド使用患者群 54.3 日、オピオイド非使用患者群 56.4 日、徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群 50.8 日であり、いずれの患者群でも服薬良好（服薬率 75%以上）が 100%であり、良好な服薬状況が確認された。

表 2.7.6.7.14-1　投与期間と曝露状況（安全性解析対象集団: 用量設定期）

	オピオイド使用患者群 N = 33 n（%）	オピオイド非使用患者群 N = 5 n（%）	全体 N = 38 n（%）
ヒドロモルフォン錠の投与期間（Day）			
平均値	3.9	5.0	4.1
標準偏差	1.27	1.22	1.30
最小値	3	4	3
中央値	4.0	5.0	4.0
最大値	8	7	8

Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J304）表 15.1-15

表 2.7.6.7.14-2　投与期間と曝露状況（安全性解析対象集団: 治験薬投与期）

	オピオイド使用患者群 N = 33 n（%）	オピオイド非使用患者群 N = 5 n（%）	徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群 N = 13 n（%）	全体 N = 51 n（%）
投与期間（Day）				
平均値	54.3	56.4	50.8	53.6
標準偏差	30.60	29.51	23.70	28.41
最小値	3	21	7	3
中央値	61.0	67.0	52.0	55.0
最大値	85	84	84	85
服薬状況				
服薬良好（服薬率: 75%以上）	33(100.0)	5(100.0)	13(100.0)	51(100.0)
時々服薬を忘れる（服薬率: 50%以上 75%未満）	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
服薬不良（服薬率: 50%未満）	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J304）表 12.1-2

治験薬投与期の安全性解析対象集団での最終及び最大投与用量の集計を表 2.7.6.7.14-3 に示す。

最終投与用量は、オピオイド使用患者群では第 1 用量及び第 2 用量がいずれも 24.2%（8/33）であり、オピオイド非使用患者群では第 1 用量が 40.0%（2/5）、徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群では第 1 用量が 38.5%（5/13）であった。最高用量はオピオイド使用患者群は 60 mg、オピオイド非使用患者群は 18 mg（第 5 用量）、徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群は 12 mg（第 4 用量）であった。

表 2.7.6.7.14-3　最終及び最大投与用量の集計（安全性解析対象集団: 治験薬投与期）

	オピオイド使用患者群 N = 33 n（%）	オピオイド非使用患者群 N = 5 n（%）	徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群 N = 13 n（%）	全体 N = 51 n（%）
第 1 用量（4 mg）	8(24.2)	2(40.0)	5(38.5)	15(29.4)
第 2 用量（6 mg）	8(24.2)	1(20.0)	4(30.8)	13(25.5)
第 3 用量（8 mg）	3(9.1)	0(0.0)	1(7.7)	4(7.8)
第 4 用量（12 mg）	3(9.1)	1(20.0)	3(23.1)	7(13.7)
第 5 用量（18 mg）	6(18.2)	1(20.0)	0(0.0)	7(13.7)
第 6 用量（24 mg）	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
第 7 用量（36 mg）	2(6.1)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.9)
第 8 用量（48 mg）	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
その他: 60 mg	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
最大投与用量	60 mg	18 mg	12 mg	60 mg

Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J304）表 12.1-3

投与量増減パターンの集計を表 2.7.6.7.14-4 に示す。

安全性解析対象集団（治験薬投与期）では、第 1 用量（4 mg）から第 7 用量（36 mg）のすべての用量で投与を開始した被験者が存在し、第 1 用量（4 mg）及び第 2 用量（6 mg）から投与を開始した被験者がそれぞれ 41.2%（21/51）及び 25.5%（13/51）と多かった。投与開始用量から増量せず治験を終了又は中止した被験者は 54.9%（28/51）、1 段階増量した被験者（増量後に減量した被験者 2 名を含む）は 27.5%（14/51）、2 段階以上増量した被験者は 11.8%（6/51）であり、その他の 5.9%（3/51）は、開始用量から 1 段階減量した被験者であった。オピオイド使用患者群では、最大 60 mg／日まで増量された被験者が 1 名、第 8 用量（48 mg／日）以上に増量された被験者が 2 名、第 7 用量（36 mg／日）以上に増量された被験者は 4 名、第 6 用量（24 mg／日）以上に増量された被験者は 4 名であった。オピオイド非使用患者群では最大第 5 用量（18 mg／日）まで増量された被験者が 1 名であった。徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群では、最大第 4 用量まで増量された被験者が 3 名であった。

表 2.7.6.7.14-4　投与量増減パターンの集計（安全性解析対象集団: 治験薬投与期）

	オピオイド使用患者群 N = 33 n（%）	オピオイド非使用患者群 N = 5 n（%）	徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群 N = 13 n（%）	全体 N = 51 n（%）
第 1 用量	8(24.2)	2(40.0)	3(23.1)	13(25.5)
第 1 用量-第 2 用量	2(6.1)	0(0.0)	3(23.1)	5(9.8)
第 1 用量-第 2 用量-第 1 用量	0(0.0)	0(0.0)	1(7.7)	1(2.0)
第 1 用量-第 2 用量-第 3 用量-第 4 用量	1(3.0)	0(0.0)	1(7.7)	2(3.9)
第 2 用量	6(18.2)	1(20.0)	1(7.7)	8(15.7)
第 2 用量-第 1 用量	0(0.0)	0(0.0)	1(7.7)	1(2.0)
第 2 用量-第 3 用量	1(3.0)	0(0.0)	1(7.7)	2(3.9)
第 2 用量-第 3 用量-第 4 用量	0(0.0)	0(0.0)	1(7.7)	1(2.0)
第 2 用量-第 3 用量-第 4 用量-第 5 用量	0(0.0)	1(20.0)	0(0.0)	1(2.0)
第 3 用量-第 4 用量	0(0.0)	0(0.0)	1(7.7)	1(2.0)
第 4 用量	2(6.1)	1(20.0)	0(0.0)	3(5.9)
第 4 用量-第 3 用量	2(6.1)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.9)
第 4 用量-第 5 用量	3(9.1)	0(0.0)	0(0.0)	3(5.9)
第 5 用量	3(9.1)	0(0.0)	0(0.0)	3(5.9)
第 6 用量-第 7 用量	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
第 6 用量-第 7 用量-第 6 用量	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
第 6 用量-第 7 用量-第 8 用量	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
第 6 用量-第 7 用量-第 8 用量-その他：60 mg	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
第 7 用量	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)

Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J304）表 12.1-4

7.15 有効性の結果

7.15.1 主要評価項目: 有効率（切り替え改善度及び鎮痛改善度）

FAS の全被験者での評価時期ごとの有効率（徐放錠投与前後の VAS 値［過去 24 時間に感じた平均の痛み］を用いて、切り替え改善度及び鎮痛改善度の判定表で有効と判定された被験者の割合）及びその 95%信頼区間を表 2.7.6.7.15-1 の全体欄に示す。

FAS での有効率は、徐放錠投与開始直後の評価時点の Visit 2 で 78.0%（39/50）であり、いずれの評価時期でも 70%以上であった。50 名中 20 名が Visit 8 まで継続投与されており、それらの被験者では、高い有効率が維持されていた。

表 2.7.6.7.15-1　有効率の解析（FAS）

	評価時期	被験者数	有効率 [a] n(%)	有効率 95%信頼区間 [b]
全体 (N = 50)	Visit 2 [Day 2 ~ 11]	50	39(78.0)	(64.0, 88.5)
	Visit 3 [Day 12 ~ 23]	46	37(80.4)	(66.1, 90.6)
	Visit 4 [Day 24 ~ 37]	38	30(78.9)	(62.7, 90.4)
	Visit 5 [Day 38 ~ 51]	32	30(93.8)	(79.2, 99.2)
	Visit 6 [Day 52 ~ 65]	28	22(78.6)	(59.0, 91.7)
	Visit 7 [Day 66 ~ 79]	22	16(72.7)	(49.8, 89.3)
	Visit 8 [Day 80 ~ 86]	20	17(85.0)	(62.1, 96.8)
	投与終了時／中止時	50	36(72.0)	(57.5, 83.8)
徐放錠 投与前 VAS 値 34 mm 以下 (N = 42)	Visit 2 [Day 2 ~ 11]	42	33(78.6)	(63.2, 89.7)
	Visit 3 [Day 12 ~ 23]	38	31(81.6)	(65.7, 92.3)
	Visit 4 [Day 24 ~ 37]	31	24(77.4)	(58.9, 90.4)
	Visit 5 [Day 38 ~ 51]	26	25(96.2)	(80.4, 99.9)
	Visit 6 [Day 52 ~ 65]	25	20(80.0)	(59.3, 93.2)
	Visit 7 [Day 66 ~ 79]	19	13(68.4)	(43.4, 87.4)
	Visit 8 [Day 80 ~ 86]	18	15(83.3)	(58.6, 96.4)
	投与終了時／中止時	42	29(69.0)	(52.9, 82.4)
徐放錠 投与前 VAS 値 35 mm 以上 (N = 8)	Visit 2 [Day 2 ~ 11]	8	6(75.0)	(34.9, 96.8)
	Visit 3 [Day 12 ~ 23]	8	6(75.0)	(34.9, 96.8)
	Visit 4 [Day 24 ~ 37]	7	6(85.7)	(42.1, 99.6)
	Visit 5 [Day 38 ~ 51]	6	5(83.3)	(35.9, 99.6)
	Visit 6 [Day 52 ~ 65]	3	2(66.7)	(9.4, 99.2)
	Visit 7 [Day 66 ~ 79]	3	3(100.0)	(29.2, 100.0)
	Visit 8 [Day 80 ~ 86]	2	2(100.0)	(15.8, 100.0)
	投与終了時／中止時	8	7(87.5)	(47.3, 99.7)

a: 全体は切り替え改善度又は鎮痛改善度、徐放錠投与前 VAS 値 34 mm 以下は切り替え改善度、徐放錠投与前 VAS 値 35 mm 以上は鎮痛改善度に対する有効率
b: Clopper & Pearson の信頼区間
Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J304）表 11.4-1

7.15.2 副次評価項目

1)　疼痛強度（PI）

FAS での評価時期ごとの各疼痛強度（過去 24 時間に感じた平均の痛みのレベル）の被験者の割合を表 2.7.6.7.15-2 に示す。

FAS 全体での疼痛強度は、徐放錠投与前に「0. なし」又は「1. 軽度」であった被験者の割合は 100%（50/50）であり、Visit 2 で 80.0%（40/50）、以降いずれの評価時期でも 70%以上に維持されていた。

表 2.7.6.7.15-2　疼痛強度（PI）の解析（FAS）

評価時期	被験者数 N = 50	疼痛強度（PI）n(%)			
		0. なし（痛くない）	1. 軽度（少し痛い）	2. 中等度（痛い）	3. 高度（非常に痛い）
徐放錠投与前	50	6(12.0)	44(88.0)	0(0.0)	0(0.0)
Visit 2 [Day 2 ~ 11]	50	4(8.0)	36(72.0)	10(20.0)	0(0.0)
Visit 3 [Day 12 ~ 23]	47	4(8.5)	33(70.2)	9(19.1)	1(2.1)
Visit 4 [Day 24 ~ 37]	39	3(7.7)	28(71.8)	8(20.5)	0(0.0)
Visit 5 [Day 38 ~ 51]	32	5(15.6)	23(71.9)	4(12.5)	0(0.0)
Visit 6 [Day 52 ~ 65]	29	4(13.8)	19(65.5)	6(20.7)	0(0.0)
Visit 7 [Day 66 ~ 79]	22	2(9.1)	14(63.6)	5(22.7)	1(4.5)
Visit 8 [Day 80 ~ 86]	20	3(15.0)	15(75.0)	2(10.0)	0(0.0)
投与終了時／中止時	50	6(12.0)	30(60.0)	13(26.0)	1(2.0)

