ナルサス錠 2 mg
ナルサス錠 6 mg
ナルサス錠 12 mg
ナルサス錠 24 mg
（ヒドロモルフォン塩酸塩）
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は第一三共プロファーマ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

第一三共プロファーマ株式会社

目次

1. 背景 2
2. 起原（発見の経緯） 2
3. 開発の経緯及び概略 2
3.1 開発の経緯 2
3.1.1 非臨床試験及び臨床試験の実施経緯 3
3.2 開発の概略 5
3.2.1 品質 5
3.2.2 薬理 6
3.2.3 薬物動態 7
3.2.4 毒性 7
3.2.5 臨床試験 8
3.2.5.1 日本人 Ph1 単回投与試験（添付資料番号 5.3.3.1-1） 8
3.2.5.2 徐放錠 Ph3 比較試験（添付資料番号 5.3.5.1-3） 8
3.2.5.3 徐放錠 Ph3 長期試験（添付資料番号 5.3.5.2-2） 8
4. 申請する効能・効果、及び用法・用量 9
5. 特徴及び有用性 9
6. 参考文献 10

1. 背景

がん罹患者数は年々増加し 1981 年以降は日本人の死因の第 1 位であり、現在の年間死亡者数は 35 万人を超えている[1]。生涯のうちにがんを罹患する可能性は、約 2 人に 1 人と推計されており、がん罹患者数は高齢化の進行と合わせて今後も増加していくと推測される[1]。がん罹患率が上昇する一方で診断・治療の進歩によって生存率が大幅に向上し、長期生存する患者が増加してきており、がん患者の QOL を高める治療の重要性が高まっている。

がん疼痛を発症している患者の割合は、慢性期で 30%～50%、進行期で 70%以上と推定されている[2]。転移性病変に対して積極的な治療を受けている患者の 33%には明らかながん疼痛が認められ、病気の進行に伴ってその割合は 60%～90%まで増加する[3]。がん疼痛に対する薬物療法の基本とされている WHO 方式がん疼痛治療法[4]を用いてもなお、10%～30%の患者では疼痛が消失せず、がん疼痛のコントロールは医療上の課題となっている。日本政府により制定されたがん対策推進基本計画では、2007 年時に「治療の初期段階からの緩和ケアの実施」が重点課題の一つとして掲げられ国内の緩和ケアの整備が行われてきたが、迅速かつ適切な緩和ケアはまだ十分に提供されていないため、今後も本邦でのがん疼痛の治療戦略のさらなる強化が望まれている[5]。

がん疼痛に対するオピオイド治療では、効果の減弱や副作用によって他のオピオイド鎮痛薬への切り替え（オピオイドスイッチング）が必要となる場合が多い。実臨床で特定のオピオイド鎮痛薬の治療を継続することができずに、他のオピオイド鎮痛薬へのスイッチングを実施した割合は最大約 40%であったとする報告も存在する[6]。したがって、オピオイド鎮痛薬の選択肢が増えることは、がん疼痛を有する患者に対して有益と考えられる。

2. 起原（発見の経緯）

ヒドロモルフォンは 1920 年代にドイツで合成された選択的 μ オピオイド受容体作動性の強オピオイド鎮痛薬である[6]。徐放性及び即放性の経口剤、注射剤、液剤など複数の剤形があり、現在 45 の国と地域で中等度から高度のがん疼痛又は非がん疼痛患者の疼痛に対する適応で使用されている[7]。ヒドロモルフォンは WHO ガイドラインに加え、欧州緩和ケア学会（European Association for Palliative Care; EAPC）[8]、欧州臨床腫瘍学会（European Society for Medical Oncology: ESMO）[9]、全米総合がん情報ネットワーク（National Comprehensive Cancer Network; NCCN）[10]のガイドラインでも、モルヒネやオキシコドンと同様にがん疼痛治療に用いる標準的薬剤とされており、海外ではオピオイドスイッチングを含めた鎮痛治療に欠かせない薬剤となっている。

3. 開発の経緯及び概略

3.1 開発の経緯

ヒドロモルフォンは海外ではがん疼痛治療に欠かせない薬剤として使われているものの、国内では未承認のため、本剤で疼痛を取り除くことができる可能性のある患者が、適切な鎮痛治療を得る機会を失っている。このような状況を受け、日本緩和医療学会及び日本緩和医

療薬学会から厚生労働省の「第一回医療上の必要性の高い未承認薬･適応外薬検討会議」に対し、ヒドロモルフォン開発の要望書が提出され、本会議の検討の結果、ヒドロモルフォンは「医療上の必要性あり」と判断された。当初、欧米でヒドロモルフォン製剤を販売しているムンディファーマ株式会社（以下、ムンディファーマ）に対して開発が要請されたが、その後、開発会社が公募された。がん疼痛治療で世界的に使用されているヒドロモルフォン製剤を医療現場へ提供することで、国内のがん疼痛治療戦略がさらに充実し、がん疼痛患者の QOL の向上に寄与できると考え、第一三共プロファーマ株式会社（以下、第一三共プロファーマ）及び第一三共株式会社（以下、第一三共）は、同剤を共同開発することとし、ムンディファーマから開発を引き継いだ。

開発する剤形は、がん疼痛の効果的なコントロールに必要な剤形として即放性製剤、徐放性製剤、及び注射剤とした。臨床開発計画は剤形ごとに構築し、がん疼痛患者を対象とした臨床試験は即放錠の臨床試験から開始した。ヒドロモルフォン製剤の開発計画は、第一三共が平成 [redacted] 年に実施した医薬品[redacted]相談（薬機審長発第[redacted]号［平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日］）での助言を踏まえ構築した。

ナルサス錠（ヒドロモルフォン徐放性製剤）及びナルラピド錠（ヒドロモルフォン即放性製剤）の製造販売承認申請は、第一三共プロファーマが同時に行うこととし、原薬・製剤の製造、分析、及び安定性試験は第一三共プロファーマと第一三共で実施し、非臨床試験及び臨床試験は第一三共で実施した。なお、[redacted]年[redacted]月[redacted]である。

3.1.1　非臨床試験及び臨床試験の実施経緯

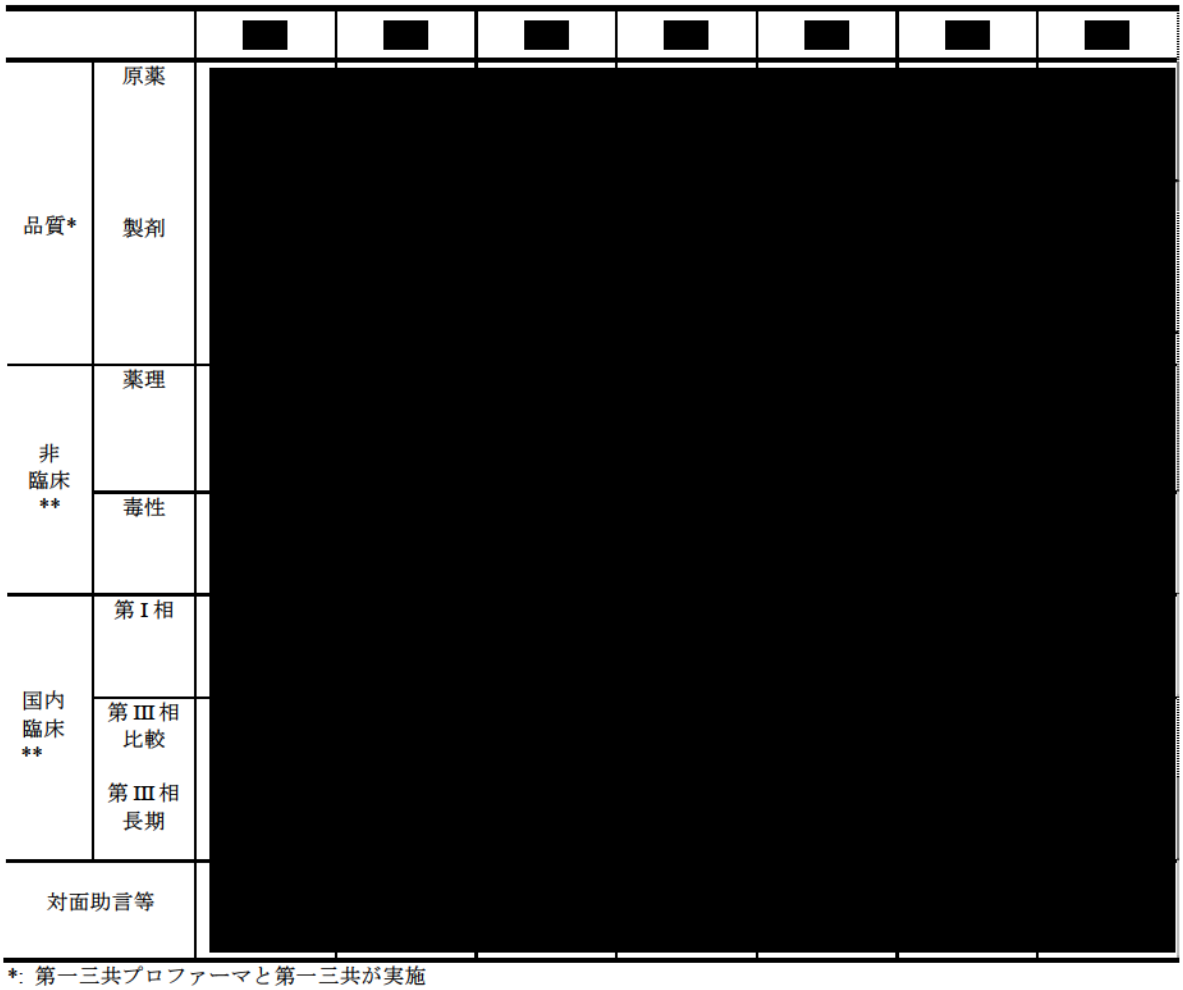
申請資料中で評価資料と位置付けた試験の経緯を図 1.5-3-1 に示す。

薬理試験、薬物動態試験、及び毒性試験の申請データパッケージは、平成[redacted]年に[redacted]が実施した医薬品[redacted]相談（薬機審長発第[redacted]号［平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日］）の結果に基づき構築した。具体的には、安全性薬理試験を含む薬理試験のデータパッケージは、文献並びに[redacted]及び第一三共で実施した試験で構築した。ヒドロモルフォンは 1920 年代から臨床で使用されており[5]、作用メカニズムなどは十分に解明されていると考えられた。成書及び文献情報によるデータパッケージの構築可否を検討した結果、文献情報での申請が可能と判断し、ヒドロモルフォンの効力を裏付ける試験及び副次的薬理試験は実施せず、代謝物の薬理試験のみ実施した。なお、ヒドロモルフォンの副次的薬理作用を確認する目的で､オピオイド受容体以外の受容体への結合に関する文献を検索した結果、該当する文献は得られなかった。薬物動態試験のデータパッケージは、[redacted]で実施した試験で構築した。毒性試験のデータパッケージは、[redacted]で実施した試験及び第一三共で実施した代謝物の遺伝毒性試験で構築した。なお、本申請のために使用許諾を得た[redacted]の試験報告書は、[redacted]年[redacted]（[redacted]）及び[redacted]年[redacted]（[redacted]、[redacted]、及び[redacted]）[redacted]、[redacted]。[redacted]、[redacted]

[redacted]、[redacted]。よって、本申請では第一三共が実施した試験以外の非臨床試験は参考資料とした。

ヒドロモルフォンは欧米では長期にわたり実臨床で使用されていたものの、日本人への投与実績に関する報告はなかった。そこで、国内臨床試験実施前に、欧州で承認されているヒドロモルフォン製剤（即放性カプセル剤及び注射剤）を日本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日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）を英国で実施した。その後、平成[redacted]年に医薬品[redacted]相談（薬機審長発第[redacted]号［平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日］）を実施し、その結果を踏まえて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）の申請データパッケージを構築した。具体的には、健康成人を対象とした第 I 相試験（日本人 Ph1 単回投与試験）及びがん疼痛患者を対象としたヒドロモルフォン徐放錠の臨床試験（徐放錠 Ph3 比較試験及び徐放錠 Ph3 長期試験）を評価資料とし、がん疼痛患者を対象としたヒドロモルフォン即放性製剤の臨床試験（即放錠 Ph2 効力比試験、即放錠 Ph3 比較試験、及び即放錠 Ph3 長期試験）及び日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）をを参考資料とした。

図 1.5-3-1　開発の経緯（ナルサス錠）



*: 第一三共プロファーマと第一三共が実施
**: 第一三共が実施
***: [redacted]が実施

3.2　開発の概略

3.2.1　品質

第一三共プロファーマ及び第一三共は、20[redacted]年にヒドロモルフォン塩酸塩原薬の製造方法の研究に着手し、製造法 A を 20[redacted]年に、その後、臨床試験、安定性試験、製剤化検討、及び商用に用いる原薬の製造方法として、製造法 A に[redacted]工程を追加した製造法 B を 20[redacted]年に開発した。

ヒドロモルフォン徐放錠の製剤開発では、従来の経験に基づく一般的な製剤開発アプローチに加え、「製剤開発に関するガイドラインの改定について」（平成 22 年 6 月 28 日付 薬食審査発第 0628 第 1 号）及び「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」（平成 18 年 9 月 1 日付 薬食審査発第 0901004 号及び薬食監麻発第 0901005 号）を参考に、体系化されたアプローチ（Quality by Design）を採用した。

原薬及び製剤の規格及び試験方法は、実測データ及び「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」（平成 13 年 5 月 1 日付 医薬審発第 568 号）に基づいて設定した。

原薬及び製剤の安定性試験は、「安定性試験ガイドラインの改定について」（平成 15 年 6 月 3 日付 医薬審発第 0603001 号）及び「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」（平成 9 年 5 月 28 日付 薬審第 422 号）に準拠し、実施中である。また、製剤の有効期間は、加速試験 6 ヵ月及び長期保存試験 18 ヵ月の安定性試験結果を考慮して、暫定的に室温で 30 ヵ月と設定した。なお、継続中の長期保存試験結果より、今後、製剤の有効期間を適宜延長する予定である。

3.2.2　薬理

ヒトのオピオイド受容体を発現させた細胞膜を用いた試験で、ヒドロモルフォンは μ、δ、及び κ オピオイド受容体サブタイプの中で主に μ オピオイド受容体に結合し、同受容体を活性化させた。げっ歯類のオピオイド受容体発現細胞を用いた試験においてもヒドロモルフォンは類似した結果を示した。したがって、ヒドロモルフォンはモルヒネなどの他の強オピオイド類薬と同様に、δ 及び κ よりも μ オピオイド受容体に対し親和性並びにアゴニストとしての効力が高いと考えられた。

ヒドロモルフォンの代謝物であるヒドロモルフォン-3-グルクロニド及びヒドロモルフォン-3-グルコシドを、ヒトのオピオイド受容体を発現させた細胞膜を用いて評価したところ、両代謝物の各オピオイド受容体サブタイプに対する親和性及び μ オピオイド受容体に対するアゴニスト活性は未変化体であるヒドロモルフォンと比較して 1/200 以下であった。したがって、これらの代謝物は薬効発現にほとんど寄与しないものと考えられた。

マウス、ラット、イヌ、及びネコを用いた in vivo 試験では、投与経路（経口、静脈内、皮下、及び筋肉内）及び鎮痛試験方法（熱刺激による tail flick 法、hot plate 法、及び Hargreaves 法、並びに化学刺激による writhing 法）に関わらず、ヒドロモルフォンはいずれのモデルでも鎮痛作用を発揮することが示された。さらに、マウスを用いた試験において、ヒドロモルフォンによる鎮痛作用はオピオイド受容体拮抗薬であるナルトレキソンにより拮抗され、その鎮痛作用にオピオイド受容体の活性化が関与していることが示された。

以上の結果より、ヒドロモルフォンはオピオイドスイッチングに用いられるモルヒネなどの強オピオイド類薬と同様に、μ オピオイド受容体を活性化することで鎮痛作用を発揮すると考えられた。

副次的薬理試験は実施しなかった。また、PubMed のデータベースを利用して、オピオイド受容体以外の受容体に対する結合に関する文献を検索した結果、該当する文献は得られなかった。

安全性薬理試験は、QT 延長リスク評価として human *ether-a-go-go* related gene（hERG） K^+ 電流試験を実施した。また、呼吸、中枢、及び心血管系に対する評価は、イヌを用いた反復経口投与毒性試験の中で評価した。その結果、他のモルヒネ類似薬と同様に hERG K^+電流抑制作用が認められた。この作用は軽微であり、ヒトにヒドロモルフォン即放性製剤 4 mg を投薬した場合の最大血漿中フリー体濃度の約 150 倍に相当する高濃度によるものであった。また、雌雄ビーグル犬を用いた反復経口投与毒性試験では約 60 ng/mL の曝露まで心電図には

特に影響を認めなかった。その他、同試験では、低／中用量（1.75～4 mg/kg）から鎮静、嘔吐、後肢脱力、横臥／腹臥、振戦、呼吸数減少、体温低下、散瞳、流涎、あるいは下痢、高用量では攻撃・異常行動などμオピオイド受容体を過度に刺激したことに起因すると考えられる中枢神経系並びに自律神経系に対する作用、並びに高用量では軽度な血圧低下とそれに伴う反射性頻脈が観察された。これらの変化は、いずれも投薬期間中に回復又は休薬により速やかに消失したが、投薬開始初期には鎮静又は嘔吐が数時間持続する個体が観察された。

3.2.3　薬物動態

ラット及びイヌでは、ヒドロモルフォン経口投与後の吸収は速く、経口吸収性は高かった。ラット及びイヌでは、ヒドロモルフォンは初回通過を強く受け、その生物学的利用率は 10%～21%と低かった。

In vitro でのラット、イヌ、及びヒト血漿中蛋白結合率はヒドロモルフォンの添加濃度に依存せず 12%～27%の低値を示した。また、ラット及びイヌの分布容積はおよそ 5～6.5 L/kg であった。

ラット、ウサギ、イヌ、及びヒトの血漿中代謝物には種差が認められ、ヒトの主な代謝経路にはチトクローム P450（cytochrome P450: CYP）の寄与はなく、3 位水酸基のグルクロン酸抱合及びグルコース抱合、6 位カルボニル基の還元後のグルクロン酸抱合及びグルコース抱合反応と考えられた。また、ヒト試料を用いた In vitro の検討では、ヒドロモルフォンは CYP の阻害及び誘導を示さなかった。

ラット及びイヌにヒドロモルフォンを単回経口投与すると、尿中に投与放射能のほぼ 50%が排泄された。また、ヒドロモルフォンはラットで乳汁移行が認められ、ラット及びウサギで胎盤通過が認められた。

3.2.4　毒性

ヒドロモルフォン塩酸塩の毒性を評価するために、マウス及びラット単回投与毒性試験、ラット及びイヌでの反復投与毒性及び回復性試験、in vitro 及び in vivo の遺伝毒性試験、ラット及びウサギ生殖発生毒性試験を実施した。ラット及びイヌでのヒドロモルフォン塩酸塩の主たる用量制限毒性は、モルヒネ類似薬と同様に主薬理標的であるμオピオイド受容体を過度に刺激したことに起因すると思われる中枢神経作用（鎮静、嘔吐、後肢脱力、横臥／腹臥、振戦、呼吸数減少、体温低下など）あるいは自律神経作用（散瞳、流涎、下痢など）であったが、ほとんどの場合、本作用は投薬期間中に回復あるいは休薬により速やかに回復した。また、ヒドロモルフォン塩酸塩には臓器障害、退薬症候、遺伝毒性、及び生殖発生毒性は認められなかった。なお、本薬の対象患者ががん患者であり、ラット及びイヌの反復投与毒性試験で前がん病変あるいは増殖性変化が認められず、かつ遺伝毒性は陰性であったことから、がん原性試験は実施しなかった。さらに、本薬はモルヒネ類似薬と同様に薬物依存性を生じることが知られていることから、依存性試験は実施しなかった。

3.2.5　臨床試験

以下に評価試験の概略を記載する。なお、参考試験としたヒドロモルフォン即放性製剤の臨床開発では、モルヒネに対するヒドロモルフォンの効力比が 1:8 及び 1:5 となる投与量での有効性及び安全性を検討した第 II 相試験（即放錠 Ph2 効力比試験［添付資料番号 5.3.5.1-1］）、オキシコドン即放性製剤を対照薬とした第 III 相試験（即放錠 Ph3 比較試験［添付資料番号 5.3.5.1-1］）、及び長期投与時の有効性、安全性を検討した第 III 相試験（即放錠 Ph3 長期試験［添付資料番号 5.3.5.2-1］）を実施した。

3.2.5.1　日本人 Ph1 単回投与試験（添付資料番号 5.3.3.1-1）

日本人健康成人男性を対象として、ヒドロモルフォン（ヒドロモルフォン即放性製剤 1 mg、2 mg、4 mg 又はヒドロモルフォン徐放錠 2 mg、6 mg）を空腹時又は食後に単回投与した結果、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。ヒドロモルフォン徐放錠は、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。

3.2.5.2　徐放錠 Ph3 比較試験（添付資料番号 5.3.5.1-3）

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、ヒドロモルフォン徐放錠（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）を追加したときの有効性及び安全性を、オキシコドン徐放性製剤（第 1 用量［10 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）を対照とした無作為化二重盲検比較試験によって検討した。

有効性の主要評価項目である、FAS での投与終了時／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、計画時に非劣性限界値として設定した 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。安全性について、ヒドロモルフォン群は、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。しかし、悪心・嘔吐の約 7 割は軽度で多くが一過性で、投与中止率は投与群間で同程度であることから、忍容性に重大な影響はないと考えた。また、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、ヒドロモルフォン徐放錠は、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られた。

3.2.5.3　徐放錠 Ph3 長期試験（添付資料番号 5.3.5.2-2）

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、ヒドロモルフォン即放性製剤により疼痛コントロールを達成してからヒドロモルフォン徐放錠を長期投与（最長 84 日間）したときの

安全性及び有効性、並びに薬物動態を検討した。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った。有効性について、各種がん疼痛患者で、前治療鎮痛薬が強オピオイド鎮痛薬又は弱オピオイド鎮痛薬、あるいは、非オピオイド鎮痛薬のいずれの薬剤であっても良好な疼痛のコントロールが確認され、また、長期投与継続時にも効果が維持されていることが確認された。

以上のとおり、ヒドロモルフォン徐放錠は、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としての使用時の安全性及び有効性が確認された。

4. 申請する効能・効果、及び用法・用量

以上の成績からナルサス錠の有用性が示されたと考え、下記の効能又は効果（案)、用法及び用量（案）にて製造販売承認申請することとした。

- 申請品目

  販売名: ナルサス錠 2 mg
  ナルサス錠 6 mg
  ナルサス錠 12 mg
  ナルサス錠 24 mg

- 効能・効果（案）

  中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛

- 用法・用量（案）

  通常､成人にはヒドロモルフォンとして 4～24mg を 1 日 1 回経口投与する｡なお､症状に応じて適宜増減する。

5. 特徴及び有用性

ナルサス錠は以下の特徴及び有用性を有することが示されている。

- オピオイド鎮痛薬非使用及び使用中の中等度から高度の疼痛を伴う各種がん患者に対する鎮痛効果を示す。
- 1 日 1 回投与と服薬回数が少ないため、患者の服薬の負担を軽減することができる。
- 薬物動態学的な相互作用をおこす可能性が低い。

以上より、ナルサス錠は、強オピオイド鎮痛薬の新たな治療選択肢に位置付けられ、がん疼痛治療の選択肢が広がることで、患者及び医療従事者双方の有益性に寄与するものと考えられる。

6. 参考文献

1) 厚生労働省. 第 2 部 現下の政策課題への対応 第 7 章 健康で安全な生活の確保: 第 1 節 予防接種の推進などの感染症対策. 平成 26 年度版 厚生労働白書; 2014. p. 406-64. Available from: http://www.mhlw.go.jp/wp/hakusyo/kousei/14/dl/2-07.pdf

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

3) Fitzgibbon DR, Loeser JD. 第 1 章 序論および疫学. がんの痛み - アセスメント, 診断, 管理. メディカル・サイエンス・インターナショナル; 2013. p. 3-7.

4) WHO. Cancer Pain Relief. 2nd ed. 1996.

5) がん対策推進基本計画, 厚生労働省（平成 24 年 6 月）.

6) Smith HS. 21 世紀のオピオイド治療. 2nd ed. メディカル・サイエンス・インターナショナル; 2014.

7) International Narcotics Control Board. REPORT 2013. Available from: http://www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/Technical-Publications/2013/Part_4_tables_EFS.pdf

8) 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.

9) Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, et al. Management of cancer pain: ESMO clinical practice guidelines. Ann Oncol. 2012;23(Suppl 7):vii139-54.

