

目次

1.	製品開発の根拠	7
1.1	がん疼痛と治療の現状	7
1.1.1	がん疼痛について	7
1.1.2	がん疼痛治療について	7
1.2	海外でのヒドロモルフォンの使用状況	9
1.3	ヒドロモルフォン開発の意義	9
1.4	ヒドロモルフォン徐放錠（徐放性製剤）の位置付け	9
1.5	臨床開発計画	10
1.5.1	臨床開発計画	10
1.5.1.1	申請適応症	10
1.5.1.2	ヒドロモルフォン製剤の臨床開発計画	10
1.5.1.3	ヒドロモルフォン徐放錠の臨床データパッケージ	10
2.	生物薬剤学に関する概括評価	14
2.1	製剤の概観	14
2.2	薬物動態に及ぼす食事の影響	14
2.3	バイオアベイラビリティ	14
3.	臨床薬理に関する概括評価	16
3.1	薬物動態特性	16
3.2	内因性要因	17
3.2.1	がん疼痛患者	17
3.2.2	民族	17
3.2.3	高齢者	17
3.2.4	腎機能低下者	18
3.2.5	肝機能低下者	18
3.2.6	性別	19
3.3	薬物相互作用	19
3.4	血漿中薬物濃度とQT間隔の関係	19
4.	有効性の概括評価	20
4.1	有効性評価の概観	20
4.1.1	有効性評価対象試験	20
4.1.2	対象被験者集団の選択	20
4.1.3	試験デザイン	20
4.1.3.1	試験デザイン	20
4.1.3.2	投与量及び投与方法	21
4.1.3.3	疼痛の測定方法	23

4.1.3.4	主要評価項目	23
4.1.3.5	副次評価項目	23
4.1.3.6	徐放錠投与中の即放錠のレスキュー薬としての有効性	23
4.1.4	有効性解析対象集団の内訳	24
4.1.5	曝露状況及び観察期間	24
4.1.6	有効性解析対象集団の被験者背景	24
4.2	定時投与での有効性	25
4.2.1	各種がん疼痛患者での有効性	25
4.2.2	オピオイド使用患者での有効性	26
4.2.3	オピオイド非使用患者での有効性	26
4.3	長期投与時の有効性及び耐薬性	26
4.4	徐放錠投与中の即放錠のレスキュー薬としての有効性	26
4.5	有効性の観点からの推奨用法・用量	27
4.5.1	定時投与の推奨用法・用量	27
4.5.1.1	オピオイド使用患者に対する投与量	27
4.5.1.2	オピオイド非使用患者に対する投与量	28
4.5.1.3	オピオイド使用患者及びオピオイド非使用患者での用法	28
4.5.2	特殊集団での用法・用量	28
5.	安全性の概括評価	30
5.1	安全性評価の概観	30
5.2	安全性の主要な評価方法	30
5.3	患者集団の特徴と曝露の程度	30
5.4	比較的良好にみられる有害事象及び副作用	31
5.4.1	比較的良好にみられる有害事象及び副作用	31
5.4.1.1	有害事象、副作用の発現率	31
5.4.1.2	有害事象ごとの発現状況	32
5.4.1.3	悪心、嘔吐の発現状況	32
5.4.2	重症度別有害事象	33
5.4.3	投与状況別の有害事象発現状況	33
5.4.3.1	初回投与時の安全性	33
5.4.3.2	投与量ごとの安全性	34
5.4.3.3	増量時の安全性	35
5.4.4	経時的な有害事象発現状況	35
5.4.5	即放錠をレスキュー薬として投与したときの安全性	35
5.4.6	即放錠を用いた用量設定期の安全性	35
5.5	重篤な有害事象	36
5.5.1	死亡	36

5.5.2	その他の重篤な有害事象	36
5.5.3	重要な有害事象	37
5.6	臨床検査値	39
5.7	バイタルサイン及び体重	39
5.8	心電図	39
5.8.1	心電図異常所見	39
5.8.2	QT 間隔に及ぼす影響の評価	40
5.9	特別な患者集団における安全性	40
5.9.1	内因性要因	40
5.10	薬物間相互作用	41
5.11	その他の安全性に関する情報	42
5.11.1	過量投与	42
5.11.2	薬物依存	42
5.11.3	離脱症状及び反跳現象	42
5.11.4	自動車運転及び機械操作に対する影響	42
5.12	即放錠と徐放錠の安全性の比較	43
5.13	市販後の使用経験	44
6.	ベネフィットとリスクに関する結論	45
6.1	ベネフィット及び医療上の位置付け	45
6.1.1	強オピオイド鎮痛薬としての新たな選択肢	45
6.1.2	徐放性製剤としての位置付け	46
6.2	リスク	46
6.3	ベネフィットとリスクのバランス	47
6.4	推奨される効能・効果（案）及び用法・用量（案）	47
6.4.1	効能・効果（案）	47
6.4.2	用法・用量（案）	47
7.	参考文献	49

2.5 臨床に関する概括評価

ヒドロモルフォン塩酸塩

ナルサス錠 2 mg、6 mg、12 mg、24 mg

略語一覧

略語	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
AST	L-aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-24h}	area under the plasma concentration-time curve up to 24 hours	投与後 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-48h}	area under the plasma concentration-time curve up to 48 hours	投与後 48 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{inf}	area under the plasma concentration-time curve up to infinity	無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{last}	area under the plasma concentration-time curve up to the last quantifiable time	定量可能な最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積
CL _{cr}	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
C _{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C _{min}	minimum plasma concentration	最低血漿中濃度
CTCAE	common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
EAPC	European Association for Palliative Care	欧州緩和ケア学会
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status	米国東海岸癌臨床試験グループの定めた一般状態評価指標
ESMO	European Society for Medical Oncology	欧州臨床腫瘍学会
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
Fe _{0-48h}	cumulative percentage of dose excreted into urine up to time 48 hours	投与後 48 時間までの累積尿中排泄率
H3G	hydromorphone-3-glucuronide	ヒドロモルフォン-3-グルクロニド
hERG	human <i>ether-a-go-go</i> related gene	—
JCOG	Japan Clinical Oncology Group	日本臨床腫瘍研究グループ
K	potassium	カリウム
mRNA	messenger ribonucleic acid	伝令 RNA (リボ核酸)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	全米総合がん情報ネットワーク
NRS	numeric rating scale	数値評価尺度
QOL	quality of life	生活の質
QT _c	corrected QT interval	心拍数により補正した QT 間隔
QT _{cF}	Fridericia-corrected QT	Fridericia 法により補正した QT 間隔
T _{max}	time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
VAS	visual analogue scale	視覚的アナログ尺度
WHO	World Health Organization	世界保健機関

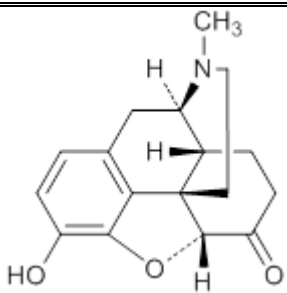
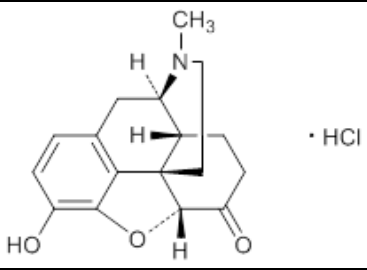
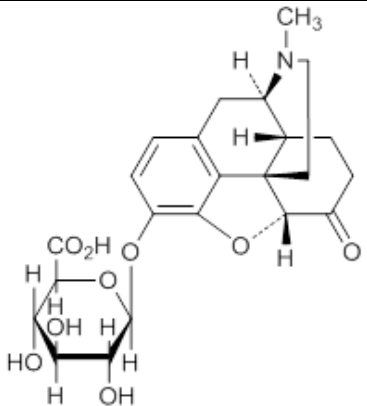
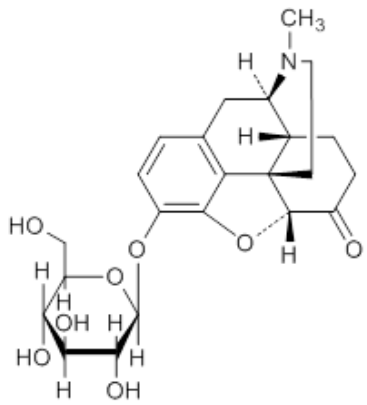
— : 該当する表記なし