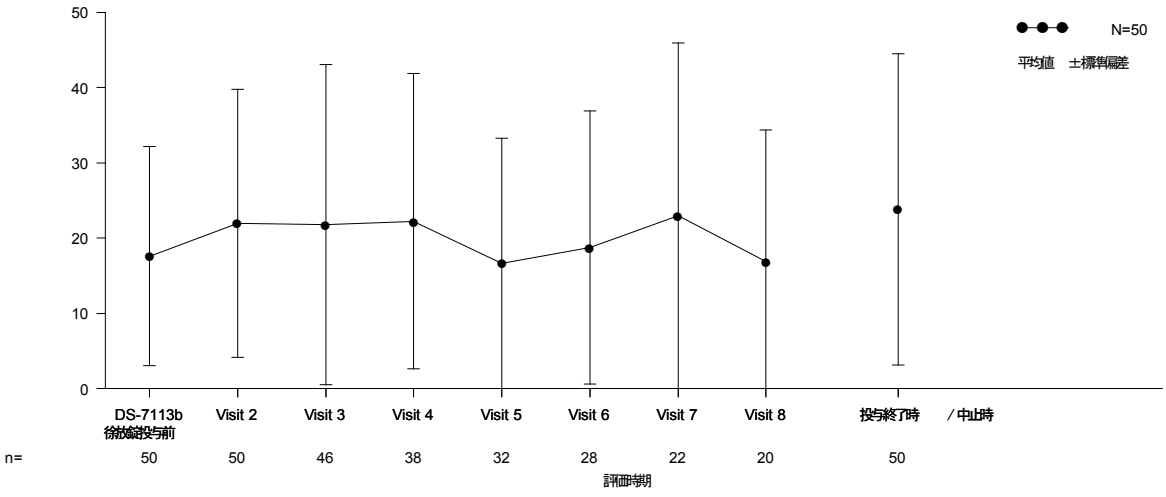
Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J304）表 11.4-2

2)　VAS値の推移

FAS での VAS 値の推移を図 2.7.6.7.15-1 に示す。

FAS 全体での VAS 値は、Visit 2 以降 Visit 8 まで徐放錠投与前と同程度で推移した。長期間投与が継続された被験者でも、投与前と同程度に維持されていた。

図 2.7.6.7.15-1　VAS 値の推移図（FAS）



縦軸の単位: mm
Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J304）図 11.4-1

3)　レスキュー薬の投与状況

FAS での各評価時期のレスキュー薬の投与状況を表 2.7.6.7.15-3 に示す。

FAS 全体でのレスキュー薬の投与状況は、投与回数の推移から、Visit 2 以降 Visit 8 まで平均 0.44～0.59 回と少なく、低値で維持されていた。

表 2.7.6.7.15-3　レスキュー薬の投与状況（FAS）

評価時期	被験者数 N = 50	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
徐放錠投与開始時	50	0.12	0.435	0.0	0.00	2.0
Visit 2 [Day 2 ~ 11]	50	0.44	0.604	0.0	0.20	2.7
Visit 3 [Day 12 ~ 23]	48	0.52	0.770	0.0	0.20	3.5
Visit 4 [Day 24 ~ 37]	38	0.59	0.847	0.0	0.30	4.1
Visit 5 [Day 38 ~ 51]	32	0.57	0.604	0.0	0.35	1.7
Visit 6 [Day 52 ~ 65]	29	0.47	0.583	0.0	0.20	1.9
Visit 7 [Day 66 ~ 79]	22	0.48	0.736	0.0	0.05	2.4
Visit 8 [Day 80 ~ 86]	19	0.59	0.762	0.0	0.00	2.0

ヒドロモルフォン錠又はレスキュー薬の 1 日あたりの平均投与回数に基づき算出
Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J304）表 11.4-3

4)　QOL評価

QOL 評価の各評価項目及び SF-8 サマリースコアについて、各項目、各評価時期の評価結果にはばらつきが認められたが、概ね維持される傾向にあった。

5)　睡眠評価

FAS 全体での睡眠評価の結果、「2. まあまあ眠れた」又は「3. よく眠れた」の割合は、徐放錠投与前が 90.0%（45/50）であったのに対し、Visit 2 で 84.0%（42/50）、以降 Visit 8 までいずれの評価時期でも 80%以上であり、長期間投与が継続された被験者でも概ね良好な睡眠状況が維持されていた。

6)　ヒドロモルフォン錠のレスキュー薬としての有効性

レスキュー薬投与評価対象集団でのヒドロモルフォン錠のレスキュー薬としての投与 60 分後の疼痛緩和（PR）の解析結果を表 2.7.6.7.15-4 に示す。

レスキュー薬投与評価対象集団での、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疼痛緩和スコアの平均値は 2.23 であった。全測定値のスコア別の集計からは、疼痛緩和スコアが 2 以上（「2. 適度に治まった」、「3. かなり治まった」、又は「4. 完全に治まった」）の割合は 65.8%（48/73）であった。

表 2.7.6.7.15-4　ヒドロモルフォン錠によるレスキュー薬投与時の有効性の解析（疼痛緩和）
（レスキュー薬投与評価対象集団）

疼痛緩和スコア（PR）	解析項目	被験者数 N = 23
要約統計量	被験者数	23
	平均値	2.23
	標準偏差	1.080
	最小値	0.5
	中央値	2.00
	最大値	4.0
スコア別集計	測定総数	73
	0. 全く治まっていない	3(4.1)
	1. 多少治まった	22(30.1)
	2. 適度に治まった	22(30.1)
	3. かなり治まった	18(24.7)
	4. 完全に治まった	8(11.0)

要約統計量は被験者ごとのレスキュー薬投与調査期間中の PR の平均値に基づき算出
全く治まっていない ＝0、多少治まった ＝1、適度に治まった ＝2、かなり治まった ＝3、完全に治まった ＝4 でスコア化
Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J304）表 11.4-4

7.15.3 サブグループ解析

7.15.3.1　有効性の主要評価項目に対するサブグループ解析

FAS の患者群別の評価時期ごとの有効率及びその 95%信頼区間を表 2.7.6.7.15-5 に示す。

FAS のうち、徐放錠投与前 VAS 値が 34 mm 以下の被験者の割合は、オピオイド使用患者群 87.5%（28/32）、オピオイド非使用患者群 80.0%（4/5）、徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群 76.9%（10/13）と各患者群の大半を占めており、投与前 VAS 値が 34 mm 以下の被験者での有効率は、全体での有効率と概ね同様の結果であった。

一方、投与前 VAS 値が 35 mm 以上の被験者については、オピオイド使用患者群の 4 名では、Visit 2 での有効率が 75.0%（3/4）、以降 Visit 8 までの各評価時期の有効率は 75.0%以上に維持された。オピオイド非使用患者群の 1 名では、Visit 2 では有効ではなかったが、Visit 7 まで投与が継続され有効であることが確認された。徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群の 3 名でも、Visit 2 での有効率が 100%（3/3）、以降 Visit 8 までの各評価時期でも投与が継続された被験者では概ね有効率は維持された。以上のとおり、投与前 VAS 値が 35 mm 以上の被験者でも有効な被験者が確認され、長期投与時においても鎮痛効果が維持されることが確認された。

表 2.7.6.7.15-5　有効率の解析（FAS、サブグループ解析: 患者群別）

		評価時期	被験者数	有効率[a] n(%)	有効率[b] 95%信頼区間
オピオイド使用患者群	全体 (N = 32)	Visit 2 [Day 2 ~ 11]	32	25(78.1)	(60.0, 90.7)
		Visit 3 [Day 12 ~ 23]	29	23(79.3)	(60.3, 92.0)
		Visit 4 [Day 24 ~ 37]	24	19(79.2)	(57.8, 92.9)
		Visit 5 [Day 38 ~ 51]	20	19(95.0)	(75.1, 99.9)
		Visit 6 [Day 52 ~ 65]	18	15(83.3)	(58.6, 96.4)
		Visit 7 [Day 66 ~ 79]	16	11(68.8)	(41.3, 89.0)
		Visit 8 [Day 80 ~ 86]	15	14(93.3)	(68.1, 99.8)
		投与終了時／中止時	32	24(75.0)	(56.6, 88.5)
	徐放錠投与前 VAS 値 34 mm 以下 (N = 28)	Visit 2 [Day 2 ~ 11]	28	22(78.6)	(59.0, 91.7)
		Visit 3 [Day 12 ~ 23]	25	20(80.0)	(59.3, 93.2)
		Visit 4 [Day 24 ~ 37]	21	16(76.2)	(52.8, 91.8)
		Visit 5 [Day 38 ~ 51]	18	17(94.4)	(72.7, 99.9)
		Visit 6 [Day 52 ~ 65]	17	14(82.4)	(56.6, 96.2)
		Visit 7 [Day 66 ~ 79]	15	10(66.7)	(38.4, 88.2)
		Visit 8 [Day 80 ~ 86]	14	13(92.9)	(66.1, 99.8)
		投与終了時／中止時	28	21(75.0)	(55.1, 89.3)
	徐放錠投与前 VAS 値 35 mm 以上 (N = 4)	Visit 2 [Day 2 ~ 11]	4	3(75.0)	(19.4, 99.4)
		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]	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]	1	1(100.0)	(2.5, 100.0)
		Visit 8 [Day 80 ~ 86]	1	1(100.0)	(2.5, 100.0)
		投与終了時／中止時	4	3(75.0)	(19.4, 99.4)
オピオイド非使用患者群	全体 (N = 5)	Visit 2 [Day 2 ~ 11]	5	4(80.0)	(28.4, 99.5)
		Visit 3 [Day 12 ~ 23]	5	4(80.0)	(28.4, 99.5)
		Visit 4 [Day 24 ~ 37]	4	3(75.0)	(19.4, 99.4)
		Visit 5 [Day 38 ~ 51]	3	3(100.0)	(29.2, 100.0)
		Visit 6 [Day 52 ~ 65]	3	1(33.3)	(0.8, 90.6)
		Visit 7 [Day 66 ~ 79]	3	2(66.7)	(9.4, 99.2)
		Visit 8 [Day 80 ~ 86]	2	1(50.0)	(1.3, 98.7)
		投与終了時／中止時	5	4(80.0)	(28.4, 99.5)
	徐放錠投与前 VAS 値 34 mm 以下 (N = 4)	Visit 2 [Day 2 ~ 11]	4	4(100.0)	(39.8, 100.0)
		Visit 3 [Day 12 ~ 23]	4	3(75.0)	(19.4, 99.4)
		Visit 4 [Day 24 ~ 37]	3	2(66.7)	(9.4, 99.2)
		Visit 5 [Day 38 ~ 51]	2	2(100.0)	(15.8, 100.0)
		Visit 6 [Day 52 ~ 65]	2	1(50.0)	(1.3, 98.7)
		Visit 7 [Day 66 ~ 79]	2	1(50.0)	(1.3, 98.7)
		Visit 8 [Day 80 ~ 86]	2	1(50.0)	(1.3, 98.7)
		投与終了時／中止時	4	3(75.0)	(19.4, 99.4)
	徐放錠投与前 VAS 値 35 mm 以上 (N = 1)	Visit 2 [Day 2 ~ 11]	1	0(0.0)	(0.0, 97.5)
		Visit 3 [Day 12 ~ 23]	1	1(100.0)	(2.5, 100.0)
		Visit 4 [Day 24 ~ 37]	1	1(100.0)	(2.5, 100.0)
		Visit 5 [Day 38 ~ 51]	1	1(100.0)	(2.5, 100.0)
		Visit 6 [Day 52 ~ 65]	1	0(0.0)	(0.0, 97.5)
		Visit 7 [Day 66 ~ 79]	1	1(100.0)	(2.5, 100.0)
		Visit 8 [Day 80 ~ 86]	0	0(0.0)	(-, -)
		投与終了時／中止時	1	1(100.0)	(2.5, 100.0)

a: 全体は切り替え改善度又は鎮痛改善度、徐放錠投与前 VAS 値 34 mm 以下は切り替え改善度、徐放錠投与前 VAS 値 35 mm 以上は鎮痛改善度に対する有効率
b: Clopper & Pearson の信頼区間
Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J304）表 11.4-6