10) National Comprehensive Cancer Network. Adult Cancer Pain. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology(NCCN Guidelines®) version 2.2015 [Internet]. 2015 May [cited 2015 Sep 1]. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#detection

目次

1. 外国における使用状況の概要 2

1. 外国における使用状況の概要

ヒドロモルフォン塩酸塩を有効成分とする徐放性及び即放性の経口剤、注射剤、液剤などは、現在 45 の国と地域で承認され、中等度から高度のがん疼痛又は非がん疼痛患者の疼痛に対する適応で使用されている。ヒドロモルフォン塩酸塩を有効成分とする徐放性製剤は、米国では Mallinckrodt 社等、英国では Napp Pharmaceuticals Limited 社、独国では Mundipharma 社等、仏国では Mundipharma 社により承認取得され、販売されている。

添付資料

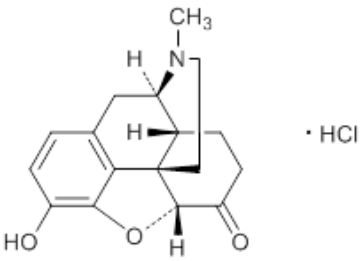
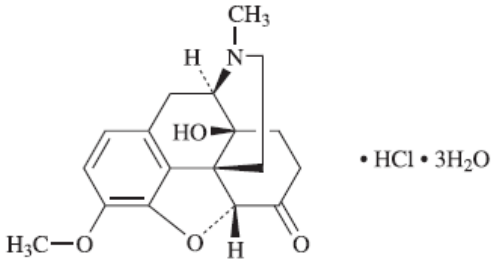
- 米国の添付文書（原文・和訳）
- 英国の添付文書（原文・和訳）
- 独国の添付文書（原文・和訳）
- 仏国の添付文書*（原文・和訳）

*: 仏国の徐放性製剤には、4 mg 錠、8 mg 錠、16 mg 錠、及び 24mg 錠があり、それぞれに添付文書が存在するが、内容が同様であることから、24 mg 錠の添付文書の原文及び和訳を添付した。

1.7 同種同効品一覧表

同種同効品として、世界保健機関（World Health Organization: WHO）方式がん疼痛治療法で強オピオイドに分類され、日本で使用可能な、モルヒネ及びオキシコドン経口徐放製剤の効能・効果、用法・用量、使用上の注意などを、本剤と対比して表 1.7-1～表 1.7-4 に示す。

表 1.7-1　同種同効品一覧表（1）

一般的名称 販売名 会社名	ヒドロモルフォン塩酸塩 ナルサス®錠 2mg ナルサス®錠 6mg ナルサス®錠 12mg ナルサス®錠 24mg 第一三共プロファーマ株式会社 第一三共株式会社	オキシコドン塩酸塩水和物 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 塩野義製薬株式会社
承認年月日	－	2003 年 4 月 16 日
再評価年月	－	－
再審査年月	－	2010 年 6 月 29 日
規制区分	劇薬、麻薬、処方箋医薬品	劇薬、麻薬、処方箋医薬品
構造式		
剤型・含量	錠 2mg：1 錠中ヒドロモルフォン塩酸塩 2.3mg（ヒドロモルフォンとして 2mg） 錠 6mg：1 錠中ヒドロモルフォン塩酸塩 6.8mg（ヒドロモルフォンとして 6mg） 錠 12mg：1 錠中ヒドロモルフォン塩酸塩 13.5mg（ヒドロモルフォンとして 12mg） 錠 24mg：1 錠中ヒドロモルフォン塩酸塩 27.1mg（ヒドロモルフォンとして 24mg）	錠 5mg：1 錠中にオキシコドン塩酸塩水和物 5.77mg（無水物として 5mg に相当） 錠 10mg：1 錠中にオキシコドン塩酸塩水和物 11.54mg（無水物として 10mg に相当） 錠 20mg：1 錠中にオキシコドン塩酸塩水和物 23.07mg（無水物として 20mg に相当） 錠 40mg：1 錠中にオキシコドン塩酸塩水和物 46.14mg（無水物として 40mg に相当）
効能・効果	中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛	中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛
用法・用量	通常、成人にはヒドロモルフォンとして 4～24mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。	通常，成人にはオキシコドン塩酸塩（無水物）として 1 日 10～80mg を 2 回に分割経口投与する。 なお，症状に応じて適宜増減する。
用法・用量に関連する使用上の注意	1. 初回投与 オピオイド鎮痛剤による治療の有無を考慮して初回投与量を設定すること。 (1) オピオイド鎮痛剤を使用していない患者 1 日 4mg から開始し、鎮痛効果及び副作用の発現状況を観察しながら用量調節を行うこと。	1. 初回投与 本剤の投与開始前のオピオイド系鎮痛薬による治療の有無を考慮して，1 日投与量を決め，2 分割して 12 時間ごとに投与すること。 (1) オピオイド系鎮痛薬を使用していない患者には，疼痛の程度に応じてオキシコドン塩酸塩として 10～20mg を 1 日投与量とすることが望ましい。

一般的名称 販売名 会社名	ヒドロモルフォン塩酸塩 ナルサス®錠 2mg ナルサス®錠 6mg ナルサス®錠 12mg ナルサス®錠 24mg 第一三共プロファーマ株式会社 第一三共株式会社	オキシコドン塩酸塩水和物 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 塩野義製薬株式会社
	(2) オピオイド鎮痛剤を使用している患者 他のオピオイド鎮痛剤から本剤に変更する場合には、前治療薬の投与量等を考慮し、投与量を決めること。本剤の 1 日用量は、ヒドロモルフォンとして、モルヒネ経口剤 1 日用量の 1/5 量を目安とすること。 (3) フェンタニル貼付剤を使用している患者 フェンタニル貼付剤から本剤へ変更する場合には、フェンタニル貼付剤剥離後にフェンタニルの血中濃度が 50%に減少するまで 17 時間以上かかることから、剥離直後の本剤の使用は避け、本剤の使用を開始するまでに、フェンタニルの血中濃度が適切な濃度に低下するまでの時間をあけるとともに、本剤の低用量から投与することを考慮すること。 2. 疼痛増強時 疼痛が増強した場合や鎮痛効果が得られている患者で突発性の疼痛が発現した場合は、直ちにヒドロモルフォン塩酸塩等の即放性製剤の臨時追加投与を行い鎮痛を図ること。 3. 増量 本剤投与開始後は患者の状態を観察し、適切な鎮痛効果が得られ副作用が最小となるよう用量調整を行うこと。増量の目安は使用量の 30～50%増とする。 4. 減量 連用中における急激な減量は、退薬症候があらわれることがあるので行わないこと。副作用等により減量する場合は、患者の状態を観察しながら慎重に行うこと。 5. 投与の中止 本剤の投与を中止する場合には、退薬症候の発現を防ぐために徐々に減量すること。	(2) モルヒネ製剤の経口投与を本剤に変更する場合には，モルヒネ製剤 1 日投与量の 2/3 量を 1 日投与量の目安とすることが望ましい。 (3) 経皮フェンタニル貼付剤から本剤へ変更する場合には，経皮フェンタニル貼付剤剥離後にフェンタニルの血中濃度が 50%に減少するまで 17 時間以上かかることから，剥離直後の本剤の使用は避け，本剤の使用を開始するまでに，フェンタニルの血中濃度が適切な濃度に低下するまでの時間をあけるとともに，本剤の低用量から投与することを考慮すること。 2. 疼痛増強時 本剤服用中に疼痛が増強した場合や鎮痛効果が得られている患者で突発性の疼痛が発現した場合は，直ちにオキシコドン塩酸塩等の速放性製剤の追加投与（レスキューズ）を行い鎮痛を図ること。 3. 増量 本剤投与開始後は患者の状態を観察し，適切な鎮痛効果が得られ副作用が最小となるよう用量調整を行うこと。5mg から 10mg への増量の場合を除き増量の目安は，使用量の 25～50%増とする。 4. 減量 連用中における急激な減量は，退薬症候があらわれることがあるので行わないこと。副作用等により減量する場合は，患者の状態を観察しながら慎重に行うこと。 5. 投与の中止 本剤の投与を必要としなくなった場合には，退薬症候の発現を防ぐために徐々に減量すること。
禁忌	1. 重篤な呼吸抑制のある患者［呼吸抑制を増強する。］ 2. 気管支喘息発作中の患者［気道分泌を妨げる。］ 3. 慢性肺疾患に続発する心不全の患者［呼吸抑制や循環不全を増強する。］ 4. 痙攣状態（てんかん重積症、破傷風、ストリキニーネ中毒）にある患者［脊髄の刺激効果があらわれる。］	1. 重篤な呼吸抑制のある患者，重篤な慢性閉塞性肺疾患の患者［呼吸抑制を増強する。］ 2. 気管支喘息発作中の患者［呼吸を抑制し，気道分泌を妨げる。］ 3. 慢性肺疾患に続発する心不全の患者［呼吸抑制や循環不全を増強する。］ 4. 痙攣状態（てんかん重積症，破傷風，ストリキニーネ中毒）にある患者［脊髄の刺激効果があらわれる。］

一般的名称 販売名 会社名	ヒドロモルフォン塩酸塩 ナルサス®錠 2mg ナルサス®錠 6mg ナルサス®錠 12mg ナルサス®錠 24mg 第一三共プロファーマ株式会社 第一三共株式会社	オキシコドン塩酸塩水和物 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 塩野義製薬株式会社
	5. 麻痺性イレウスの患者［消化管運動を抑制する。］ 6. 急性アルコール中毒の患者［呼吸抑制を増強する。］ 7. 本剤の成分及びアヘンアルカロイドに対し過敏症の患者 8. 出血性大腸炎の患者［腸管出血性大腸菌（O157 等）や赤痢菌等の重篤な細菌性下痢のある患者では、症状の悪化、治療期間の延長をきたすおそれがある。］	5. 麻痺性イレウスの患者［消化管運動を抑制する。］ 6. 急性アルコール中毒の患者［呼吸抑制を増強する。］ 7. アヘンアルカロイドに対し過敏症の患者 8. 出血性大腸炎の患者［腸管出血性大腸菌（O157 等）や赤痢菌等の重篤な細菌性下痢のある患者では，症状の悪化，治療期間の延長を来すおそれがある。］
原則禁忌	細菌性下痢のある患者［治療期間の延長をきたすおそれがある。］	細菌性下痢のある患者［治療期間の延長を来すおそれがある。］
使用上の注意	**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 心機能障害あるいは低血圧のある患者［循環不全を増強するおそれがある。］ (2) 呼吸機能障害のある患者［呼吸抑制を増強するおそれがある。］ (3) 肝機能障害のある患者［代謝が遅延し副作用があらわれるおそれがあるため、低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること（「薬物動態」の項参照）。なお、重度の肝機能障害のある患者への使用経験はない。］ (4) 腎機能障害のある患者［排泄が遅延し副作用があらわれるおそれがあるため、低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること（「薬物動態」の項参照）。］ (5) 脳に器質的障害のある患者［呼吸抑制や頭蓋内圧の上昇を起こすおそれがある。］ (6) ショック状態にある患者［循環不全や呼吸抑制を増強するおそれがある。］ (7) 代謝性アシドーシスのある患者［呼吸抑制を起こすおそれがある。］ (8) 甲状腺機能低下症（粘液水腫等）の患者［呼吸抑制や昏睡を起こすおそれがある。］ (9) 副腎皮質機能低下症（アジソン病等）の患者［呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている。］ (10) 薬物依存・アルコール依存又はその既往歴のある患者［依存性を生じやすい。］ (11) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照） (12) 衰弱者［呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている。］ (13) 前立腺肥大による排尿障害、尿道狭窄、尿路手術術後の患者［排尿障害を増悪することがある。］	**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 心機能障害あるいは低血圧のある患者［循環不全を増強するおそれがある。］ (2) 呼吸機能障害のある患者［呼吸抑制を増強するおそれがある。］ (3) 肝・腎機能障害のある患者［代謝・排泄が遅延し副作用があらわれるおそれがある。（「薬物動態」の項参照）］ (4) 脳に器質的障害のある患者［呼吸抑制や頭蓋内圧の上昇を起こすおそれがある。］ (5) ショック状態にある患者［循環不全や呼吸抑制を増強するおそれがある。］ (6) 代謝性アシドーシスのある患者［呼吸抑制を起こしたときアシドーシスを増悪させるおそれがある。］ (7) 甲状腺機能低下症（粘液水腫等）の患者［呼吸抑制や昏睡を起こすおそれがある。］ (8) 副腎皮質機能低下症（アジソン病等）の患者［呼吸抑制作用に対し，感受性が高くなっている。］ (9) 薬物・アルコール依存又はその既往歴のある患者［依存性を生じやすい。］ (10) 薬物，アルコール等による精神障害のある患者［症状が増悪するおそれがある。］ (11) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］ (12) 衰弱者［呼吸抑制作用に対し，感受性が高くなっている。］ (13) 前立腺肥大による排尿障害，尿道狭窄，尿路手術術後の患者［排尿障害を増悪することがある。］ (14) 器質的幽門狭窄又は最近消化管手術を行った患者［消化管運動を抑制する。］ (15) 痙攣の既往歴のある患者［痙攣を誘発するおそれがある。］

一般的名称 販売名 会社名	ヒドロモルフォン塩酸塩 ナルサス®錠 2mg ナルサス®錠 6mg ナルサス®錠 12mg ナルサス®錠 24mg 第一三共プロファーマ株式会社 第一三共株式会社	オキシコドン塩酸塩水和物 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 塩野義製薬株式会社
	(14) 器質的幽門狭窄又は最近消化管手術を行った患者［消化管運動を抑制する。］ (15) 痙攣の既往歴のある患者［痙攣を誘発するおそれがある。］ (16) 胆嚢障害、胆石症又は膵炎の患者［オッジ筋を収縮させ症状が増悪することがある。］ (17) 重篤な炎症性腸疾患のある患者［連用した場合、巨大結腸症を起こすおそれがある。］	(16) 胆嚢障害，胆石症又は膵炎の患者［オッジ筋を収縮させ症状が増悪することがある。］ (17) 重篤な炎症性腸疾患のある患者［連用した場合，巨大結腸症を起こすおそれがある。］
	2. 重要な基本的注意 (1) 本剤は徐放性製剤であることから、急激な血中濃度の上昇による重篤な副作用の発現を避けるため、服用に際して割ったり、砕いたり、あるいはかみ砕かないように指導すること。 (2) 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること（「副作用」の項参照）。 (3) 眠気、めまいが起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。 (4) 本剤を投与する場合には、以下の対応を念頭におき、副作用に十分注意すること。 1) 便秘に対する対策として緩下剤を併用、悪心・嘔吐に対する対策として制吐剤を併用する。 2) 鎮痛効果が得られている患者で通常と異なる強い眠気がある場合には、過量投与の可能性があるので、本剤の減量を考慮する。 (5) 本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。 (6) 本剤の医療目的外使用を防止するため、適切な処方を行い、保管に留意するとともに、患者等に対して適切な指導を行うこと（「適用上の注意」の項参照）。	**2. 重要な基本的注意** (1) 本剤は徐放性製剤であることから，急激な血中濃度の上昇による重篤な副作用の発現を避けるため，服用に際して割ったり，砕いたり，あるいはかみ砕かないように指示すること。 (2) 連用により薬物依存を生じることがあるので，観察を十分に行い，慎重に投与すること。［「副作用」の項参照］ (3) 眠気，眩暈が起こることがあるので，本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。 (4) 本剤を投与する場合には，便秘に対する対策として緩下剤，嘔気・嘔吐に対する対策として制吐剤の併用を，また，鎮痛効果が得られている患者で通常とは異なる強い眠気がある場合には，過量投与の可能性を念頭において本剤の減量を考慮するなど，本剤投与時の副作用に十分注意すること。 (5) 本剤を増量する場合には，副作用に十分注意すること。 (6) 本剤の医療目的外使用を防止するため，適切な処方を行い，保管に留意するとともに，患者等に対して適切な指導を行うこと。［「適用上の注意」の項参照］

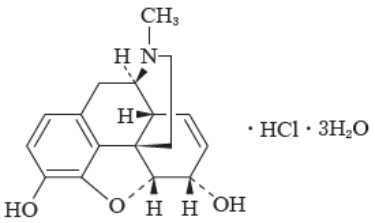
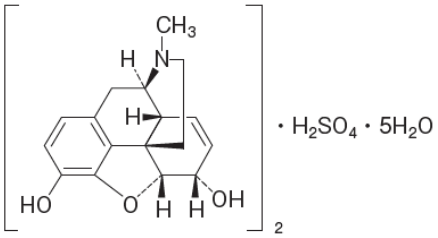
<table>
<tr><td>一般的名称
販売名
会社名</td><td>ヒドロモルフォン塩酸塩
ナルサス®錠 2mg
ナルサス®錠 6mg
ナルサス®錠 12mg
ナルサス®錠 24mg
第一三共プロファーマ株式会社
第一三共株式会社</td><td>オキシコドン塩酸塩水和物
オキシコンチン®錠 5mg
オキシコンチン®錠 10mg
オキシコンチン®錠 20mg
オキシコンチン®錠 40mg
塩野義製薬株式会社</td></tr>
<tr><td></td><td>3.　相互作用
本剤は主にグルクロン酸抱合により代謝される（「薬物動態」の項参照）。
併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・
措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>中枢神経抑制剤
フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体等
吸入麻酔剤
MAO 阻害剤
三環系抗うつ剤
β 遮断剤
アルコール</td><td>呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがある。</td><td>相加的に中枢神経抑制作用が増強される。</td></tr><tr><td>クマリン系抗凝血剤
ワルファリン</td><td>クマリン系抗凝血剤の作用が増強されることがある。</td><td>機序不明</td></tr><tr><td>抗コリン作用を有する薬剤</td><td>麻痺性イレウスに至る重篤な便秘又は尿貯留が起こるおそれがある。</td><td>相加的に抗コリン作用が増強される。</td></tr><tr><td>ブプレノルフィン、ペンタゾシン等</td><td>本剤の鎮痛作用を減弱させることがある。また、退薬症候を起こすことがある。</td><td>ブプレノルフィン、ペンタゾシン等は本剤の作用する μ 受容体の部分アゴニストである。</td></tr></table></td><td>3.　相互作用
本剤は，主として薬物代謝酵素 CYP3A4 及び一部 CYP2D6 で代謝される。[「薬物動態」の項参照]
併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・
措置方法</th><th>機序・
危険因子</th></tr><tr><td>中枢神経抑制剤
フェノチアジン誘導体，バルビツール酸誘導体等
吸入麻酔剤
MAO 阻害剤
三環系抗うつ剤
β 遮断剤
アルコール</td><td>臨床症状：呼吸抑制，低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがある。
措置方法：減量するなど慎重に投与すること。</td><td>相加的に中枢神経抑制作用を増強させる。</td></tr><tr><td>クマリン系抗凝血剤
ワルファリン</td><td>クマリン系抗凝血剤の作用が増強されることがあるので投与量を調節するなど慎重に投与すること。</td><td>機序は不明</td></tr><tr><td>抗コリン作用を有する薬剤</td><td>臨床症状：麻痺性イレウスに至る重篤な便秘又は尿貯留が起こることがある。</td><td>相加的に抗コリン作用を増強させる。</td></tr><tr><td>ブプレノルフィン，ペンタゾシン等</td><td>本剤の鎮痛作用を減弱させることがある。また，退薬症候を起こすことがある。</td><td>ブプレノルフィン，ペンタゾシン等は本剤の作用する μ 受容体の部分アゴニストである。</td></tr><tr><td>CYP3A4 阻害作用を有する薬剤
ボリコナゾール，イトラコナゾール，フルコナゾール，リトナビル，クラリスロマイシン等</td><td>本剤の血中濃度が上昇し，副作用が発現するおそれがあるので，観察を十分に行い，慎重に投与すること。</td><td>CYP3A4 を介する本剤の代謝が阻害される。</td></tr><tr><td>CYP3A4 誘導作用を有する薬剤
リファンピシン，カルバマゼピン，フェニトイン等</td><td>本剤の血中濃度が低下し，作用が減弱する可能性がある。なお，これらの薬剤の中止後に，本剤の血中濃度が上昇し，副作用が発現するおそれがあるので，観察を十分に行い，慎重に投与すること。</td><td>CYP3A4 を介する本剤の代謝が促進される。</td></tr></table></td></tr>
<tr><td></td><td>4.　副作用
がん疼痛患者を対象とした国内臨床試験において、総症例 139 例中 85 例（61.2%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、悪心 41 例（29.5%）、嘔吐 38 例（27.3%）、傾眠 28 例（20.1%）、便秘 15 例（10.8%）等であった。〔承認時〕</td><td>4.　副作用
承認時における安全性評価対象例 302 例中，副作用は 231 例（76.5%）に認められた。主なものは眠気 160 例（53.0%），便秘 116 例（38.4%），嘔気 116 例（38.4%），嘔吐 56 例（18.5%），食欲不振 12 例（4.0%），眩暈 10 例（3.3%），そう痒感 10 例（3.3%）等であった。
再審査終了時における安全性評価対象例 1189 例中，副作用は 446 例（37.51%）に認められた。主なものは，便秘 256 例（21.53%），悪心 158 例（13.29%），傾眠 71 例（5.97%），嘔吐 63 例（5.30%）であった。
（副作用の発現頻度は承認時，再審査終了時の成績に基づく。）</td></tr>
</table>

一般的名称 販売名 会社名	ヒドロモルフォン塩酸塩 ナルサス®錠 2mg ナルサス®錠 6mg ナルサス®錠 12mg ナルサス®錠 24mg 第一三共プロファーマ株式会社 第一三共株式会社	オキシコドン塩酸塩水和物 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 塩野義製薬株式会社
	(1) 重大な副作用 1) 依存性（頻度不明[注 1)]）：連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。また、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、あくび、くしゃみ、流涙、発汗、悪心、嘔吐、下痢、腹痛、散瞳、頭痛、不眠、不安、譫妄、振戦、全身の筋肉・関節痛、呼吸促迫等の退薬症候があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、1 日用量を徐々に減量するなど、患者の状態を観察しながら行うこと。 2) 呼吸抑制（頻度不明[注 1)]）：呼吸抑制があらわれることがあるので、息切れ、呼吸緩慢、不規則な呼吸、呼吸異常等があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤による呼吸抑制には、麻薬拮抗剤（ナロキソン、レバロルファン等）が拮抗する。 3) 意識障害（0.7%）：昏睡、昏迷、錯乱、譫妄等の意識障害があらわれることがあるので、このような場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 4) イレウス（麻痺性イレウスを含む）（頻度不明[注 1)]）、中毒性巨大結腸（頻度不明[注 1)]）：イレウス（麻痺性イレウスを含む）があらわれることがある。また、炎症性腸疾患の患者に投与した場合、中毒性巨大結腸があらわれることがあるので、これらの症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。	**(1) 重大な副作用** 1) ショック，アナフィラキシー（頻度不明※）：ショック，アナフィラキシーを起こすことがあるので，顔面蒼白，血圧低下，呼吸困難，頻脈，全身発赤，血管浮腫，蕁麻疹等の症状があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。 2) 依存性（頻度不明※）：連用により薬物依存を生じることがあるので，観察を十分に行い，慎重に投与すること。また，連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により，あくび，くしゃみ，流涙，発汗，悪心，嘔吐，下痢，腹痛，散瞳，頭痛，不眠，不安，譫妄，痙攣，振戦，全身の筋肉・関節痛，呼吸促迫，動悸等の退薬症候があらわれることがあるので，投与を中止する場合には，1 日用量を徐々に減量するなど，患者の状態を観察しながら行うこと。 3) 呼吸抑制（0.1～1%未満）：呼吸抑制があらわれることがあるので，息切れ，呼吸緩慢，不規則な呼吸，呼吸異常等があらわれた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 なお，本剤による呼吸抑制には，麻薬拮抗剤（ナロキソン，レバロルファン等）が拮抗する。 4) 錯乱（頻度不明※），譫妄（0.1～1%未満）：錯乱，譫妄があらわれることがあるので，このような場合には，減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 5) 無気肺，気管支痙攣，喉頭浮腫（頻度不明※）：無気肺，気管支痙攣，喉頭浮腫があらわれるとの報告がある。 6) 麻痺性イレウス（0.1～1%未満），中毒性巨大結腸（頻度不明※）：麻痺性イレウスがあらわれることがある。また，炎症性腸疾患の患者に投与した場合，中毒性巨大結腸があらわれるとの報告があるので，これらの症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。 7) 肝機能障害（0.1～1%未満）：AST（GOT），ALT（GPT），Al-P 等の著しい上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