2.5 臨床に関する概括評価

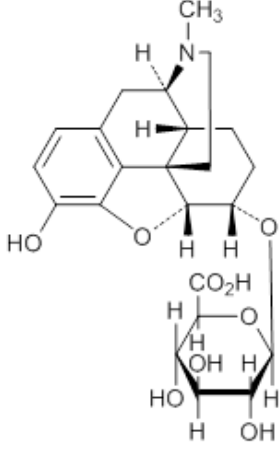
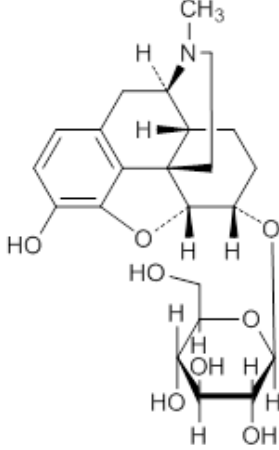
ヒドロモルフォン塩酸塩

ナルサス錠 2 mg、6 mg、12 mg、24 mg

化合物一覧 (1/2)

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

化合物一覧 (2/2)

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

1. 製品開発の根拠

1.1 がん疼痛と治療の現状

1.1.1 がん疼痛について

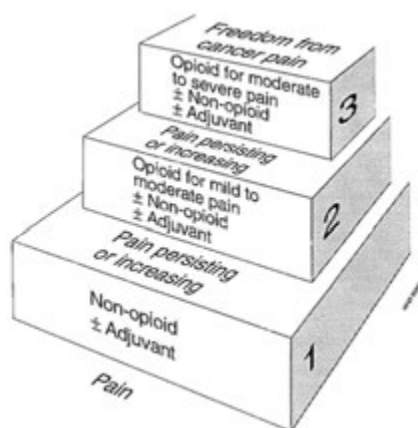
がん罹患患者数は年々増加し 1981 年以降は日本人の死因の第 1 位であり、現在の年間死亡者数は 35 万人を超えている¹。生涯のうちがんを罹患する可能性は、約 2 人に 1 人と推計されており、がん罹患患者数は高齢化の進行と合わせて今後も増加していくと推測される¹。がん罹患率が上昇する一方で診断・治療の進歩によって生存率が大幅に向上し、長期生存する患者が増加してきており、がん患者の QOL を高める治療の重要性が高まっている。がん患者は身体的、精神的な苦痛を伴い、その一因であるがん疼痛を抱えている割合は 53%～71% と報告されている²。日本政府により制定されたがん対策推進基本計画では、2007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

1.1.2 がん疼痛治療について

1) WHO 方式がん疼痛治療法

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

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

図 2.5.1-1 WHO 三段階除痛ラダー³

2) オピオイド非使用患者への強オピオイドの投与

近年になって、非オピオイド鎮痛薬で十分な効果が得られない、中等度以上のがん疼痛のある患者に対して、最初から強オピオイド鎮痛薬を投与する臨床研究が行われた。その結果、低用量の強オピオイド鎮痛薬を最初から投与する方法は、弱オピオイド鎮痛薬から開始して、強オピオイド鎮痛薬へ変更する方法と同様に安全かつ有効であることが示された^{7,8}。これを受けて、欧州緩和ケア学会（European Association for Palliative Care: EAPC）⁹、欧州臨床腫瘍学会（European Society for Medical Oncology: ESMO）¹⁰、全米総合がん情報ネットワーク

（National Comprehensive Cancer Network: NCCN）¹¹のガイドライン、及びがん疼痛の薬物療法に関するガイドライン（2014年版）⁶では、中等度以上のがん疼痛のあるオピオイド鎮痛薬非使用の患者に対して、強オピオイド鎮痛薬を低用量から開始することを含めて、オピオイド鎮痛薬の使用を推奨している。

3) オピオイドスイッチング

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

1.2 海外でのヒドロモルフォンの使用状況

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

1.3 ヒドロモルフォン開発の意義

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

がん患者の30%はがんと診断された時点で疼痛があり、末期においては75%の患者が疼痛を有している¹⁴。また、WHO方式がん疼痛治療法を用いてもなお、10%~30%の患者では疼痛が消失せず、がん患者の疼痛の除去は医療上の課題となっている⁴。第一三共プロファーマ株式会社及び第一三共株式会社は、がん疼痛治療で世界的に使用されているヒドロモルフォンを開発し医療現場へ提供することで、国内のがん疼痛治療戦略がさらに充実し、がん疼痛患者のQOLの向上に寄与できると考える。

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

1.4 ヒドロモルフォン徐放錠（徐放性製剤）の位置付け

がん疼痛には24時間のうち12時間以上経験される平均的な痛みである持続痛と、疼痛治療の有無に関わらず発生する一過性の痛みの増強である突出痛があり、多くの患者はこれらの性質が複合した痛みを感じている⁶。がん疼痛を効果的にコントロールするためには、即放性製剤と徐放性製剤を組み合わせる必要がある。医療用麻薬適正使用ガイダンスでは、持続痛の定時鎮痛薬として徐放性製剤を投与し、レスキュー薬として同じ成分の即放性製剤を準備することが記載されている¹⁵。実臨床でも、持続痛の定時鎮痛薬として患者の利便性やアドヒアランスを考慮して服用回数の少ない徐放性製剤を用いることが一般的である。したがって、徐放性製剤はがんの持続痛の治療に欠かせない剤形である。

現在WHO三段階除痛ラダー（図 2.5.1-1）の第3段階として国内で使用可能なオピオイド鎮痛薬の経口の徐放性製剤には、モルヒネ、オキシコドン、タペンタドールがある。このう

ちオキシコドン、タペンタドールは、いずれも1日2回投与なのに対し、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）は1日1回投与であり、投与回数の削減による服薬アドヒアランスの向上が期待出来る。また、ヒドロモルフォン徐放錠は、含量の違う製剤は異なる色とし、ヒドロモルフォン即放性製剤（以下、ヒドロモルフォン錠）とは、取り違えが起こらないよう異なる形状の製剤とし、識別性を高めている。

1.5 臨床開発計画

1.5.1 臨床開発計画

1.5.1.1 申請適応症

本申請の効能・効果は以下のとおりである。

- 中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛

1.5.1.2 ヒドロモルフォン製剤の臨床開発計画

ヒドロモルフォン製剤の臨床開発計画は即放錠を中心として構築し、がん疼痛患者を対象とした臨床試験は即放錠の臨床試験から開始した。

健康成人男性を対象とした日本人 Ph1 単回投与試験では、ヒドロモルフォン錠及びヒドロモルフォン徐放錠の安全性、忍容性及び薬物動態を検討した。

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

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

1.5.1.3 ヒドロモルフォン徐放錠の臨床データパッケージ

ヒドロモルフォン徐放錠の臨床データパッケージは、3つの臨床試験（日本人 Ph1 単回投与試験、徐放錠 Ph3 比較試験、及び徐放錠 Ph3 長期試験）を評価資料とした。

日本人 Ph1 単回投与試験は、健康成人男性を対象に、ヒドロモルフォン錠又はヒドロモルフォン徐放錠を単回投与したときの安全性、忍容性、薬物動態、及び薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。徐放錠 Ph3 比較試験では、非オピオイド鎮痛薬による治療では疼痛が改善しないオピオイド鎮痛薬非使用のがん疼痛患者を対象に、ヒドロモルフォン徐放錠又はオキシコドン徐放錠を追加投与し、ヒドロモルフォン群のオキシコドン群に対する有効性の非

2.5 臨床に関する概括評価

ヒドロモルフォン塩酸塩

ナルサス錠 2 mg、6 mg、12 mg、24 mg

表 2.5.1-1 臨床試験一覧 (1/2)