表 2.7.6.7.15-5　有効率の解析（FAS、サブグループ解析: 患者群別）（続き）

		評価時期	被験者数	有効率[a] n(%)	有効率[b] 95%信頼区間
徐放錠 Ph3 比較試験 参加患者群	全体 (N = 13)	Visit 2 [Day 2 ~ 11]	13	10(76.9)	(46.2, 95.0)
		Visit 3 [Day 12 ~ 23]	12	10(83.3)	(51.6, 97.9)
		Visit 4 [Day 24 ~ 37]	10	8(80.0)	(44.4, 97.5)
		Visit 5 [Day 38 ~ 51]	9	8(88.9)	(51.8, 99.7)
		Visit 6 [Day 52 ~ 65]	7	6(85.7)	(42.1, 99.6)
		Visit 7 [Day 66 ~ 79]	3	3(100.0)	(29.2, 100.0)
		Visit 8 [Day 80 ~ 86]	3	2(66.7)	(9.4, 99.2)
		投与終了時／中止時	13	8(61.5)	(31.6, 86.1)
	徐放錠投与前 VAS 値 34 mm 以下 (N = 10)	Visit 2 [Day 2 ~ 11]	10	7(70.0)	(34.8, 93.3)
		Visit 3 [Day 12 ~ 23]	9	8(88.9)	(51.8, 99.7)
		Visit 4 [Day 24 ~ 37]	7	6(85.7)	(42.1, 99.6)
		Visit 5 [Day 38 ~ 51]	6	6(100.0)	(54.1, 100.0)
		Visit 6 [Day 52 ~ 65]	6	5(83.3)	(35.9, 99.6)
		Visit 7 [Day 66 ~ 79]	2	2(100.0)	(15.8, 100.0)
		Visit 8 [Day 80 ~ 86]	2	1(50.0)	(1.3, 98.7)
		投与終了時／中止時	10	5(50.0)	(18.7, 81.3)
	徐放錠投与前 VAS 値 35 mm 以上 (N = 3)	Visit 2 [Day 2 ~ 11]	3	3(100.0)	(29.2, 100.0)
		Visit 3 [Day 12 ~ 23]	3	2(66.7)	(9.4, 99.2)
		Visit 4 [Day 24 ~ 37]	3	2(66.7)	(9.4, 99.2)
		Visit 5 [Day 38 ~ 51]	3	2(66.7)	(9.4, 99.2)
		Visit 6 [Day 52 ~ 65]	1	1(100.0)	(2.5, 100.0)
		Visit 7 [Day 66 ~ 79]	1	1(100.0)	(2.5, 100.0)
		Visit 8 [Day 80 ~ 86]	1	1(100.0)	(2.5, 100.0)
		投与終了時／中止時	3	3(100.0)	(29.2, 100.0)

a: 全体は切り替え改善度又は鎮痛改善度、徐放錠投与前 VAS 値 34 mm 以下は切り替え改善度、徐放錠投与前 VAS 値 35 mm 以上は鎮痛改善度に対する有効率
b: Clopper & Pearson の信頼区間
Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J304）表 11.4-6

7.15.3.2　有効性の副次評価項目（疼痛強度、VAS値の推移、QOL評価、睡眠評価）のサブグループ解析

1)　疼痛強度（PI）

FAS の患者群別（オピオイド使用患者群、オピオイド非使用患者群、及び徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群）に評価時期ごとに疼痛強度の解析を行った結果を表 2.7.6.7.15-6 に示す。

FAS のオピオイド使用患者群 32 名では、投与前に「0. なし」又は「1. 軽度」であった被験者の割合は 100%（32/32）であり、Visit 2 で 81.3%（26/32）、以降 Visit 7 を除くいずれの評価時期でも 70%以上に維持された。

オピオイド非使用患者群 5 名では、投与前に「0. なし」又は「1. 軽度」であった被験者の割合は 100%（5/5）であり、Visit 2 で 80.0%（4/5）、以降投与継続された被験者が少なく 33.3%（1/3）～80.0%（4/5）とばらついた。

徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群 13 名では、投与前に「0. なし」又は「1. 軽度」であった被験者の割合は 100%（13/13）であり、Visit 2 で 76.9%（10/13）、以降いずれの評価時期でも 70%以上に維持された。

表 2.7.6.7.15-6　疼痛強度（PI）の解析: サブグループ解析（FAS）

患者群	評価時期	被験者数	疼痛強度（PI）n(%)			
			0. なし（痛くない）	1. 軽度（少し痛い）	2. 中等度（痛い）	3. 高度（非常に痛い）
オピオイド使用患者群 (N = 32)	徐放錠投与前	32	4(12.5)	28(87.5)	0(0.0)	0(0.0)
	Visit 2 [Day 2 ~ 11]	32	1(3.1)	25(78.1)	6(18.8)	0(0.0)
	Visit 3 [Day 12 ~ 23]	30	2(6.7)	20(66.7)	8(26.7)	0(0.0)
	Visit 4 [Day 24 ~ 37]	24	1(4.2)	19(79.2)	4(16.7)	0(0.0)
	Visit 5 [Day 38 ~ 51]	20	3(15.0)	16(80.0)	1(5.0)	0(0.0)
	Visit 6 [Day 52 ~ 65]	19	2(10.5)	14(73.7)	3(15.8)	0(0.0)
	Visit 7 [Day 66 ~ 79]	16	1(6.3)	10(62.5)	4(25.0)	1(6.3)
	Visit 8 [Day 80 ~ 86]	15	2(13.3)	12(80.0)	1(6.7)	0(0.0)
	投与終了時／中止時	32	2(6.3)	21(65.6)	9(28.1)	0(0.0)
オピオイド非使用患者群 (N = 5)	徐放錠投与前	5	1(20.0)	4(80.0)	0(0.0)	0(0.0)
	Visit 2 [Day 2 ~ 11]	5	1(20.0)	3(60.0)	1(20.0)	0(0.0)
	Visit 3 [Day 12 ~ 23]	5	1(20.0)	3(60.0)	0(0.0)	1(20.0)
	Visit 4 [Day 24 ~ 37]	4	1(25.0)	2(50.0)	1(25.0)	0(0.0)
	Visit 5 [Day 38 ~ 51]	3	1(33.3)	1(33.3)	1(33.3)	0(0.0)
	Visit 6 [Day 52 ~ 65]	3	0(0.0)	1(33.3)	2(66.7)	0(0.0)
	Visit 7 [Day 66 ~ 79]	3	0(0.0)	2(66.7)	1(33.3)	0(0.0)
	Visit 8 [Day 80 ~ 86]	2	0(0.0)	1(50.0)	1(50.0)	0(0.0)
	投与終了時／中止時	5	1(20.0)	3(60.0)	1(20.0)	0(0.0)
徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群 (N = 13)	徐放錠投与前	13	1(7.7)	12(92.3)	0(0.0)	0(0.0)
	Visit 2 [Day 2 ~ 11]	13	2(15.4)	8(61.5)	3(23.1)	0(0.0)
	Visit 3 [Day 12 ~ 23]	12	1(8.3)	10(83.3)	1(8.3)	0(0.0)
	Visit 4 [Day 24 ~ 37]	11	1(9.1)	7(63.6)	3(27.3)	0(0.0)
	Visit 5 [Day 38 ~ 51]	9	1(11.1)	6(66.7)	2(22.2)	0(0.0)
	Visit 6 [Day 52 ~ 65]	7	2(28.6)	4(57.1)	1(14.3)	0(0.0)
	Visit 7 [Day 66 ~ 79]	3	1(33.3)	2(66.7)	0(0.0)	0(0.0)
	Visit 8 [Day 80 ~ 86]	3	1(33.3)	2(66.7)	0(0.0)	0(0.0)
	投与終了時／中止時	13	3(23.1)	6(46.2)	3(23.1)	1(7.7)

Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J304）表 11.4-8

2)　VAS値の推移

FAS の患者群別の評価時期ごとの VAS 値の推移を図 2.7.6.7.15-2 に示す。

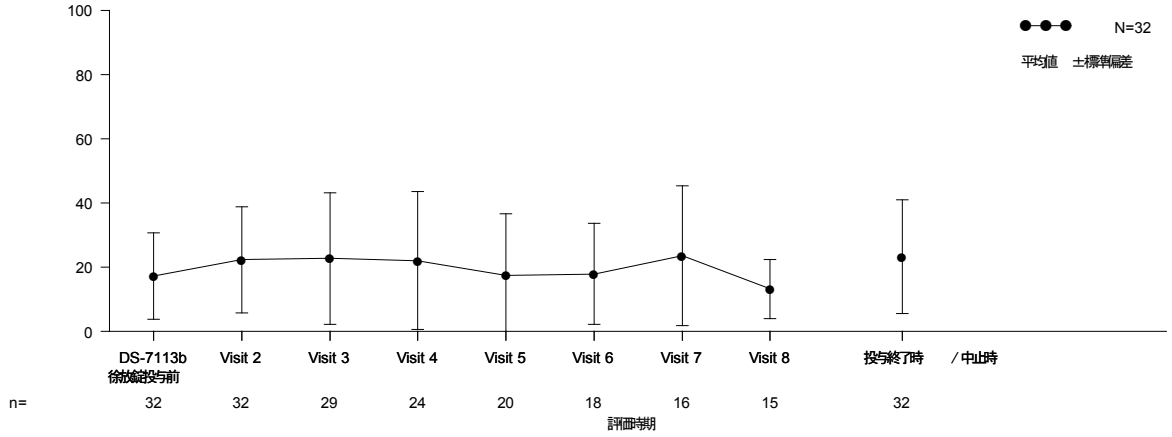
オピオイド使用患者群での VAS 値（算術平均）は、投与前が 17.3 mm であり、Visit 2 で 22.3 mm、以降 Visit 8 まで 13.3～23.7 mm に維持された。

オピオイド非使用患者群での VAS 値は、投与前が 22.8 mm であり、Visit 2 で 17.6 mm であったが、以降 Visit 8 まで被験者数が 2～5 名と少なく 17.3～50.5 mm とばらついた。

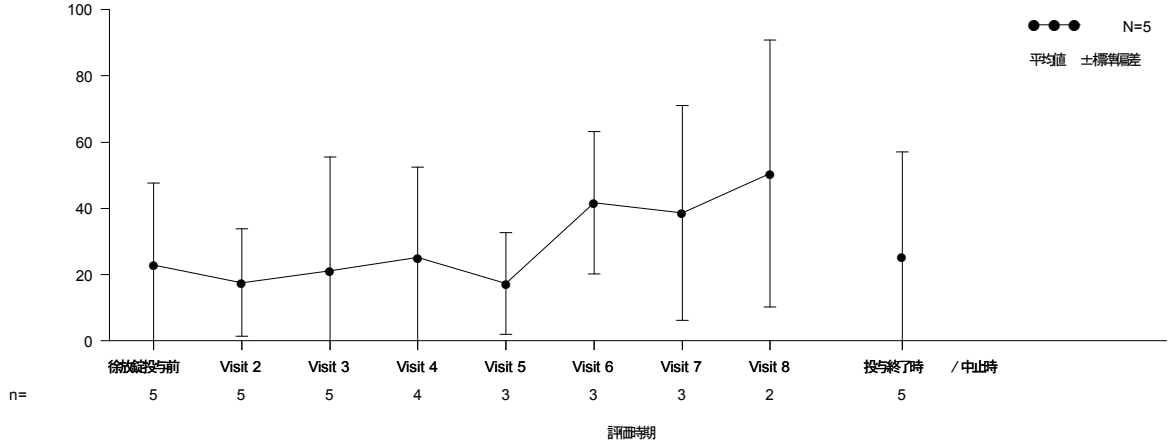
徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群での VAS 値は、投与前が 16.5 mm であり、Visit 2 で 22.6 mm、以降 Visit 8 まで 3.3～21.4 mm に維持された。

図 2.7.6.7.15-2　VAS 値の推移図: サブグループ解析（FAS）

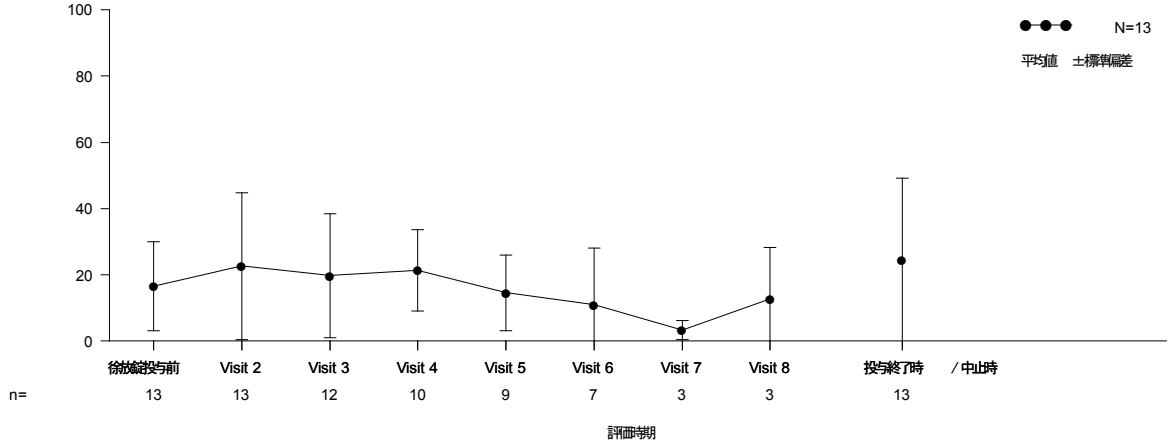
（A）オピオイド使用患者群



（B）オピオイド非使用患者群



（C）徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群



縦軸の単位: mm
Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J304）図 11.4-2

3)　QOL評価

QOL 評価の各評価項目及び SF-8 サマリースコアについて、各項目、各評価時期の評価結果にはばらつきが認められたが、いずれの患者群でも概ね維持される傾向にあった。