<table>
<tr><td>一般的名称
販売名
会社名</td><td>ヒドロモルフォン塩酸塩
ナルサス®錠 2mg
ナルサス®錠 6mg
ナルサス®錠 12mg
ナルサス®錠 24mg
第一三共プロファーマ株式会社
第一三共株式会社</td><td>オキシコドン塩酸塩水和物
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
塩野義製薬株式会社</td></tr>
<tr><td></td><td>(2)　その他の副作用
下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、必要に応じ適切な処置を行うこと。
<table><tr><th></th><th>5%以上</th><th>5%未満</th><th>頻度不明注1)</th></tr><tr><td>過敏症</td><td></td><td>発疹</td><td></td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>傾眠</td><td>めまい、味覚異常</td><td></td></tr><tr><td>呼吸器</td><td></td><td></td><td>呼吸困難</td></tr><tr><td>消化器</td><td>悪心、嘔吐、便秘</td><td>食欲不振</td><td>腹部不快感</td></tr><tr><td>肝臓</td><td></td><td>肝機能異常</td><td></td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>倦怠感、異常感</td><td>発熱</td></tr></table>注 1）海外において認められている副作用又はヒドロモルフォン即放性製剤（ナルラピド錠）において認められている副作用のため頻度不明。</td><td>(2)　その他の副作用
<table><tr><th>種類＼頻度</th><th>5%以上</th><th>5%未満</th><th>頻度不明※</th></tr><tr><td>過敏症注1</td><td></td><td>発疹</td><td>蕁麻疹</td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td></td><td>不整脈，血圧変動，低血圧，起立性低血圧，失神</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>眠気，傾眠</td><td>眩暈，発汗，幻覚，意識障害，しびれ，筋れん縮，頭痛，頭重感，焦燥，不安，異夢，悪夢，視調節障害，不眠，抑うつ，感情不安定</td><td>興奮，縮瞳，神経過敏，感覚異常，痙攣，振戦，筋緊張亢進，健忘，多幸感，思考異常，構語障害</td></tr><tr><td>消化器</td><td>便秘，嘔気，嘔吐</td><td>下痢，食欲不振，胃不快感，口渇，腹痛，鼓腸</td><td>おくび，味覚異常，嚥下障害</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>そう痒感，発熱，脱力感，倦怠感，胸部圧迫感，血管拡張（顔面潮紅，熱感），排尿障害，尿閉，脱水，呼吸困難</td><td>悪寒，頭蓋内圧の亢進，無月経，性欲減退，勃起障害，浮腫，皮膚乾燥</td></tr></table>注 1：症状があらわれた場合には投与を中止すること。
※：自発報告又は国外において報告されている副作用のため頻度不明</td></tr>
<tr><td></td><td>5.　高齢者への投与
低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。[一般に高齢者では生理機能が低下しており、特に呼吸抑制の感受性が高い。]</td><td>5.　高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下しており，特に呼吸抑制の感受性が高いため，患者の状態を観察しながら，慎重に投与すること。なお，薬物動態において高齢者と非高齢者成人には差がなかった。[「薬物動態」の項参照]</td></tr>
<tr><td></td><td>6.　妊婦、産婦、授乳婦等への投与
(1)　妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[マウス及びハムスターでは胎児奇形（頭蓋奇形、軟部組織奇形、骨格変異）が、ラットにおいて出生児の体重及び生存率の低下が報告されている。]
(2)　分娩前に投与した場合、出産後新生児に退薬症候（多動、神経過敏、不眠、振戦等）があらわれることがある。
(3)　分娩時の投与により、新生児に呼吸抑制があらわれることがある。
(4)　授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ移行することが報告されている。]</td><td>6.　妊婦，産婦，授乳婦等への投与
(1)　妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[オキシコドンでは催奇形作用は認められていないが，類薬のモルヒネの動物試験（マウス）で催奇形作用が報告されている。]
(2)　分娩前に投与した場合，出産後新生児に退薬症候（多動，神経過敏，不眠，振戦等）があらわれることがある。
(3)　分娩時の投与により，新生児に呼吸抑制があらわれることがある。
(4)　授乳中の婦人には，本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ移行することが報告されている。]</td></tr>
<tr><td></td><td>7.　小児等への投与
低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</td><td>7.　小児等への投与
新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。</td></tr>
</table>

一般的名称 販売名 会社名	ヒドロモルフォン塩酸塩 ナルサス®錠 2mg ナルサス®錠 6mg ナルサス®錠 12mg ナルサス®錠 24mg 第一三共プロファーマ株式会社 第一三共株式会社	オキシコドン塩酸塩水和物 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 塩野義製薬株式会社
	8. 過量投与 (1) 徴候・症状：呼吸抑制、意識不明、痙攣、錯乱、血圧低下、重篤な脱力感、重篤なめまい、嗜眠、心拍数の減少、神経過敏、不安、縮瞳、重度の低酸素症による著明な散瞳、皮膚冷感等を起こすことがある。 (2) 処置：過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。 1) 投与を中止し、気道確保、補助呼吸及び呼吸調節により適切な呼吸管理を行う。 2) 麻薬拮抗剤投与を行い、患者に退薬症候又は麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。なお、麻薬拮抗剤の作用持続時間はヒドロモルフォンのそれより短いので、患者のモニタリングを行うか又は患者の反応に応じて初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する。 3) 必要に応じて補液、昇圧剤等の投与又は他の補助療法を行う。	**8. 過量投与** 徴候・症状：呼吸抑制，意識不明，痙攣，錯乱，血圧低下，重篤な脱力感，重篤な眩暈，嗜眠，心拍数の減少，神経過敏，不安，縮瞳，皮膚冷感等を起こすことがある。 処置：過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。 (1) 投与を中止し，気道確保，補助呼吸及び調節呼吸により適切な呼吸管理を行う。 (2) 麻薬拮抗剤投与を行い，患者に退薬症候又は麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。なお，麻薬拮抗剤の作用持続時間はオキシコドンのそれより短いので，患者のモニタリングを行うか又は患者の反応に応じて初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する。 (3) 必要に応じて，補液，昇圧剤等の投与又は他の補助療法を行う。
	9. 適用上の注意 患者等に対する指導 (1) 本剤の投与にあたっては、具体的な服用方法、服用時の注意点、保管方法等を十分に説明し、本剤の目的以外への使用あるいは他人への譲渡をしないよう指導するとともに、本剤を子供の手の届かないところに保管するよう指導すること。 (2) PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。(PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。) (3) 本剤が不要となった場合には、病院又は薬局へ返却するなどの処置について適切に指導すること。	**9. 適用上の注意** 患者等に対する指導 (1) 本剤の投与にあたっては，具体的な服用方法，服用時の注意点，保管方法等を十分に説明し，本剤の目的以外への使用あるいは他人への譲渡をしないよう指導するとともに，本剤を子供の手の届かないところに保管するよう指導すること。 (2) PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。(PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。) (3) 本剤が不要となった場合には，病院又は薬局へ返納するなどの処置について適切に指導すること。 (4) 製剤残渣：本剤のマトリックス基剤（抜け殻）が人工肛門あるいは糞便中に排泄される場合があること，その場合本剤の成分は既に吸収されているため，臨床的に問題はないことを患者に説明すること。
添付文書の作成年月	－	2014 年 8 月改訂（第 12 版）
備考	－	対照薬

表 1.7-2　同種同効品一覧表（2）

一般的名称 販売名 会社名	モルヒネ塩酸塩水和物 パシーフ®カプセル 30mg パシーフ®カプセル 60mg パシーフ®カプセル 120mg 武田薬品工業株式会社	モルヒネ硫酸塩水和物 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 田辺三菱製薬工場株式会社 田辺三菱製薬株式会社
承認年月日	2005 年 9 月 30 日	2004 年 10 月 22 日
再評価年月	－	－
再審査年月	－	－
規制区分	劇薬、麻薬、処方箋医薬品	劇薬、麻薬、処方箋医薬品
構造式		
剤型・含量	カプセル 30mg : 1 カプセル中モルヒネ塩酸塩水和物 30mg カプセル 60mg : 1 カプセル中モルヒネ塩酸塩水和物 60mg カプセル 120mg : 1 カプセル中モルヒネ塩酸塩水和物 120mg	フィルムコーティング錠 20mg : 1 錠中モルヒネ硫酸塩水和物 20mg フィルムコーティング錠 30mg : 1 錠中モルヒネ硫酸塩水和物 30mg フィルムコーティング錠 60mg : 1 錠中モルヒネ硫酸塩水和物 60mg フィルムコーティング錠 120mg : 1 錠中モルヒネ硫酸塩水和物 120mg
効能・効果	中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛	中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛
効能・効果に関連する使用上の注意	本剤は持続性癌疼痛治療剤であり、疼痛増強時や突発性の疼痛が発現した場合の追加投与（レスキュードーズ）には使用しないこと。	－
用法・用量	通常、成人にはモルヒネ塩酸塩水和物として 1 日 30～120mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。	通常、成人にはモルヒネ硫酸塩水和物として 1 日 20～120mg を 1 日 1 回食間に経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。

一般的名称 販売名 会社名	モルヒネ塩酸塩水和物 パシーフ®カプセル 30mg パシーフ®カプセル 60mg パシーフ®カプセル 120mg 武田薬品工業株式会社	モルヒネ硫酸塩水和物 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 田辺三菱製薬工場株式会社 田辺三菱製薬株式会社
用法・用量に関連する使用上の注意	(1) 初回投与 本剤の投与開始前のオピオイド系鎮痛薬による治療の有無を考慮して初回投与量を設定することとし、すでに治療されている場合にはその投与量及び鎮痛効果の持続を考慮して副作用の発現に注意しながら適宜投与量を調節すること。 1) モルヒネ硫酸塩徐放剤から本剤へ変更する場合 モルヒネ硫酸塩徐放剤の 1 日投与量と同量を、本剤の 1 日投与量の目安とすること。 2) オキシコドン塩酸塩徐放剤から本剤へ変更する場合 オキシコドン塩酸塩徐放剤 1 日投与量の 1.5 倍量を、本剤の 1 日投与量の目安とすること。 3) 経皮フェンタニル貼付剤から本剤へ変更する場合 経皮フェンタニル貼付剤剥離後にフェンタニルの血中濃度が 50%に減少するまで 17 時間以上かかることから、剥離直後の本剤の使用は避け、本剤の使用を開始するまでに、フェンタニルの血中濃度が適切な濃度に低下するまでの時間をあけるとともに、本剤の低用量から投与することを考慮すること。 (2) 疼痛増強時 本剤服用中に疼痛が増強した場合や鎮痛効果が得られている患者で突発性の疼痛が発現した場合は、直ちにモルヒネ速溶性製剤の追加投与（レスキュードーズ：1 日投与量の 6 分の 1 量を目安とする）を行い鎮痛を図ること。 (3) 増量 本剤投与開始後は患者の状態を観察し、適切な鎮痛効果が得られ副作用が最小となるよう用量調節を行うこととし、増量する場合は 1 日あたり 30mg 増あるいは 30～50%増とする。 (4) 減量 連用中における急激な減量は、退薬症候があらわれることがあるので行わないこと。副作用等により減量する場合は、患者の状態を観察しながら慎重に行うこと。 (5) 投与の中止 本剤の投与を必要としなくなった場合には、退薬症候の発現を防ぐために徐々に減量すること。	1. 投与方法 本剤投与後 1 時間は、食事を控えること。海外において、本剤の高脂肪食摂取 20 分後投与では、空腹時投与と比べてモルヒネの血漿中濃度が低下、Tmax が延長し、また、軽食摂取 60 分前投与では影響を受けなかったが、軽食摂取 30 分前投与では空腹時投与と比べて血漿中濃度が低下した。〔【薬物動態】の項参照〕 2. 他剤からの切り替え 1) 他のオピオイド製剤から本剤へ変更する場合には、前投与製剤の投与量及び鎮痛効果の持続時間を考慮して、副作用の発現に注意しながら、適宜用量を調節すること。〔【薬物動態】の項参照〕 2) 経皮フェンタニル貼付剤から本剤へ変更する場合には、経皮フェンタニル貼付剤剥離後にフェンタニルの血中濃度が 50%に減少するまで 17 時間以上かかることから、剥離直後の本剤の使用は避け、本剤の使用を開始するまでに、フェンタニルの血中濃度が適切な濃度に低下するまでの時間を空けるとともに、本剤の低用量から投与することを考慮すること。 3. 疼痛増強時 本剤は持続性製剤であり、本剤服用中に突発性の疼痛が発現した場合は、速溶性製剤を用いて除痛を行うことが望ましい。 4. 減量 連用中における急激な減量は、退薬症候があらわれることがあるので行わないこと。副作用等により減量する場合は、患者の状態を観察しながら慎重に行うこと。 5. 投与の中止 本剤の投与を必要としなくなった場合には、退薬症候の発現を防ぐために徐々に減量すること。

一般的名称 販売名 会社名	モルヒネ塩酸塩水和物 パシーフ®カプセル 30mg パシーフ®カプセル 60mg パシーフ®カプセル 120mg 武田薬品工業株式会社	モルヒネ硫酸塩水和物 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 田辺三菱製薬工場株式会社 田辺三菱製薬株式会社
禁忌	(1) 重篤な呼吸抑制のある患者［呼吸抑制を増強する。］ (2) 気管支喘息発作中の患者［気道分泌を妨げる。］ (3) 重篤な肝障害のある患者［昏睡に陥ることがある。］ (4) 慢性肺疾患に続発する心不全の患者［呼吸抑制や循環不全を増強する。］ (5) 痙攣状態（てんかん重積症、破傷風、ストリキニーネ中毒）にある患者［脊髄の刺激効果があらわれる。］ (6) 急性アルコール中毒の患者［呼吸抑制を増強する。］ (7) アヘンアルカロイドに対し過敏症の患者 (8) 出血性大腸炎の患者［腸管出血性大腸菌（O157 等）や赤痢菌等の重篤な細菌性下痢のある患者では、症状の悪化、治療期間の延長をきたすおそれがある。］	1) 重篤な呼吸抑制のある患者〔呼吸抑制を増強する。〕 2) 気管支喘息発作中の患者〔気道分泌を妨げる。〕 3) 重篤な肝障害のある患者〔昏睡に陥ることがある。〕 4) 慢性肺疾患に続発する心不全の患者〔呼吸抑制や循環不全を増強する。〕 5) 痙攣状態（てんかん重積症、破傷風、ストリキニーネ中毒）にある患者〔脊髄の刺激効果があらわれる。〕 6) 急性アルコール中毒の患者〔呼吸抑制を増強する。〕 7) 本剤の成分又はアヘンアルカロイドに対し過敏症の既往歴のある患者 8) 出血性大腸炎の患者〔腸管出血性大腸菌（O157 等）や赤痢菌等の重篤な細菌性下痢のある患者では、症状の悪化、治療期間の延長をきたすおそれがある。〕
原則禁忌	細菌性下痢のある患者［治療期間の延長をきたすおそれがある。］	細菌性下痢のある患者〔治療期間の延長をきたすおそれがある。〕
使用上の注意	**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 心機能障害のある患者 ［循環不全を増強するおそれがある。］ (2) 呼吸機能障害のある患者 ［呼吸抑制を増強するおそれがある。］ (3) 肝・腎機能障害のある患者［代謝・排泄が遅延し副作用があらわれるおそれがある。］ (4) 脳に器質的障害のある患者 ［呼吸抑制や頭蓋内圧の上昇を起こすおそれがある。］ (5) ショック状態にある患者 ［循環不全や呼吸抑制を増強するおそれがある。］ (6) 代謝性アシドーシスのある患者 ［呼吸抑制を起こすおそれがある。］ (7) 甲状腺機能低下症（粘液水腫等）の患者 ［呼吸抑制や昏睡を起こすおそれがある。］ (8) 副腎皮質機能低下症（アジソン病等）の患者 ［呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている。］ (9) 薬物依存の既往歴のある患者［依存性を生じやすい。］ (10) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）	**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** 1) 心機能障害のある患者〔循環不全を増強するおそれがある。〕 2) 呼吸機能障害のある患者〔呼吸抑制を増強するおそれがある。〕 3) 肝・腎機能障害のある患者〔代謝・排泄が遅延し、副作用があらわれるおそれがある。【薬物動態】の項参照〕 4) 脳に器質的障害のある患者〔呼吸抑制や頭蓋内圧の上昇を起こすおそれがある。〕 5) ショック状態にある患者〔循環不全や呼吸抑制を増強するおそれがある。〕 6) 代謝性アシドーシスのある患者〔呼吸抑制を起こすおそれがある。〕 7) 甲状腺機能低下症（粘液水腫等）の患者〔呼吸抑制や昏睡を起こすおそれがある。〕 8) 副腎皮質機能低下症（アジソン病等）の患者〔呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている。〕 9) 薬物依存の既往歴のある患者〔依存性を生じやすい。〕 10) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 11) 新生児、乳児〔「小児等への投与」の項参照〕 12) 衰弱者〔呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている。〕

一般的名称 販売名 会社名	モルヒネ塩酸塩水和物 パシーフ®カプセル 30mg パシーフ®カプセル 60mg パシーフ®カプセル 120mg 武田薬品工業株式会社	モルヒネ硫酸塩水和物 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 田辺三菱製薬工場株式会社 田辺三菱製薬株式会社
	(11) 新生児、乳児（「小児等への投与」の項参照） (12) 衰弱者 ［呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている。］ (13) 前立腺肥大による排尿障害、尿道狭窄、尿路手術術後の患者［排尿障害を増強することがある。］ (14) 器質的幽門狭窄、麻痺性イレウス又は最近消化管手術を行った患者［消化管運動を抑制する。］ (15) 痙攣の既往歴のある患者 ［痙攣を誘発するおそれがある。］ (16) 胆嚢障害及び胆石のある患者 ［胆道痙攣を起こすことがある。］ (17) 重篤な炎症性腸疾患のある患者［連用した場合、巨大結腸症を起こすおそれがある。］ (18) ジドブジン（アジドチミジン）を投与中の患者 （「相互作用」の項参照）	13) 前立腺肥大による排尿障害、尿道狭窄、尿路手術術後の患者〔排尿障害を増悪することがある。〕 14) 器質的幽門狭窄、麻痺性イレウス又は最近消化管手術を行った患者〔消化管運動を抑制する。〕 15) 痙攣の既往歴のある患者〔痙攣を誘発するおそれがある。〕 16) 胆嚢障害及び胆石のある患者〔胆道痙攣を起こすことがある。〕 17) 重篤な炎症性腸疾患のある患者〔連用した場合、巨大結腸症を起こすおそれがある。〕 18) ジドブジン（アジドチミジン）を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕
	2. 重要な基本的注意 (1) 本剤は徐放性製剤であることから、急激な血中濃度の上昇により重篤な副作用の発現を避けるため、服用に際してカプセルの内容物を砕いたり、すりつぶしたりしないで、そのままかまずに服用するよう指示すること。 （「適用上の注意」の項参照） (2) 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。 （「重大な副作用」の項参照） (3) 眠気、眩暈が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。 (4) 本剤を投与する場合には、便秘に対する対策として緩下剤、嘔気・嘔吐に対する対策として制吐剤の併用を、また、鎮痛効果が得られている患者で通常とは異なる強い眠気がある場合には、過量投与の可能性を念頭において本剤の減量を考慮するなど、本剤投与時の副作用に十分注意すること。 (5) 本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。 (6) 本剤の医療目的外使用を防止するため、適切な処方を行い、保管に留意するとともに、患者等に対して適切な指導を行うこと。（「適用上の注意」の項参照）	**2. 重要な基本的注意** 1) 本剤は徐放性製剤であることから、急激な血中濃度の上昇による重篤な副作用の発現を避けるため、服用に際して割ったり、砕いたり又はかみ砕かないように指示すること。〔「適用上の注意」の項参照〕 2) 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。〔「副作用」の項参照〕 3) 眠気、眩暈が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。 4) 本剤を投与する場合には、便秘に対する対策として緩下剤、悪心・嘔吐に対する対策として制吐剤の併用を、また、鎮痛効果が得られている患者で通常とは異なる強い眠気がある場合には、過量投与の可能性を念頭において本剤の減量を考慮するなど、本剤投与時の副作用に十分注意すること。 5) 本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。 6) 本剤の医療目的外使用を防止するため、適切な処方を行い、保管に留意するとともに、患者等に対して適切な指導を行うこと。〔「適用上の注意」の項参照〕

<table>
<tr><td>一般的名称
販売名
会社名</td><td>モルヒネ塩酸塩水和物
パシーフ®カプセル 30mg
パシーフ®カプセル 60mg
パシーフ®カプセル 120mg
武田薬品工業株式会社</td><td>モルヒネ硫酸塩水和物
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
田辺三菱製薬工場株式会社
田辺三菱製薬株式会社</td></tr>
<tr><td></td><td>3.　相互作用
併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・
措置方法・機序等</th></tr>
<tr><td>中枢神経抑制剤
フェノチアジン系薬剤、バルビツール酸系薬剤等
吸入麻酔剤
モノアミン酸化酵素阻害剤
三環系抗うつ剤
β-遮断剤
アルコール</td><td>相加的抑制作用により、呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがある。</td></tr>
<tr><td>クマリン系抗凝血剤</td><td>クマリン系抗凝血剤の作用が増強することがある。</td></tr>
<tr><td>抗コリン作動性薬剤</td><td>麻痺性イレウスに至る重篤な便秘又は尿貯留が起こるおそれがある。モルヒネには腸管神経叢でのアセチルコリン遊離抑制作用、尿路平滑筋収縮作用があり、抗コリン作動性薬剤には消化管緊張、自動運動の抑制作用並びに膀胱括約筋を収縮させる傾向がある。</td></tr>
<tr><td>ジドブジン
（アジドチミジン）</td><td>肝臓でのグルクロン酸抱合における競合的阻害により、ジドブジンのクリアランスを低下させる。</td></tr>
<tr><td>ブプレノルフィン</td><td>ブプレノルフィンの高用量（8mg 連続皮下投与）において、本剤の作用に拮抗するとの報告がある。オピオイド受容体に対する競合的阻害による。.</td></tr>
</table></td><td>3.　相互作用
併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・
措置方法</th><th>機序・
危険因子</th></tr>
<tr><td>中枢神経抑制剤
（フェノチアジン系薬剤、バルビツール酸系薬剤等）
三環系抗うつ剤
吸入麻酔剤
MAO 阻害剤
β 遮断剤（プロプラノロール塩酸塩）
アルコール</td><td>呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがある。
併用する場合には、定期的に臨床症状を観察し、用量に注意する。</td><td>相加的に作用（中枢神経抑制作用）を増強させる。</td></tr>
<tr><td>クマリン系抗凝血剤
（ワルファリンカリウム）</td><td>抗凝血作用が増強することがある。
併用する場合には、定期的に臨床症状を観察し、用量に注意する。</td><td>機序不明</td></tr>
<tr><td>抗コリン作用を有する薬剤（アトロピン硫酸塩水和物）</td><td>麻痺性イレウスに至る重篤な便秘又は尿貯留が起こるおそれがある。
併用する場合には、定期的に臨床症状を観察し、用量に注意する。</td><td>相加的に作用（抗コリン作用）を増強させる。</td></tr>
<tr><td>ジドブジン
（アジドチミジン）</td><td>ジドブジンのクリアランスを低下させ、ジドブジンの副作用（骨髄抑制等）があらわれることがある。
併用する場合には、定期的に臨床症状を観察し、用量に注意する。</td><td>本剤はジドブジンのグルクロン酸抱合を競合的に阻害する。</td></tr>
<tr><td>ブプレノルフィン塩酸塩</td><td>ブプレノルフィン塩酸塩の高用量（8mg 連続皮下投与）において、本剤の作用に拮抗するとの報告がある。</td><td>ブプレノルフィン塩酸塩は解離の遅い部分的 μ-受容体アゴニストで、モルヒネの投与前にブプレノルフィン塩酸塩を投与すると、その治療効果を減弱する。</td></tr>
<tr><td>ジメチコン</td><td>鎮痛効果の減弱が起こることがある。</td><td>ジメチコンは本剤の溶出を遅延する。</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td></td><td>4.　副作用
承認時までの臨床試験では 201 例中 101 例（50.2%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。</td><td>4.　副作用
総症例 129 例中、副作用が報告されたのは 69 例（53.5%）であり、主な副作用は、便秘 25 例（19.4%）、悪心 15 例（11.6%）、眠気 12 例（9.3%）、嘔吐 10 例（7.8%）、傾眠 5 例（3.9%）、口渇 4 例（3.1%）、呼吸数減少 4 例（3.1%）、腹部膨満 3 例（2.3%）、AST（GOT）上昇 3 例（2.3%）等であった。（承認時）</td></tr>
</table>

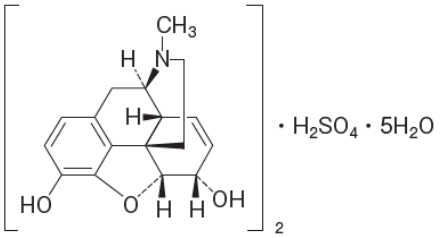
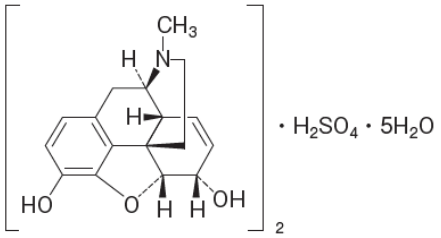
一般的名称 販売名 会社名	モルヒネ塩酸塩水和物 パシーフ®カプセル 30mg パシーフ®カプセル 60mg パシーフ®カプセル 120mg 武田薬品工業株式会社	モルヒネ硫酸塩水和物 ピーガード®錠 20mg ピーガード®錠 30mg ピーガード®錠 60mg ピーガード®錠 120mg 田辺三菱製薬工場株式会社 田辺三菱製薬株式会社
	(1) 重大な副作用 1) 連用により薬物依存（頻度不明※）を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。また、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、あくび、くしゃみ、流涙、発汗、悪心、嘔吐、下痢、腹痛、散瞳、頭痛、不眠、不安、せん妄、振戦、全身の筋肉・関節痛、呼吸促迫等の退薬症候があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、1日用量を徐々に減量するなど、患者の状態を観察しながら行うこと。 2) 呼吸抑制（頻度不明※）があらわれることがあるので、息切れ、呼吸緩慢、不規則な呼吸、呼吸異常等があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤による呼吸抑制には、麻薬拮抗剤（ナロキソン、レバロルファン等）が拮抗する。 3) 錯乱、せん妄（いずれも頻度不明※）があらわれることがあるので、このような場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 4) 無気肺、気管支痙攣、喉頭浮腫（いずれも頻度不明※）があらわれるとの報告がある。 5) 臨床試験においてイレウス（1%）、腸管麻痺（0.5%）が報告されている。また、炎症性腸疾患の患者に投与した場合、中毒性巨大結腸（頻度不明※）があらわれるとの報告がある。 ※）本剤の承認時までの臨床試験では認められなかったが、モルヒネ製剤でみられている副作用。	**(1) 重大な副作用** 1) ショック（頻度不明*）を起こすことがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。 2) 連用により薬物依存（頻度不明*）を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。また、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、あくび、くしゃみ、流涙、発汗、悪心、嘔吐、下痢、腹痛、散瞳、頭痛、不眠、不安、せん妄、振戦、全身の筋肉・関節痛、呼吸促迫等の退薬症候があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、1日用量を徐々に減量するなど、患者の状態を観察しながら行うこと。 3) 呼吸抑制（頻度不明*）があらわれることがあるので、息切れ、呼吸緩慢、不規則な呼吸、呼吸異常等があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤による呼吸抑制には、麻薬拮抗剤（ナロキソン塩酸塩、レバロルファン等）が拮抗する。 4) 錯乱、せん妄（いずれも頻度不明*）があらわれることがあるので、このような場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 5) 無気肺、気管支痙攣、喉頭浮腫（いずれも頻度不明*）があらわれるとの報告がある。 6) 炎症性腸疾患の患者に投与した場合、麻痺性イレウス、中毒性巨大結腸（いずれも頻度不明*）があらわれるとの報告がある。 7) AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、Al-P上昇等を伴う肝機能障害（頻度不明*）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