試験略名、 計画番号 (添付資 料番号)	試験デザイン	対象被験者	試験の主目的	1日投与量	目標被 験者数
評価試験					
日本人 Ph1 単回投与 試験 DS7113-A- J102 (5.3.3.1-1)	[ステップ 1、4、 及び 5] 単一施設、非盲 検、非対照、単 回投与試験 [ステップ 2 及 び 3] 単一施設、非盲 検、無作為化、 2-way クロスオ ーバー試験	健康成人男 性	ヒドロモルフォン錠 又はヒドロモルフォ ン徐放錠を単回投与 したときの安全性、忍 容性及び薬物動態の 検討、並びに薬物動態 に及ぼす食事の影響 の検討	[ステップ 1] ヒドロモルフォン錠 1 mg 単回投 与 (空腹時投与) [ステップ 2] ヒドロモルフォン錠 2 mg 単回投 与 (空腹時又は食後投与) [ステップ 3] ヒドロモルフォン徐放錠 2 mg 単 回投与 (空腹時又は食後投与) [ステップ 4] ヒドロモルフォン徐放錠 6 mg 単 回投与 (空腹時投与) [ステップ 5] ヒドロモルフォン錠 4 mg 単回投 与 (空腹時投与)	30 名 (6 名 × 5 ス テップ)
徐放錠 Ph3 比較試験 DS7113-B- J303 (5.3.5.1-3)	多施設共同、実 薬対照、無作為 化、二重盲検、 並行群間比較試 験	オピオイド 非使用の非 オピオイド 鎮痛薬で疼 痛改善の見 られないが ん疼痛患者	オキシコドン徐放性 製剤を対照とした、ヒ ドロモルフォン徐放 錠の有効性及び安全 性の検討	<ul style="list-style-type: none"> ヒドロモルフォン群: 第 1 用量 (4 mg/日) から開始し、適宜 増減 オキシコドン群: 第 1 用量 (10 mg/日) から開始し、適宜 増減 	180 名 (90 名 × 2 群)
徐放錠 Ph3 長期試験 DS7113-B- J304 (5.3.5.2-2)	多施設共同、非 無作為化、非盲 検、非対照、長 期投与試験	オピオイド 使用中又は オピオイド 非使用のが ん疼痛患者、 及び徐放錠 Ph3 比較試 験参加患者	ヒドロモルフォン徐 放錠を長期投与 (最長 84 日間) したときの安 全性及び有効性、並び に薬物動態の検討 ヒドロモルフォン錠 をレスキュー薬とし て投与したときの有 効性及び安全性の検 討	<ul style="list-style-type: none"> オピオイド使用患者群: 医師が 適切と判断する用量からヒドロ モルフォン錠でタイトレーショ ンし、ヒドロモルフォン徐放錠 に切り替え、適宜増減 オピオイド非使用患者群: 第 1 用量 (4 mg/日) からヒドロモ ルフォン錠でタイトレーショ ンし、ヒドロモルフォン徐放錠に 切り替え、適宜増減 徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群: 徐放錠 Ph3 比較試験投与終了時 の用量又は減量した用量から開 始し、適宜増減 	50 名

2.5 臨床に関する概括評価

ヒドロモルフォン塩酸塩

ナルサス錠 2 mg、6 mg、12 mg、24 mg

表 2.5.1-1 臨床試験一覧 (2/2)

試験略名、計画番号 (添付資料番号)	試験デザイン	対象被験者	試験の主目的	1日投与量	目標被験者数
参考試験					
単回・反復投与試験 (英国) DS7113-A-E101 (5.3.3.1-2)	[Part A] 無作為化、プラセボ対照、盲検化、単回投与試験 [Part B] 無作為化、プラセボ対照、盲検化、反復投与試験 [Part C] 無作為化、非盲検、3期、一部クロスオーバー、単回投与試験	健康成人男女	<ul style="list-style-type: none"> ヒドロモルフォンを単回経口投与したときの安全性、忍容性、及び薬物動態の検討 ヒドロモルフォンを単回経口投与、反復経口投与、又は単回静脈内投与したときの安全性、忍容性、及び薬物動態の検討 	[Part A] ヒドロモルフォンカプセル剤 1.3 mg 又はプラセボ単回経口投与 [Part B] ナルトレキソン投与後に、ヒドロモルフォンカプセル剤 1.3 mg 又はプラセボを 6 時間ごとに反復経口投与 [Part C] <ul style="list-style-type: none"> ナルトレキソン投与後に、ヒドロモルフォンカプセル剤 2.6 mg 経口投与又は注射剤 1 mg 静脈内投与 (クロスオーバー法) ナルトレキソン投与後に、ヒドロモルフォン注射剤 1 mg を皮下投与 	22~30名
即放錠 Ph2 効力比試験 DS7113-A-J201 (5.3.5.1-1)	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験	経口モルヒネ製剤を使用しているがん疼痛患者	経口モルヒネ製剤から、ヒドロモルフォン錠に、効力比 1:8 又は効力比 1:5 で切り替えたときの、有効性及び安全性の検討	<ul style="list-style-type: none"> 1:5 群: 12 又は 18 mg/日 1:8 群: 7.5 又は 12 mg/日 	70名 (35名 × 2群)
即放錠 Ph3 比較試験 DS7113-A-J301 (5.3.5.1-2)	多施設共同、実薬対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験	オピオイド非使用の非オピオイド鎮痛薬で疼痛改善の見られないがん疼痛患者	オキシコドン即放性製剤を対照とした、ヒドロモルフォン錠の有効性及び安全性の検討	<ul style="list-style-type: none"> ヒドロモルフォン群: 第1用量 (4 mg/日) から開始し、適宜増減 オキシコドン群: 第1用量 (10 mg/日) から開始し、適宜増減 	180名 (90名 × 2群)
即放錠 Ph3 長期試験 DS7113-A-J302 (5.3.5.2-1)	多施設共同、非無作為化、非盲検、非対照、長期投与試験	オピオイド使用中又はオピオイド非使用のがん疼痛患者、及び即放錠 Ph3 比較試験参加患者	ヒドロモルフォン錠を長期投与 (最長 84 日間) したときの安全性及び有効性、並びに薬物動態の検討 ヒドロモルフォン錠をレスキュー薬として投与したときの有効性及び安全性の検討	<ul style="list-style-type: none"> オピオイド使用患者群: 医師が適切と判断する用量、適宜増減 オピオイド非使用患者群: 第1用量 (4 mg/日) から開始し、適宜増減 即放錠 Ph3 比較試験参加患者群: 即放錠 Ph3 比較試験の投与終了時の用量又は減量した用量から開始し、適宜増減 レスキュー薬: 1, 2, 3, 4, 6, 及び 8 mg 	50名

2.5 臨床に関する概括評価

ヒドロモルフォン塩酸塩

ナルサス錠 2 mg、6 mg、12 mg、24 mg

バイオアベイラビリティに有意な差は認められず、定常状態でのヒドロモルフォン錠 1 mg 1 日 4 回投与とヒドロモルフォン徐放錠 4 mg 1 日 1 回投与の AUC_{0-24h} は同程度と推定された (2.7.2.3.3.3 参照)。以上より、ヒドロモルフォン錠とヒドロモルフォン徐放錠を切り替える場合、同じ 1 日量で同程度の曝露が得られると考えられた。

3. 臨床薬理に関する概括評価

3.1 薬物動態特性

日本人 Ph1 単回投与試験で健康成人男性を対象に、ヒドロモルフォン徐放錠の薬物動態を検討した。空腹時にヒドロモルフォン徐放錠 2 mg 又は 6 mg を単回経口投与すると、ヒドロモルフォンの C_{max}、AUC_{inf}、及び AUC_{last} は投与量にほぼ比例して増加した。

ヒドロモルフォン徐放錠 2 mg とヒドロモルフォン即放性製剤（以下、ヒドロモルフォン錠）2 mg 空腹時単回投与のヒドロモルフォン薬物動態パラメータの比較では、AUC_{inf} の幾何平均値の比（ヒドロモルフォン徐放錠／ヒドロモルフォン錠、以下同様）は 1.094 と同程度であり、C_{max} の幾何平均値の比は 0.367 とヒドロモルフォン徐放錠で低かった。T_{max} の中央値は、ヒドロモルフォン錠の 0.76 時間に対し、ヒドロモルフォン徐放錠は 5.0 時間であった（2.7.1.2.2 参照）。したがって、ヒドロモルフォン徐放錠は徐放化製剤の体内動態特性を有するものと考えられた。また、ヒドロモルフォン錠とヒドロモルフォン徐放錠を同じ 1 日量で投与する場合、同程度の曝露が得られると考えられた（2.5.2.3 参照）。