4)　睡眠評価

オピオイド使用患者群では、「3. よく眠れた」又は「2. まあまあ眠れた」の割合は、徐放錠投与前 87.5%（28/32）に対し、Visit 2 で 84.4%（27/32）、以降 Visit 8 までの Visit 6 を除くいずれの評価時期でも 80%以上に維持されていた。オピオイド非使用患者群では、徐放錠投与前 100%（5/5）に対し、Visit 2 で 80.0%（4/5）、以降 Visit 8 まで被験者数が少なくばらついたが 50.0%（1/2）～100%（3/3、5/5）に維持された。徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群では、徐放錠投与前 92.3%（12/13）に対し、Visit 2 で 84.6%（11/13）、以降 Visit 8 まで約 70%以上に維持された。

7.16 薬物動態の結果

Visit 1 での血漿中ヒドロモルフォン濃度、血漿中 H3G 濃度、血漿中 H3G／ヒドロモルフォン濃度比の要約統計量を表 2.7.6.7.16-1～表 2.7.6.7.16-3 に示す。

ヒドロモルフォン錠投与時の血漿中ヒドロモルフォン濃度及び血漿中 H3G 濃度の Visit 1 でのトラフ時の値は、概ね用量増加に伴う曝露量の増加が認められた。Visit 1 での徐放錠の最小用量（4 mg／日）投与時のトラフでの血漿中ヒドロモルフォン濃度は 0.550 ng/mL、血漿中 H3G 濃度は 27.8 ng/mL であった。

表 2.7.6.7.16-1 血漿中ヒドロモルフォン濃度の要約統計量（Visit 1）（薬物動態解析対象集団）

Visit 投与薬剤	患者集団	要約統計量	血漿中ヒドロモルフォン濃度（ng/mL）							
			4 mg／日	6 mg／日	8 mg／日	12 mg／日	18 mg／日	24 mg／日	36 mg／日	48 mg／日
Visit 1 ヒドロモルフォン錠	オピオイド使用患者群	N	10	6	NA	6	2	3	1	NA
		Mean	0.999	1.44	NA	2.10	2.47	7.15	13.4	NA
		SD	0.550	0.530	NA	0.555	0.495	3.37	NA	NA
		Median	0.824	1.35	NA	2.21	2.47	5.73	13.4	NA
		Min	0.457	0.836	NA	1.25	2.12	4.73	13.4	NA
		Max	1.98	2.31	NA	2.65	2.82	11.0	13.4	NA
Visit 1 ヒドロモルフォン錠	オピオイド非使用患者群	N	1	2	NA	1	NA	NA	NA	NA
		Mean	1.75	1.27	NA	2.23	NA	NA	NA	NA
		SD	NA	0.0849	NA	NA	NA	NA	NA	NA
		Median	1.75	1.27	NA	2.23	NA	NA	NA	NA
		Min	1.75	1.21	NA	2.23	NA	NA	NA	NA
		Max	1.75	1.33	NA	2.23	NA	NA	NA	NA
Visit 1 徐放錠	徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群	N	5	2	0	NA	NA	NA	NA	NA
		Mean	0.550	0.279	NA	NA	NA	NA	NA	NA
		SD	0.390	0.0120	NA	NA	NA	NA	NA	NA
		Median	0.524	0.279	NA	NA	NA	NA	NA	NA
		Min	0.156	0.270	NA	NA	NA	NA	NA	NA
		Max	1.19	0.287	NA	NA	NA	NA	NA	NA

NA: Not applicable.
Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J304）表 11.4-9

表 2.7.6.7.16-2　血漿中 H3G 濃度の要約統計量（Visit 1）（薬物動態解析対象集団）

Visit 投与薬剤	患者集団	要約統計量	血漿中 H3G 濃度（ng/mL）							
			4 mg／日	6 mg／日	8 mg／日	12 mg／日	18 mg／日	24 mg／日	36 mg／日	48 mg／日
Visit 1 ヒドロモルフォン錠	オピオイド使用患者群	N	10	6	NA	6	2	3	1	NA
		Mean	39.9	49.0	NA	101	143	171	243	NA
		SD	22.5	23.8	NA	33.4	64.5	57.3	NA	NA
		Median	34.1	50.1	NA	98.7	143	155	243	NA
		Min	13.0	15.3	NA	67.1	97.8	124	243	NA
		Max	95.7	87.2	NA	150	189	235	243	NA
Visit 1 ヒドロモルフォン錠	オピオイド非使用患者群	N	1	2	NA	1	NA	NA	NA	NA
		Mean	35.1	60.1	NA	111	NA	NA	NA	NA
		SD	NA	38.7	NA	NA	NA	NA	NA	NA
		Median	35.1	60.1	NA	111	NA	NA	NA	NA
		Min	35.1	32.7	NA	111	NA	NA	NA	NA
		Max	35.1	87.5	NA	111	NA	NA	NA	NA
Visit 1 徐放錠	徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群	N	5	2	0	NA	NA	NA	NA	NA
		Mean	27.8	14.7	NA	NA	NA	NA	NA	NA
		SD	25.2	0.212	NA	NA	NA	NA	NA	NA
		Median	20.9	14.7	NA	NA	NA	NA	NA	NA
		Min	8.41	14.5	NA	NA	NA	NA	NA	NA
		Max	70.0	14.8	NA	NA	NA	NA	NA	NA

NA: Not applicable.
Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J304）表 11.4-10

表 2.7.6.7.16-3　血漿中ヒドロモルフォン濃度に対する血漿中 H3G 濃度比の要約統計量（Visit 1）（薬物動態解析対象集団）

Visit 投与薬剤	患者集団	要約統計量	血漿中 H3G 濃度／血漿中ヒドロモルフォン濃度比							
			4 mg／日	6 mg／日	8 mg／日	12 mg／日	18 mg／日	24 mg／日	36 mg／日	48 mg／日
Visit 1 ヒドロモルフォン錠	オピオイド使用患者群	N	10	6	NA	6	2	3	1	NA
		Mean	27.3	21.4	NA	31.6	35.0	15.6	11.2	NA
		SD	11.7	8.49	NA	11.2	9.13	4.02	NA	NA
		Median	24.4	23.2	NA	36.3	35.0	13.4	11.2	NA
		Min	13.7	9.10	NA	15.7	28.5	13.2	11.2	NA
		Max	48.2	31.2	NA	43.4	41.4	20.3	11.2	NA
Visit 1 ヒドロモルフォン錠	オピオイド非使用患者群	N	1	2	NA	1	NA	NA	NA	NA
		Mean	12.4	30.0	NA	30.8	NA	NA	NA	NA
		SD	NA	20.9	NA	NA	NA	NA	NA	NA
		Median	12.4	30.0	NA	30.8	NA	NA	NA	NA
		Min	12.4	15.2	NA	30.8	NA	NA	NA	NA
		Max	12.4	44.7	NA	30.8	NA	NA	NA	NA
Visit 1 徐放錠	徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群	N	5	2	0	NA	NA	NA	NA	NA
		Mean	29.2	32.5	NA	NA	NA	NA	NA	NA
		SD	8.28	0.934	NA	NA	NA	NA	NA	NA
		Median	33.3	32.5	NA	NA	NA	NA	NA	NA
		Min	16.9	31.9	NA	NA	NA	NA	NA	NA
		Max	36.4	33.2	NA	NA	NA	NA	NA	NA

NA: Not applicable.
Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J304）表 11.4-11

7.17 安全性の結果

7.17.1 有害事象発現率の概要

用量設定期での安全性解析対象 38 名の有害事象の概要を表 2.7.6.7.17-1 に、治験薬投与期での安全性解析対象 51 名の有害事象の概要を表 2.7.6.7.17-2 に示す。

用量設定期での有害事象の発現率は 39.5%（15/38）であり、重篤な有害事象は骨髄炎が 1 名、重要な有害事象は呼吸抑制が 1 名に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は関連なしであった。重度の有害事象は認められなかった。有害事象による用量設定期での中止は認められなかった。なお、用量設定期に発現した有害事象により、治験薬投与期に投与中止に至った被験者が 3 名認められた。治験薬投与期・後観察期での有害事象の発現率は、96.1%（49/51）であった。患者群別の有害事象の発現率は、オピオイド使用患者群（前治療薬: 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､トラマドール）で 100%（33/33）、オピオイド非使用患者群で 100%（5/5）、徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群で 84.6%（11/13）であった。

表 2.7.6.7.17-1　有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団［用量設定期］）

項目		N = 38 n(%)	
		用量設定期	治験薬投与期・後観察期
有害事象	すべて	15(39.5)	38(100.0)
	関連あり	12(31.6)	18(47.4)
重篤な有害事象	すべて	1(2.6)	13(34.2)
	関連あり	0(0.0)	3(7.9)
重要な有害事象	すべて	1(2.6)	1(2.6)
	関連あり	0(0.0)	1(2.6)
重度の有害事象	すべて	0(0.0)	8(21.1)
	関連あり	0(0.0)	1(2.6)
有害事象による治験薬投与の中止	すべて	3(7.9)	9(23.7)
	関連あり	2(5.3)	3(7.9)
有害事象による治験の中止	すべて	7(18.4)	12(31.6)

Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J304）表 15.3.1-2

表 2.7.6.7.17-2　有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団［治験薬投与期］）

項目		オピオイド使用患者群				オピオイド使用患者群全体	オピオイド非使用患者群	徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群	全体
		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	トラマドール				
		N = 5 n(%)	N = 14 n(%)	N = 5 n(%)	N = 9 n(%)	N = 33 n(%)	N = 5 n(%)	N = 13 n(%)	N = 51 n(%)
有害事象	すべて	5(100.0)	14(100.0)	5(100.0)	9(100.0)	33(100.0)	5(100.0)	11(84.6)	49(96.1)
	関連あり	2(40.0)	3(21.4)	4(80.0)	5(55.6)	14(42.4)	4(80.0)	7(53.8)	25(49.0)
重篤な有害事象	すべて	1(20.0)	6(42.9)	2(40.0)	4(44.4)	13(39.4)	0(0.0)	8(61.5)	21(41.2)
	関連あり	0(0.0)	1(7.1)	1(20.0)	1(11.1)	3(9.1)	0(0.0)	2(15.4)	5(9.8)
重要な有害事象	すべて	0(0.0)	0(0.0)	1(20.0)	0(0.0)	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
	関連あり	0(0.0)	0(0.0)	1(20.0)	0(0.0)	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
重度の有害事象	すべて	1(20.0)	3(21.4)	2(40.0)	2(22.2)	8(24.2)	0(0.0)	5(38.5)	13(25.5)
	関連あり	0(0.0)	0(0.0)	1(20.0)	0(0.0)	1(3.0)	0(0.0)	2(15.4)	3(5.9)
有害事象による治験薬投与の中止	すべて	1(20.0)	3(21.4)	2(40.0)	2(22.2)	8(24.2)	1(20.0)	6(46.2)	15(29.4)
	関連あり	0(0.0)	0(0.0)	1(20.0)	1(11.1)	2(6.1)	1(20.0)	3(23.1)	6(11.8)
有害事象による治験の中止	すべて	2(40.0)	4(28.6)	2(40.0)	3(33.3)	11(33.3)	1(20.0)	6(46.2)	18(35.3)

Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J304）表 12.2-1

7.17.2 有害事象発現状況

7.17.2.1 用量設定期

用量設定期に認められた有害事象は、悪心 18.4%（7/38）、傾眠 13.2%（5/38）、嘔吐 10.5%（4/38）、並びに、骨髄炎、高カルシウム血症、食欲減退、不安、不眠症、浮動性めまい、低血圧、深部静脈血栓症、呼吸抑制、便秘、倦怠感、口渇、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、及び創傷がいずれも 2.6%（1/38）であった。

7.17.2.2 治験薬投与期

治験薬投与期での安全性解析対象集団全体での、患者群ごと及び前治療オピオイド鎮痛薬ごとの事象別の有害事象一覧を表 2.7.6.7.17-3 に示す。

主な有害事象（全体での発現率が 5%以上）は、嘔吐 27.5%（14/51）、悪心 19.6%（10/51）、傾眠 17.6%（9/51）、食欲減退 17.6%（9/51）、便秘 11.8%（6/51）、味覚異常 9.8%（5/51）、下痢 9.8%（5/51）、末梢性浮腫 7.8%（4/51）、低酸素症 5.9%（3/51）、口内炎 5.9%（3/51）、発熱 5.9%（3/51）、体重減少 5.9%（3/51）であった。事象の多くは、オピオイド鎮痛薬で一般的に認められる、中枢、消化管に対する有害事象、又は原疾患に関連した有害事象であった。