<table>
<tr><td>一般的名称
販売名
会社名</td><td>モルヒネ塩酸塩水和物
パシーフ®カプセル 30mg
パシーフ®カプセル 60mg
パシーフ®カプセル 120mg
武田薬品工業株式会社</td><td>モルヒネ硫酸塩水和物
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
田辺三菱製薬工場株式会社
田辺三菱製薬株式会社</td></tr>
<tr><td></td><td>(2)　その他の副作用
<table><tr><th></th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>頻度不明*</th></tr><tr><td>1)過敏症注2)</td><td></td><td>掻痒</td><td>発疹</td></tr><tr><td>2)精神
神経系</td><td>眠気</td><td>頭痛、めまい</td><td>不安、不穏、興奮、視調節障害、発汗</td></tr><tr><td>3)消化器</td><td>嘔気、嘔吐、便秘</td><td>食欲不振、下痢、口渇</td><td></td></tr><tr><td>4)循環器</td><td></td><td></td><td>不整脈、血圧変動、顔面潮紅</td></tr><tr><td>5)肝臓</td><td></td><td>AST(GOT)、AL-P、LDH、ビリルビンの上昇</td><td></td></tr><tr><td>6)血液</td><td></td><td>貧血、白血球増多、好中球増多、リンパ球減少、血小板減少、血小板増多</td><td></td></tr><tr><td>7)その他</td><td></td><td>排尿障害、倦怠感、発熱、BUN、クレアチニンの上昇</td><td>頭蓋内圧の亢進</td></tr></table>注 2）このような場合には投与を中止すること。
※）本剤の承認時までの臨床試験では認められなかったが、モルヒネ製剤でみられている副作用。</td><td>(2)　その他の副作用
副作用が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。<table><tr><th>種類＼頻度</th><th>5%以上</th><th>0.1～5%未満</th><th>頻度不明*</th></tr><tr><td>過敏症</td><td></td><td>そう痒感</td><td>発疹</td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td>呼吸数減少、血圧変動</td><td>不整脈、顔面潮紅</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>眠気</td><td>意識障害、眩暈、傾眠</td><td>不安、不穏、興奮、視調節障害、発汗</td></tr><tr><td>消化器</td><td>便秘、悪心、嘔吐</td><td>腹部膨満、腹痛、胃部不快感、口渇、食欲不振</td><td></td></tr><tr><td>肝臓</td><td></td><td>AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇</td><td></td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>倦怠感</td><td>排尿障害、ほてり、頭蓋内圧の亢進</td></tr></table>＊他のモルヒネ製剤における自発報告等の頻度の算出できない副作用については、頻度不明とした。</td></tr>
<tr><td></td><td>5.　高齢者への投与
高齢者では低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。
［一般に高齢者では生理機能が低下しており、特に呼吸抑制の感受性が高い。］</td><td>5.　高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下しており、特に呼吸抑制の感受性が高いため、低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。</td></tr>
<tr><td></td><td>6.　妊婦、産婦、授乳婦等への投与
(1)　妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。
［動物試験（マウス、ラット）で催奇形作用が報告されている。］
(2)　分娩前に投与した場合、出産後新生児に退薬症候（多動、神経過敏、不眠、振戦等）があらわれることがある。
(3)　分娩時の投与により、新生児に呼吸抑制があらわれることがある。
(4)　授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。
［ヒト母乳中へ移行することがある。］</td><td>6.　妊婦、産婦、授乳婦等への投与
1)　妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。〔動物実験（マウス）で硫酸モルヒネの大量投与により胎児催奇形性作用が報告されている。〕
2)　分娩前に投与した場合、出産後新生児に退薬症候（多動、神経過敏、不眠、振戦等）があらわれることがある。
3)　分娩時の投与により、新生児に呼吸抑制があらわれることがある。
4)　授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中へ移行することがある。〕</td></tr>
<tr><td></td><td>7.　小児等への投与
小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。なお、新生児、乳児には、低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。［呼吸抑制の感受性が高い。］</td><td>7.　小児等への投与
低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。なお、新生児、乳児では呼吸抑制の感受性が高いため、低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。</td></tr>
</table>

一般的名称 販売名 会社名	モルヒネ塩酸塩水和物 パシーフ®カプセル 30mg パシーフ®カプセル 60mg パシーフ®カプセル 120mg 武田薬品工業株式会社	モルヒネ硫酸塩水和物 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 田辺三菱製薬工場株式会社 田辺三菱製薬株式会社
	8. 過量投与 (1) 徴候・症状：呼吸抑制、意識不明、痙攣、錯乱、血圧低下、重篤な脱力感、重篤なめまい、嗜眠、心拍数の減少、神経過敏、不安、縮瞳、皮膚冷感等を起こすことがある。 (2) 処置：過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。 1) 投与を中止し、気道確保、補助呼吸及び呼吸調節により適切な呼吸管理を行う。 2) 麻薬拮抗剤投与を行い、患者に退薬症候又は麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。なお、麻薬拮抗剤の作用持続時間はモルヒネのそれより短いので、患者のモニタリングを行うか又は患者の反応に応じて初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する。 3) 必要に応じて補液、昇圧剤等の投与又は他の補助療法を行う。	**8. 過量投与** 徴候・症状： 呼吸抑制、意識不明、痙攣、錯乱、血圧低下、重篤な脱力感、重篤な眩暈、嗜眠、心拍数の減少、神経過敏、不安、縮瞳、皮膚冷感等を起こすことがある。 処置： 過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。 1) 投与を中止し、気道確保、補助呼吸及び呼吸調節により適切な呼吸管理を行う。 2) 麻薬拮抗剤（ナロキソン塩酸塩、レバロルファン等）投与を行い、患者に退薬症候又は麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。なお、麻薬拮抗剤の作用持続時間はモルヒネのそれより短いので、患者のモニタリングを行うか又は患者の反応に応じて、初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する。 3) 必要に応じて補液、昇圧剤等の投与又は他の補助療法を行う。
	9. 適用上の注意 (1) 本剤は持続性製剤であることから、早期に除痛を必要とする場合は、速溶性製剤を用いることが望ましい。 (2) 患者等に対する指導： 1) 本剤は徐放性製剤であるため、カプセルの内容物を砕いたり、すりつぶしたりしないで、そのままかまずに服用するように指示すること。 2) PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。] 3) 本剤の投与にあたっては、具体的な服用方法、服用時の注意点、保管方法等を十分に説明し、本剤の目的以外への使用あるいは他人への譲渡をしないよう指導するとともに、本剤を子供の手の届かないところに保管するよう指導すること。 4) 本剤が不要となった場合には、病院または薬局へ返却するなどの処置について適切に指導すること。	**9. 適用上の注意** (1) 本剤は持続性製剤であることから、早期に除痛を必要とする場合は、速溶性製剤を用いることが望ましい。 (2) 患者等に対する指導： 1) 本剤の投与にあたっては、具体的な服用方法、服用時の注意点、保管方法等を十分に説明し、本剤の目的以外への使用又は他人への譲渡をしないよう指導するとともに、本剤を子供の手の届かないところに保管するよう指導すること。 2) 本剤は徐放性製剤であるため、かまずに服用するように指示すること。 3) 本剤は徐放性製剤であるため、破損した製剤の投与は行わないこと。 4) PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕 5) 本剤が不要となった場合には、病院又は薬局へ返却（または返納）する等の処置について適切に指導すること。

一般的名称 販売名 会社名	モルヒネ塩酸塩水和物 パシーフ®カプセル 30mg パシーフ®カプセル 60mg パシーフ®カプセル 120mg 武田薬品工業株式会社	モルヒネ硫酸塩水和物 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 田辺三菱製薬工場株式会社 田辺三菱製薬株式会社
		6) 本剤の外層を形成する水不溶性高分子膜（抜け殻）は、体内で吸収されることはないため、人工肛門又は糞便中に排泄されるが、本剤の有効成分は既に吸収されているため、臨床的に問題はないことを患者に説明すること。
添付文書の作成年月	2009 年 9 月改訂（第 5 版）	2015 年 4 月改訂（第 5 版）
備考	－	－

表 1.7-3　同種同効品一覧表（3）

一般的名称 販売名 会社名	モルヒネ硫酸塩水和物 MS コンチン®錠 10mg MS コンチン®錠 30mg MS コンチン®錠 60mg 塩野義製薬株式会社	モルヒネ硫酸塩水和物 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 大日本住友製薬株式会社
承認年月日	不明	不明
再評価年月	不明	不明
再審査年月	1993 年 9 月（10mg、30mg）	不明
規制区分	劇薬、麻薬、処方箋医薬品	劇薬、麻薬、処方箋医薬品
構造式		
剤型・含量	フィルムコーティング錠 10mg： 1 錠中モルヒネ硫酸塩水和物 10mg フィルムコーティング錠 30mg： 1 錠中モルヒネ硫酸塩水和物 30mg フィルムコーティング錠 60mg： 1 錠中モルヒネ硫酸塩水和物 60mg	粒 30mg：1 スティック中モルヒネ硫酸塩水和物 30mg（1g 中モルヒネ硫酸塩水和物 214mg） 粒 60mg：1 スティック中モルヒネ硫酸塩水和物 60mg（1g 中モルヒネ硫酸塩水和物 214mg） 粒 120mg：1 スティック中モルヒネ硫酸塩水和物 120mg（1g 中モルヒネ硫酸塩水和物 214mg）
効能・効果	激しい疼痛を伴う各種癌における鎮痛	激しい疼痛を伴う各種癌における鎮痛
用法・用量	通常，成人にはモルヒネ硫酸塩水和物として 1 日 20～120mg を 2 回に分割経口投与する。 なお，初回量は 10mg とすることが望ましい。 症状に応じて適宜増減する。	通常，成人にはモルヒネ硫酸塩水和物として 1 日 20～120mg を 1 日 1 回経口投与する． なお，症状に応じて適宜増減する．
禁忌	1. 重篤な呼吸抑制のある患者［呼吸抑制を増強する。］ 2. 気管支喘息発作中の患者［気道分泌を妨げる。］ 3. 重篤な肝障害のある患者［昏睡に陥ることがある。］ 4. 慢性肺疾患に続発する心不全の患者［呼吸抑制や循環不全を増強する。］ 5. 痙攣状態（てんかん重積症，破傷風，ストリキニーネ中毒）にある患者［脊髄の刺激効果があらわれる。］	(1) 重篤な呼吸抑制のある患者〔呼吸抑制を増強する．〕 (2) 気管支喘息発作中の患者〔気道分泌を妨げる．〕 (3) 重篤な肝障害のある患者〔昏睡に陥ることがある．〕 (4) 慢性肺疾患に続発する心不全の患者〔呼吸抑制や循環不全を増強する．〕 (5) 痙れん状態（てんかん重積症，破傷風，ストリキニーネ中毒）にある患者〔脊髄の刺激効果があらわれる．〕

一般的名称 販売名 会社名	モルヒネ硫酸塩水和物 MS コンチン®錠 10mg MS コンチン®錠 30mg MS コンチン®錠 60mg 塩野義製薬株式会社	モルヒネ硫酸塩水和物 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 大日本住友製薬株式会社
	6. 急性アルコール中毒の患者［呼吸抑制を増強する。］ 7. アヘンアルカロイドに対し過敏症の患者 8. 出血性大腸炎の患者［腸管出血性大腸菌（O157 等）や赤痢菌等の重篤な細菌性下痢のある患者では，症状の悪化，治療期間の延長を来すおそれがある。］	(6) 急性アルコール中毒の患者〔呼吸抑制を増強する.〕 (7) 本剤の成分およびアヘンアルカロイドに対し過敏症の患者 (8) 出血性大腸炎の患者〔腸管出血性大腸菌（O157 等）や赤痢菌等の重篤な細菌性下痢患者では，症状の悪化，治療期間の延長をきたすおそれがある.〕
原則禁忌	細菌性下痢のある患者［治療期間の延長を来すおそれがある。］	細菌性下痢のある患者〔治療期間の延長をきたすおそれがある.〕
使用上の注意	**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 心機能障害のある患者［循環不全を増強するおそれがある。］ (2) 呼吸機能障害のある患者［呼吸抑制を増強するおそれがある。］ (3) 肝・腎機能障害のある患者［代謝・排泄が遅延し副作用があらわれるおそれがある。（「薬物動態」の項参照）］ (4) 脳に器質的障害のある患者［呼吸抑制や頭蓋内圧の上昇を起こすおそれがある。］ (5) ショック状態にある患者［循環不全や呼吸抑制を増強するおそれがある。］ (6) 代謝性アシドーシスのある患者［呼吸抑制を起こすおそれがある。］ (7) 甲状腺機能低下症（粘液水腫等）の患者［呼吸抑制や昏睡を起こすおそれがある。］ (8) 副腎皮質機能低下症（アジソン病等）の患者［呼吸抑制作用に対し，感受性が高くなっている。］ (9) 薬物依存の既往歴のある患者［依存性を生じやすい。］ (10) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］ (11) 新生児，乳児［「小児等への投与」の項参照］ (12) 衰弱者［呼吸抑制作用に対し，感受性が高くなっている。］ (13) 前立腺肥大による排尿障害，尿道狭窄，尿路手術術後の患者［排尿障害を増悪することがある。］ (14) 器質的幽門狭窄，麻痺性イレウス又は最近消化管手術を行った患者［消化管運動を抑制する。］ (15) 痙攣の既往歴のある患者［痙攣を誘発するおそれがある。］ (16) 胆嚢障害及び胆石のある患者［胆道痙攣を起こすことがある。］ (17) 重篤な炎症性腸疾患のある患者［連用した場合，巨大結腸症を起こすおそれがある。］	**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 心機能障害のある患者〔循環不全を増強するおそれがある.〕 (2) 呼吸機能障害のある患者〔呼吸抑制を増強するおそれがある.〕 (3) 肝・腎機能障害のある患者〔代謝・排泄が遅延し，副作用があらわれるおそれがある（「薬物動態」の項参照）.〕 (4) 脳に器質的障害のある患者〔呼吸抑制や頭蓋内圧の上昇を起こすおそれがある.〕 (5) ショック状態にある患者〔循環不全や呼吸抑制を増強するおそれがある.〕 (6) 代謝性アシドーシスのある患者〔呼吸抑制を起こすおそれがある.〕 (7) 甲状腺機能低下症（粘液水腫等）の患者〔呼吸抑制や昏睡を起こすおそれがある.〕 (8) 副腎皮質機能低下症（アジソン病等）の患者〔呼吸抑制作用に対し，感受性が高くなっている.〕 (9) 薬物依存の既往歴のある患者〔依存性を生じやすい.〕 (10) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 (11) 新生児，乳児〔「小児等への投与」の項参照〕 (12) 衰弱者〔呼吸抑制作用に対し，感受性が高くなっている.〕 (13) 前立腺肥大による排尿障害，尿道狭窄，尿路手術術後の患者〔排尿障害を増悪することがある.〕 (14) 器質的幽門狭窄，麻痺性イレウスまたは最近消化管手術を行った患者〔消化管運動を抑制する.〕 (15) 痙れんの既往歴のある患者〔痙れんを誘発するおそれがある.〕 (16) 胆のう障害および胆石のある患者〔胆道痙れんを起こすことがある.〕 (17) 重篤な炎症性腸疾患のある患者〔連用した場合，巨大結腸症を起こすおそれがある.〕

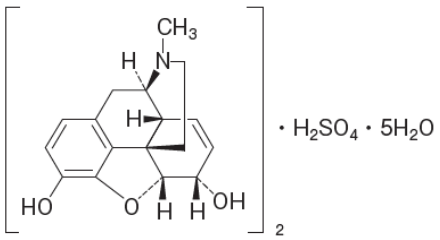
<table>
<tr><th>一般的名称
販売名
会社名</th><th>モルヒネ硫酸塩水和物
MS コンチン®錠 10mg
MS コンチン®錠 30mg
MS コンチン®錠 60mg
塩野義製薬株式会社</th><th>モルヒネ硫酸塩水和物
カディアン®スティック粒 30mg
カディアン®スティック粒 60mg
カディアン®スティック粒 120mg
大日本住友製薬株式会社</th></tr>
<tr><td></td><td>(18) ジドブジン（アジドチミジン）を投与中の患者［「相互作用」の項参照］</td><td>(18) ジドブジン（アジドチミジン）を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕</td></tr>
<tr><td></td><td>2. 重要な基本的注意
(1) 連用により薬物依存を生じることがあるので，観察を十分に行い，慎重に投与すること。［「副作用」の項参照］
(2) 眠気，眩暈が起こることがあるので，本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。
(3) 本剤を増量する場合には，副作用に十分注意すること。</td><td>2. 重要な基本的注意
(1) 連用により薬物依存を生じることがあるので，観察を十分に行い，慎重に投与すること．〔「副作用」(1)-1)の項参照〕
(2) 眠気，眩暈が起こることがあるので，本剤投与中の患者には自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること．
(3) 本剤を増量する場合には，副作用に十分注意すること．</td></tr>
<tr><td></td><td>3. 相互作用
併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・
措置方法</th><th>機序・
危険因子</th></tr>
<tr><td>中枢神経抑制剤
フェノチアジン誘導体，バルビツール酸誘導体等
吸入麻酔剤
MAO 阻害剤
三環系抗うつ剤
β 遮断剤
アルコール</td><td>臨床症状：呼吸抑制，低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがある。
措置方法：減量するなど慎重に投与すること。</td><td>相加的に中枢神経抑制作用を増強させる。</td></tr>
<tr><td>クマリン系抗凝血剤
ワルファリン</td><td>クマリン系抗凝血剤の作用が増強されることがあるので投与量を調節するなど慎重に投与すること。</td><td>機序は不明</td></tr>
<tr><td>抗コリン作用を有する薬剤</td><td>臨床症状：麻痺性イレウスに至る重篤な便秘又は尿貯留が起こることがある。</td><td>相加的に抗コリン作用を増強させる。</td></tr>
<tr><td>ジドブジン（アジドチミジン）</td><td>ジドブジンのクリアランスを低下させる。</td><td>ジドブジンの代謝が阻害される。</td></tr>
<tr><td>ブプレノルフィン</td><td>ブプレノルフィンの高用量（8mg 連続皮下投与）において，本剤の作用に拮抗するとの報告がある。</td><td>ブプレノルフィンはμ受容体の部分アゴニストである。</td></tr>
</table></td><td>3. 相互作用
併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名</th><th>臨床症状・
措置方法</th><th>機序・
危険因子</th></tr>
<tr><td>中枢神経抑制剤
フェノチアジン系薬剤
ベンゾジアゼピン系薬剤
バルビツール酸系薬剤等
吸入麻酔剤
モノアミン酸化酵素阻害剤
三環系抗うつ剤
β-遮断剤
アルコール</td><td>呼吸抑制，低血圧，めまい，口渇および顕著な鎮静または昏睡が起こることがあるので，減量するなど慎重に投与すること．</td><td>相加的に中枢神経抑制作用が増強する．</td></tr>
<tr><td>クマリン系抗凝血剤
ワルファリン</td><td>クマリン系抗凝血剤の作用を増強させることがあるので，投与量を調節するなど慎重に投与すること．</td><td>機序は不明である．</td></tr>
<tr><td>抗コリン作用を有する薬剤</td><td>麻痺性イレウスに至る重篤な便秘または尿貯留が起こるおそれがある．</td><td>相加的に抗コリン作用が増強する．</td></tr>
<tr><td>ジドブジン（アジドチミジン）</td><td>ジドブジンの副作用（骨髄抑制等）を増強させるおそれがある．</td><td>本剤はジドブジンのグルクロン酸抱合を競合的に阻害し，クリアランスを低下させる．</td></tr>
<tr><td>ブプレノルフィン</td><td>ブプレノルフィンの高用量（8mg 連続皮下投与）において，本剤の作用に拮抗するとの報告がある．</td><td>ブプレノルフィンは解離の遅い部分的 μ-受容体作動薬で，モルヒネの投与前にブプレノルフィンを投与すると，その治療効果を減弱させる．</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

一般的名称 販売名 会社名	モルヒネ硫酸塩水和物 MS コンチン®錠 10mg MS コンチン®錠 30mg MS コンチン®錠 60mg 塩野義製薬株式会社	モルヒネ硫酸塩水和物 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 大日本住友製薬株式会社
	4. 副作用 承認時における安全性評価対象例 294 例中，副作用は 130 例（44.2%）に認められた。主なものは，便秘，悪心，嘔吐，口渇，食欲不振，眠気・傾眠，錯乱等であった [1)]。 再審査終了時における安全性評価対象例 2503 例中，臨床検査値の異常変動を含む副作用は 604 例（24.13%）に認められた。主なものは，便秘，悪心，嘔吐，眠気・傾眠等であった [1)]。	**4. 副作用** 212 例中 158 例（74.5%）に副作用がみられ，主なものは便秘（52.8%），眠気（37.3%），嘔気（26.9%），嘔吐（8.0%）等であった．また，臨床検査値の異常変動については，検査を実施した総症例 212 例中，本剤との関係を否定できない所見は 11 例（5.2%）にみられ，主なものは AST（GOT）の上昇（1.4%），ALT（GPT）の上昇（1.4%），血小板の増多（1.0%），ALP の上昇（1.0%），BUN の上昇（1.0%）等であった．（承認時）
	(1) 重大な副作用 1) ショック（頻度不明）：ショックを起こすことがあるので，観察を十分に行い，症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。 2) 依存性（0.7%）：連用により薬物依存を生じることがあるので，観察を十分に行い，慎重に投与すること。また，連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により，あくび，くしゃみ，流涙，発汗，悪心，嘔吐，下痢，腹痛，散瞳，頭痛，不眠，不安，譫妄，振戦，全身の筋肉・関節痛，呼吸促迫等の退薬症候があらわれることがあるので，投与を中止する場合には，1 日用量を徐々に減量するなど，患者の状態を観察しながら行うこと。 3) 呼吸抑制（0.2%）：呼吸抑制があらわれることがあるので，息切れ，呼吸緩慢，不規則な呼吸，呼吸異常等があらわれた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 なお，本剤による呼吸抑制には，麻薬拮抗剤（ナロキソン，レバロルファン等）が拮抗する。 4) 錯乱（0.4%），譫妄（0.3%）：錯乱，譫妄があらわれることがあるので，このような場合には，減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 5) 無気肺，気管支痙攣，喉頭浮腫（頻度不明）：無気肺，気管支痙攣，喉頭浮腫があらわれるとの報告がある。 6) 麻痺性イレウス（0.1%未満），中毒性巨大結腸（頻度不明）：炎症性腸疾患の患者に投与した場合，麻痺性イレウス，中毒性巨大結腸があらわれるとの報告がある。	**(1) 重大な副作用** 1) 依存性 連用により薬物依存を生じることがあるので，観察を十分に行い，慎重に投与すること． また，連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により，あくび，くしゃみ，流涙，発汗，悪心，嘔吐，下痢，腹痛，散瞳，頭痛，不眠，不安，せん妄，振戦，全身の筋肉・関節痛，呼吸促迫等の退薬症候があらわれることがあるので，投与を中止する場合には，1 日用量を徐々に減量するなど，患者の状態を観察しながら行うこと． 2) 呼吸抑制 呼吸抑制があらわれることがあるので，息切れ，呼吸緩慢，不規則な呼吸，呼吸異常等があらわれた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと．なお，本剤による呼吸抑制には，麻薬拮抗剤（ナロキソン，レバロルファン等）が拮抗する． 3) 錯乱，せん妄 錯乱，せん妄があらわれることがあるので，このような場合には，減量または投与を中止するなど適切な処置を行うこと． 4) 無気肺，気管支痙れん，喉頭浮腫 無気肺，気管支痙れん，喉頭浮腫があらわれるとの報告がある． 5) 麻痺性イレウス，中毒性巨大結腸 炎症性腸疾患の患者に投与した場合，麻痺性イレウス，中毒性巨大結腸があらわれるとの報告がある．