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

ヒドロモルフォンの臨床試験で得られた血漿及び尿サンプルを用いてヒドロモルフォンの代謝物プロファイルを検討した結果（参考資料）、ヒドロモルフォン-3-グルクロニド

（hydromorphone-3-glucuronide: H3G）、ヒドロモルフォン-3-グルコシド、6 位還元後のグルクロン酸抱合体、6 位還元後のグルコース抱合体が同定され、血漿及び尿ともに H3G が主であった（2.7.2.2.1.2 参照）。したがって、ヒドロモルフォンの代謝には、CYP による代謝ではなく抱合代謝が寄与していると考えられた。なお、ヒトの 3 位グルクロン酸抱合反応には UGT2B7 の関与が報告されている¹⁶。日本人 Ph1 単回投与試験では、ヒドロモルフォン徐放錠投与後の H3G 血漿中濃度はヒドロモルフォンと同様に投与量の増加に伴い上昇した。ヒドロモルフォンに対する H3G の AUC_{inf} は、ヒドロモルフォン徐放錠及びヒドロモルフォン錠投与後ともに約 30 倍～40 倍であり、同程度であった。なお、各オピオイド受容体サブタイプに対する親和性及びヒト μ オピオイド受容体に対する *in vitro* でのアゴニスト活性の検討より、H3G は薬理作用にほとんど寄与しないものと考えられた（2.4.5.1 参照）。

ヒドロモルフォン徐放錠単回投与 48 時間後までの尿中排泄率は、ヒドロモルフォンで投与量の約 3%、H3G で投与量の約 30%～35%であり（2.7.2.2.2.1 参照）、未変化体として腎排泄される割合は低かった。累積尿中排泄率の推移より、ヒドロモルフォン、H3G ともに投与 48 時間後以降の排泄はほぼないものと考えられた。

以上より、ヒドロモルフォンの曝露の上昇は用量に比例すると考えられた、また、ヒドロモルフォンの尿中排泄は少なく、体内からの消失に抱合体への代謝が寄与していると考えら

れた。

3.2 内因性要因

3.2.1 がん疼痛患者

母集団薬物動態解析（健康被験者 30 名 [12 名はヒドロモルフォン徐放錠投与被験者、18 名はヒドロモルフォン錠投与被験者] 及びがん疼痛患者 117 名 [いずれもヒドロモルフォン錠投与被験者] が対象、以下同様）では、共変量モデル選択の結果、病態（健康被験者又はがん疼痛患者）は共変量に選択されず（2.7.2.3.3 参照）、ヒドロモルフォンの薬物動態に健康被験者とがん疼痛患者で明確な差はないことが示唆された。

徐放錠 Ph3 長期試験で、がん疼痛患者を対象にヒドロモルフォン徐放錠を投与し、ヒドロモルフォン及び H3G の血漿中濃度を測定した。ヒドロモルフォンの平均血漿中濃度に対する H3G の平均血漿中濃度は約 30 倍であり（2.7.2.2.2.3 参照）、健康成人男性を対象とした日本人 Ph1 単回投与試験の結果と同程度であった。

血漿中ヒドロモルフォン濃度（4 mg/日に投与量補正した値）の範囲は、ヒドロモルフォン徐放錠投与後とヒドロモルフォン錠投与後で同程度であった。また、ヒドロモルフォン徐放錠は投与 24 時間後まで一定の血漿中ヒドロモルフォン濃度を維持した。ヒドロモルフォン徐放錠投与後の測定時期別（投与開始 2 週後、投与開始 6 週後、投与開始 10 週後）の血漿中ヒドロモルフォン濃度は、測定時期によらず一定の濃度範囲で推移しており、長期投与による蓄積は認められなかった（2.7.2.3.4 参照）。

3.2.2 民族

日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）（参考資料）では、ヒドロモルフォン塩酸塩 1.3 mg（即放性製剤）単回経口投与後の血漿中のヒドロモルフォン濃度、H3G 濃度の推移は日本人と白人と同様であった。また、ヒドロモルフォンの薬物動態パラメータ（AUClast の比 [日本人/白人、以下同様] が 1.18、Cmax の比が 1.06、Fe_{0-48h} が日本人 2.89%、白人 2.96%）及び H3G の薬物動態パラメータ（AUClast の比が 0.99、Cmax の比が 1.17、Fe_{0-48h} が日本人 26.0%、白人 33.3%）は、日本人と白人で同程度であった（2.7.2.2.2.2 参照）。ヒドロモルフォンのグルクロン酸抱合に關与する酵素である UGT2B7¹⁶ では、日本人と白人で遺伝子多型

（UGT2B7*1、UGT2B7*2）の頻度が異なることが知られているが¹⁷、これらの遺伝子多型はヒドロモルフォン徐放錠（OROS[®] hydromorphone）投与後の AUC や H3G とヒドロモルフォンの曝露比に影響しなかった¹⁸。したがって、薬物動態プロファイルに与える民族差の影響は大きくないものと考えられた。

3.2.3 高齢者

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

健康な白人若年者 18 名（18 歳～38 歳）及び白人高齢者 18 名（65 歳～74 歳）にヒドロモ

ルフォン塩酸塩 4 mg（即放性製剤）を空腹時単回投与した結果¹⁹、若年者と比較して高齢者で Cmax が 14% 低く、AUC_{0-24h} が 11% 高かった。

以上より、年齢の薬物動態への影響は少ないと考えられた。

3.2.4 腎機能低下者

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

（2.7.2.3.3 参照）。また、CLcr が 68.5 mL/min（中央値）のがん疼痛患者と比較すると、CLcr が 50 mL/min のがん疼痛患者の Cmax は約 1.2 倍、AUC は約 1.2 倍、CLcr が 29 mL/min のがん疼痛患者の Cmax は約 1.5 倍、AUC は約 1.7 倍になると推定された。

白人の腎機能正常者（CLcr: > 80 mL/min）7 名、腎機能中等度低下者（CLcr: 40~60 mL/min）8 名、腎機能高度低下者（CLcr: < 30 mL/min、透析患者を含む）8 名に、ヒドロモルフォン塩酸塩 4 mg（即放性製剤）を空腹時単回投与した結果²⁰、ヒドロモルフォンの薬物動態パラメータは、腎機能正常者と比較して、腎機能中等度低下者では Tmax は同程度で Cmax は約 1.4 倍高く、腎機能高度低下者では Cmax が同程度で Tmax が遅く（腎機能正常者で 0.68 時間、腎機能高度低下者で 1.96 時間）、その後の消失も遅延した。ヒドロモルフォンの AUC_{inf} は、腎機能正常者と比較して、腎機能中等度低下者では約 2 倍、腎機能高度低下者では約 4 倍上昇した。また、腎機能高度低下者の 2 名は、投与約 48 時間後に 4 時間の血液透析を受け、血液透析後の血漿中ヒドロモルフォン濃度は血液透析前の約 40% であった。

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

3.2.5 肝機能低下者

母集団薬物動態解析では、共変量モデル選択の結果、アルブミン値、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）値が見かけの全身クリアランスに影響を及ぼす共変量として選択された。共変量の影響度分析の結果、見かけの全身クリアランスは、アルブミンが 3.6 g/dL（中央値）のがん疼痛患者と比較して、アルブミンが 2.4 g/dL（最小値）のがん疼痛患者で約 53% 低下、AST が 23 U/L（中央値）のがん疼痛患者と比較して、AST が 178 U/L（最大値）のがん疼痛患者で約 38% 低下した。（2.7.2.3.3 参照）。また、アルブミンが 3.6 g/dL（中央値）のがん疼痛患者と比較すると、アルブミンが 3.15 g/dL のがん疼痛患者の Cmax は約 1.2 倍、AUC は約 1.3 倍、アルブミンが 2.4 g/dL のがん疼痛患者の Cmax は約 1.9 倍、AUC は約 2.1 倍になると推定された。