表 2.7.6.7.17-3 患者群ごと及び前治療オピオイド鎮痛薬ごとの事象別の有害事象一覧（安全性解析対象集団［治験薬投与期］）

SOC [a] PT [a]	前治療オピオイド鎮痛薬				オピオイド使用患者群	オピオイド非使用患者群	徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群	全体
	経口モルヒネ製剤 N = 5 n(%)	経口オキシコドン製剤 N = 14 n(%)	フェンタニル貼付剤 N = 5 n(%)	トラマドール N = 9 n(%)	N = 33 n(%)	N = 5 n(%)	N = 13 n(%)	N = 51 n(%)
有害事象発現被験者数	5(100.0)	14(100.0)	5(100.0)	9(100.0)	33(100.0)	5(100.0)	11(84.6)	49(96.1)
感染症および寄生虫症	1(20.0)	2(14.3)	0(0.0)	1(11.1)	4(12.1)	2(40.0)	5(38.5)	11(21.6)
気管支炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(20.0)	0(0.0)	1(2.0)
蜂巣炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(20.0)	0(0.0)	1(2.0)
胃腸炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(7.7)	1(2.0)
帯状疱疹	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(7.7)	1(2.0)
鼻咽頭炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(20.0)	1(7.7)	2(3.9)
肺炎	0(0.0)	2(14.3)	0(0.0)	0(0.0)	2(6.1)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.9)
偽膜性大腸炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(11.1)	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
副鼻腔炎	1(20.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
細菌性肺炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(7.7)	1(2.0)
気道感染	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(7.7)	1(2.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1(20.0)	4(28.6)	2(40.0)	2(22.2)	9(27.3)	1(20.0)	3(23.1)	13(25.5)
乳癌	0(0.0)	1(7.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
結腸癌	0(0.0)	1(7.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
胃癌	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(11.1)	1(3.0)	0(0.0)	1(7.7)	2(3.9)

a : MedDRA/J V.18.1
Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J304）表 12.2-3

表 2.7.6.7.17-3　患者群ごと及び前治療オピオイド鎮痛薬ごとの事象別の有害事象一覧（安全性解析対象集団［治験薬投与期］）（続き）

SOC [a] / PT [a]	前治療オピオイド鎮痛薬				オピオイド使用患者群	オピオイド非使用患者群	徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群	全体
	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	トラマドール				
	N = 5 n(%)	N = 14 n(%)	N = 5 n(%)	N = 9 n(%)	N = 33 n(%)	N = 5 n(%)	N = 13 n(%)	N = 51 n(%)
有害事象発現被験者数	5(100.0)	14(100.0)	5(100.0)	9(100.0)	33(100.0)	5(100.0)	11(84.6)	49(96.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）（つづき）	1(20.0)	4(28.6)	2(40.0)	2(22.2)	9(27.3)	1(20.0)	3(23.1)	13(25.5)
肝転移	0(0.0)	0(0.0)	1(20.0)	0(0.0)	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
膵癌	0(0.0)	0(0.0)	1(20.0)	0(0.0)	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
再発直腸癌	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(7.7)	1(2.0)
腹膜転移	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(7.7)	1(2.0)
腫瘍熱	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(11.1)	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
肺の悪性新生物	1(20.0)	1(7.1)	0(0.0)	0(0.0)	2(6.1)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.9)
中枢神経系転移	0(0.0)	1(7.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.0)	1(20.0)	0(0.0)	2(3.9)
血液およびリンパ系障害	0(0.0)	3(21.4)	0(0.0)	0(0.0)	3(9.1)	1(20.0)	0(0.0)	4(7.8)
貧血	0(0.0)	2(14.3)	0(0.0)	0(0.0)	2(6.1)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.9)
発熱性好中球減少症	0(0.0)	2(14.3)	0(0.0)	0(0.0)	2(6.1)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.9)
鉄欠乏性貧血	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(20.0)	0(0.0)	1(2.0)
免疫系障害	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(7.7)	1(2.0)
季節性アレルギー	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(7.7)	1(2.0)
代謝および栄養障害	0(0.0)	6(42.9)	1(20.0)	0(0.0)	7(21.2)	1(20.0)	3(23.1)	11(21.6)
脱水	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(7.7)	1(2.0)
低血糖	0(0.0)	1(7.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
食欲減退	0(0.0)	5(35.7)	1(20.0)	0(0.0)	6(18.2)	1(20.0)	2(15.4)	9(17.6)
精神障害	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(20.0)	2(15.4)	3(5.9)
不安	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(7.7)	1(2.0)
幻視	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(20.0)	0(0.0)	1(2.0)
不眠症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(7.7)	1(2.0)
神経系障害	3(60.0)	3(21.4)	2(40.0)	3(33.3)	11(33.3)	3(60.0)	4(30.8)	18(35.3)
意識レベルの低下	0(0.0)	0(0.0)	1(20.0)	0(0.0)	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
浮動性めまい	0(0.0)	1(7.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
味覚異常	1(20.0)	1(7.1)	0(0.0)	1(11.1)	3(9.1)	1(20.0)	1(7.7)	5(9.8)
頭痛	1(20.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(11.1)	2(6.1)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.9)
感覚鈍麻	0(0.0)	1(7.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
意識消失	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(11.1)	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
末梢性ニューロパチー	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(11.1)	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
傾眠	2(40.0)	0(0.0)	1(20.0)	1(11.1)	4(12.1)	2(40.0)	3(23.1)	9(17.6)
声帯麻痺	0(0.0)	1(7.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)

a : MedDRA/J V.18.1
Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J304）表 12.2-3

表 2.7.6.7.17-3 患者群ごと及び前治療オピオイド鎮痛薬ごとの事象別の有害事象一覧（安全性解析対象集団［治験薬投与期］）（続き）

SOC [a] PT [a]	前治療オピオイド鎮痛薬				オピオイド使用患者群	オピオイド非使用患者群	徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群	全体
	経口モルヒネ製剤 N = 5 n(%)	経口オキシコドン製剤 N = 14 n(%)	フェンタニル貼付剤 N = 5 n(%)	トラマドール N = 9 n(%)	N = 33 n(%)	N = 5 n(%)	N = 13 n(%)	N = 51 n(%)
有害事象発現被験者数	5(100.0)	14(100.0)	5(100.0)	9(100.0)	33(100.0)	5(100.0)	11(84.6)	49(96.1)
心臓障害	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(7.7)	1(2.0)
心嚢液貯留	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(7.7)	1(2.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0(0.0)	3(21.4)	0(0.0)	0(0.0)	3(9.1)	1(20.0)	3(23.1)	7(13.7)
発声障害	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(20.0)	0(0.0)	1(2.0)
喀血	0(0.0)	1(7.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.0)	0(0.0)	1(7.7)	2(3.9)
低酸素症	0(0.0)	2(14.3)	0(0.0)	0(0.0)	2(6.1)	0(0.0)	1(7.7)	3(5.9)
間質性肺疾患	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(7.7)	1(2.0)
喘鳴	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(7.7)	1(2.0)
胃腸障害	2(40.0)	7(50.0)	3(60.0)	7(77.8)	19(57.6)	3(60.0)	7(53.8)	29(56.9)
腹部膨満	0(0.0)	0(0.0)	1(20.0)	0(0.0)	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
上腹部痛	0(0.0)	1(7.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
便秘	0(0.0)	2(14.3)	1(20.0)	2(22.2)	5(15.2)	0(0.0)	1(7.7)	6(11.8)
下痢	0(0.0)	2(14.3)	1(20.0)	1(11.1)	4(12.1)	0(0.0)	1(7.7)	5(9.8)
口内乾燥	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(7.7)	1(2.0)
嚥下障害	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(11.1)	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
びらん性胃炎	1(20.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
胃食道逆流性疾患	1(20.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
イレウス	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(11.1)	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
悪心	0(0.0)	2(14.3)	2(40.0)	2(22.2)	6(18.2)	0(0.0)	4(30.8)	10(19.6)
口内炎	0(0.0)	1(7.1)	1(20.0)	0(0.0)	2(6.1)	0(0.0)	1(7.7)	3(5.9)
嘔吐	1(20.0)	3(21.4)	0(0.0)	2(22.2)	6(18.2)	3(60.0)	5(38.5)	14(27.5)
肝胆道系障害	0(0.0)	0(0.0)	1(20.0)	0(0.0)	1(3.0)	0(0.0)	1(7.7)	2(3.9)
胆管炎	0(0.0)	0(0.0)	1(20.0)	0(0.0)	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
肝障害	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(7.7)	1(2.0)
皮膚および皮下組織障害	0(0.0)	3(21.4)	1(20.0)	0(0.0)	4(12.1)	1(20.0)	1(7.7)	6(11.8)
褥瘡性潰瘍	0(0.0)	1(7.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.0)	0(0.0)	1(7.7)	2(3.9)
薬疹	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(20.0)	0(0.0)	1(2.0)
発疹	0(0.0)	2(14.3)	0(0.0)	0(0.0)	2(6.1)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.9)
皮膚剥脱	0(0.0)	0(0.0)	1(20.0)	0(0.0)	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
筋骨格系および結合組織障害	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(7.7)	1(2.0)
背部痛	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(7.7)	1(2.0)
腎および尿路障害	0(0.0)	0(0.0)	1(20.0)	0(0.0)	1(3.0)	1(20.0)	1(7.7)	3(5.9)
排尿困難	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(20.0)	1(7.7)	2(3.9)
尿失禁	0(0.0)	0(0.0)	1(20.0)	0(0.0)	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)

a : MedDRA/J V.18.1
Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J304）表 12.2-3

表 2.7.6.7.17-3　患者群ごと及び前治療オピオイド鎮痛薬ごとの事象別の有害事象一覧
（安全性解析対象集団［治験薬投与期］）（続き）

SOC [a] PT [a]	前治療オピオイド鎮痛薬				オピオイド使用患者群	オピオイド非使用患者群	徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群	全体
	経口モルヒネ製剤 N = 5 n(%)	経口オキシコドン製剤 N = 14 n(%)	フェンタニル貼付剤 N = 5 n(%)	トラマドール N = 9 n(%)	N = 33 n(%)	N = 5 n(%)	N = 13 n(%)	N = 51 n(%)
有害事象発現被験者数	5(100.0)	14(100.0)	5(100.0)	9(100.0)	33(100.0)	5(100.0)	11(84.6)	49(96.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	0(0.0)	3(21.4)	2(40.0)	2(22.2)	7(21.2)	2(40.0)	3(23.1)	12(23.5)
悪寒	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(7.7)	1(2.0)
歩行障害	0(0.0)	0(0.0)	1(20.0)	0(0.0)	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
倦怠感	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(7.7)	1(2.0)
浮腫	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(20.0)	0(0.0)	1(2.0)
末梢性浮腫	0(0.0)	1(7.1)	1(20.0)	0(0.0)	2(6.1)	1(20.0)	1(7.7)	4(7.8)
発熱	0(0.0)	1(7.1)	1(20.0)	0(0.0)	2(6.1)	0(0.0)	1(7.7)	3(5.9)
注射部位腫脹	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(11.1)	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
医療機器位置異常	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(11.1)	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
医療機器閉塞	0(0.0)	1(7.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
臨床検査	2(40.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(11.1)	3(9.1)	2(40.0)	3(23.1)	8(15.7)
好中球数減少	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(11.1)	1(3.0)	0(0.0)	1(7.7)	2(3.9)
酸素飽和度低下	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(7.7)	1(2.0)
体重減少	1(20.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.0)	2(40.0)	0(0.0)	3(5.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(7.7)	1(2.0)
尿量減少	1(20.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
傷害、中毒および処置合併症	0(0.0)	3(21.4)	0(0.0)	2(22.2)	5(15.2)	1(20.0)	0(0.0)	6(11.8)
転倒	0(0.0)	1(7.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
頭部損傷	0(0.0)	1(7.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
上腕骨骨折	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(20.0)	0(0.0)	1(2.0)
放射線性肺臓炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(11.1)	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
硬膜下血腫	0(0.0)	1(7.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
挫傷	0(0.0)	1(7.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
放射線皮膚損傷	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(11.1)	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
皮膚創傷	0(0.0)	1(7.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)

a : MedDRA/J V.18.1
Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J304）表 12.2-3

7.17.3 副作用発現状況

事象別副作用発現率を表 2.7.6.7.17-4 に示す。副作用の発現率は、全体で 49.0%（25/51）であった。副作用と判定された主な有害事象（全体での発現率 5%以上）とその発現率は、嘔吐 21.6%（11/51）、傾眠 13.7%（7/51）、悪心 13.7%（7/51）、便秘 9.8%（5/51）であった。いずれの事象もオピオイド鎮痛薬で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。