<table>
<tr><td>一般的名称
販売名
会社名</td><td>モルヒネ硫酸塩水和物
MS コンチン®錠 10mg
MS コンチン®錠 30mg
MS コンチン®錠 60mg
塩野義製薬株式会社</td><td>モルヒネ硫酸塩水和物
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
大日本住友製薬株式会社</td></tr>
<tr><td></td><td>7)　肝機能障害（頻度不明）：AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇，Al-P 上昇等があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</td><td>6)　肝機能障害
AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇，ALP 上昇等があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと.</td></tr>
<tr><td></td><td>(2)　その他の副作用
<table>
<tr><th>種類＼頻度</th><th>5%以上</th><th>5%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>過敏症注1</td><td></td><td>発疹，そう痒感等</td><td></td></tr>
<tr><td>循環器</td><td></td><td></td><td>不整脈，血圧変動，顔面潮紅等</td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td></td><td>眠気・傾眠，不安定感，不穏，意識障害，発汗，眩暈，視調節障害等</td><td>不安、興奮</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>便秘、悪心</td><td>嘔吐，口渇，食欲不振</td><td></td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td>排尿障害</td><td>頭蓋内圧の亢進</td></tr>
</table>
注 1：症状があらわれた場合には投与を中止すること。</td><td>(2)　その他の副作用
<table>
<tr><th>分類</th><th>5%以上</th><th>0.1～5%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>過敏症(注)</td><td></td><td>掻痒感</td><td>発疹</td></tr>
<tr><td>循環器</td><td></td><td>血圧低下</td><td>不整脈</td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>眠気</td><td>眩暈</td><td>不安，不穏，興奮，意識障害，視調節障害，発汗</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>便秘，嘔気，嘔吐</td><td>食欲不振，口渇</td><td></td></tr>
<tr><td>腎臓</td><td></td><td>排尿障害</td><td></td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td>倦怠感，ほてり</td><td>頭蓋内圧の亢進</td></tr>
</table>
注：このような症状があらわれた場合には，投与を中止すること.</td></tr>
<tr><td></td><td>5.　高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下しており，特に呼吸抑制の感受性が高いため，低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら，慎重に投与すること。</td><td>5.　高齢者への投与
低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること.〔一般に高齢者では生理機能が低下しており，特に呼吸抑制の感受性が高い.〕</td></tr>
<tr><td></td><td>6.　妊婦，産婦，授乳婦等への投与
(1)　妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［動物試験（マウス）でモルヒネ硫酸塩の大量投与により胎児催奇形作用が報告されている。］
(2)　分娩前に投与した場合，出産後新生児に退薬症候（多動，神経過敏，不眠，振戦等）があらわれることがある。
(3)　分娩時の投与により，新生児に呼吸抑制があらわれることがある。
(4)　授乳中の婦人には，本剤投与中は授乳を避けさせること。［ヒト母乳中へ移行することがある。］</td><td>6.　妊婦・産婦・授乳婦等への投与
(1)　妊婦または妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること.〔動物実験（マウス，ラット）で催奇形作用（骨格異常）が報告されている.〕
(2)　分娩前に投与した場合，出産後新生児に退薬症候（多動，神経過敏，不眠，振戦等）があらわれることがある.
(3)　分娩時の投与により，新生児に呼吸抑制があらわれることがある.
(4)　授乳中の婦人には，本剤投与中は授乳を避けさせること.〔ヒト母乳中へ移行することがある.〕</td></tr>
<tr><td></td><td>7.　小児等への投与
新生児，乳児では呼吸抑制の感受性が高いため，低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら，慎重に投与すること。</td><td>7.　小児等への投与
新生児，乳児，幼児および小児に対する安全性は確立されていない.
なお，新生児，乳児には，低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること.〔呼吸抑制の感受性が高い.〕</td></tr>
</table>

一般的名称 販売名 会社名	モルヒネ硫酸塩水和物 MS コンチン®錠 10mg MS コンチン®錠 30mg MS コンチン®錠 60mg 塩野義製薬株式会社	モルヒネ硫酸塩水和物 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 大日本住友製薬株式会社
	8. 過量投与 徴候・症状：呼吸抑制，意識不明，痙攣，錯乱，血圧低下，重篤な脱力感，重篤な眩暈，嗜眠，心拍数の減少，神経過敏，不安，縮瞳，皮膚冷感等を起こすことがある。 処置：過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。 (1) 投与を中止し，気道確保，補助呼吸及び呼吸調節により適切な呼吸管理を行う。 (2) 麻薬拮抗剤投与を行い，患者に退薬症候又は麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。なお，麻薬拮抗剤の作用持続時間はモルヒネのそれより短いので，患者のモニタリングを行うか又は患者の反応に応じて初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する。 (3) 必要に応じて，補液，昇圧剤等の投与又は他の補助療法を行う。	**8. 過量投与** 症状　呼吸抑制，意識不明，痙れん，錯乱，血圧低下，重篤な脱力感，重篤なめまい，嗜眠，心拍数の減少，神経過敏，不安，縮瞳，皮膚冷感等を起こすことがある． 処置　過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい． (1) 投与を中止し，気道確保，補助呼吸および呼吸調節により適切な呼吸管理を行う． (2) 麻薬拮抗剤投与を行い，患者に退薬症候または麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する．なお，麻薬拮抗剤の作用持続時間はモルヒネのそれより短いので，患者のモニタリングを行うかまたは患者の反応に応じて，初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する． (3) 必要に応じて，補液，昇圧剤等の投与または他の補助療法を行う．
	9. 適用上の注意 薬剤交付時 (1) 本剤は徐放性の製剤であるため，かまずに服用するように指示すること。 (2) PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。（PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。） (3) 本剤が不要となった場合には，病院又は薬局へ返納するなどの処置について適切に指導すること。	**9. 適用上の注意** (1) 本剤は徐放性製剤であることから，早期に除痛を必要とする場合は，速溶性製剤を用いることが望ましい． (2) 患者等に対する指導 1) 本剤の投与にあたっては，具体的な服用方法，服用時の注意点，保管方法等を十分に説明し，本剤の目的以外への使用あるいは他人への譲渡をしないよう指導するとともに，本剤を子供の手の届かないところに保管するよう指導すること． 2) 服用時　本剤は徐放性製剤であるため，スティックの内容物を砕いたり，すりつぶしたりしないで，そのまま噛まずに服用させること． 3) 本剤が不要となった場合には，病院または薬局へ返却するなどの処置について適切に指導すること．
添付文書の作成年月	2014 年 8 月改訂（第 9 版）	2013 年 12 月改訂（第 8 版）
備考	－	－

表 1.7-4　同種同効品一覧表（4）

一般的名称 販売名 会社名	モルヒネ硫酸塩水和物 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 大日本住友製薬株式会社	－
承認年月日	不明	－
再評価年月	不明	－
再審査年月	不明	－
規制区分	劇薬、麻薬、処方箋医薬品	－
構造式		－
剤型・含量	カプセル 20mg：1 カプセル中モルヒネ硫酸塩水和物 20mg カプセル 30mg：1 カプセル中モルヒネ硫酸塩水和物 30mg カプセル 60mg：1 カプセル中モルヒネ硫酸塩水和物 60mg	－
効能・効果	激しい疼痛を伴う各種癌における鎮痛	－
用法・用量	通常，成人にはモルヒネ硫酸塩水和物として 1 日 20～120mg を 1 日 1 回経口投与する． なお，症状に応じて適宜増減する．	－
禁忌	(1) 重篤な呼吸抑制のある患者〔呼吸抑制を増強する．〕 (2) 気管支喘息発作中の患者〔気道分泌を妨げる．〕 (3) 重篤な肝障害のある患者〔昏睡に陥ることがある．〕 (4) 慢性肺疾患に続発する心不全の患者〔呼吸抑制や循環不全を増強する．〕 (5) 痙れん状態（てんかん重積症，破傷風，ストリキニーネ中毒）にある患者〔脊髄の刺激効果があらわれる．〕 (6) 急性アルコール中毒の患者〔呼吸抑制を増強する．〕 (7) 本剤の成分およびアヘンアルカロイドに対し過敏症の患者	－

一般的名称 販売名 会社名	モルヒネ硫酸塩水和物 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 大日本住友製薬株式会社	－
	(8) 出血性大腸炎の患者〔腸管出血性大腸菌（O157 等）や赤痢菌等の重篤な細菌性下痢患者では，症状の悪化，治療期間の延長をきたすおそれがある.〕	
原則禁忌	細菌性下痢のある患者〔治療期間の延長をきたすおそれがある.〕	－
使用上の注意	**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 心機能障害のある患者〔循環不全を増強するおそれがある.〕 (2) 呼吸機能障害のある患者〔呼吸抑制を増強するおそれがある.〕 (3) 肝・腎機能障害のある患者〔代謝・排泄が遅延し，副作用があらわれるおそれがある（「薬物動態」の項参照）.〕 (4) 脳に器質的障害のある患者〔呼吸抑制や頭蓋内圧の上昇を起こすおそれがある.〕 (5) ショック状態にある患者〔循環不全や呼吸抑制を増強するおそれがある.〕 (6) 代謝性アシドーシスのある患者〔呼吸抑制を起こすおそれがある.〕 (7) 甲状腺機能低下症（粘液水腫等）の患者〔呼吸抑制や昏睡を起こすおそれがある.〕 (8) 副腎皮質機能低下症（アジソン病等）の患者〔呼吸抑制作用に対し，感受性が高くなっている.〕 (9) 薬物依存の既往歴のある患者〔依存性を生じやすい.〕 (10) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 (11) 新生児，乳児〔「小児等への投与」の項参照〕 (12) 衰弱者〔呼吸抑制作用に対し，感受性が高くなっている.〕 (13) 前立腺肥大による排尿障害，尿道狭窄，尿路手術術後の患者〔排尿障害を増悪することがある.〕 (14) 器質的幽門狭窄，麻痺性イレウスまたは最近消化管手術を行った患者〔消化管運動を抑制する.〕 (15) 痙れんの既往歴のある患者〔痙れんを誘発するおそれがある.〕 (16) 胆のう障害および胆石のある患者〔胆道痙れんを起こすことがある.〕 (17) 重篤な炎症性腸疾患のある患者〔連用した場合，巨大結腸症を起こすおそれがある.〕 (18) ジドブジン（アジドチミジン）を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕	－

<table>
<tr><td>一般的名称
販売名
会社名</td><td>モルヒネ硫酸塩水和物
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
大日本住友製薬株式会社</td><td>－</td></tr>
<tr><td></td><td>2.　重要な基本的注意
(1)　連用により薬物依存を生じることがあるので，観察を十分に行い，慎重に投与すること．〔「副作用」(1)-1)の項参照〕
(2)　眠気，眩暈が起こることがあるので，本剤投与中の患者には自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること．
(3)　本剤を増量する場合には，副作用に十分注意すること．</td><td>－</td></tr>
<tr><td></td><td>3.　相互作用
併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名</th><th>臨床症状・
措置方法</th><th>機序・
危険因子</th></tr>
<tr><td>中枢神経抑制剤
フェノチアジン系薬剤
ベンゾジアゼピン系薬剤
バルビツール酸系薬剤等
吸入麻酔剤
モノアミン酸化酵素阻害剤
三環系抗うつ剤
β-遮断剤
アルコール</td><td>呼吸抑制，低血圧，めまい，口渇および顕著な鎮静または昏睡が起こることがあるので，減量するなど慎重に投与すること．</td><td>相加的に中枢神経抑制作用が増強する．</td></tr>
<tr><td>クマリン系抗凝血剤
ワルファリン</td><td>クマリン系抗凝血剤の作用を増強させることがあるので，投与量を調節するなど慎重に投与すること．</td><td>機序は不明である．</td></tr>
<tr><td>抗コリン作用を有する薬剤</td><td>麻痺性イレウスに至る重篤な便秘または尿貯留が起こるおそれがある．</td><td>相加的に抗コリン作用が増強する．</td></tr>
<tr><td>ジドブジン
（アジドチミジン）</td><td>ジドブジンの副作用（骨髄抑制等）を増強させるおそれがある．</td><td>本剤はジドブジンのグルクロン酸抱合を競合的に阻害し，クリアランスを低下させる．</td></tr>
<tr><td>ブプレノルフィン</td><td>ブプレノルフィンの高用量（8mg 連続皮下投与）において，本剤の作用に拮抗するとの報告がある．</td><td>ブプレノルフィンは解離の遅い部分的 μ-受容体作動薬で，モルヒネの投与前にブプレノルフィンを投与すると，その治療効果を減弱させる．</td></tr>
</table></td><td>－</td></tr>
</table>

一般的名称 販売名 会社名	モルヒネ硫酸塩水和物 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 大日本住友製薬株式会社	－
	4. 副作用 212 例中 158 例（74.5%）に副作用がみられ，主なものは便秘（52.8%），眠気（37.3%），嘔気（26.9%），嘔吐（8.0%）等であった．また，臨床検査値の異常変動については，検査を実施した総症例 212 例中，本剤との関係を否定できない所見は 11 例（5.2%）にみられ，主なものは AST（GOT）の上昇（1.4%），ALT（GPT）の上昇（1.4%），血小板の増多（1.0%），ALP の上昇（1.0%），BUN の上昇（1.0%）等であった．（承認時）	－
	(1) 重大な副作用 1) 依存性 連用により薬物依存を生じることがあるので，観察を十分に行い，慎重に投与すること． また，連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により，あくび，くしゃみ，流涙，発汗，悪心，嘔吐，下痢，腹痛，散瞳，頭痛，不眠，不安，せん妄，振戦，全身の筋肉・関節痛，呼吸促迫等の退薬症候があらわれることがあるので，投与を中止する場合には，1 日用量を徐々に減量するなど，患者の状態を観察しながら行うこと． 2) 呼吸抑制 呼吸抑制があらわれることがあるので，息切れ，呼吸緩慢，不規則な呼吸，呼吸異常等があらわれた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと．なお，本剤による呼吸抑制には，麻薬拮抗剤（ナロキソン，レバロルファン等）が拮抗する． 3) 錯乱，せん妄 錯乱，せん妄があらわれることがあるので，このような場合には，減量または投与を中止するなど適切な処置を行うこと． 4) 無気肺，気管支痙れん，喉頭浮腫 無気肺，気管支痙れん，喉頭浮腫があらわれるとの報告がある． 5) 麻痺性イレウス，中毒性巨大結腸 炎症性腸疾患の患者に投与した場合，麻痺性イレウス，中毒性巨大結腸があらわれるとの報告がある．	－

<table>
<tr><td>一般的名称
販売名
会社名</td><td>モルヒネ硫酸塩水和物
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
大日本住友製薬株式会社</td><td>－</td></tr>
<tr><td></td><td>6)　肝機能障害
AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇，ALP 上昇等があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと．</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>(2)　その他の副作用
<table><tr><th>分類</th><th>5%以上</th><th>0.1～5%未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>過敏症（注）</td><td></td><td>掻痒感</td><td>発疹</td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td>血圧低下</td><td>不整脈</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>眠気</td><td>眩暈</td><td>不安，不穏，興奮，意識障害，視調節障害，発汗</td></tr><tr><td>消化器</td><td>便秘，嘔気，嘔吐</td><td>食欲不振、口渇</td><td></td></tr><tr><td>腎臓</td><td></td><td>排尿障害</td><td></td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>倦怠感，ほてり</td><td>頭蓋内圧の亢進</td></tr></table>注：このような症状があらわれた場合には，投与を中止すること．</td><td>－</td></tr>
<tr><td></td><td>5.　高齢者への投与
低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること．〔一般に高齢者では生理機能が低下しており，特に呼吸抑制の感受性が高い．〕</td><td>－</td></tr>
<tr><td></td><td>6.　妊婦・産婦・授乳婦等への投与
(1)　妊婦または妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること．〔動物実験（マウス，ラット）で催奇形作用（骨格異常）が報告されている．〕
(2)　分娩前に投与した場合，出産後新生児に退薬症候（多動，神経過敏，不眠，振戦等）があらわれることがある．
(3)　分娩時の投与により，新生児に呼吸抑制があらわれることがある．
(4)　授乳中の婦人には，本剤投与中は授乳を避けさせること．〔ヒト母乳中へ移行することがある．〕</td><td>－</td></tr>
<tr><td></td><td>7.　小児等への投与
新生児，乳児，幼児および小児に対する安全性は確立されていない．
なお，新生児，乳児には，低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること．〔呼吸抑制の感受性が高い．〕</td><td>－</td></tr>
<tr><td></td><td>8.　過量投与
症状　呼吸抑制，意識不明，痙れん，錯乱，血圧低下，重篤な脱力感，重篤なめまい，嗜眠，心拍数の減少，神経過敏，不安，縮瞳，皮膚冷感等を起こすことがある．
処置　過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい．</td><td>－</td></tr>
</table>

一般的名称 販売名 会社名	モルヒネ硫酸塩水和物 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 大日本住友製薬株式会社	－
	(1) 投与を中止し，気道確保，補助呼吸および呼吸調節により適切な呼吸管理を行う． (2) 麻薬拮抗剤投与を行い，患者に退薬症候または麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する．なお，麻薬拮抗剤の作用持続時間はモルヒネのそれより短いので，患者のモニタリングを行うかまたは患者の反応に応じて，初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する． (3) 必要に応じて，補液，昇圧剤等の投与または他の補助療法を行う．	－
	9. 適用上の注意 (1) 本剤は徐放性製剤であることから，早期に除痛を必要とする場合は，速溶性製剤を用いることが望ましい． (2) 患者等に対する指導 1) 本剤の投与にあたっては，具体的な服用方法，服用時の注意点，保管方法等を十分に説明し，本剤の目的以外への使用あるいは他人への譲渡をしないよう指導するとともに，本剤を子供の手の届かないところに保管するよう指導すること． 2) 服用時　本剤は徐放性製剤であるため，カプセルの内容物を砕いたり，すりつぶしたりしないで，そのまま噛まずに服用させること． 3) PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること．〔PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている．〕 4) 本剤が不要となった場合には，病院または薬局へ返却するなどの処置について適切に指導すること．	－
添付文書の作成年月	2013 年 12 月改訂（第 7 版）	－
備考	－	－

目次

1. 添付文書（案）.....2
2. 添付文書（案）の設定根拠.....8
2.1 効能・効果の設定根拠.....8
2.2 用法・用量の設定根拠.....9
2.2.1 申請する用法・用量（案）.....9
2.2.2 定時投与時の用法用量に関する使用上の注意.....9
2.3 使用上の注意の設定根拠.....12
2.3.1 使用上の注意.....12
2.3.2 副作用.....18

1. 添付文書（案）

以下に、添付文書（案）を示す。

最新の添付文書を参照すること。

年　月作成(第１版)

貯　法	室温保存
使用期限	包装に表示の使用期限内に使用すること。

日本標準商品分類番号
８７８１１９

	錠 2mg	錠 6mg
承認番号		
薬価収載		
販売開始		

	錠 12mg	錠 24mg
承認番号		
薬価収載		
販売開始		

持続性癌疼痛治療剤

劇薬、麻薬、処方箋医薬品※

ナルサス®錠2mg
ナルサス®錠6mg
ナルサス®錠12mg
ナルサス®錠24mg

NARUSUS® TABLETS

ヒドロモルフォン塩酸塩徐放錠

※注意－医師等の処方箋により使用すること

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 重篤な呼吸抑制のある患者[呼吸抑制を増強する。]
2. 気管支喘息発作中の患者[気道分泌を妨げる。]
3. 慢性肺疾患に続発する心不全の患者[呼吸抑制や循環不全を増強する。]
4. 痙攣状態(てんかん重積症、破傷風、ストリキニーネ中毒)にある患者[脊髄の刺激効果があらわれる。]
5. 麻痺性イレウスの患者[消化管運動を抑制する。]
6. 急性アルコール中毒の患者[呼吸抑制を増強する。]
7. 本剤の成分及びアヘンアルカロイドに対し過敏症の患者
8. 出血性大腸炎の患者[腸管出血性大腸菌(O157 等)や赤痢菌等の重篤な細菌性下痢のある患者では、症状の悪化、治療期間の延長をきたすおそれがある。]

【原則禁忌】(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)

細菌性下痢のある患者[治療期間の延長をきたすおそれがある。]

【組　成　・　性　状】

1. 組　成

1錠中にそれぞれ次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
ナルサス錠 2mg	ヒドロモルフォン塩酸塩 2.3mg (ヒドロモルフォンとして 2mg)	D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、黒酸化鉄、フマル酸ステアリルナトリウム
ナルサス錠 6mg	ヒドロモルフォン塩酸塩 6.8mg (ヒドロモルフォンとして 6mg)	D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、黄色三二酸化鉄、フマル酸ステアリルナトリウム
ナルサス錠 12mg	ヒドロモルフォン塩酸塩 13.5mg (ヒドロモルフォンとして 12mg)	D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、三二酸化鉄、フマル酸ステアリルナトリウム
ナルサス錠 24mg	ヒドロモルフォン塩酸塩 27.1mg (ヒドロモルフォンとして 24mg)	D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、フマル酸ステアリルナトリウム

2. 製剤の性状

販売名	剤形	色	外形 直径(mm)	外形 厚さ(mm)	外形 重さ(mg)	識別コード
ナルサス錠 2mg	素錠	うすい灰色	DC E2 7.1	約 4.8	約 160	DC E2
ナルサス錠 6mg		うすい黄色	DC E6 8.1	約 4.8	約 200	DC E6
ナルサス錠 12mg		ごくうすい赤色	DC E12 9.6	約 5.3	約 300	DC E12
ナルサス錠 24mg		白色～帯黄白色	DC E24 9.6	約 5.3	約 300	DC E24

【効　能　・　効　果】

中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛

【用　法　・　用　量】

通常、成人にはヒドロモルフォンとして4～24mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 初回投与

オピオイド鎮痛剤による治療の有無を考慮して初回投与量を設定すること。

(1)**オピオイド鎮痛剤を使用していない患者**

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

(2)**オピオイド鎮痛剤を使用している患者**

他のオピオイド鎮痛剤から本剤に変更する場合には、前治療薬の投与量等を考慮し、投与量を決めること。本剤の 1日用量は、ヒドロモルフォンとして、モルヒネ経口剤 1日用量の 1/5 量を目安とすること。

(3)**フェンタニル貼付剤を使用している患者**

フェンタニル貼付剤から本剤へ変更する場合には、フェンタニル貼付剤剥離後にフェンタニルの血中濃度が 50%に減少するまで 17 時間以上かかることから、剥離直後の本剤の使用は避け、本剤の使用を開始するまでに、フェンタニルの血中濃度が適切な濃度に低下するまでの時間をあけるとともに、本剤の低用量から投与することを考慮すること。

®登録商標

2. 疼痛増強時
疼痛が増強した場合や鎮痛効果が得られている患者で突発性の疼痛が発現した場合は、直ちにヒドロモルフォン塩酸塩等の即放性製剤の臨時追加投与を行い鎮痛を図ること。

3. 増量
本剤投与開始後は患者の状態を観察し、適切な鎮痛効果が得られ副作用が最小となるよう用量調整を行うこと。増量の目安は使用量の30～50%増とする。

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

5. 投与の中止
本剤の投与を中止する場合には、退薬症候の発現を防ぐために徐々に減量すること。

【使　用　上　の　注　意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
(1)心機能障害あるいは低血圧のある患者[循環不全を増強するおそれがある。]
(2)呼吸機能障害のある患者[呼吸抑制を増強するおそれがある。]
(3)肝機能障害のある患者[代謝が遅延し副作用があらわれるおそれがあるため、低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること(「薬物動態」の項参照)。なお、重度の肝機能障害のある患者への使用経験はない。]
(4)腎機能障害のある患者[排泄が遅延し副作用があらわれるおそれがあるため、低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること(「薬物動態」の項参照)。]
(5)脳に器質的障害のある患者[呼吸抑制や頭蓋内圧の上昇を起こすおそれがある。]
(6)ショック状態にある患者[循環不全や呼吸抑制を増強するおそれがある。]
(7)代謝性アシドーシスのある患者[呼吸抑制を起こすおそれがある。]
(8)甲状腺機能低下症(粘液水腫等)の患者[呼吸抑制や昏睡を起こすおそれがある。]
(9)副腎皮質機能低下症(アジソン病等)の患者[呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている。]
(10)薬物依存・アルコール依存又はその既往歴のある患者[依存性を生じやすい。]
(11)高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
(12)衰弱者[呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている。]
(13)前立腺肥大による排尿障害、尿道狭窄、尿路手術術後の患者[排尿障害を増悪することがある。]
(14)器質的幽門狭窄又は最近消化管手術を行った患者[消化管運動を抑制する。]
(15)痙攣の既往歴のある患者[痙攣を誘発するおそれがある。]
(16)胆嚢障害、胆石症又は膵炎の患者[オッジ筋を収縮させ症状が増悪することがある。]
(17)重篤な炎症性腸疾患のある患者[連用した場合、巨大結腸症を起こすおそれがある。]

2. 重要な基本的注意
(1)本剤は徐放性製剤であることから、急激な血中濃度の上昇による重篤な副作用の発現を避けるため、服用に際して割ったり、砕いたり、あるいはかみ砕かないように指導すること。
(2)連用により**薬物依存**を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること(「副作用」の項参照)。
(3)眠気、めまいが起こることがあるので、本剤投与中の患者には**自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう**注意すること。
(4)本剤を投与する場合には、以下の対応を念頭におき、副作用に十分注意すること。
1)便秘に対する対策として緩下剤を併用、悪心・嘔吐に対する対策として制吐剤を併用する。
2)鎮痛効果が得られている患者で通常と異なる強い眠気がある場合には、過量投与の可能性があるので、本剤の減量を考慮する。
(5)本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。
(6)本剤の医療目的外使用を防止するため、適切な処方を行い、保管に留意するとともに、患者等に対して適切な指導を行うこと(「適用上の注意」の項参照)。