白人の肝機能正常者 12 名、肝機能中等度低下者（Child-Pugh score^{*}が 7 点~9 点）12 名を対象に、ヒドロモルフォン塩酸塩 4 mg（即放性製剤）を空腹時単回投与した結果²¹、ヒドロ

モルフォンの薬物動態パラメータは、肝機能正常者と比較して、肝機能中等度低下者で Cmax 及び AUC_{0-48h} が約 4 倍高かった。Tmax は同程度であり、消失相に明確な差は認められなかった。

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

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

3.2.6 性別

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

健康な白人男性 18 名及び白人女性 18 名にヒドロモルフォン塩酸塩 8 mg (即放性製剤) を空腹時単回投与した結果²²、ヒドロモルフォンの Cmax は女性で 30% 高く、AUC_{0-24h} は同程度 (男女差は 2% 未満) であった。

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

3.3 薬物相互作用

ヒト肝ミクロソームを用いた検討から、ヒドロモルフォン及び H3G は 10 μM でチトクローム P450 (cytochrome P450: CYP) 分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4/5、及び CYP4A11 [CYP4A11 はヒドロモルフォンのみで検討]) に対して明らかな阻害 (> 50%) を示さなかった (2.7.2.2.1.3、2.7.2.2.1.5 参照)。また、ヒト肝細胞を用いた検討から、ヒドロモルフォンは 1 μM、H3G は 10 μM で CYP1A2、CYP2B6、及び CYP3A4 の mRNA 発現量及び酵素活性を増加させなかった (2.7.2.2.1.4 参照)。また、ヒドロモルフォンは体内で H3G に代謝され、そのグルクロン酸抱合には UGT2B7 の関与が報告されている¹⁶。これらの結果から、薬物動態に関する薬物間相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

3.4 血漿中薬物濃度と QT 間隔の関係

薬物濃度－反応モデル解析の手法を用いて、ヒドロモルフォン錠投与後の心電図 QT/QTc 間隔との関連を評価した結果、血漿中ヒドロモルフォン濃度が高くなるに従い ΔQTcF が延長する傾向は認められなかった (2.7.2.4.1 参照)。

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

4. 有効性の概括評価

4.1 有効性評価の概観

4.1.1 有効性評価対象試験

ヒドロモルフォン徐放錠（以下、徐放錠）の有効性は各種がん疼痛患者を対象とした下記の2試験を評価資料とした。

1) 徐放錠 Ph3 比較試験

多施設共同、実薬対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験により、非オピオイド鎮痛薬による治療では疼痛が改善しないオピオイド鎮痛薬非使用のがん疼痛患者（以下、オピオイド非使用患者）を対象に、低用量から徐放錠を追加投与し、疼痛評価の視覚的アナログ尺度（visual analogue scale: VAS）値の変化量を指標に、徐放錠のオキシコドン徐放性製剤に対する非劣性を検証した。

2) 徐放錠 Ph3 長期試験

多施設共同、非盲検、非対照試験により、オピオイド鎮痛薬使用中のがん疼痛患者（以下、オピオイド使用患者）、オピオイド非使用患者、及び徐放錠 Ph3 比較試験に参加しヒドロモルフォンによる治療継続を希望する患者（以下、徐放錠 Ph3 比較試験参加患者）を対象に、徐放錠の長期投与時の有効性及び安全性を確認した。

4.1.2 対象被験者集団の選択

徐放錠 Ph3 比較試験の対象は、オピオイド鎮痛薬の使用経験に基づく治験薬の有効性及び安全性評価に対する影響を最小限にするために、オピオイド非使用患者とした。被験者の選択基準は登録前2週間以内に鎮痛目的でオピオイド鎮痛薬を使用しておらず、登録時がん疼痛に対し非オピオイド鎮痛薬を用いているが疼痛が改善しない者とし、その基準として登録時のVAS値が35 mm以上とした。

徐放錠 Ph3 長期試験では、臨床現場での使用を想定し、オピオイド使用患者、オピオイド非使用患者、及び徐放錠 Ph3 比較試験参加患者の幅広い層のがん疼痛患者を対象とした。オピオイド使用患者は、モルヒネ換算で240 mg/日以下の代表的なオピオイド鎮痛薬（経口モルヒネ製剤、経口オキシコドン製剤、フェンタニル貼付剤、又はトラマドール）が投与されている者とした。オピオイド非使用患者の選択基準は徐放錠 Ph3 比較試験と同じとした。

4.1.3 試験デザイン

4.1.3.1 試験デザイン

徐放錠 Ph3 比較試験の対照薬は、国内でがん疼痛に対し頻用され、かつ徐放性製剤であるオキシコドン徐放性製剤とした。徐放錠とオキシコドン徐放性製剤は外観が異なることから、ダブルダミー法を用いて盲検化した。被験者の割付は、オピオイド治療歴（なし、あり：同意取得前6ヵ月間がん疼痛に対してオピオイド鎮痛薬投与あり）を因子とした層別置換ブロック法により、ヒドロモルフォン群及びオキシコドン群に1:1の比で割り付けた。投与期間は7日間とした。これは、類薬（トラマール[®]カプセル及びフェントス[®]テープ）のオピオ

イド非使用患者を対象とした臨床試験で用量調節及び疼痛コントロール達成に要した期間を参考に設定した。目標被験者数は1群90名（合計180名）とした。オピオイド非使用患者を対象とした類薬（トラマールカプセル、オキノーム[®]散、フェントステープ、ワンデュロ[®]パッチ）の国内臨床試験成績からVAS値の変化量の被験者間の標準偏差を22.5 mmと見積もり、VAS値の変化量が群間で等しいと仮定して、非劣性限界値を10 mmとしたとき検出力80%以上で非劣性が検証可能な1群81名に約10%の脱落を見込んだ。

徐放錠 Ph3 長期試験の投与期間は、患者の負担及び臨床現場での使用状況を勘案し、他の強オピオイド鎮痛薬（アクレフ[®]口腔粘膜吸収剤、フェントステープ）の長期投与試験を参考に最長84日間とした。目標被験者数は、各オピオイド鎮痛薬からの切り替え投与の安全性、及びオピオイド非使用患者に対してオピオイド鎮痛薬を新規投与した際の安全性を検討するために各群（経口モルヒネ製剤群、経口オキシコドン製剤群、フェンタニル貼付剤群、トラマドール群、又はオピオイド非使用患者群）で5名以上とし、実施可能性の観点から全体で50名とした。

4.1.3.2 投与量及び投与方法

各試験の投与方法を表 2.5.4.1-1 に示す。

1) 徐放錠 Ph3 比較試験

徐放錠 Ph3 比較試験では、ヒドロモルフォン群は4~24 mg/日を1日1回、オキシコドン群は10~80 mg/日を1日2回経口投与した。いずれの群も第1用量（ヒドロモルフォン群4 mg/日、オキシコドン群10 mg/日）から投与を開始した。開始用量は、対象がオピオイド非使用患者であることから安全性に配慮して設定した。ヒドロモルフォン群はモルヒネ徐放錠（MS コンチン[®]錠）の最低用量である20 mg/日に相当する4 mg/日（経口モルヒネ製剤を1とした場合の経口ヒドロモルフォン製剤の鎮痛効力が5として換算。以下、モルヒネとの効力比1:5）とした。オキシコドン群はオキシコンチン[®]錠の最低用量である10 mg/日とした。適切な用量は効果及び安全性を確認しながら患者ごとに調整し、増量の条件を満たし必要と判断された場合は1段階ずつ第6用量（ヒドロモルフォン群24 mg/日、オキシコドン群80 mg/日）まで増量、又は減量できることとした。徐放錠の投与回数は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[®]（米国 Mallinckrodt 社）と同程度まで維持されていたことから設定した。なお、レスキュー薬はモルヒネ塩酸塩内服液剤（オプソ[®]内服液）を用いた。