表 2.7.6.7.17-4　患者群ごと及び前治療オピオイド鎮痛薬ごとの事象別の副作用一覧
（安全性解析対象集団［治験薬投与期］）

SOC [a] PT [a]	前治療オピオイド鎮痛薬				オピオイド使用患者群	オピオイド非使用患者群	徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群	全体
	経口モルヒネ製剤 N = 5 n(%)	経口オキシコドン製剤 N = 14 n(%)	フェンタニル貼付剤 N = 5 n(%)	トラマドール N = 9 n(%)	N = 33 n(%)	N = 5 n(%)	N = 13 n(%)	N = 51 n(%)
有害事象発現被験者数	2(40.0)	3(21.4)	4(80.0)	5(55.6)	14(42.4)	4(80.0)	7(53.8)	25(49.0)
代謝および栄養障害	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(7.7)	1(2.0)
食欲減退	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(7.7)	1(2.0)
精神障害	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(20.0)	0(0.0)	1(2.0)
幻視	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(20.0)	0(0.0)	1(2.0)
神経系障害	1(20.0)	0(0.0)	2(40.0)	2(22.2)	5(15.2)	2(40.0)	3(23.1)	10(19.6)
意識レベルの低下	0(0.0)	0(0.0)	1(20.0)	0(0.0)	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
味覚異常	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(11.1)	1(3.0)	1(20.0)	0(0.0)	2(3.9)
傾眠	1(20.0)	0(0.0)	1(20.0)	1(11.1)	3(9.1)	1(20.0)	3(23.1)	7(13.7)
胃腸障害	1(20.0)	3(21.4)	3(60.0)	3(33.3)	10(30.3)	2(40.0)	5(38.5)	17(33.3)
便秘	0(0.0)	2(14.3)	1(20.0)	2(22.2)	5(15.2)	0(0.0)	0(0.0)	5(9.8)
悪心	0(0.0)	1(7.1)	2(40.0)	1(11.1)	4(12.1)	0(0.0)	3(23.1)	7(13.7)
嘔吐	1(20.0)	2(14.3)	0(0.0)	2(22.2)	5(15.2)	2(40.0)	4(30.8)	11(21.6)
肝胆道系障害	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(7.7)	1(2.0)
肝障害	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(7.7)	1(2.0)
皮膚および皮下組織障害	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(20.0)	0(0.0)	1(2.0)
薬疹	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(20.0)	0(0.0)	1(2.0)
臨床検査	1(20.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
尿量減少	1(20.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)

a : MedDRA/J V.18.1
Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J304）表 12.2-4

7.17.4　重症度別の有害事象

重症度別の有害事象は、安全性解析対象集団（治験薬投与期）全体で軽度が 37.3%（19/51［オピオイド使用患者群 15 名、オピオイド非使用患者群 3 名、徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群 1 名］、以下同様）、中等度が 33.3%（17/51［10 名、2 名、5 名］）、重度が 25.5%（13/51［8 名、0 名、5 名］）に認められた。

重度の有害事象発現率を表 2.7.6.7.17-5 に示す。

重度の有害事象の 13 名の内訳は、オピオイド使用患者群では、肺の悪性新生物が 2 名、乳癌、胃癌、肝転移、膵癌、発熱性好中球減少症、意識レベルの低下、医療機器位置異常［左人工股関節脱臼］、硬膜下血腫が各 1 名（肺の悪性新生物 1 名と硬膜下血腫、膵癌と意識レベルの低下はそれぞれ同一被験者）、オピオイド非使用患者群では 0 名、徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群では、胃癌、再発直腸癌、腹膜転移、悪心、肝障害が各 1 名であった。特定の事象が特定の患者群に偏って発現することはなかった。副作用と判定された事象は、意識レベルの低下、悪心、肝障害の各 1 名であった。

表 2.7.6.7.17-5　重症度別（重度）の有害事象発現率（安全性解析対象集団［治験薬投与期］）

SOC [a] PT [a]	前治療オピオイド鎮痛薬				オピオイド使用患者群	オピオイド非使用患者群	徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群	全体
	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	トラマドール				
	N = 5 n(%)	N = 14 n(%)	N = 5 n(%)	N = 9 n(%)	N = 33 n(%)	N = 5 n(%)	N = 13 n(%)	N = 51 n(%)
有害事象発現被験者数	1(20.0)	3(21.4)	2(40.0)	2(22.2)	8(24.2)	0(0.0)	5(38.5)	13(25.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1(20.0)	2(14.3)	2(40.0)	1(11.1)	6(18.2)	0(0.0)	3(23.1)	9(17.6)
乳癌	0(0.0)	1(7.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
胃癌	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(11.1)	1(3.0)	0(0.0)	1(7.7)	2(3.9)
肝転移	0(0.0)	0(0.0)	1(20.0)	0(0.0)	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
膵癌	0(0.0)	0(0.0)	1(20.0)	0(0.0)	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
再発直腸癌	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(7.7)	1(2.0)
腹膜転移	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(7.7)	1(2.0)
肺の悪性新生物	1(20.0)	1(7.1)	0(0.0)	0(0.0)	2(6.1)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.9)
血液およびリンパ系障害	0(0.0)	1(7.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
発熱性好中球減少症	0(0.0)	1(7.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
神経系障害	0(0.0)	0(0.0)	1(20.0)	0(0.0)	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
意識レベルの低下	0(0.0)	0(0.0)	1(20.0)	0(0.0)	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
胃腸障害	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(7.7)	1(2.0)
悪心	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(7.7)	1(2.0)
肝胆道系障害	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(7.7)	1(2.0)
肝障害	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(7.7)	1(2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(11.1)	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
医療機器位置異常	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(11.1)	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
傷害、中毒および処置合併症	0(0.0)	1(7.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
硬膜下血腫	0(0.0)	1(7.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)

a : MedDRA/J V.18.1
Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J304）表 12.2-5

7.17.5 時期別事象別の有害事象

時期別事象別有害事象新規発現率（同一被験者で同一症状の場合は初発時期のみで集計）を表 2.7.6.7.17-6 に、時期別事象別副作用新規発現率を表 2.7.6.7.17-7 に示す。

時期別の新規発現有害事象は、Day 1～7 で 39.2%（20/51）、Day 8～14 で 34.7%（17/49）、Day 15～28 で 58.7%（27/46）、Day 29～42 で 34.2%（13/38）、Day 43～56 で 37.5%（12/32）、Day 57～で 36.0%（9/25）であり、時期別の新規発現副作用は、Day 1～7 で 27.5%（14/51）、Day 8～14 で 8.2%（4/49）、Day 15～28 で 4.3%（2/46）、Day 29～42 で 2.6%（1/38）、Day 43～56 で 15.6%（5/32）、Day 57～で 8.0%（2/25）であった。投与継続によって著しく増加する傾向は認められなかったが、継続して新規発現が認められた。

新規発現有害事象のうち、オピオイド鎮痛薬で一般的に認められる有害事象の発現状況として、神経系障害（傾眠）は Day 1～7 及び Day 8～14 の発現率（5.9%［3/51］及び 8.2%［4/49］）

は他の評価時期に比べて高く、Day 15 以降の新たな発現は 0 又は 1 名（約 2%～3%）と少なかった。胃腸障害（便秘、下痢、悪心、嘔吐）のうち、便秘及び下痢は Day 1～7 に発現せず、便秘は Day 8～14 以降、下痢は Day 15～28 以降、少数ながら継続して新規発現が認められた。悪心及び嘔吐の Day 1～7 の発現率（7.8%［4/51］及び 17.6%［9/51］）はそれ以降に比べて高かった。感染症や、新生物、呼吸器系などに関連した事象は治験期間に概ね均等に発現していた。個別の事象で投与継続によって明らかに新規発現が増加するものは認められなかった。

継続・再発を含む時期別のすべての有害事象は、Day 1～7 で 39.2%（20/51）、Day 8～14 で 52.9%（27/51）、Day 15～28 で 74.5%（38/51）、Day 29～42 で 56.9%（29/51）、Day 43～56 で 52.9%（27/51）、Day 57 以降で 43.1%（22/51）であり、継続・再発を含む時期別のすべての副作用は、Day 1～7 で 27.5%（14/51）、Day 8～14 で 27.5%（14/51）、Day 15～28 で 23.5%（12/51）、Day 29～42 で 9.8%（5/51）、Day 43～56 で 15.7%（8/51）、Day 57 以降で 11.8%（6/51）であった。投与継続によって増加することはなかった。

すべての有害事象は、事象別では神経系障害（傾眠）は Day 29～42 を除く全期間で継続的な発現が認められたが、Day 8～14 及び Day 15～28 の発現率（13.7%［7/51］及び 11.8%［6/51］）が他の評価期間に比べ高く、Day 43 以降は 1 名（約 2%）と少数ながら継続していた。胃腸障害（便秘、下痢、悪心、嘔吐）のうち、便秘及び下痢は Day 1～7 に発現せず、便秘は Day 29～42 以降継続し Day 43 以降約 6%～8%に継続発現が認められ、下痢は Day 15～28 以降、少数ながら 1～3 名（約 2%～6%）に継続発現が認められた。悪心及び嘔吐は Day 1～7 から全期間で継続的な発現が認められ、悪心は約 6%～10%の発現率が継続し、嘔吐は Day 1～7 が 17.6%（9/51）から Day 43 以降は約 4%～6%と投与期間が継続するに従い継続的な発現が減少する傾向が認められた。

表 2.7.6.7.17-6　時期別事象別有害事象新規発現率（安全性解析対象集団［治験薬投与期］）

SOC [a] PT [a]	Day 1～7 N = 51 n(%)	Day 8～14 N = 49 n(%)	Day 15～28 N = 46 n(%)	Day 29～42 N = 38 n(%)	Day 43～56 N = 32 n(%)	Day 57～ N = 25 n(%)
有害事象発現被験者数	20(39.2)	17(34.7)	27(58.7)	13(34.2)	12(37.5)	9(36.0)
感染症および寄生虫症	3(5.9)	1(2.0)	4(8.7)	0(0.0)	1(3.1)	2(8.0)
気管支炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.1)	0(0.0)
蜂巣炎	0(0.0)	0(0.0)	1(2.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
胃腸炎	0(0.0)	0(0.0)	1(2.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
帯状疱疹	1(2.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
鼻咽頭炎	1(2.0)	0(0.0)	1(2.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肺炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(8.0)
偽膜性大腸炎	1(2.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
副鼻腔炎	0(0.0)	1(2.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
細菌性肺炎	0(0.0)	0(0.0)	1(2.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
気道感染	0(0.0)	0(0.0)	1(2.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

a : MedDRA/J V.18.1
Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J304）表 12.2-6

表 2.7.6.7.17-6　時期別事象別有害事象新規発現率（安全性解析対象集団［治験薬投与期］）（続き）

SOC [a] PT [a]	Day 1～7 N = 51 n(%)	Day 8～14 N = 49 n(%)	Day 15～28 N = 46 n(%)	Day 29～42 N = 38 n(%)	Day 43～56 N = 32 n(%)	Day 57～ N = 25 n(%)
有害事象発現被験者数	20(39.2)	17(34.7)	27(58.7)	13(34.2)	12(37.5)	9(36.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3(5.9)	0(0.0)	5(10.9)	1(2.6)	2(6.3)	2(8.0)
乳癌	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(4.0)
結腸癌	0(0.0)	0(0.0)	1(2.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
胃癌	0(0.0)	0(0.0)	2(4.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肝転移	0(0.0)	0(0.0)	1(2.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
膵癌	1(2.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
再発直腸癌	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(4.0)
腹膜転移	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)	0(0.0)	0(0.0)
腫瘍熱	1(2.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肺の悪性新生物	1(2.0)	0(0.0)	1(2.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
中枢神経系転移	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(6.3)	0(0.0)
血液およびリンパ系障害	0(0.0)	0(0.0)	2(4.3)	0(0.0)	0(0.0)	3(12.0)
貧血	0(0.0)	0(0.0)	2(4.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
発熱性好中球減少症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(8.0)
鉄欠乏性貧血	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(4.0)
免疫系障害	0(0.0)	0(0.0)	1(2.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
季節性アレルギー	0(0.0)	0(0.0)	1(2.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
代謝および栄養障害	2(3.9)	2(4.1)	1(2.2)	4(10.5)	0(0.0)	2(8.0)
脱水	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)	0(0.0)	0(0.0)
低血糖	0(0.0)	1(2.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
食欲減退	2(3.9)	1(2.0)	1(2.2)	3(7.9)	0(0.0)	2(8.0)
精神障害	1(2.0)	0(0.0)	2(4.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
不安	0(0.0)	0(0.0)	1(2.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
幻視	1(2.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
不眠症	0(0.0)	0(0.0)	1(2.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
神経系障害	7(13.7)	7(14.3)	4(8.7)	1(2.6)	1(3.1)	0(0.0)
意識レベルの低下	1(2.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
浮動性めまい	0(0.0)	0(0.0)	1(2.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
味覚異常	3(5.9)	2(4.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
頭痛	1(2.0)	1(2.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
感覚鈍麻	0(0.0)	1(2.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
意識消失	0(0.0)	0(0.0)	1(2.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
末梢性ニューロパチー	0(0.0)	0(0.0)	1(2.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
傾眠	3(5.9)	4(8.2)	1(2.2)	0(0.0)	1(3.1)	0(0.0)
声帯麻痺	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)	0(0.0)	0(0.0)
心臓障害	0(0.0)	0(0.0)	1(2.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心嚢液貯留	0(0.0)	0(0.0)	1(2.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

a : MedDRA/J V.18.1
Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J304）表 12.2-6