3. 相互作用
本剤は主にグルクロン酸抱合により代謝される(「薬物動態」の項参照)。

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体等 **吸入麻酔剤** **MAO 阻害剤** **三環系抗うつ剤** **β遮断剤** **アルコール**	呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがある。	相加的に中枢神経抑制作用が増強される。
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	クマリン系抗凝血剤の作用が増強されることがある。	機序不明
抗コリン作用を有する薬剤	麻痺性イレウスに至る重篤な便秘又は尿貯留が起こるおそれがある。	相加的に抗コリン作用が増強される。
ブプレノルフィン、ペンタゾシン等	本剤の鎮痛作用を減弱させることがある。また、退薬症候を起こすことがある。	ブプレノルフィン、ペンタゾシン等は本剤の作用するμ受容体の部分アゴニストである。

4. 副作用
がん疼痛患者を対象とした国内臨床試験において、総症例139例中85例(61.2%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、悪心41例(29.5%)、嘔吐38例(27.3%)、傾眠28例(20.1%)、便秘15例(10.8%)等であった。〔承認時〕
(1)**重大な副作用**
1)**依存性**(頻度不明[注])：連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。また、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、あくび、くしゃみ、流涙、発汗、悪心、嘔吐、下痢、腹痛、散瞳、頭痛、不眠、不安、譫妄、振戦、全身の筋肉・関節痛、呼吸促迫等の退薬症候があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、1日用量を徐々に減量するなど、患者の状態を観察しながら行うこと。
2)**呼吸抑制**(頻度不明[注])：呼吸抑制があらわれることがあるので、息切れ、呼吸緩慢、不規則な呼吸、呼吸異常等があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤による呼吸抑制には、麻薬拮抗剤(ナロキソン、レバロルファン等)が拮抗する。
3)**意識障害**(0.7%)：昏睡、昏迷、錯乱、譫妄等の意識障害があらわれることがあるので、このような場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
4)**イレウス(麻痺性イレウスを含む)**(頻度不明[注])、**中毒性巨大結腸**(頻度不明[注])：イレウス(麻痺性イレウスを含む)があらわれることがある。また、炎症性腸疾患の患者に投与した場合、中毒性巨大結腸があらわれることがあるので、これらの症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

（2）**その他の副作用**

下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、必要に応じ適切な処置を行うこと。

	5%以上	5%未満	頻度不明[注)]
過敏症		発疹	
精神神経系	傾眠	めまい、味覚異常	
呼吸器			呼吸困難
消化器	悪心、嘔吐、便秘	食欲不振	腹部不快感
肝　臓		肝機能異常	
その他		倦怠感、異常感	発熱

注)海外において認められている副作用又はヒドロモルフォン即放性製剤(ナルラピド錠)において認められている副作用のため頻度不明。

5. 高齢者への投与

低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。［一般に高齢者では生理機能が低下しており、特に呼吸抑制の感受性が高い。］

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

（1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[マウス及びハムスターでは胎児奇形(頭蓋奇形、軟部組織奇形、骨格変異)が、ラットにおいて出生児の体重及び生存率の低下が報告されている。］

（2）分娩前に投与した場合、出産後新生児に退薬症候(多動、神経過敏、不眠、振戦等)があらわれることがある。

（3）分娩時の投与により、新生児に呼吸抑制があらわれることがある。

（4）授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。［ヒト母乳中へ移行することが報告されている。］

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 過量投与

（1）**徴候・症状**：呼吸抑制、意識不明、痙攣、錯乱、血圧低下、重篤な脱力感、重篤なめまい、嗜眠、心拍数の減少、神経過敏、不安、縮瞳、重度の低酸素症による著明な散瞳、皮膚冷感等を起こすことがある。

（2）**処置**：過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。

1）投与を中止し、気道確保、補助呼吸及び呼吸調節により適切な呼吸管理を行う。

2）麻薬拮抗剤投与を行い、患者に退薬症候又は麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。なお、麻薬拮抗剤の作用持続時間はヒドロモルフォンのそれより短いので、患者のモニタリングを行うか又は患者の反応に応じて初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する。

3）必要に応じて補液、昇圧剤等の投与又は他の補助療法を行う。

9. 適用上の注意

患者等に対する指導

（1）本剤の投与にあたっては、具体的な服用方法、服用時の注意点、保管方法等を十分に説明し、本剤の目的以外への使用あるいは他人への譲渡をしないよう指導するとともに、本剤を子供の手の届かないところに保管するよう指導すること。

（2）PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。(PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

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

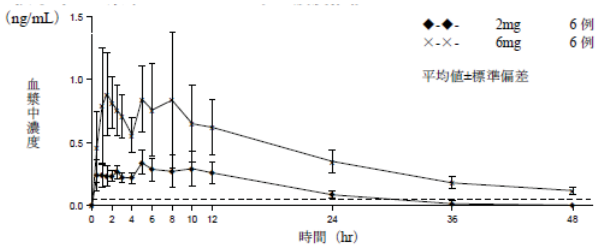
【薬　物　動　態】

1. 血漿中濃度

（1）**単回投与**

日本人健康成人男性に本剤 2mg 及び 6mg を空腹時に単回経口投与したときの、血漿中ヒドロモルフォン濃度推移及び薬物動態パラメータは次のとおりであった[1)]。

単回経口投与時の血漿中ヒドロモルフォン濃度推移



薬物動態パラメータ(単回経口投与時)

投与量	例数	AUClast (ng･hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax[a)] (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
2mg	6	5.31±1.64	0.356±0.115	5.00 (1.00～10.00)	8.88±2.25[b)]
6mg	6	19.2±4.99	1.09±0.434	3.25 (1.00～8.00)	16.8±6.69

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値(最小値～最大値)

b) 例数は 5 例

（2）**食事の影響**

日本人健康成人男性 6 例に、本剤 2mg を単回投与したとき、空腹時と比較して食後投与時で Cmax は 1.6 倍、AUCinf は 1.3 倍に増大した[1)]。

（3）**バイオアベイラビリティ**

日本人健康成人 6 例に、ヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤を空腹時単回経口投与したとき、バイオアベイラビリティは 24%であった[2)]。

（4）**男女差**

健康成人男女各 18 例に、ヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤 8mg を空腹時単回経口投与したとき、血漿中ヒドロモルフォン濃度推移に差は認められなかった[3)]。（外国人データ）

（5）**高齢者**

健康高齢者(65～74 歳)及び健康非高齢者(18～38 歳)各 18 例に、ヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤 4mg を空腹時単回経口投与したとき、血漿中ヒドロモルフォン濃度推移に差は認められなかった[4)]。(外国人データ)

（6）**肝機能障害患者**

中等度肝機能障害患者 12 例にヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤 4mg を単回経口投与したとき、肝機能正常者より AUC が 4 倍高かった[5)]。(外国人データ)

なお、重度肝機能障害患者を対象とした試験は実施されていない。

（7）**腎機能障害患者**

ヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤 4mg を単回経口投与したとき、腎機能正常者よりも、中等度腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス 40～60mL/min)では AUC が 2 倍、重度腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス 30mL/min 未満)では 4 倍高かった[6)]。(外国人データ)

2. 分　布

（1）**血漿蛋白結合率**

平衡透析法で測定したヒト血漿蛋白結合率は 24～30%であった[7)]。(*in vitro* 試験データ)

（2）**母乳中への移行**

健康授乳婦 8 例に、ヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤 2mg を経鼻投与したとき、ヒドロモルフォンの乳汁／血漿中の AUC の比は 2.56 であった[8)]。(外国人データ)

3. 代　謝

ヒトにおけるヒドロモルフォンの主代謝経路は、3位水酸基のグルクロン酸抱合によるヒドロモルフォン-3-グルクロニドへの代謝である[9]。

4. 排　泄

日本人健康成人男性に本剤2mg、6mgを単回経口投与したとき、投与後48時間までの尿中に、投与量の約3%がヒドロモルフォンとして、投与量の約30%がヒドロモルフォン-3-グルクロニドとして排泄された[1]。

5. 薬物相互作用

ヒドロモルフォン及びヒドロモルフォン-3-グルクロニドは、CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1及び3A4/5を阻害せず[10]、CYP1A2、2B6及び3A4を誘導しなかった[11]。
（*in vitro*試験データ）

【臨　床　成　績】

承認時の国内臨床試験での中等度から高度のがん疼痛に対する臨床試験成績の概要を以下に示す。

1. オピオイド鎮痛剤非使用患者での有効性（二重盲検比較試験）

非オピオイド鎮痛剤では疼痛が改善しない、オピオイド鎮痛剤非使用のがん疼痛患者178例を対象に、本剤4mgを1日1回又は対照薬オキシコドン塩酸塩徐放性製剤5mgを1日2回にて投与開始し、適宜増減しながら7日間投与した。主要評価項目の投与前後の視覚的評価スケール（VAS）値の変化量の最小二乗平均値の群間差は−0.4mmであり、95%信頼区間の上限値の5.0mmが非劣性限界値の10mmを下回ったことから、本剤のオキシコドン塩酸塩に対する非劣性が検証された[12]。

	ヒドロモルフォン群	オキシコドン群
評価例数	86	92
投与前VAS値(mm) a)	53.5±14.53	52.1±12.81
投与終了／中止時VAS値(mm) a)	23.0±17.91	23.2±18.83
VAS値変化量(mm) a)	−30.5±20.80	−29.1±21.46
最小二乗平均値(mm) b)	−30.0	−29.6
最小二乗平均値の差(mm)、[95%信頼区間] b)	−0.4[−5.9〜5.0]	

a) 平均値 ± 標準偏差
b) 投与前 VAS 値を共変量とした共分散分析

2. 前治療オピオイド鎮痛剤からの切り替え時の有効性

各種オピオイド鎮痛剤（モルヒネ経口剤、オキシコドン経口剤、フェンタニル貼付剤又はトラマドール経口剤）で治療中のがん疼痛患者32例を対象に、前治療のオピオイド鎮痛剤の1日用量に基づき本剤に変更し、適宜増減しながら最長12週間投与した。切り替え1週後及び終了／中止時の有効率※は、78.1%（25/32 例）及び75.0%（24/32 例）であった[13]。

※評価時点の痛みの程度（VAS）とその変化量に基づく改善度判定により「有効」と判定された症例の割合

【薬　効　薬　理】

1. 鎮痛作用

ヒドロモルフォンはマウス及びラットにおいて、試験方法（Hot plate法及びtail flick法は熱刺激、writhing法は化学刺激による方法）、投与経路（経口、静脈内、皮下）に関わらず、鎮痛作用を示した[14]。

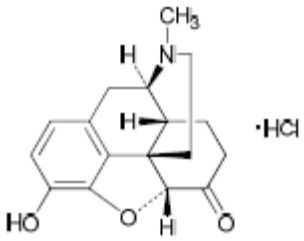
動物種	試験方法	投与経路	ED_{50} mg/kg（95%信頼区間）
マウス	Hot plate法	皮下	0.160（0.146〜0.174）
	Writhing法		0.210（0.165〜0.266）
ラット	Hot plate法	経口	23.0（18.4〜28.7）
		静脈内	0.170（0.149〜0.193）
		皮下	0.220（0.191〜0.253）
	Tail flick法	皮下	0.220（0.166〜0.290）

2. 作用機序

ヒドロモルフォンはδ及びκよりもμオピオイド受容体に対し高い親和性を示した[15]。また、ヒドロモルフォンはμオピオイド受容体に対してアゴニスト活性を示し、代謝物のヒドロモルフォン-3-グルクロニドの同活性はその約1/2,280と低かった[16]。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ヒドロモルフォン塩酸塩（Hydromorphone Hydrochloride）
化学名：(5*R*)-4,5-Epoxy-3-hydroxy-17-methylmorphinan-6-one monohydrochloride
分子式：$C_{17}H_{19}NO_3$・HCl
分子量：321.80
構造式：



性　状：白色〜微黄褐色の結晶又は結晶性の粉末である。
水に溶けやすく、ジメチルスルホキシドにやや溶けやすく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくい。
分配係数：0.67（1-オクタノールとpH9の緩衝液）

【取 扱 い 上 の 注 意】

ナルサス錠2mg、ナルサス錠6mg、ナルサス錠12mgは、それぞれ錠剤表面に使用色素による黒色、黄色、赤色の斑点がみられることがある。

【　包　　装　】

ナルサス錠2mg	(PTP)	20錠	100錠
ナルサス錠6mg	(PTP)	20錠	100錠
ナルサス錠12mg	(PTP)	20錠	100錠
ナルサス錠24mg	(PTP)	20錠	100錠

【主　要　文　献】

1）Toyama K, et al.：J Clin Pharmacol. 2015；55(9)：975‐984
2）社内資料：健康成人を対象とした単回投与試験
3）Durnin C, et al.：Proc West Pharmacol Soc. 2001；44：77‐78
4）Durnin C, et al.：Proc West Pharmacol Soc. 2001；44：79‐80
5）Durnin C, et al.：Proc West Pharmacol Soc. 2001；44：83‐84
6）Durnin C, et al.：Proc West Pharmacol Soc. 2001；44：81‐82
7）社内資料：ヒト血漿を用いた蛋白結合率の検討
8）Edwards JE, et al.：Pharmacotherapy 2003；23(2)：153‐158
9）社内資料：ヒト血漿及び尿を用いた代謝物プロファイルの検討
10）社内資料：ヒト肝ミクロソームを用いたCYP450に対する阻害作用の検討
11）社内資料：ヒト肝細胞を用いたCYP450の発現及び酵素活性増加作用の検討
12）社内資料：がん疼痛を有する患者を対象とした徐放錠第Ⅲ相比較試験
13）社内資料：がん疼痛を有する患者を対象とした徐放錠長期投与試験
14）Knoll J, et al.：J Pharm Pharmacol. 1975；27(2)：99‐105
15）社内資料：ヒトオピオイド受容体に対する親和性
16）社内資料：ヒトオピオイド受容体に対するアゴニスト活性

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

第一三共株式会社　製品情報センター
〒103-8426　東京都中央区日本橋本町 3-5-1
TEL：0120-189-132

製造販売元
第一三共プロファーマ株式会社
東京都中央区日本橋本町3-5-1

販売元
第一三共株式会社
東京都中央区日本橋本町3-5-1

2. 添付文書（案）の設定根拠

2.1 効能・効果の設定根拠

1) 申請する効能・効果（案）

中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛

2) 設定根拠

ヒドロモルフォンは強オピオイド鎮痛剤として 1920 年代より臨床使用されており、中等度から高度のがん疼痛患者の疼痛治療薬として国内外の疼痛緩和ガイドラインで標準的薬剤とされている。世界保健機関（World Health Organization: WHO）方式がん疼痛治療法ではモルヒネの代替薬のひとつにヒドロモルフォンが含まれ、他のオピオイド鎮痛剤の効果減弱や副作用による投与中止で鎮痛効果が得られない患者に対してオピオイドスイッチングを行う治療方法が示されている。WHO 方式に従うと 70%～90%の患者で除痛が可能とされるが、日本ではオピオイドスイッチングに用いることができる薬剤が限られるのが現状である。

本申請にあたり実施した臨床試験では、中等度から高度の疼痛を有するがん患者を対象として定時投与時の有効性を確認した。徐放錠 Ph3 比較試験では、非オピオイド鎮痛剤では疼痛が改善しないオピオイド鎮痛剤非使用のがん疼痛患者（以降、オピオイド非使用患者）を対象に主要評価項目とした投与前後の VAS 値変化量を指標として本剤のオキシコドン徐放性製剤に対する非劣性が検証され、両剤は同程度の鎮痛効果を示すと考えられた（2.7.3.2.1）。徐放錠 Ph3 長期試験では、オピオイド鎮痛剤使用中のがん疼痛患者（以下、オピオイド使用患者）、オピオイド非使用患者、又は徐放錠 Ph3 比較試験から移行した患者に本剤を最長 84 日間（12 週間）投与した。その結果、良好な疼痛コントロールの持続が確認された（2.7.3.2.2）。

臨床試験で認められた有害事象及び副作用のほとんどは、原疾患に関連した事象、あるいはオピオイド治療で一般的に認められる中枢及び消化管に関連する事象であった。オピオイド非使用患者を対象とした徐放錠 Ph3 比較試験で投与開始日に悪心・嘔吐が比較的多く発現したものの、徐放錠の安全性リスクは他の強オピオイド鎮痛剤と同様と考えられた。なお、即放性製剤を用いた即放錠 Ph3 比較試験ではオキシコドン即放性製剤とヒドロモルフォン即放性製剤の悪心・嘔吐の副作用発現率は同程度であった。徐放錠 Ph3 長期試験では最長約 3 ヵ月間徐放性製剤を投与した結果、安全性に大きな問題は認められなかった。

以上のことから、ヒドロモルフォンの徐放性製剤はオピオイド非使用患者及びオピオイド使用患者において中等度から高度の疼痛を伴う各種がんにおける鎮痛剤として有効な薬剤と考えられた。したがって、本申請における効能・効果は「中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛」とするのが適切と考えた。

2.2　用法・用量の設定根拠

ヒドロモルフォン経口剤は即放性製剤と徐放性製剤を市販予定である。徐放性製剤である本剤は定時投与に用いられる製剤と位置付けられる。したがって、用法・用量に関連する使用上の注意は、これらの位置付けに従ったものとした。

2.2.1　申請する用法・用量（案）

通常、成人にはヒドロモルフォンとして 4～24mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。

1)　用法・用量（案）の設定根拠

1 日用量の開始用量はオピオイド非使用患者での開始用量である 4 mg／日とした。1 日用量の上限として、国内添付文書で経口モルヒネ製剤では 120 mg／日が上限とされ、経口オキシコドン製剤では 80 mg／日（経口モルヒネ 120 mg／日に相当）が上限とされている。ヒドロモルフォンの用量上限は、他のオピオイド鎮痛剤と同様に効力比 1:5 でモルヒネ 120 mg／日に相当する 24 mg／日を設定した。一方で、医療用麻薬適正使用ガイダンス（厚生労働省 医薬食品局 監視指導・麻薬対策課）には、維持量としてモルヒネでは 120 mg／日以上、オキシコドンでは 80 mg／日以上の投与量が必要な場合があるとされている（2.5.4.5.1.1）。徐放錠 Ph3 長期試験では投与量に上限は設けず、24 mg／日を超えた投与が 5 名で行われ、これらの被験者の安全性に特筆すべき問題は認められなかった（2.5.5.4.3.2）。

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

以上の根拠に基づき、用法・用量を「通常、成人にはヒドロモルフォンとして 4～24mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。」と設定した。

2.2.2　定時投与時の用法用量に関する使用上の注意

1.　初回投与

オピオイド鎮痛剤による治療の有無を考慮して初回投与量を設定すること。

（1）オピオイド鎮痛剤を使用していない患者

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

（2）オピオイド鎮痛剤を使用している患者

他のオピオイド鎮痛剤から本剤に変更する場合には、前治療薬の投与量等を考慮し、投与量を決めること。本剤の 1 日用量は、ヒドロモルフォンとして、モルヒネ経口剤 1 日用量の 1/5 量を目安とすること。

（3）フェンタニル貼付剤を使用している患者

フェンタニル貼付剤から本剤へ変更する場合には、フェンタニル貼付剤剥離後にフェンタニルの血中濃度が 50%に減少するまで 17 時間以上かかることから、剥

離直後の本剤の使用は避け、本剤の使用を開始するまでに、フェンタニルの血中濃度が適切な濃度に低下するまでの時間をあけるとともに、本剤の低用量から投与することを考慮すること。

2. **疼痛増強時**

疼痛が増強した場合や鎮痛効果が得られている患者で突発性の疼痛が発現した場合は、直ちにヒドロモルフォン塩酸塩等の即放性製剤の臨時追加投与を行い鎮痛を図ること。

3. **増量**

本剤投与開始後は患者の状態を観察し、適切な鎮痛効果が得られ副作用が最小となるよう用量調整を行うこと。増量の目安は使用量の 30～50%増とする。

4. **減量**

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

5. **投与の中止**

本剤の投与を中止する場合には、退薬症候の発現を防ぐために徐々に減量すること。

1)　経口モルヒネ製剤に対する効力比について

徐放錠 Ph3 長期試験でモルヒネとの効力比 1:5 で本剤投与時のデータを取得したオピオイド使用患者 36 名の安全性に特筆すべき問題は認められなかった。なお、即放錠 Ph2 効力比試験で効力比 1:8 と 1:5 のいずれも良好な疼痛コントロールが確認された。以上より、モルヒネとの効力比 1:5 による切り替えは有効性・安全性に臨床使用上の問題はなく、ヒドロモルフォン即放性製剤と同様に徐放性製剤でも適用可能と考える。

2)　オピオイド非使用患者に対する初回投与量

WHO ガイドラインでヒドロモルフォンの標準開始用量は 1～2 mg／回（1 日 4 回投与だと 4～8 mg／日）である。また、国内経口モルヒネ製剤の投与量の下限である 20 mg／日は効力比 1:5 で換算するとヒドロモルフォン 4 mg／日に相当する。したがって、徐放錠 Ph3 比較試験ではオピオイド非使用患者に対する徐放性製剤の開始用量を 4 mg／日とした。徐放錠 Ph3 長期試験では、オピオイド非使用患者にヒドロモルフォン即放性製剤 1 回 1 mg 1 日 4 回で投与を開始し至適 1 日用量決定後に徐放性製剤に切り替えた。いずれの試験でもオピオイド非使用患者に対する開始用量 4 mg／日での有効性（2.5.4.2.3）が確認された。徐放錠 Ph3 比較試験では悪心・嘔吐の副作用発現率がオキシコドン徐放性製剤よりも高かった。徐放錠による悪心・嘔吐は約 7 割が軽度であり、経口投与が継続できず投与中止となる割合はオキシコドン徐放性製剤と同程度であったため忍容性には重大な影響はないと考えた（2.5.5.4.1.3）。徐放錠の悪心・嘔吐はオピオイド非使用患者で投与初日に比較的多く発現することを添付文書で情報提供する。悪心･嘔吐以外の他のリスクは他の強オピオイド鎮痛剤と同様と考えた。

以上より、オピオイド非使用患者では開始用量を 4 mg／日と設定し、鎮痛効果及び副作用の発現状況を観察しながら用量調節を行うことを規定した。

3)　オピオイド使用患者に対する初回投与量

徐放錠 Ph3 長期試験では、強オピオイド鎮痛剤（モルヒネ、オキシコドン、又はフェンタニル）、又は弱オピオイド鎮痛剤（トラマドール）からモルヒネとの効力比 1:5 で換算した用量を参考にヒドロモルフォン即放性製剤への換算量を設定し、至適 1 日用量決定後に徐放性製剤に切り替えた。実際には徐放性製剤の初回用量は 4～36 mg／日が、最大投与量は 60 mg／日が投与された。本試験ではいずれのオピオイド鎮痛剤からの切り替えでも有効性（2.5.4.2.2）が確認され、オピオイド使用患者群での安全性に特筆すべき問題は認められなかった（2.7.6.7.17）。

以上より、オピオイド鎮痛剤を使用している患者の開始用量は、前治療薬の投与量等を考慮してモルヒネとの効力比 1:5 を用いて換算した量を目安とするよう設定した。なお、フェンタニル貼付剤を使用している患者からの切り替え方法は、フェンタニル貼付剤の添付文書に記載された薬剤濃度が 50%に減少するまでの時間を考慮し設定した。

4)　定時投与時の投与間隔、増量、減量、及び投与中止

ヒドロモルフォンの徐放性製剤の投与方法は 1 日 1 回投与とした。これは日本人 Ph1 単回投与試験で検討した徐放錠 2 mg 及び 6 mg の単回投与 24 時間後の血中濃度が、1 日 1 回投与の徐放性製剤の Exalgo と同程度まで維持されていたことから設定した。徐放錠 Ph3 比較試験でレスキュー薬の投与回数が対照薬の投与時よりも増加する傾向はなかったことから、徐放性製剤を 1 日 1 回投与したとき投与後 24 時間までに鎮痛効果が不十分になった可能性は低いと考えられた。また、徐放錠 Ph3 長期試験の徐放錠 Ph3 比較試験参加患者 5 名で、徐放性製剤 4 mg／日投与後のトラフ濃度の平均値は 0.550 ng/mL であり全員に薬物が検出された。

徐放錠 Ph3 比較試験と徐放錠 Ph3 長期試験では増量規定に従って 1 日用量の増量を可とした。徐放錠 Ph3 比較試験は 4→6→8→12→18→24 mg／日の増量規定とし、7 日間の投与中に増量した被験者は 86 名中 19 名であり、最大 12 mg／日が投与された。徐放錠 Ph3 長期試験は 4→6→8→12→18→24→36→≥48 mg／日の増量規定とし、51 名中 20 名が増量した（最大 60 mg／日）。これら試験のオピオイド使用患者及びオピオイド非使用患者で、30%～50%増量したときの安全性に特筆すべき問題は認められなかった（2.5.5.4.3.3）。

オピオイド鎮痛剤は減量及び投与中止時に、投与量の急激な減少や投与の中止によって共通の退薬症候があらわれる。よって、国内類薬の添付文書と同様の減量及び投与中止時の規定を設定した。