2) 徐放錠 Ph3 長期試験

i) 用量設定期

オピオイド使用患者及びオピオイド非使用患者は、徐放錠の至適用量を定める用量設定期（タイトレーション）を設定した。投与量を患者個人に合わせて調整するための用量設定に

2.5 臨床に関する概括評価

ヒドロモルフォン塩酸塩

ナルサス錠 2 mg、6 mg、12 mg、24 mg

は、速やかに増量を行い鎮痛に必要な投与量を早期に判断できる即放錠製剤が推奨されている⁶。本試験の用量設定にはヒドロモルフォン錠（即放錠）を用いた。即放錠の初回用量は、モルヒネとの効力比 1:5 で算出した前治療オピオイド鎮痛薬に対応する換算値（表 2.7.3.1.1-4 参照）を目安に下限を 4 mg/日、上限を 48 mg/日とし、患者の状態などを考慮して医師が決定した。オピオイド非使用患者群では即放錠の初回用量は 4 mg/日とした。

ヒドロモルフォン錠（即放錠）の増量又は減量は必要と判断された場合に実施した。

用量設定期は疼痛コントロール達成までとしたが、期間は類薬（オキノーム散）の臨床試験で用量調節及び疼痛コントロール達成に要した期間を参考に最長 7 日間とした。なお、用量設定期のレスキュー薬はヒドロモルフォン錠（即放錠）を用いた。レスキュー薬の 1 回あたりの投与量は、がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン⁶で 1 日投与量の 10%~20%が推奨されていることから、これに相当する 1 日投与量の約 1/6 量とした。

ii) 治験薬投与期

オピオイド使用患者群及びオピオイド非使用患者群は、疼痛コントロール達成後に速やかに即放錠の 1 日投与量（レスキュー量は除く）と同じ用量の徐放錠に切り替えた。徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群の初回用量は徐放錠 Ph3 比較試験終了時と同じ用量とした。ただし本試験開始時に比較試験の薬剤割付が不明のため減量した用量で開始も可とした。

増量の条件を満たし必要と判断された場合は増量、又は必要と判断された場合は減量した。

なお、レスキュー薬は、徐放錠投与開始から 7 日目まで（レスキュー薬投与調査期間）は徐放錠の 1 日投与量の約 1/6 量のヒドロモルフォン錠（即放錠）を使用し、8 日目以降は経口モルヒネ製剤又は経口オキシコドン製剤のいずれかの即放錠製剤を使用した。

表 2.5.4.1-1 各試験の投与方法

試験略名	対象患者	用量設定期		治験薬投与期	
		ヒドロモルフォン錠（即放錠）の 1 日投与量	1 日投与回数	徐放錠の 1 日投与量	1 日投与回数
徐放錠 Ph3 比較試験	オピオイド非使用患者	設定なし		ヒドロモルフォン群: 4 mg から開始し、6、8、12、18、24 mg、適宜増減	1 回
				オキシコドン群: 10 mg から開始し、20、30、40、60、80 mg、適宜増減	2 回
徐放錠 Ph3 長期試験	オピオイド使用患者群	効力比 1:5 を目安に医師が適切と判断する用量(4~48 mg) から開始。4、6、12、18、24、36、48 mg、 ≥ 48 mg は前投与量の 30%~50%、適宜増減	4 mg は 4 回、6 mg 以上は 6 回	即放錠と同じ用量から開始。4、6、8、12、18、24、36、48 mg、 ≥ 48 mg は前投与量の 30%~50%、適宜増減	1 回
	オピオイド非使用患者群	4 mg から開始。用量は同上			
	徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群	設定なし			

4.1.3.3 疼痛の測定方法

有効性評価の2試験では痛みの測定方法は疼痛強度及びVAS値を用いた（2.7.3.1.1.6.1参照）。

- 疼痛強度: 痛みのレベルを4段階のカテゴリカルスコアで評価
- VAS値: 痛みの程度を100 mmスケールで評価（100 mmが最悪の痛み）

4.1.3.4 主要評価項目

徐放錠 Ph3 比較試験では、主要評価項目は投与前後のVAS値の変化量とした。VAS値は痛みの評価方法として広く臨床的に用いられており、VAS値の変化量は他のオピオイド鎮痛薬（トラマールカプセル、フェントステープ、オキノーム散、ワンデュロパッチ）の複数の臨床試験で評価項目とされている。また、投与前VAS値を共変量とした共分散分析

（ANCOVA）を用いてヒドロモルフォン群とオキシコドン群のVAS値の変化量の最小二乗平均値の差（ヒドロモルフォン群 - オキシコドン群）の両側95%信頼区間を算出し、その上限が非劣性限界値である10 mmを超えないことを確認した。非劣性限界値として10 mm以内の差は臨床的有効性として許容できる差であると判断した。国内で承認されているがん疼痛治療薬の臨床試験でVAS値（0～100 mm）の変化量は一般的に11段階に区切って10 mm単位で改善判定しており²³、痛みの変化を調べるのに意義があるとされ国際的に合意されているNRS（numeric rating scale）でも11段階評価であり最小単位はVAS値の10 mmに相当すると考えられる。

徐放錠 Ph3 長期試験では、主要評価項目を各Visit及び投与終了/中止時の有効率（VAS値による切り替え改善度及び鎮痛改善度）とした。有効率は治験薬投与開始前後のVAS値を用いて、切り替え改善度判定基準1（コントロール改善）、2（コントロール良好）、又は鎮痛改善度判定基準A（著明改善）、B（中等度改善）のいずれかに該当した被験者の割合とした。

4.1.3.5 副次評価項目

有効性評価2試験の副次評価項目は下記のとおりである。

- 1) 有効率（徐放錠 Ph3 比較試験では副次評価項目、徐放錠 Ph3 長期試験では主要評価項目）
- 2) 疼痛強度
- 3) VAS値の推移
- 4) レスキュー薬投与状況
- 5) QOL評価
- 6) 睡眠評価

4.1.3.6 徐放錠投与中の即放錠のレスキュー薬としての有効性

徐放錠 Ph3 長期試験でレスキュー薬投与調査期間（徐放錠の投与開始後7日間）に徐放錠投与中のヒドロモルフォン錠（即放錠）のレスキュー薬としての有効性を評価した。

4.1.4 有効性解析対象集団の内訳

徐放錠 Ph3 比較試験では、無作為に割り付けた被験者は 181 名（ヒドロモルフォン群 88 名、オキシコドン群 93 名）であった。治験を中止した被験者はヒドロモルフォン群 18.2%（16/88）、オキシコドン群 19.4%（18/93）であった。FAS から除外された被験者は 3 名（ヒドロモルフォン群 2 名、オキシコドン群 1 名）であり、除外理由は「有効性データなし」が 2 名（いずれもヒドロモルフォン群）と「その他重要な逸脱」が 1 名（オキシコドン群）であった。

徐放錠 Ph3 長期試験に登録された被験者は 56 名（オピオイド使用患者群 38 名、オピオイド非使用患者群 5 名、徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群 13 名）であった。用量設定期に中止した被験者は 43 名中 1 名（オピオイド使用患者群）であり、42 名は疼痛コントロール基準を達成し治験薬投与期に移行した。治験薬投与期の被験者は 55 名であり、治験を中止した被験者は 58.2%（32/55）であった。FAS からの除外は「治験薬投与なし」が 1 名、「有効性データなし」が 1 名、「その他重要な逸脱」が 4 名（いずれもオピオイド使用患者群）であった。FAS 採用は 50 名（オピオイド使用患者群 32 名、オピオイド非使用患者群 5 名、徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群 13 名）であった。