表 2.7.6.7.17-6　時期別事象別有害事象新規発現率（安全性解析対象集団［治験薬投与期］）（続き）

SOC [a] PT [a]	Day 1～7 N = 51 n(%)	Day 8～14 N = 49 n(%)	Day 15～28 N = 46 n(%)	Day 29～42 N = 38 n(%)	Day 43～56 N = 32 n(%)	Day 57～ N = 25 n(%)
有害事象発現被験者数	20(39.2)	17(34.7)	27(58.7)	13(34.2)	12(37.5)	9(36.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(2.0)	2(4.1)	1(2.2)	1(2.6)	1(3.1)	2(8.0)
発声障害	1(2.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
喀血	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)	0(0.0)	1(4.0)
低酸素症	0(0.0)	1(2.0)	1(2.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(4.0)
間質性肺疾患	0(0.0)	1(2.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
喘鳴	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.1)	0(0.0)
胃腸障害	10(19.6)	3(6.1)	5(10.9)	5(13.2)	5(15.6)	7(28.0)
腹部膨満	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(4.0)
上腹部痛	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)	0(0.0)	0(0.0)
便秘	0(0.0)	1(2.0)	0(0.0)	1(2.6)	3(9.4)	1(4.0)
下痢	0(0.0)	0(0.0)	1(2.2)	1(2.6)	1(3.1)	2(8.0)
口内乾燥	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)	0(0.0)	0(0.0)
嚥下障害	0(0.0)	0(0.0)	1(2.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
びらん性胃炎	0(0.0)	0(0.0)	1(2.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
胃食道逆流性疾患	0(0.0)	0(0.0)	1(2.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
イレウス	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(4.0)
悪心	4(7.8)	1(2.0)	0(0.0)	1(2.6)	1(3.1)	3(12.0)
口内炎	0(0.0)	0(0.0)	1(2.2)	2(5.3)	0(0.0)	0(0.0)
嘔吐	9(17.6)	1(2.0)	1(2.2)	1(2.6)	0(0.0)	2(8.0)
肝胆道系障害	0(0.0)	1(2.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.1)	0(0.0)
胆管炎	0(0.0)	1(2.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肝障害	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.1)	0(0.0)
皮膚および皮下組織障害	1(2.0)	2(4.1)	1(2.2)	0(0.0)	1(3.1)	1(4.0)
褥瘡性潰瘍	0(0.0)	1(2.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(4.0)
薬疹	1(2.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
発疹	0(0.0)	0(0.0)	1(2.2)	0(0.0)	1(3.1)	0(0.0)
皮膚剥脱	0(0.0)	1(2.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1(2.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
背部痛	1(2.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腎および尿路障害	0(0.0)	0(0.0)	1(2.2)	1(2.6)	0(0.0)	1(4.0)
排尿困難	0(0.0)	0(0.0)	1(2.2)	1(2.6)	0(0.0)	0(0.0)
尿失禁	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(4.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1(2.0)	3(6.1)	3(6.5)	1(2.6)	2(6.3)	3(12.0)
悪寒	0(0.0)	0(0.0)	1(2.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
歩行障害	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(4.0)
倦怠感	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)	0(0.0)	0(0.0)
浮腫	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.1)	0(0.0)
末梢性浮腫	0(0.0)	1(2.0)	2(4.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(4.0)

a : MedDRA/J V.18.1
Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J304）表 12.2-6

表 2.7.6.7.17-6　時期別事象別有害事象新規発現率（安全性解析対象集団［治験薬投与期］）
（続き）

SOC [a] PT [a]	Day 1～7 N = 51 n(%)	Day 8～14 N = 49 n(%)	Day 15～28 N = 46 n(%)	Day 29～42 N = 38 n(%)	Day 43～56 N = 32 n(%)	Day 57～ N = 25 n(%)
有害事象発現被験者数	20(39.2)	17(34.7)	27(58.7)	13(34.2)	12(37.5)	9(36.0)
一般・全身障害および投与部位の状態（続き）	1(2.0)	3(6.1)	3(6.5)	1(2.6)	2(6.3)	3(12.0)
発熱	0(0.0)	2(4.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(4.0)
注射部位腫脹	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.1)	0(0.0)
医療機器位置異常	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(4.0)
医療機器閉塞	1(2.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
臨床検査	0(0.0)	5(10.2)	0(0.0)	1(2.6)	2(6.3)	0(0.0)
好中球数減少	0(0.0)	2(4.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
酸素飽和度低下	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.1)	0(0.0)
体重減少	0(0.0)	2(4.1)	0(0.0)	1(2.6)	0(0.0)	0(0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.1)	0(0.0)
尿量減少	0(0.0)	1(2.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0(0.0)	1(2.0)	4(8.7)	1(2.6)	0(0.0)	0(0.0)
転倒	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)	0(0.0)	0(0.0)
頭部損傷	0(0.0)	0(0.0)	1(2.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
上腕骨骨折	0(0.0)	0(0.0)	1(2.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
放射線性肺臓炎	0(0.0)	1(2.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
硬膜下血腫	0(0.0)	0(0.0)	1(2.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
挫傷	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)	0(0.0)	0(0.0)
放射線皮膚損傷	0(0.0)	0(0.0)	1(2.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
皮膚創傷	0(0.0)	0(0.0)	1(2.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

a : MedDRA/J V.18.1
Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J304）表 12.2-6

表 2.7.6.7.17-7　時期別事象別副作用新規発現被験者数
（安全性解析対象集団［治験薬投与期］）

SOC [a] PT [a]	Day 1～7 N = 51 n(%)	Day 8～14 N = 49 n(%)	Day 15～28 N = 46 n(%)	Day 29～42 N = 38 n(%)	Day 43～56 N = 32 n(%)	Day 57～ N = 25 n(%)
副作用発現被験者数	14(27.5)	4(8.2)	2(4.3)	1(2.6)	5(15.6)	2(8.0)
代謝および栄養障害	0(0.0)	0(0.0)	1(2.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
食欲減退	0(0.0)	0(0.0)	1(2.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
精神障害	1(2.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
幻視	1(2.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
神経系障害	6(11.8)	3(6.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.1)	0(0.0)
意識レベルの低下	1(2.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
味覚異常	2(3.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
傾眠	3(5.9)	3(6.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.1)	0(0.0)
胃腸障害	8(15.7)	3(6.1)	1(2.2)	1(2.6)	4(12.5)	2(8.0)
便秘	0(0.0)	1(2.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(9.4)	1(4.0)
悪心	3(5.9)	1(2.0)	0(0.0)	1(2.6)	1(3.1)	1(4.0)
嘔吐	8(15.7)	1(2.0)	1(2.2)	1(2.6)	0(0.0)	0(0.0)
肝胆道系障害	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.1)	0(0.0)
肝障害	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.1)	0(0.0)
皮膚および皮下組織障害	1(2.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
薬疹	1(2.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
臨床検査	0(0.0)	1(2.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
尿量減少	0(0.0)	1(2.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

a : MedDRA/J V.18.1
Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J304）表 12.2-7

7.17.6 サブグループ解析

安全性解析対象集団（治験薬投与期）を対象として、有害事象の解析に対して、年齢、体重、腎機能（クレアチニンクリアランス）の背景因子でサブグループ解析を実施した。年齢別有害事象発現被験者数を表 2.7.6.7.17-8 に示す。

年齢 65 歳未満に比べて、65 歳以上で重篤な有害事象、重度の有害事象、及び有害事象による治験の中止の発現率が高かった。すべての有害事象の発現率は、サブグループ間で大きく異なることはなかった。

表 2.7.6.7.17-8　有害事象発現被験者数（サブグループ解析）
（安全性解析対象集団［治験薬投与期］）

項目		年齢		全体
		65 歳未満	65 歳以上	
		N = 16 n(%)	N = 35 n(%)	N = 51 n(%)
有害事象	すべて	15(93.8)	34(97.1)	49(96.1)
	関連あり	9(56.3)	16(45.7)	25(49.0)
重篤な有害事象	すべて	4(25.0)	17(48.6)	21(41.2)
	関連あり	1(6.3)	4(11.4)	5(9.8)
重要な有害事象	すべて	1(6.3)	0(0.0)	1(2.0)
	関連あり	1(6.3)	0(0.0)	1(2.0)
重度の有害事象	すべて	3(18.8)	10(28.6)	13(25.5)
	関連あり	1(6.3)	2(5.7)	3(5.9)
有害事象による治験薬投与の中止	すべて	4(25.0)	11(31.4)	15(29.4)
	関連あり	2(12.5)	4(11.4)	6(11.8)
有害事象による治験の中止	すべて	4(25.0)	14(40.0)	18(35.3)

Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J304）表 12.2-8

7.17.7　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を表 2.7.6.7.17-9 に示す。オピオイド使用患者群又はオピオイド非使用患者群で、ヒドロモルフォン錠をレスキュー薬として投与された（レスキュー薬あり）被験者は 17 名で、投与されなかった（レスキュー薬なし）被験者は 21 名であった。レスキュー薬投与調査期間での有害事象の発現率はレスキュー薬ありで 47.1%（8/17）、レスキュー薬なしで 33.3%（7/21）であり、著しい差は認められなかった。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は、ヒドロモルフォン錠のレスキュー薬としての投与の有無別で有害事象発現被験者数には大きな差は認められなかった。

表 2.7.6.7.17-9　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（サブグループ解析）
（安全性解析対象集団［治験薬投与期］）

SOC [a] PT [a]	レスキュー薬投与 あり N = 17 n(%)	 なし N = 21 n(%)
有害事象発現被験者数	8(47.1)	7(33.3)
感染症および寄生虫症	0(0.0)	1(4.8)
偽膜性大腸炎	0(0.0)	1(4.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2(11.8)	1(4.8)
膵癌	1(5.9)	0(0.0)
腫瘍熱	0(0.0)	1(4.8)
肺の悪性新生物	1(5.9)	0(0.0)
代謝および栄養障害	1(5.9)	1(4.8)
食欲減退	1(5.9)	1(4.8)
精神障害	1(5.9)	0(0.0)
幻視	1(5.9)	0(0.0)
神経系障害	4(23.5)	2(9.5)
意識レベルの低下	1(5.9)	0(0.0)
味覚異常	2(11.8)	1(4.8)
頭痛	1(5.9)	0(0.0)
傾眠	1(5.9)	1(4.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(5.9)	0(0.0)
発声障害	1(5.9)	0(0.0)
胃腸障害	2(11.8)	5(23.8)
悪心	0(0.0)	3(14.3)
嘔吐	2(11.8)	4(19.0)
皮膚および皮下組織障害	0(0.0)	1(4.8)
薬疹	0(0.0)	1(4.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	1(5.9)	0(0.0)
医療機器閉塞	1(5.9)	0(0.0)

a : MedDRA/J V.18.1
Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J304）表 12.2-9

7.17.8 薬物依存評価

本治験では、有害事象として薬物依存は報告されていない。薬物依存評価の調査項目ごとの集計からは、2 項目で、回答のスコアが高い被験者が 1 名いたが、この被験者の回答は疼痛緩和に伴うものであり、薬物依存には該当しないことが確認されており、本治験で問題は生じていない。

7.17.9 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡の叙述は徐放錠 CTD 表 2.7.4.7-7 に、その他の重篤な有害事象の叙述は徐放錠 CTD 表 2.7.4.7-8 に記載した。