2.3　使用上の注意の設定根拠

使用上の注意の設定は「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（平成 9 年 4 月 25 日薬発第 606 号）、「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（平成 9 年 4 月 25 日薬安第 59 号）、「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」（平成 9 年 4 月 25 日薬発第 607 号）、及び「医療用医薬品の添付文書及び「使用上の注意」記載要領の Q&A について」（平成 9 年 6 月 30 日事務連絡 厚生省薬務局安全課医薬品適正使用推進室）、及び「医療用医薬品の添付文書及び使用上の注意記載要領の Q&A について（その 2）」（平成 12 年 7 月 4 日事務連絡 厚生省医薬安全局安全対策課）に則った。

2.3.1　使用上の注意

本剤の使用上の注意（案）は、本申請のために実施した臨床試験の安全性成績、及び欧米のヒドロモルフォン製剤の添付文書（表 1.8.2.3-1）をもとに設定し、μ オピオイド受容体作動薬のクラスエフェクトであるリスクに対する注意喚起は国内の他のオピオイド（表 1.8.2.3-2）を参考に設定した。

表 1.8.2.3-1　検討に用いた海外ヒドロモルフォン添付文書

製品名	販売国
Dilaudid®- hydromorphone hydrochloride liquid/tablet、Exalgo®	米国
Palladone® capsules、Palladone® SR capsules	英国

表 1.8.2.3-2　検討に用いた国内類薬添付文書

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

申請する使用上の注意（案）及びその設定根拠を表 1.8.2.3-3 に示す。

表 1.8.2.3-3　使用上の注意（案）及びその設定根拠

申請案	設定根拠
【禁忌】（次の患者には投与しないこと） 1. 重篤な呼吸抑制のある患者［呼吸抑制を増強する。］ 2. 気管支喘息発作中の患者［気道分泌を妨げる。］ 3. 慢性肺疾患に続発する心不全の患者［呼吸抑制や循環不全を増強する。］ 4. 痙攣状態（てんかん重積症、破傷風、ストリキニーネ中毒）にある患者［脊髄の刺激効果があらわれる。］ 5. 麻痺性イレウスの患者［消化管運動を抑制する。］ 6. 急性アルコール中毒の患者［呼吸抑制を増強する。］ 7. 本剤の成分及びアヘンアルカロイドに対し過敏症の患者 8. 出血性大腸炎の患者［腸管出血性大腸菌（O157 等）や赤痢菌等の重篤な細菌性下痢のある患者では、症状の悪化、治療期間の延長をきたすおそれがある。］	国内類薬に記載があり μ 受容体作動薬による共通のリスク。

表 1.8.2.3-3　使用上の注意（案）及びその設定根拠（続き）

申請案	設定根拠
【原則禁忌】（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること） 細菌性下痢のある患者［治療期間の延長をきたすおそれがある。］	国内類薬に記載がありμ受容体作動薬による消化管運動抑制作用による共通のリスク。
【使用上の注意】 1.　**慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** （1）　心機能障害あるいは低血圧のある患者［循環不全を増強するおそれがある。］ （2）　呼吸機能障害のある患者［呼吸抑制を増強するおそれがある。］ （3）　肝機能障害のある患者［代謝が遅延し副作用があらわれるおそれがあるため、低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること（「薬物動態」の項参照）。なお、重度の肝機能障害のある患者への使用経験はない。］ （4）　腎機能障害のある患者［排泄が遅延し副作用があらわれるおそれがあるため、低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること「薬物動態」の項参照）。］ （5）　脳に器質的障害のある患者［呼吸抑制や頭蓋内圧の上昇を起こすおそれがある。］ （6）　ショック状態にある患者［循環不全や呼吸抑制を増強するおそれがある。］ （7）　代謝性アシドーシスのある患者［呼吸抑制を起こすおそれがある。］ （8）　甲状腺機能低下症（粘液水腫等）の患者［呼吸抑制や昏睡を起こすおそれがある。］ （9）　副腎皮質機能低下症（アジソン病等）の患者［呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている。］ （10）　薬物依存・アルコール依存又はその既往歴のある患者［依存性を生じやすい。］ （11）　高齢者（「高齢者への投与」の項参照） （12）　衰弱者［呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている。］ （13）　前立腺肥大による排尿障害、尿道狭窄、尿路手術術後の患者［排尿障害を増悪することがある。］ （14）　器質的幽門狭窄又は最近消化管手術を行った患者［消化管運動を抑制する。］ （15）　痙攣の既往歴のある患者［痙攣を誘発するおそれがある。］ （16）　胆嚢障害、胆石症又は膵炎の患者［オッジ筋を収縮させ症状が増悪することがある。］ （17）　重篤な炎症性腸疾患のある患者［連用した場合、巨大結腸症を起こすおそれがある。］	（1）　国内類薬に記載がありμ受容体作動薬による共通のリスク。 （2）　同上 （3）　米国徐放製剤では中等度肝機能障害患者は25%に減量、重度肝機能障害患者では他の鎮痛剤を推奨。欧州製剤では禁忌に肝障害。国内臨床試験での母集団薬物動態解析で、アルブミンが3.6 g/dL（中央値）の患者と比較して、アルブミンが2.4 g/dL（最小値）の患者は全身クリアランスが約53%低下すると推定された。また、中等度肝機能障害患者でAUCとCmaxは約4倍に増加したとの報告がある（2.5.3.2.5）。曝露増加による副作用リスクを低減するため、投与量を調整し慎重に投与する必要がある。なお、臨床試験では重篤な肝障害患者を登録除外した。 （4）　国内臨床試験での母集団薬物動態解析で、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全身クリアランスが約46%低下すると推定された。また、中等度腎機能障害患者でAUCは約2倍に増加し、高度腎機能障害患者でAUCは約4倍に増加したとの報告がある（2.5.3.2.4）。曝露増加による副作用リスクを低減するため、投与量を調整し慎重に投与する必要がある。 （5）～（17）国内類薬に記載がありμ受容体作動薬による共通のリスク。

表 1.8.2.3-3　使用上の注意（案）及びその設定根拠（続き）

申請案	設定根拠
2.　**重要な基本的注意** （1）　本剤は徐放性製剤であることから、急激な血中濃度の上昇による重篤な副作用の発現を避けるため、服用に際して割ったり、砕いたり、あるいはかみ砕かないように指導すること。 （2）　連用により**薬物依存**を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること（「副作用」の項参照）。 （3）　眠気、めまいが起こることがあるので、本剤投与中の患者には**自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう**注意すること。 （4）　本剤を投与する場合には、以下の対応を念頭におき、副作用に十分注意すること。 1）　便秘に対する対策として緩下剤を併用、悪心・嘔吐に対する対策として制吐剤を併用する。 2）　鎮痛効果が得られている患者で通常と異なる強い眠気がある場合には、過量投与の可能性があるので、本剤の減量を考慮する。 （5）　本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。 （6）　本剤の医療目的外使用を防止するため、適切な処方を行い、保管に留意するとともに、患者等に対して適切な指導を行うこと（「適用上の注意」の項参照）。	（1）　国内類薬の徐放性製剤と共通の一般的な注意事項。 （2）　米国製剤で枠付き警告がある。国内類薬に記載がありμ受容体作動薬による共通のリスク。 （3）　国内類薬に記載がありμ受容体作動薬による共通のリスク。国内臨床試験で眠気、めまいなどの神経系障害や精神障害の副作用が認められた。 （4）　便秘、悪心・嘔吐はオピオイド鎮痛剤で高頻度に発現するため、予防投与の必要性を注意喚起する。なお、徐放錠 Ph3 比較試験では便秘の予防薬、悪心・嘔吐の予防薬を併用した。強い眠気は、過量投与の徴候・症状のひとつとして記載した。 （5）　国内類薬と共通の一般的な注意事項。 （6）　同上

3.　相互作用

本剤は主にグルクロン酸抱合により代謝される（「薬物動態」の項参照）。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体等 **吸入麻酔剤** **MAO 阻害剤** **三環系抗うつ剤** **β 遮断剤** **アルコール**	呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがある。	相加的に中枢神経抑制作用が増強される。
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	クマリン系抗凝血剤の作用が増強されることがある。	機序不明
抗コリン作用を有する薬剤	麻痺性イレウスに至る重篤な便秘又は尿貯留が起こるおそれがある。	相加的に抗コリン作用が増強される。
ブプレノルフィン、ペンタゾシン等	本剤の鎮痛作用を減弱させることがある。また、退薬症候を起こすことがある。	ブプレノルフィン、ペンタゾシン等は本剤の作用するμ受容体の部分アゴニストである。

国内類薬と同一の記載とした。

表 1.8.2.3-3　使用上の注意（案）及びその設定根拠（続き）

申請案	設定根拠
5.　**高齢者への投与** 低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。［一般に高齢者では生理機能が低下しており、特に呼吸抑制の感受性が高い。］	高齢者は一般的に生理機能が低下しているため、注意喚起とした。
6.　**妊婦、産婦、授乳婦等への投与** （1）　妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［マウス及びハムスターでは胎児奇形（頭蓋奇形、軟部組織奇形、骨格変異）が、ラットにおいて出生児の体重及び生存率の低下が報告されている。］ （2）　分娩前に投与した場合、出産後新生児に退薬症候（多動、神経過敏、不眠、振戦等）があらわれることがある。 （3）　分娩時の投与により、新生児に呼吸抑制があらわれることがある。 （4）　授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。［ヒト母乳中へ移行することが報告されている。］	（1）　妊婦、産婦及び授乳婦を対象とした臨床試験は実施していない。非臨床試験で胎盤通過が認められている（2.4.3.2）。ラットやウサギを用いた試験では、ラット出生児の生存率及び体重の低下がみられたが、受胎能への影響や催奇形性はみられなかった。また、米国製剤（Exalgo）では「動物実験（マウス、ハムスター）で胎児奇形が報告されている」とあるため、この旨を記載した。以上より、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性と危険性を判断してから投与することを注意喚起した。なお、オキシコドンでは催奇形作用は認められないが、モルヒネの動物試験（マウス）で催奇形作用が報告されている。 （2）　米国製剤では致命的な新生児離脱症候群の可能性が、枠付き警告と警告及び使用上の注意の項に記載がある。 （3）　同上 （4）　乳汁移行は、非臨床試験で移行が認められたが微量のため（2.4.3.2）、米国徐放製剤と同様にヒトでの乳汁移行の報告を記載した。外国人健康授乳婦 8 名で経鼻投与時の血漿中濃度に対する乳汁中濃度の比は 2.56 であった（ヒドロモルフォン錠 CTD 2.5.5.9.1）。以上より、授乳中の婦人には投与中の授乳を避けることとした。
7.　**小児等への投与** 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	小児等を対象とした臨床試験は実施していない。小児に用いられる可能性のある薬剤の注意喚起とした。

表 1.8.2.3-3　使用上の注意（案）及びその設定根拠（続き）

申請案	設定根拠
8.　**過量投与** （1）　**徴候・症状**：呼吸抑制、意識不明、痙攣、錯乱、血圧低下、重篤な脱力感、重篤なめまい、嗜眠、心拍数の減少、神経過敏、不安、縮瞳、重度の低酸素症による著明な散瞳、皮膚冷感等を起こすことがある。 （2）　**処置**：過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。 1）　投与を中止し、気道確保、補助呼吸及び呼吸調節により適切な呼吸管理を行う。 2）　麻薬拮抗剤投与を行い、患者に退薬症候又は麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。なお、麻薬拮抗剤の作用持続時間はヒドロモルフォンのそれより短いので、患者のモニタリングを行うか又は患者の反応に応じて初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する。 3）　必要に応じて補液、昇圧剤等の投与又は他の補助療法を行う。	国内類薬と同一の記載とした。
9.　**適用上の注意** **患者等に対する指導** （1）　本剤の投与にあたっては、具体的な服用方法、服用時の注意点、保管方法等を十分に説明し、本剤の目的以外への使用あるいは他人への譲渡をしないよう指導するとともに、本剤を子供の手の届かないところに保管するよう指導すること。 （2）　PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。） （3）　**本剤が不要となった場合には、病院又は薬局へ返却するなどの処置について適切に指導すること。**	（1）　薬物乱用及び誤用を防止するため。特に小児は米国製剤では偶発的曝露による致死的な過量投与について枠付き警告がある。 （2）　PTP 包装の注意事項として記載した。 （3）　薬物乱用及び誤用を防止するため。

2.3.2　副作用

本剤の副作用発現状況は、国内臨床試験の安全性成績に基づき記載した。ヒドロモルフォンの徐放性製剤を用いてがん疼痛患者を対象とした 2 試験を併合したときの副作用及び重篤な副作用の発現状況を表 1.8.2.3-4 に示す。

表 1.8.2.3-4　ヒドロモルフォンの徐放性製剤の副作用及び重篤な副作用の発現状況

器官別大分類 基本語	N = 139	
	副作用	重篤な副作用
発現被験者数	85(61.2)	9(6.5)
代謝および栄養障害	5(3.6)	2(1.4)
電解質失調	1(0.7)	
高カルシウム血症	1(0.7)	1(0.7)
食欲減退	4(2.9)	1(0.7)
精神障害	5(3.6)	
譫妄	4(2.9)	
幻視	1(0.7)	
神経系障害	34(24.5)	3(2.2)
意識レベルの低下	1(0.7)	1(0.7)
浮動性めまい	6(4.3)	
味覚異常	2(1.4)	
傾眠	28(20.1)	2(1.4)
胃腸障害	62(44.6)	3(2.2)
便秘	15(10.8)	
悪心	41(29.5)	1(0.7)
嘔吐	38(27.3)	2(1.4)
肝胆道系障害	2(1.4)	1(0.7)
肝機能異常	1(0.7)	
肝障害	1(0.7)	1(0.7)
皮膚および皮下組織障害	2(1.4)	
薬疹	1(0.7)	
そう痒症	1(0.7)	
発疹	1(0.7)	
一般・全身障害および投与部位の状態	6(4.3)	
不快感	1(0.7)	
異常感	2(1.4)	
倦怠感	3(2.2)	
臨床検査	4(2.9)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(0.7)	
血圧低下	1(0.7)	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(0.7)	
酸素飽和度低下	1(0.7)	
血中アルカリホスファターゼ増加	1(0.7)	
尿量減少	1(0.7)	

MedDRA/J version 18.1、n(%)
Source: 表 5.3.5.3-2、表 5.3.5.3-4

1)　副作用発現状況の概要について

副作用（案）を以下に示す。

4.　副作用

がん疼痛患者を対象とした国内臨床試験において、総症例 139 例中 85 例（61.2%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、悪心 41 例（29.5%）、嘔吐 38 例（27.3%）、傾眠 28 例（20.1%）、便秘 15 例（10.8%）等であった。〔承認時〕

国内臨床試験で認められた副作用について、ヒドロモルフォンの徐放性製剤で発現率が 5%以上（139 名中 7 名以上に発現）の事象を発現状況の概要として記載した。

2)　重大な副作用について

重大な副作用（案）を以下に示す。

（1）重大な副作用

1）**依存性**（頻度不明[注1)]）：連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。また、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、あくび、くしゃみ、流涙、発汗、悪心、嘔吐、下痢、腹痛、散瞳、頭痛、不眠、不安、譫妄、振戦、全身の筋肉・関節痛、呼吸促迫等の退薬症候があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、1 日用量を徐々に減量するなど、患者の状態を観察しながら行うこと。

2）**呼吸抑制**（頻度不明[注1)]）：呼吸抑制があらわれることがあるので、息切れ、呼吸緩慢、不規則な呼吸、呼吸異常等があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤による呼吸抑制には、麻薬拮抗剤（ナロキソン、レバロルファン等）が拮抗する。

3）**意識障害**（0.7%）：昏睡、昏迷、錯乱、譫妄等の意識障害があらわれることがあるので、このような場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

4）**イレウス（麻痺性イレウスを含む）**（頻度不明[注1)]）、**中毒性巨大結腸**（頻度不明[注1)]）：イレウス（麻痺性イレウスを含む）があらわれることがある。また、炎症性腸疾患の患者に投与した場合、中毒性巨大結腸があらわれることがあるので、これらの症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

依存性、呼吸抑制、意識障害、麻痺性イレウス、及び中毒性巨大結腸は、オピオイド鎮痛剤のクラスエフェクトとして発現する可能性がある。したがって、ヒドロモルフォンの徐放性製剤の国内治験でこれらの事象の発現はないか、低頻度であるものの、重大な副作用として注意喚起することとした。（2.5.5.5.3）

1) 依存性は米国製剤、欧州製剤、及び国内類薬に記載されている。
2) 呼吸抑制は米国製剤、欧州製剤、及び国内類薬に記載されており、オピオイド製剤の副作用として知られている。
3) 意識障害は、米国製剤では錯乱が記載され、国内類薬は錯乱と譫妄が記載されている。μ オピオイド受容体の刺激に基づく中枢作用として、意識変容の症状である錯乱及び譫妄と、意識混濁の症状である昏睡及び昏迷を併せて「意識障害」とした。
4) イレウスは麻痺性イレウスとして、米国製剤、欧州製剤、国内類薬に記載がある。中毒性巨大結腸は国内類薬に記載がある。

重大な副作用の発現頻度は、ヒドロモルフォンの徐放性製剤の重篤な副作用のみを集計対象とした（表 1.8.2.3-5）。重大な副作用に関連して、非重篤な事象として譫妄 4 名が発現した。なお、頻度不明の注釈 1 の内容は「海外において認められている副作用又はヒドロモルフォン即放性製剤（ナルラピド錠）において認められている副作用のため頻度不明」である。

表 1.8.2.3-5　重大な副作用名の読み替え

添付文書に記載した副作用名	発現数（発現率）	重篤な副作用であり 発現率の集計に含まれる基本語
意識障害	1 名（0.7%）	意識レベルの低下

3)　その他の副作用について

その他の副作用（案）を以下に示す。

（2） その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、必要に応じ適切な処置を行うこと。

	5%以上	5%未満	頻度不明[注1)]
過敏症		発疹	
精神神経系	傾眠	めまい、味覚異常	
呼吸器			呼吸困難
消化器	悪心、嘔吐、便秘	食欲不振	腹部不快感
肝臓		肝機能異常	
その他		倦怠感、異常感	発熱

注 1）海外において認められている副作用又はヒドロモルフォン即放性製剤（ナルラピド錠）において認められている副作用のため頻度不明。

重大な副作用以外の副作用として徐放性製剤の国内臨床試験被験者 139 名中 2 名以上に発現した副作用を「5%以上、5%未満」として記載し、即放性製剤の国内臨床試験被験者 207 名中 2 名以上に発現した副作用を「頻度不明」として記載した。徐放性製剤の発現割合として「発疹」と「肝機能異常」は類似した症状をグループ化した（表 1.8.2.3-6）。事象名としての「めまい」、「食欲不振」には表 1.8.2.3-6 に記載した基本語で示される有害事象を含む。

表 1.8.2.3-6　副作用名のグループ化及び読み替え

添付文書に記載した副作用名	発現数（発現率）	発現率の集計に含まれる基本語
発疹	2 名（1.4%）	発疹 1 名（0.7%）、薬疹 1 名（0.7%）
肝機能異常	3 名（2.2%）	肝機能異常 1 名（0.7%）、肝障害 1 名（0.7%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 1 名（0.7%）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 1 名（0.7%）
めまい	6 名（4.3%）	浮動性めまい 6 名（4.3%）
食欲不振	4 名（2.9%）	食欲減退 4 名（2.9%）

1.12 添付資料一覧

ヒドロモルフォン塩酸塩　　ナルサス錠 2 mg、6 mg、12 mg、24 mg

1.12-1-1 第3部の添付資料一覧

資料番号 （初出番号）	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 （国内／国外）	評価／ 参考の別
3.2 データ又は報告書						
3.2.P 製剤（ナルサス錠 2mg、6mg、12mg、24mg、錠剤）						
3.2.P.2 製剤開発の経緯（ナルサス錠 2mg、6mg、12mg、24mg、錠剤）						
3.2.P.2.2 製剤（ナルサス錠 2mg、6mg、12mg、24mg、錠剤）						
3.2.P.2-1	DS-7113b徐放錠の含量間の同等性評価(溶出試験)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 [redacted]年[redacted]月[redacted]日	第一三共株式会社	国内	評価
3.2.P.5 製剤の管理(ナルサス錠 2mg、6mg、12mg、24mg、錠剤)						
3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション（ナルサス錠 2mg、6mg、12mg、24mg、錠剤）						
3.2.P.5.3-1	DS-7113b徐放錠の確認試験法の分析法バリデーション	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 [redacted]年[redacted]月[redacted]日	第一三共株式会社	国内	評価
3.2.P.5.3-2	DS-7113b徐放錠の類縁物質測定法の分析法バリデーション	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 [redacted]年[redacted]月[redacted]日	第一三共株式会社	国内	評価
3.2.P.5.3-3	DS-7113b徐放錠の溶出試験法の分析法バリデーション	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 [redacted]年[redacted]月[redacted]日	第一三共株式会社	国内	評価
3.2.P.5.3-4	DS-7113b徐放錠の定量法の分析法バリデーション	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 [redacted]年[redacted]月[redacted]日	第一三共株式会社	国内	評価
3.2.P.8 安定性（ナルサス錠 2mg、6mg、12mg、24mg、錠剤）						
3.2.P.8.3 安定性データ（ナルサス錠 2mg、6mg、12mg、24mg、錠剤）						
3.2.P.8.3-1	DS-7113b徐放錠の微生物限度試験法の開発	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 [redacted]年[redacted]月[redacted]日	第一三共株式会社	国内	評価
3.2.P.8.3-2	DS-7113b徐放錠2mgの長期保存試験(12箇月間)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 [redacted]年[redacted]月[redacted]日	第一三共プロファーマ株式会社	国内	評価
3.2.P.8.3-3	DS-7113b徐放錠6mgの長期保存試験(12箇月間)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 [redacted]年[redacted]月[redacted]日	第一三共プロファーマ株式会社	国内	評価
3.2.P.8.3-4	DS-7113b徐放錠12mgの長期保存試験(12箇月間)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 [redacted]年[redacted]月[redacted]日	第一三共プロファーマ株式会社	国内	評価
3.2.P.8.3-5	DS-7113b徐放錠24mgの長期保存試験(12箇月間)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 [redacted]年[redacted]月[redacted]日	第一三共プロファーマ株式会社	国内	評価
3.2.P.8.3-6	DS-7113b徐放錠2mgの加速試験(6箇月間)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 [redacted]年[redacted]月[redacted]日	第一三共プロファーマ株式会社	国内	評価
3.2.P.8.3-7	DS-7113b徐放錠6mgの加速試験(6箇月間)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 [redacted]年[redacted]月[redacted]日	第一三共プロファーマ株式会社	国内	評価
3.2.P.8.3-8	DS-7113b徐放錠12mgの加速試験(6箇月間)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 [redacted]年[redacted]月[redacted]日	第一三共プロファーマ株式会社	国内	評価
3.2.P.8.3-9	DS-7113b徐放錠24mgの加速試験(6箇月間)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 [redacted]年[redacted]月[redacted]日	第一三共プロファーマ株式会社	国内	評価
3.2.P.8.3-10	DS-7113b徐放錠の苛酷試験	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 [redacted]年[redacted]月[redacted]日	第一三共プロファーマ株式会社	国内	評価

1.12-1-2 第3部に添付しない資料の一覧

資料番号	タイトル
3.2.S	原薬（ヒドロモルフォン塩酸塩、第一三共プロファーマ株式会社）
3.2.P.1	製剤及び処方（ナルサス錠 2mg、6mg、12mg、24mg、錠剤）
3.2.P.2.1	製剤成分(ナルサス錠 2mg、6mg、12mg、24mg、錠剤)
3.2.P.2.3	製造工程の開発の経緯(ナルサス錠 2mg、6mg、12mg、24mg、錠剤)
3.2.P.2.4	容器及び施栓系(ナルサス錠 2mg、6mg、12mg、24mg、錠剤)
3.2.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴(ナルサス錠 2mg、6mg、12mg、24mg、錠剤)
3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器／用具との適合性(ナルサス錠 2mg、6mg、12mg、24mg、錠剤)
3.2.P.3	製造（ナルサス錠 2mg、6mg、12mg、24mg、錠剤）
3.2.P.4	添加剤の管理（ナルサス錠 2mg、6mg、12mg、24mg、錠剤）
3.2.P.5.1	規格及び試験方法(ナルサス錠 2mg、6mg、12mg、24mg、錠剤)
3.2.P.5.2	試験方法(分析方法)(ナルサス錠 2mg、6mg、12mg、24mg、錠剤)
3.2.P.5.4	ロット分析(ナルサス錠 2mg、6mg、12mg、24mg、錠剤)
3.2.P.5.5	不純物の特性(ナルサス錠 2mg、6mg、12mg、24mg、錠剤)
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性(ナルサス錠 2mg、6mg、12mg、24mg、錠剤)
3.2.P.6	標準品又は標準物質（ナルサス錠 2mg、6mg、12mg、24mg、錠剤）
3.2.P.7	容器及び施栓系（ナルサス錠 2mg、6mg、12mg、24mg、錠剤）
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論(ナルサス錠 2mg、6mg、12mg、24mg、錠剤)
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施(ナルサス錠 2mg、6mg、12mg、24mg、錠剤)
3.2.A	その他
3.3	参考文献