4.1.5 曝露状況及び観察期間

各試験での投与量及び投与期間を表 2.5.4.1-2 に示す。

徐放錠 Ph3 比較試験で投与期間の平均値はいずれの投与群も約 7 日間であり群間差はなかった。

表 2.5.4.1-2 投与量及び投与期間（FAS）

	徐放錠 Ph3 比較試験	徐放錠 Ph3 長期試験
投与量	第 1 用量 ^a から増量なし ヒドロモルフォン群 77.9%（67/86）、 オキシコドン群 70.7%（65/92）	1 日最大投与量 オピオイド使用患者群: 60 mg オピオイド非使用患者群: 18 mg 徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群: 12 mg
投与期間	平均値（標準偏差） ヒドロモルフォン群 7.0（1.74）日 オキシコドン群 6.9（1.68）日	中央値（範囲） FAS 全体 56.0（7～85）日 オピオイド使用患者群 70.0（9～85）日 オピオイド非使用患者群 67.0（21～84）日 徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群 52.0（7～84）日

a: 徐放錠 Ph3 比較試験の第 1 用量は徐放錠 4 mg/日、オキシコドン徐放性製剤 10 mg/日

4.1.6 有効性解析対象集団の被験者背景

徐放錠 Ph3 比較試験で、年齢が 65 歳以上の割合、及び女性の割合がオキシコドン群と比べてヒドロモルフォン群でやや高く、CLcr の平均値はヒドロモルフォン群でやや低かったものの、これらの偏りは有効性の評価には影響しないと考えた。徐放錠 Ph3 比較試験では投与前の VAS 値の平均値はヒドロモルフォン群 86 名が 53.5 mm、オキシコドン群 92 名が 52.1 mm と投与群間に差はなかった。徐放錠 Ph3 長期試験の 50 名では徐放錠投与前の VAS 値の平均

値は 17.6 mm と低く、疼痛強度は全員が「1. 軽度（少し痛い）」以下であった。これらのデータは 37 名ではヒドロモルフォン錠（即放錠）で疼痛コントロールが得られた後、13 名では徐放錠 Ph3 比較試験の投与が完了した後の測定値である。

徐放錠 Ph3 比較試験と徐放錠 Ph3 長期試験で、年齢の平均値、体重の平均値、CLcr の平均値に試験間で大きな差はなかった。いずれの試験も、原疾患の腫瘍は肺、消化管など様々な部位が登録され、がん疼痛部位は腰部、背部などに疼痛を有する患者が登録された。なお、がん疼痛患者を対象とした 2 試験では、年齢が 20 歳未満、PS が 4 の患者、重篤な肝、腎、呼吸器障害がある被験者での使用経験はない。

4.2 定時投与での有効性

4.2.1 各種がん疼痛患者での有効性

徐放錠 Ph3 比較試験でオピオイド非使用患者での投与前 VAS 値を共変量とした共分散分析による投与終了／中止時の VAS 値の変化量（標準偏差）は、ヒドロモルフォン群で -30.5

(20.80) mm、オキシコドン群で -29.1 (21.46) mm であった。群間差は -0.4 mm (95%信頼区間: -5.9~5.0 mm) であり、95%信頼区間の上限値は非劣性限界値として設定した 10 mm を下回ったことから、ヒドロモルフォン群のオキシコドン群に対する非劣性が検証された。副次評価項目の有効率、疼痛強度、QOL、及び睡眠評価のいずれも投与群間に差は認められなかった。Day 1~Day 8 の全レスキュー薬投与回数の平均値は、ヒドロモルフォン群が 2.7 回、オキシコドン群が 2.3 回であり、レスキュー薬の実施状況に群間差は認められなかった。

なお、参考資料とした即放錠 Ph3 比較試験は、徐放錠 Ph3 比較試験と試験デザインが同様で、対象患者、評価基準なども同様である（ただし即放錠 Ph3 比較試験は投与期間が 2 日間短く、投与量上限が 1 段階低い）。即放錠 Ph3 比較試験の VAS 値の変化量の最小二乗平均値は、ヒドロモルフォン群が -29.7 mm、オキシコドン即放性製剤群が -26.4 mm であり、群間差は -3.4 mm (95%信頼区間: -9.8~3.1 mm) であった。即放錠 Ph3 比較試験と徐放錠 Ph3 比較試験で、オキシコドン及びヒドロモルフォンは即放性製剤と徐放性製剤で同程度の VAS 値の変化量を示し、いずれの試験でもヒドロモルフォンの非劣性が検証された。

徐放錠 Ph3 長期試験では、徐放錠投与開始直後の Visit 2 (Day 8) の有効率は 78.0% (39/50) であった。Visit 2~8 のいずれの評価時点でも有効率は 7 割以上であり、疼痛のコントロール状態は良好であった。Visit 8 (Day 85) まで投与を完了した被験者での有効率は 85.0% (17/20) と高かった。徐放錠の投与を中止した割合は 60.0% (30/50) であり、これら中止被験者を含む投与終了時／中止時の有効率は 72.0% (36/50) であった。副次評価項目の疼痛強度、VAS 値、QOL、及び睡眠評価のいずれも、Visit 8 まで投与前とほぼ同様に推移した。レスキュー薬の投与回数は Visit 2 以降 Visit 8 まで 1 日あたり平均 0.44~0.59 回と少なく、低値で維持されていた。

以上より、がん疼痛患者での鎮痛治療で徐放錠はオキシコドン徐放性製剤と同程度の有効性を示した。徐放錠は投与開始早期に鎮痛効果を発揮し、長期投与で継続的に鎮痛効果が維持されることを支持する結果が得られた。

4.2.2 オピオイド使用患者での有効性

徐放錠 Ph3 長期試験では強オピオイド鎮痛薬である経口モルヒネ製剤 5 名、経口オキシコドン製剤 14 名、フェンタニル貼付剤 4 名、弱オピオイド鎮痛薬であるトラマドール 9 名から切り替えた患者の有効性を確認した。これら計 32 名で Visit 8 (Day 85) まで有効率は概ね 7 割以上で高く維持されており、前治療オピオイド鎮痛薬群別の有効率でも同様であった。なお、徐放錠 Ph3 比較試験から徐放錠 Ph3 長期試験へ移行した 13 名のうち 6 名はオキシコドン徐放錠製剤からヒドロモルフォンの徐放錠へ切り替えて長期投与を継続した。

以上より、オピオイド使用患者でヒドロモルフォンの徐放錠は各種オピオイド鎮痛薬から切り替えるオピオイド鎮痛薬として有効と考えた。

4.2.3 オピオイド非使用患者での有効性

徐放錠 Ph3 比較試験ではオピオイド非使用患者に対して徐放錠の有効性が確認された。なお、徐放錠 Ph3 比較試験から徐放錠 Ph3 長期試験へ移行した 13 名のうち 7 名が前試験からヒドロモルフォンの徐放錠の長期投与を継続した。

徐放錠 Ph3 長期試験ではオピオイド非使用患者の有効性は Visit 2 (Day 8) で 80.0% (4/5) であり、以降被験者数が少数であったものの概ね約 7 割の有効率が維持され、5 名中 2 名が Visit 8 (Day 85) まで投与を継続した。

以上より、オピオイド非使用患者で徐放錠の有効性はオキシコドン徐放錠製剤と同程度であり、オピオイド鎮痛薬として有効と考えた。

4.3 長期投与時の有効性及び耐薬性

徐放錠 Ph3 長期試験で FAS のほぼ全員 (92.0%) が 28 日目まで投与を継続し、64.0% (32/50) が 56 日目までの投与を継続し、40.0% (20/50) が Visit 8 (Day 85) までの治験薬投与を完了した。投与を中止した被験者 30 名の中止時期は概ね 29~84 日目に均等に分布しており、投与初期に中止が集中する傾向は認められなかった。頻度の高い中止理由は、有害事象による中止が 32.1%、その他の理由による中止 (原疾患に対する加療など) が 21.4% であり、効果不十分による中止は 1 名のみ (徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群) であった。

徐放錠 Ph3 長期試験で長期継続投与時に良好な疼痛コントロールが維持されることが確認された。徐放錠投与中に VAS 値は投与前値に近い値で推移し、疼痛強度の増加傾向は認められなかった。また、レスキュー薬の投与回数が長期投与にともなって増えることはなかった。

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

4.4 徐放錠投与中の即放錠のレスキュー薬としての有効性

徐放錠 Ph3 長期試験でヒドロモルフォン錠 (即放錠) をレスキュー薬として投与した被験者は 23 名であり、投与 60 分後までに効果が得られた割合は 95.9% (70/73 回) であった。以上より、徐放錠投与中に即放錠はレスキュー薬として鎮痛効果を示すことが確認された。