7.17.9.1　死亡

有害事象の転帰が死亡である被験者の一覧表を表 2.7.6.7.17-10 に示す。死亡は、オピオイ

ド使用患者群 4 名（肺の悪性新生物 1 名、肺の悪性新生物及び硬膜下血腫が同一被験者に 1 名、膵癌及び意識レベルの低下が同一被験者に 1 名、胃癌 1 名）、オピオイド非使用患者群 0 名、徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群 2 名（胃癌 1 名、再発直腸癌 1 名）に認められた。膵癌及び意識レベルの低下の 1 名を除き、偶発的に硬膜下血腫を併発した被験者を含めていずれも原疾患の悪化に関連した死亡であり、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。

意識レベルの低下は、膵体部癌及び多発肝転移を有する被験者に徐放錠投与開始の翌日に発現したものである。徐放錠投与開始翌日、突出痛に対してレスキュー薬（ヒドロモルフォン錠 3 mg／回）を 1 回（5:55）使用したのち、徐放錠の第 5 用量（18 mg）を投与（8:00）し、再び突出痛に対しレスキュー薬（ヒドロモルフォン錠 3 mg／回）を 1 回（8:40）投与した。その日の夕方から意識レベルが次第に低下した（JCS 方式: II-10 程度）。会話は可能であったが、翌日（徐放錠投与 3 日目［最終投与日］）に意識レベルの改善は認められず（JCS 方式: II-20 程度）、最終投与翌日の朝にさらに意識レベルが低下し（JCS 方式: III-100～200 程度）、治験中止となり、意識レベルの改善がないまま死亡に至った。担当医師により、同時に膵体部癌の増悪を発現しており、それが死亡の主因であるが、徐放錠投与開始翌日からの急変はそれだけでは説明できない症状であるため、意識レベル低下が死亡の一因であることを否定できないと判断された。また、徐放錠投与開始翌日に意識レベルが低下し、そのまま改善せずに徐々に意識レベルが低下して死亡に至っていることから、治験薬との因果関係は否定できないと判断された。

表 2.7.6.7.17-10　死亡被験者の一覧

患者群 被験者番号 年齢、性別	投与用量 (投与治験薬) 投与期間 [a]	PT[b] 有害事象名	発現日 [a]	重症度 重篤性 重要な有害事象	治験薬投与に関する処置 その他の処置	転帰 (転帰確認日 [a]) 治験薬との因果関係 因果関係の判定理由
オピオイド使用患者群 D0607 76 歳、女性	第 2 用量 (ヒドロモルフォン錠) 3 日間 第 2 用量 (徐放錠) 32 日間	肺の悪性新生物 原疾患(肺癌)の悪化	投与 26 日後	重度 重篤	投与中止 投薬、入院又は入院期間の延長、その他	死亡 (投与 37 日後) 関連なし
オピオイド使用患者群 D0903 77 歳、女性	第 3 用量 (ヒドロモルフォン錠) 4 日間 第 4 用量 (徐放錠) 21 日間	肺の悪性新生物 原疾患(肺癌)の悪化	投与 3 日後	重度 重篤	投与中止 入院又は入院期間の延長	死亡 (投与 36 日後) 関連なし
		硬膜下血腫 慢性硬膜下血腫	投与 21 日後	重度 重篤	入院又は入院期間の延長	死亡 (投与 36 日後) 関連なし 頭部外傷により起因した事象であり、治験薬との直接的因果関係は否定的である。
オピオイド使用患者群 D1104 55 歳、女性	第 4 用量 (ヒドロモルフォン錠) 3 日間 第 5 用量 (徐放錠) 3 日間	膵癌 膵体部癌の増悪	投与開始翌日	重度 重篤	投与中止 なし	死亡 (投与 3 日後) 関連なし
		意識レベルの低下 意識レベル低下	投与開始翌日	重度 重篤 該当	投与中止 なし	死亡 (投与 3 日後) 関連あり

a: 徐放錠投与開始日を投与開始日として算出
b: MedDRA /J version 18.1
Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J304）表 12.3-1

表 2.7.6.7.17-10　死亡被験者の一覧（続き）

患者群 被験者番号 年齢、性別	投与用量 (投与治験薬) 投与期間 [a]	PT[b] 有害事象名	発現日 [a]	重症度 重篤性 重要な有害事象	治験薬投与に関する処置 その他の処置	転帰 (転帰確認日 [a]) 治験薬との因果関係 因果関係の判定理由
オピオイド使用患者群 D1204 44 歳、女性	第 1 用量 (ヒドロモルフォン錠) 4 日間 第 2 用量 (ヒドロモルフォン錠) 4 日間 第 2 用量 (徐放錠) 4 日間 第 3 用量 (徐放錠) 18 日間	胃癌 原疾患（胃癌）の悪化	投与 20 日後	重度 重篤	投与中止 入院又は入院期間の延長	死亡 (投与 23 日後) 関連なし
徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群 D1002 71 歳、男性	第 1 用量 (徐放錠) 47 日間	胃癌 原疾患（胃癌）の悪化	投与 19 日後	重度 重篤	投与中止 入院又は入院期間の延長	死亡 (投与 49 日後) 関連なし 原疾患の明らかな進行があり治験薬の影響はないと判断した。
徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群 D1102 81 歳、女性	第 1 用量 (徐放錠) 84 日間	再発直腸癌 直腸癌再発の増悪	投与 71 日後	重度 重篤	投与量変更せず投薬、入院又は入院期間の延長	死亡 (投与 95 日後) 関連なし 進行は予測の範囲内であるため。

a: 徐放錠投与開始日を投与開始日として算出
b: MedDRA /J version 18.1
Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J304）表 12.3-1

7.17.9.2　重篤な有害事象

事象別重篤な有害事象（転帰が死亡の事象を含む）の発現被験者数を表 2.7.6.7.17-11 に示す。

重篤な有害事象の発現率は、安全性解析対象集団全体で 41.2%（21/51）であり、オピオイド使用患者群で 39.4%（13/33）、オピオイド非使用患者群で 0%（0/5）、徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群で 61.5%（8/13）であった。いずれの事象も発現被験者数は 1、2 名であった。

重篤な有害事象のほとんどは原疾患に関連するもの（肺の悪性新生物 2 名、胃癌 2 名、結腸癌、肝転移、膵癌、再発直腸癌、腹膜転移、中枢神経系転移、発熱性好中球減少症［化学療法の影響によるもの］、イレウス［子宮体癌手術による組織癒着によるもの］: 治験薬との因果関係はいずれも関連なし）、オピオイド治療で一般的に認められる有害事象（意識レベルの低下、傾眠、悪心、嘔吐: いずれも関連あり）、感染症に関連するもの（胃腸炎、肺炎、偽膜性大腸炎、細菌性肺炎）、合併症に関連するもの（心嚢液貯留、末梢性浮腫、医療機器位置異常［左人工股関節脱臼］、医療機器閉塞［胆管ステント閉塞の悪化］、間質性肺疾患、放射線性肺臓炎: いずれも関連なし）であり、その他（肝障害: 関連あり、硬膜下血腫［偶発的な頭部打撲により発症したもの］: 関連なし）のうち、肝障害は原疾患（胆管癌）に関連するものと考えられたが、治験薬との因果関係は否定できないと判断された。

表 2.7.6.7.17-11　事象別重篤な有害事象発現被験者数
（安全性解析対象集団［治験薬投与期］）

SOC [a] PT [a]	オピオイド使用患者群 N = 33 n(%)	オピオイド非使用患者群 N = 5 n(%)	徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群 N = 13 n(%)	全体 N = 51 n(%)
有害事象発現被験者数	13(39.4)	0(0.0)	8(61.5)	21(41.2)
感染症および寄生虫症	2(6.1)	0(0.0)	2(15.4)	4(7.8)
胃腸炎	0(0.0)	0(0.0)	1(7.7)	1(2.0)
肺炎	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
偽膜性大腸炎	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
細菌性肺炎	0(0.0)	0(0.0)	1(7.7)	1(2.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	7(21.2)	0(0.0)	3(23.1)	10(19.6)
結腸癌	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
胃癌	1(3.0)	0(0.0)	1(7.7)	2(3.9)
肝転移	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
膵癌	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
再発直腸癌	0(0.0)	0(0.0)	1(7.7)	1(2.0)
腹膜転移	0(0.0)	0(0.0)	1(7.7)	1(2.0)
肺の悪性新生物	2(6.1)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.9)
中枢神経系転移	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
血液およびリンパ系障害	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
発熱性好中球減少症	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
神経系障害	1(3.0)	0(0.0)	1(7.7)	2(3.9)
意識レベルの低下	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
傾眠	0(0.0)	0(0.0)	1(7.7)	1(2.0)
心臓障害	0(0.0)	0(0.0)	1(7.7)	1(2.0)
心嚢液貯留	0(0.0)	0(0.0)	1(7.7)	1(2.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0(0.0)	0(0.0)	1(7.7)	1(2.0)
間質性肺疾患	0(0.0)	0(0.0)	1(7.7)	1(2.0)
胃腸障害	3(9.1)	0(0.0)	0(0.0)	3(5.9)
イレウス	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
悪心	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
嘔吐	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
肝胆道系障害	0(0.0)	0(0.0)	1(7.7)	1(2.0)
肝障害	0(0.0)	0(0.0)	1(7.7)	1(2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	3(9.1)	0(0.0)	0(0.0)	3(5.9)
末梢性浮腫	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
医療機器位置異常	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
医療機器閉塞	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
傷害、中毒および処置合併症	2(6.1)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.9)
放射線性肺臓炎	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
硬膜下血腫	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)

a : MedDRA/J V.18.1
Source: 治験総括報告書（DS7113-B-J304）表 12.3-2

7.17.9.3　重要な有害事象

重要な有害事象（本治験では、オピオイド鎮痛薬の過量投与で問題となる、呼吸抑制、昏睡、及び昏迷を重要な有害事象と定義した）は、安全性解析対象集団（用量設定期）では呼

吸抑制（軽度、非重篤、関連なし）が 1 名に認められた。呼吸抑制が認められた被験者は、徐放錠切り替え前に呼吸数低下（7 回／分）が認められたものの動脈血酸素飽和度は 98%であり、その後、治験薬継続中に問題は認められず退院となり、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。

安全性解析対象集団（治験薬投与期）では重要な有害事象は、オピオイド使用患者群で意識レベルの低下（重度、重篤、関連あり）が 1 名に認められた。

7.17.9.4　治験薬投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は、オピオイド使用患者群 8 名（肺の悪性新生物 2 名、膵癌及び意識レベルの低下が 1 名、胃癌 1 名、結腸癌 1 名、肝転移 1 名、悪心 1 名［以上、重篤な有害事象に該当］、発疹 1 名）、オピオイド非使用患者群 1 名（嘔吐 1 名）、徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群 6 名（胃癌 1 名、腹膜転移 1 名、肝障害 1 名［以上、重篤な有害事象に該当］、傾眠 1 名、食欲減退及び悪心が 1 名、食欲減退 1 名）であった。このうち、治験薬との因果関係が関連ありと判断された事象は、悪心 2 名（1 名が重篤な有害事象）、食欲減退 1 名、意識レベルの低下 1 名（重篤な有害事象）、肝障害 1 名（重篤な有害事象）、傾眠 1 名、嘔吐 1 名であった。

7.17.10 安全性に関連する他の観察項目

12 誘導心電図の要約統計量からは QT 間隔、QTcB、及び QTcF に明らかな延長傾向は認められなかった。また、個々の被験者で、QT 間隔、QTcB、又は QTcF の投与前からの変化量が 60 ms を超え、同時に QTcB 又は QTcF が 500 ms を超えていた被験者はいなかった。

7.18 結論

本治験では、各種がん疼痛患者（オピオイド鎮痛薬使用中の患者、オピオイド鎮痛薬非使用の患者、及び徐放錠 Ph3 比較試験に参加した患者）を対象に、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、並びに薬物動態を検討した。

発現した有害事象は、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、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。

有効性について、各種がん疼痛患者で、即放性製剤のヒドロモルフォン錠により疼痛コントロールを達成してから徐放錠に切り替えることで、良好な疼痛コントロールの維持が可能であり、長期投与継続時にも、良好な疼痛コントロールが維持されることが確認された。

また、徐放錠の定時投与に加え、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にも、「オピオイド鎮痛薬の使用時に注意すべき安全性上の問題」以外の特筆すべきものは認められず、ヒドロモルフォン錠のレスキュー薬としての有効性も確認された。

以上のとおり、徐放錠は、各種がん疼痛患者でのオピオイド鎮痛薬による定時鎮痛薬として長期使用時の安全性及び有効性が確認された。