1.12-2-1 第4部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別
4.2 試験報告書						
4.2.1 薬理試験						
4.2.1.1 効力を裏付ける試験						
4.2.1.1-1	DS-7113b代謝物のオピオイド受容体親和性評価	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	評価
4.2.1.1-2	DS-7113b代謝物のオピオイド受容体アゴニスト活性評価	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	評価
4.2.1.1-3	Wentland MP, Lou R, Lu Q, et al. Syntheses of novel high affinity ligands for opioid receptors. Bioorg Med Chem Lett. 2009;19(8):2289-94.					参考
4.2.1.1-4	Volpe DA, McMahon Tobin GA, Mellon RD, et al. Uniform assessment and ranking of opioid Mu receptor binding constants for selected opioid drugs. Regul Toxicol Pharmacol. 2011;59(3):385-90.					参考
4.2.1.1-5	Peckham EM, Traynor JR. Comparison of the antinociceptive response to morphine and morphine-like compounds in male and female Sprague-Dawley rats. J Pharmacol Exp Ther. 2006;316(3):1195-201.					参考
4.2.1.1-6	Gharagozlou P, Hashemi E, DeLorey TM, et al. Pharmacological profiles of opioid ligands at Kappa opioid receptors. BMC Pharmacol. 2006;6:3.					参考
4.2.1.1-7	Gharagozlou P, Demirci H, David Clark J, et al. Activity of opioid ligands in cells expressing cloned μ opioid receptors. BMC Pharmacol. 2003;3:1.					参考
4.2.1.1-8	Gharagozlou P, Demirci H, Clark JD, et al. Activation profiles of opioid ligands in HEK cells expressing δ opioid receptors. BMC Neurosci. 2002;3:19.					参考
4.2.1.1-9	Cichewicz DL, Martin ZL, Smith FL, et al. Enhancement of μ opioid antinociception by oral Δ^9-tetrahydrocannabinol: dose-response analysis and receptor identification. J Pharmacol Exp Ther. 1999;289(2):859-67.					参考
4.2.1.1-10	Knoll J, Fürst S, Makleit S. The pharmacology of 14-hydroxyazidomorphine. J Pharm Pharmacol. 1975;27(2):99-105.					参考
4.2.1.1-11	Kumar P, Sunkaraneni S, Sirohi S, et al. Hydromorphone efficacy and treatment protocol impact on tolerance and μ-opioid receptor regulation. Eur J Pharmacol. 2008;597(1-3):39-45.					参考
4.2.1.1-12	Navani DM, Yoburn BC. In vivo activity of norhydrocodone: an active metabolite of hydrocodone. J Pharmacol Exp Ther. 2013;347(2):497-505.					参考
4.2.1.1-13	Hennies HH, Friderichs E, Schneider J. Receptor binding, analgesic and antitussive potency of tramadol and other selected opioids. Arzneimittelforschung. 1988;38(7):877-80.					参考
4.2.1.1-14	Abram SE, Mampilly GA, Milosavljevic D. Assessment of the potency and intrinsic activity of systemic versus intrathecal opioids in rats. Anesthesiology. 1997;87(1):127-34.					参考
4.2.1.1-15	Smith LJ, Valenzuela JR, Krugner-Higby LA, et al. A single dose of liposome-encapsulated hydromorphone provides extended analgesia in a rat model of neuropathic pain. Comp Med. 2006;56(6):487-92.					参考
4.2.1.1-16	Wegner K, Horais KA, Tozier NA, et al. Development of a canine nociceptive thermal escape model. J Neurosci Methods. 2008;168(1):88-97.					参考
4.2.1.1-17	Wegner K, Robertson SA. Dose-related thermal antinociceptive effects of intravenous hydromorphone in cats. Vet Anaesth Analg. 2007;34(2):132-8.					参考
4.2.1.1-18	Wegner K, Robertson SA, Kollias-Baker C, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of intravenous hydromorphone in cats. J Vet Pharmacol Ther. 2004;27(5):329-36.					参考
4.2.1.1-19	Lascelles BD, Robertson SA. Antinociceptive effects of hydromorphone, butorphanol, or the combination in cats. J Vet Intern Med. 2004;18(2)190-5.					参考
4.2.1.1-20	Robertson SA, Wegner K, Lascelles BD. Antinociceptive and side-effects of hydromorphone after subcutaneous administration in cats. J Feline Med Surg. 2009;11(2)76-81.					参考
4.2.1.3 安全性薬理試験						
4.2.1.3-1	K^+ Channel (hERG) for 29 compounds	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国外	参考
4.2.2 薬物動態試験						
4.2.2.2 吸収						
4.2.2.2-1	Pharmacokinetics and plasma concentrations of hydromorphone in plasma of male HAN Wistar rats after administration of a single oral (7 or 14mg/kg of the free base) or intravenous (1mg/kg of the free base) dose of hydromorphone	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国外	参考
4.2.2.2-2	Pharmacokinetics and plasma concentrations of hydromorphone in plasma of female HAN Wistar rats after administration of a single oral (7 or 14mg/kg of the free base) or intravenous (1mg/kg of the free base) dose of hydromorphone	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国外	参考
4.2.2.2-3	Investigation of the plasma pharmacokinetics of hydromorphone in male beagle dogs after administration of a single oral (1.75mg/kg of the active moiety) or intravenous (0.35mg/kg of the active moiety) dose of hydromorphone	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国外	参考
4.2.2.3 分布						
4.2.2.3-1	The distribution of radiolabelled material in tissues and its persistence in the eye of male pigmented rats following a single oral dose of [^{14}C]hydromorphone (7mg/kg)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国外	参考
4.2.2.3-2	Investigation of the extent of in vitro binding of [^{14}C]hydromorphone to animal and human plasma proteins	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国外	参考
4.2.2.3-3	Placental transfer of radiolabelled material in pregnant Charles River Wistar rats following administration of a single oral dose [^{14}C]hydromorphone hydrochloride (1.75mg/kg; 1.56mg/kg active moiety)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国外	参考
4.2.2.3-4	Placental transfer of radiolabelled material in pregnant rabbits following administration of a single oral dose (7mg/kg) of [^{14}C]hydromorphone hydrochloride	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国外	参考
4.2.2.3-5	The transfer of radiolabelled material into the milk of rats following administration of a single oral dose of [^{14}C]hydromorphone hydrochloride (1.75mg/kg)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国外	参考
4.2.2.4 代謝						
4.2.2.4-1	Hydromorphone metabolites identified by LC/MS^n analysis from different biological samples	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国外	参考

1.12-2-1 第4部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別
4.2.2.4-2	An investigation of the metabolic profile in urine, faeces and plasma of male beagle dogs after administration of a single oral dose of [^{14}C]hydromorphone hydrochloride	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国外	参考
4.2.2.5 排泄						
4.2.2.5-1	Excretion of radiolabelled material after the administration of a single oral dose (7mg/kg of free base) of [^{14}C]hydromorphone to male rats	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国外	参考
4.2.2.5-2	Excretion of radiolabelled material after the administration of a single oral dose (7mg/kg free base) of [^{14}C]hydromorphone to female rats	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国外	参考
4.2.2.5-3	Biliary excretion of radiolabelled material in the male Charles River Wistar rat following the administration of [^{14}C]hydromorphone	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国外	参考
4.2.2.5-4	Excretion of radioactivity after single oral administration of ^{14}C-labelled hydromorphone to dogs	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国外	参考
4.2.3 毒性試験						
4.2.3.1 単回投与毒性試験						
4.2.3.1-1	LU 138315 - Single dose toxicity after oral administration (gavage) in the NMRI mouse	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国外	参考
4.2.3.1-2	BSF 138315 - Single dose toxicity after intravenous administration in the NMRI mouse	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国外	参考
4.2.3.1-3	LU 138315 - Single dose toxicity after oral administration (gavage) in the Wistar rat	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国外	参考
4.2.3.1-4	BSF 138315 - Single dose toxicity after intravenous administration in the Wistar rat	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国外	参考
4.2.3.2 反復投与毒性試験						
4.2.3.2-1	LU 138315 - Repeated dose toxicity (4-week treatment) after oral administration (gavage) in the Wistar rat	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国外	参考
4.2.3.2-2	BSF 138315 - Repeated dose toxicity (at least 27-week treatment) after oral administration (gavage) in the Wistar rat	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国外	参考
4.2.3.2-3	LU 138315 - Repeated dose toxicity (4-week) after oral administration to beagles	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国外	参考
4.2.3.2-4	BSF 138315 - Repeated dose toxicity (at least 39-week treatment) after oral administration (capsules) in the beagle	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国外	参考
4.2.3.3 遺伝毒性試験						
4.2.3.3.1 *In vitro* 試験						
4.2.3.3.1-1	In the Salmonella-Escherichia Coli/mammalian-microsome reverse mutation assay with a confirmatory assay	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国外	参考
4.2.3.3.1-2	Chromosome aberration assay in human lymphocytes in vitro with Dilaudid (hydromorphone hydrochloride)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国外	参考
4.2.3.3.1-3	In the L5178Y TK $^{+/-}$ mouse lymphoma forward mutation assay with a confirmatory assay	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国外	参考
4.2.3.3.2 *In vivo* 試験						
4.2.3.3.2-1	Mutagenicity test on hydromorphone hydrochloride in the in vivo mouse micronucleus assay	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国外	参考
4.2.3.5 生殖発生毒性試験						
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験						
4.2.3.5.1-1	An oral (gavage) fertility and general reproduction toxicity study in rats with hydromorphone hydrochloride	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国外	参考
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験						
4.2.3.5.2-1	An oral teratology (reproduction segment II) study of hydromorphone HCl in the rat (GLP study)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国外	参考
4.2.3.5.2-2	An oral teratology (reproduction segment II) study of hydromorphone HCl in the rabbit (GLP study)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国外	参考
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験						
4.2.3.5.3-1	An oral (gavage) pre-and postnatal development study in rats with hydromorphone hydrochloride	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国外	参考
4.2.3.7 その他の毒性試験						
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験						
4.2.3.7.5-1	Bacterial reverse mutation study of hydromorphone-3-glucoside hydrochloride	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	評価
4.2.3.7.5-2	Gene mutation study of hydromorphone-3 -glucoside hydrochloride using mouse lymphoma cells	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	評価
4.3 参考文献						
4.3.1 「2.4 非臨床試験の概括評価」で引用した参考文献						
4.3.1-1	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年度版. 金原出版; 2014.					
4.3.1-2	Fanoe S, Jensen GB, Sjøgren P, et al. Oxycodone is associated with dose-dependent QTc prolongation in patients and low-affinity inhibiting of hERG activity in vitro. Br J Clin Pharmacol. 2009;67(2):172-9.					

1.12-2-1 第4部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別
4.3.1-3	Zheng M, McErlane KM, Ong MC. Hydromorphone metabolites: isolation and identification from pooled urine samples of a cancer patient. Xenobiotica. 2002;32(5):427-39.					
4.3.1-4	EXALGO 8 mg/EXALGO 12 mg/EXALGO 16 mg/EXALGO 32 mg [添付文書]. Mallinckrodt Inc.; 2015 Jun.					
4.3.1-5	Edwards JE, Rudy AC, Wermeling DP, et al. Hydromorphone Transfer into Breast Milk After Intranasal Administration. Pharmacotherapy. 2003;23(2):153-8.					
4.3.2 「2.6 非臨床試験の概要文」で引用した参考文献						
4.3.2-1	日本緩和医療学会. 緩和医療ガイドライン作成委員会編. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン2014年度版. 金原出版; 2014.					
4.3.2-2	Radominska-Pandya A, Czernik PJ, Little JM, et al. Structural and functional studies of UDP-glucuronosyltransferases. Drug Metab Rev. 1999;31(4):817-99.					
4.3.2-3	Zheng M, McErlane KM, Ong MC. Hydromorphone metabolites: isolation and identification from pooled urine samples of a cancer patient. Xenobiotica. 2002;32(5):427-39.					
4.3.2-4	Moore MM, Honma M, Clements J, et al. Mouse Lymphoma Thymidine Kinase Gene Mutation Assay: International Workshop on Genotoxicity Tests Workgroup Report - Plymouth, UK 2002. Mutation Research. 2003;540:127-40.					
4.3.2-5	Moore MM, Honma M, Clements J, et al. Mouse Lymphoma Thymidine Kinase Gene Mutation Assay: Follow-up Meeting of the International Workshop on Genotoxicity Testing Aberdeen, Scotland, 2003 Assay Acceptance Criteria, Positive Controls, and Data Evaluation. Environmental and Molecular Mutagenesis. 2006;47:1-5.					
4.3.2-6	Moore MM, Honma M, Clements J, et al. Mouse lymphoma thymidine kinase gene mutation assay: Meeting of the International Workshop on Genotoxicity Testing, San Francisco, 2005, recommendations for 24-h treatment. Mutation Research. 2007;627:36-40.					
4.3.2-7	Fabian RJ, Bond JM, and Drobeck HP. Induced Corneal Opacities in the Rat. Br J Ophthal. 1967;51:124-9.					
4.3.2-8	Ternes JW, Ehrman RN, O'Brien CP. Nondependent monkeys self-administer hydromorphone. Behav Neurosci. 1985;99:583-8.					
4.3.2-9	Scallan EM, Simon BT. The effects of acupuncture point Pericardium 6 on hydromorphone induced nausea and vomiting in healthydogs. Vet Anaesth Analg. 2016 Feb 18. doi: 10.1111/vaa.12347. [Epub ahead of print]					
4.3.2-10	Wunsch LA, Schmidt BK, Krugner-Higby LA, et al. A comparison of the effects of hydromorphone HCl and a novel extended release hydromorphone on arterial blood gas values in conscious healthy dogs.Res Vet Sci. 2010; 88(1):154-158.					
4.3.2-11	Guedes AG, Papich MG, Rude EP, et al. Comparison of plasma histamine levels after intravenous administration of hydromorphone and morphine in dogs. J Vet Pharmacol. 2007; 30(6):516-522.					
4.3.2-12	Guedes AG, Papich MG, Rude EP, et al. Pharmacokinetics and physiological effects of intravenous hydromorphone in conscious dogs. J Vet Pharmacol Ther. 2008; 31(4):334-343.					
4.3.2-13	Stephan DD, Vestre WA, Stiles J, at al. Changes in intraocular pressure and pupil size following intramuscular administration of hydromorphonehydrochloride and acepromazine in clinically normal dogs. Vet Ophthalmol. 2003; 6(1):73-76.					
4.3.2-14	Compton P, Miotto K, Elashoff D. Precipitated opioid withdrawal across acute physical dependence induction methods. Pharmacol Biochem Behav. 2004; 77(2):263-268.					

1.12-2-2 第4部に添付しない資料の一覧

資料番号	タイトル
4.2.1.2	副次的薬理試験
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験
4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
4.2.2.7	その他の薬物動態試験
4.2.3.4	がん原性試験
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験
4.2.3.6	局所刺激性試験
4.2.3.7.1	抗原性試験
4.2.3.7.2	免疫毒性試験
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験
4.2.3.7.4	依存性試験
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験
4.2.3.7.7	その他の試験

1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別
5.2 全臨床試験一覧表						
5.2-1	臨床試験一覧表					
5.3 臨床試験報告書						
5.3.1 生物薬剤学試験報告書						
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書						
5.3.1.4-1	Method validation for the quantitation of DS-7113a and its metabolite, H3G, in human plasma.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	評価
5.3.1.4-2	Partial method validation for the quantitation of DS-7113a and its metabolite, H3G, in human plasma under coexistence of morphine and metabolites, M3G and M6G.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	評価
5.3.1.4-3	Method validation for the quantitation of hydromorphone-3-glucoside in human plasma.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	評価
5.3.1.4-4	Method validation for the quantitation of DS-7113a and its metabolite, H3G, in human urine.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	評価
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書						
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書						
5.3.2.2-1	Hydromorphone and hydromorphone-3β-O-glucuronide: Potential inhibition of cytochromes P450 in human liver microsomes	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国外	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	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国外	評価
5.3.2.2-3	Investigation of the potential of hydromorphone to interact with human hepatic cytochrome P450 (CYP450)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国外	参考
5.3.2.2-4	Evaluation of in vitro drug interaction potential of hydromorphone	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国外	参考
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書						
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書						
5.3.3.1-1	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－	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	評価
5.3.3.1-2	A phase 1, randomized, 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	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国外	参考
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書						
5.3.3.5-1	母集団薬物動態解析報告書					
5.3.3.5-2	母集団薬物動態解析報告書　徐放錠CTD用作図					
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書						
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書						
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－	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	参考
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－	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	参考
5.3.5.1-3	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－	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	評価
5.3.5.2 非対照試験報告書						
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－	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	参考
5.3.5.2-2	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－	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	評価
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書						
5.3.5.3-1	DS-7113b錠申請用併合解析結果	－	－	－	－	評価
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録						
5.3.7.1 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表						
5.3.7.1-1	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表					
5.3.7.2 副作用が観察された症例の一覧						
5.3.7.2-1	全ての臨床試験の副作用症例一覧表					
5.3.7.3 重篤な有害事象が観察された症例の一覧						
5.3.7.3-1	全ての臨床試験の重篤有害事象症例一覧表					
5.3.7.4 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧						
5.3.7.4-1	全ての臨床試験の臨床検査値異常変動症例一覧表					
5.3.7.5 観察された臨床検査値の変動を適切に示した図						
5.3.7.5-1	全ての臨床試験の臨床検査値変動図					
5.4 参考文献						
5.4.1 「2.5 臨床に関する概括評価」で引用した参考文献						
5.4.1-1	厚生労働省. 第2部 現下の政策課題への対応: がん・生活習慣病（NCDs（非感染性疾患）対策の総合的かつ計画的な推進）. 平成26年度版厚生労働白書.					

1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別
5.4.1-2	Yamaguchi T, Narita M, Morita T, et al. Recent developments in the management of cancer pain in Japan: education, clinical guidelines and basic research. Jpn J Clin Oncol. 2012;42(12):1120-7.					
5.4.1-3	厚生労働省. がん対策推進基本計画. 平成24年6月.					
5.4.1-4	WHO. Cancer Pain Relief. 2nd ed. 1996.					
5.4.1-5	Zech DF, Grond S, Lynch J, et al. Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. Pain. 1995;63(1):65-76.					
5.4.1-6	日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン委員会編. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン2014年版. 金原出版; 2014.					
5.4.1-7	Marinangeli F, Ciccozzi A, Leonardis M, et al. Use of strong opioids in advanced cancer pain: a randomized trial. J Pain Symptom Manage. 2004;27(5):409-16.					
5.4.1-8	Maltoni M, Scarpi E, Modonesi C, et al. A validation study of the WHO analgesic ladder: a two-step vs three-step strategy. Support Care Cancer. 2005;13:888-94.					
5.4.1-9	Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. Lancet Oncol. 2012;13:e58-68.					
5.4.1-10	Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, et al. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2012;23 Suppl 7:vii139-54.					
5.4.1-11	National Comprehensive Cancer Network. Adult Cancer Pain. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) version 2. 2015.					
5.4.1-12	Smith HS, editor, 井関雅子, 橋口さおり監訳. 21世紀のオピオイド治療2nd ed. メディカル・サイエンス・インターナショナル; 2014. p. 54, 82-84, 116, 122.					
5.4.1-13	International Narcotics Control Board REPORT 2013. Available from: http://www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/Technical-Publications/2013/Part_4_tables_EFS.pdf					
5.4.1-14	並木昭義, 表圭一. オピオイド. 克誠堂出版; 2005. p. 126-7.					
5.4.1-15	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.					
5.4.1-16	Radominska-Pandya A, Czernik PJ, Little JM, et al. Structural and functional studies of UDP-glucuronosyltransferases. Drug Metab Rev. 1999;31(4):817-99.					
5.4.1-17	Bhasker CR, McKinnon W, Stone A, et al. Genetic polymorphism of UDP-glucuronosyltransferase 2B7 (UGT2B7) at amino acid 268: ethnic diversity of alleles and potential clinical significance. Pharmacogenetics. 2000;10(8):679-85.					
5.4.1-18	Vandenbossche J, Richards H, Francke S, et al. The effect of UGT2B7*2 polymorphism on the pharmacokinetics of OROS® hydromorphone in Taiwanese subjects. J Clin Pharmacol. 2014;54(10):1170-9.					
5.4.1-19	Durnin C, Hind ID, Ghani SP, et al. Pharmacokinetics of oral immediate-release hydromorphone (Dilaudid® IR) in young and elderly subjects. Proc West Pharmacol Soc. 2001;44:79-80.					
5.4.1-20	Durnin C, Hind ID, Wickens MM, et al. Pharmacokinetics of oral immediate-release hydromorphone (Dilaudid® IR) in subjects with renal impairment. Proc West Pharmacol Soc. 2001;44:81-2.					
5.4.1-21	Durnin C, Hind ID, Ghani SP, et al. Pharmacokinetics of oral immediate-release hydromorphone (Dilaudid® IR) in subjects with moderate hepatic impairment. Proc West Pharmacol Soc. 2001;44:83-4.					
5.4.1-22	Durnin C, Hind ID, Ghani SP, et al. Pharmacokinetics of oral immediate-release hydromorphone (Dilaudid® IR) in male and female subjects. Proc West Pharmacol Soc. 2001;44:77-8.					
5.4.1-23	Hiraga K, Ohashi Y. Efficacy evaluation of analgesic agents used for cancer pain management by visual analogue scale - A survey by questionnaire to physicians, nurses and patients -. Pain Research. 1999;14(1):9-19.					
5.4.1-24	Dilaudid- hydromorphone hydrochloride liquid/Dilaudid- hydromorphone hydrochloride tablet [Package Insert]. Purdue Pharma LP; 2013 Jun.					
5.4.1-25	Exalgo- hydromorphone hydrochloride tablet, extended release tablets [Package Insert]. Mallinckrodt Inc; 2014 Apr.					
5.4.1-26	Palladone - hydromorphone hydrochloride/Palladone capsules [Package Insert]. Napp Pharmaceuticals; 2014 Sep.					
5.4.1-27	Palladone - hydromorphone hydrochloride/Palladone SR capsules [Package Insert]. Napp Pharmaceuticals; 2014 Sep.					
5.4.1-28	モルヒネ塩酸塩水和物「第一三共」原末 [添付文書]. 第一三共プロファーマ株式会社; 2015 Feb.					
5.4.1-29	オプソ内服液5mg／オプソ内服液10mg [添付文書]. 大日本住友製薬株式会社; 2015 Apr.					
5.4.1-30	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.					
5.4.1-31	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.					
5.4.1-32	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.					
5.4.1-33	Jeffrey E, Edwards BS, Anita C, et al. Hydromorphone transfer into breast milk after intranasal administration. Pharmacotherapy. 2003;23(2):153-8.					
5.4.1-34	Portenoy RK, Lesage P. Management of cancer pain. Lancet. 1999;353:1695-700.					
5.4.1-35	Fitzgibbon DR, Loeer JD. 中根実監訳. がんの痛み: アセスメント, 診断, 管理. メディカル・サイエンス・インターナショナル; 2013. p. 3-7.					
5.4.2 「2.7 臨床概要」で引用した参考文献						
5.4.2-1	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.					
5.4.2-2	Mandema JW, Verotta D, Sheiner LB. Building population pharmacokinetic-pharmacodynamic models. I. Models for covariate effects. J Pharmacokinet Biopharm. 1992;20(5):511-28.					
5.4.2-3	Jonsson EN, Karlsson MO. Automated covariate model building within NONMEM. Pharm Res. 1998;15(9):1463-8.					
5.4.2-4	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.					
5.4.2-5	オプソ内服液5mg／オプソ内服液10mg [添付文書]. 大日本住友製薬株式会社; 2015 Apr.					
5.4.2-6	日本新薬株式会社. 2.7.6.21癌性疼痛に対するNS-315（塩酸トラマドール）の臨床第III相試験―一般臨床試験（オープンラベル試験）―（試験番号：NS315/P03/03、資料番号：5.3.5.2-2）. 申請資料概要トラマールカプセル25 mg、同50 mg. 平成22年7月.［情報公開資料］					
5.4.2-7	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］					
5.4.2-8	日本新薬株式会社. 2.7.6.19癌性疼痛に対するNS-315（塩酸トラマドール）の臨床第III相試験―モルヒネ硫酸塩徐放性製剤を対照とした二重盲検並行群間比較試験―（試験番号：NS315/P03/04、資料番号：5.3.5.1-3）. 申請資料概要トラマールカプセル25 mg、同50 mg. 平成22年7月.［情報公開資料］					
5.4.2-9	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]					

1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別
5.4.2-10	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]					
5.4.2-11	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]					
5.4.2-12	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]					
5.4.2-13	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.					
5.4.2-14	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.					
5.4.2-15	WHO. Cancer Pain Relief. 2nd ed. 1996.					
5.4.2-16	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.					
5.4.2-17	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.					
5.4.2-18	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.					
5.4.2-19	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.					
5.4.2-20	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.					
5.4.2-21	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.					
5.4.2-22	Foley KM, Inturrisi CE. Analgesic drug therapy in cancer pain: principles and practice. Med Clin North Am. 1987;71(2):207-32.					
5.4.2-23	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.					
5.4.2-24	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.					
5.4.2-25	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					
5.4.2-26	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.					

1.12-3-2 第5部に添付しない資料の一覧

資料番号	タイトル
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
5.3.1.3	*In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書
5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書
5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書
5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書
5.3.5.4	その他の試験報告書
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書