4.5 有効性の観点からの推奨用法・用量

徐放錠の用法・用量は、以下のとおりと考えた。

- 通常、成人にはヒドロモルフォンとして4～24 mg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。
- 初回用量はオピオイド鎮痛剤による治療の有無を考慮して設定する。
 - 1) オピオイド鎮痛剤を使用していない患者は1日4 mgから開始する。
 - 2) オピオイド鎮痛剤を使用している患者はモルヒネ製剤1日用量の1/5量を目安とする。

4.5.1 定時投与の推奨用法・用量

徐放錠の開始用量は、前治療オピオイド鎮痛剤の有無により異なることから、以下に前治療の有無別での用法・用量の詳細を記す。

4.5.1.1 オピオイド使用患者に対する投与量

徐放錠 Ph3 長期試験のオピオイド使用患者32名では、モルヒネとの効力比1:5を目安とし医師が適切と判断する用量をヒドロモルフォン錠（即放錠）の初回用量とし、至適1日用量設定後に徐放錠へ切り替えた（4～48 mgで開始、増量上限なし）。実際の徐放錠の開始用量は、4 mgが11名、6 mgが7名、12 mgが7名、18 mgが2名、24 mgが4名、36 mgが1名であり、開始1週間後の有効率は78.1%（25/32）と高かった。長期投与時に投与量を増減しない（19名）、もしくは増減して（13名）、良好な疼痛コントロールの継続が確認された。

開始用量はモルヒネとの効力比1:5を目安とすることは、参考資料とした即放錠 Ph2 効力比試験で用量が低用量になる効力比1:8と効力比1:5の有効性を確認した結果、いずれの効力比も良好な疼痛コントロールが確認されたことで支持されている（ヒドロモルフォン錠 CTD 2.5.4.2.2.1）。

一方、類薬には投与量に上限が設定されており、経口モルヒネ製剤では上限は120 mg/日、経口オキシコドン製剤では80 mg/日（モルヒネ120 mg/日に相当）である。徐放錠の投与量の上限は、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を設定することとした。ただし、強オピオイド鎮痛薬は天井効果がないため投与量に上限はなく、医療用麻薬適正使用ガイダンス¹⁵には維持量としてモルヒネで120 mg以上、オキシコドンで80 mg以上を要する場合があるとされている。オピオイド使用患者で徐放錠の24 mgを超える投与経験は、徐放錠 Ph3 長期試験で5名（最大投与量60 mg）である。

以上より、オピオイド使用患者に対してヒドロモルフォン錠（即放錠）と同様に開始用量はモルヒネとの効力比1:5を目安と設定した。ただし、オピオイド使用患者ではオピオイド鎮痛薬変更時の計算上の換算用量は「目安」であり、オピオイド鎮痛薬間の不完全な交差耐性や、薬物に対する反応の個体差が大きいことから、至適用量は換算表どおりとならず個人ごとに設定する必要がある。投与量は4～24 mgと設定し、症状に応じて適宜増減と規定することが適切と考えた。

4.5.1.2 オピオイド非使用患者に対する投与量

徐放錠 Ph3 比較試験でオピオイド非使用患者の徐放錠の開始用量は 4 mg とした。実際の徐放錠の用量は 4 mg から増量なしは 77.9% (67/86)、6 mg まで増量は 17.4% (15/86)、8 mg まで増量は 3 名、12 mg まで増量は 1 名であった。VAS 値の変化量及び有効率に基づき、徐放錠はオキシコドン徐放性製剤と同程度の有効性を示すことが確認された。

また、徐放錠 Ph3 長期試験のオピオイド非使用患者 5 名で、ヒドロモルフォン錠 (即放錠) の開始用量を 4 mg/日として至適 1 日用量設定後に徐放錠へ切り替え適宜増減して長期投与し (実際の徐放錠の最大用量 18 mg)、良好な鎮痛コントロールが維持されることを確認した。

オピオイド非使用患者の開始用量を 4 mg/日と設定することは、WHO ガイドライン⁴でヒドロモルフォンの標準開始用量が 1~2 mg/回 (1 日 4 回投与だと 4~8 mg/日) とされていること、EAPC ガイドライン⁹で低用量強オピオイド鎮痛薬として 4 mg/日以下からの開始が推奨されていることで支持されている。

以上より、オピオイド非使用患者に対して開始用量は 4 mg とし、投与量の上限はオピオイド使用患者と同様に 24 mg を設定し、症状に応じて適宜増減と規定することが適切と考えた。

4.5.1.3 オピオイド使用患者及びオピオイド非使用患者での用法

徐放錠 Ph3 比較試験で Day 1~Day 8 の全レスキュー薬投与回数の平均値は、ヒドロモルフォン群が 2.7 回、オキシコドン群が 2.3 回で、投与群間に差は認められなかった。また、即放錠 Ph3 比較試験と徐放錠 Ph3 比較試験のヒドロモルフォン群のレスキュー薬投与回数を比較すると、ヒドロモルフォン錠 (即放錠) の Day 1~Day 6 が 2.1 回、徐放錠の Day 1~Day 8 が 2.7 回であり、ヒドロモルフォン錠 (即放錠) と徐放錠でレスキュー薬投与回数は同程度と考えられた。レスキュー薬の投与回数が対照薬及びヒドロモルフォン錠 (即放錠) の投与时よりも増加する傾向はないことから、徐放錠を 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、徐放錠 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。

以上より、徐放錠の投与方法は 1 日 1 回経口投与とした。

4.5.2 特殊集団での用法・用量

腎機能低下者ではヒドロモルフォンの曝露が上昇することが示されている (2.5.3.2.4 参照)。がん疼痛患者を対象とした 2 試験ではクレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満である被験者数は少なく、腎機能低下者での有効性は検討できなかった。

肝機能低下者ではヒドロモルフォンの曝露が上昇することが示されている (2.5.3.2.5 参照)。がん疼痛患者を対象とした 2 試験では重篤な肝障害を有する患者を除外したため、肝機能が低下した被験者での有効性は検討できなかった。

がん疼痛患者を対象とした徐放錠 2 試験の併合解析で年齢別、性別のサブグループ間で投

与終了時／中止時の有効率に大きな差は認められなかった。

以上より、特別な患者集団において有効性の観点からは用法・用量に特記すべき事項は認められなかった。なお、特別な患者集団での安全性の観点からの用法・用量は [2.5.5.9.1](#) に記載する。

5. 安全性の概括評価

5.1 安全性評価の概観

ヒドロモルフォン徐放錠（以下、徐放錠）の安全性は、評価試験 3 試験（日本人 Ph1 単回投与試験、徐放錠 Ph3 比較試験、及び徐放錠 Ph3 長期試験）で検討した。このうち、徐放錠の主たる安全性の評価には、がん疼痛患者を対象とした 2 試験（徐放錠 Ph3 比較試験及び徐放錠 Ph3 長期試験）を用いた。また、参考試験としたヒドロモルフォン錠（即放錠）のがん疼痛患者を対象とした 3 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）と安全性を比較検討した。

徐放錠の評価試験のうち日本人 Ph1 単回投与試験では、健康成人男性を対象に徐放錠を単回投与したときの安全性を検討した。徐放錠 Ph3 比較試験では非オピオイド鎮痛薬による治療では疼痛が改善しないオピオイド鎮痛薬非使用のがん疼痛患者（以下、オピオイド非使用患者）を対象に、徐放錠又はオキシコドン徐放性製剤を投与したときの安全性を検討した。徐放錠 Ph3 長期試験ではオピオイド鎮痛薬使用中のがん疼痛患者（以下、オピオイド使用患者）、オピオイド非使用患者、及び徐放錠 Ph3 比較試験に参加した患者を対象に、徐放錠を長期投与したときの安全性を検討した。本試験では、オピオイド使用患者とオピオイド非使用患者はヒドロモルフォン錠（即放錠）で至適用量を設定した後に（用量設定期）、徐放錠に切り替えた（治験薬投与期）。用量設定期と治験薬投与期の安全性は分けて集計し、徐放錠の安全性評価には治験薬投与期の成績を用いた。併せて徐放錠投与中にヒドロモルフォン錠（即放錠）を一時的な疼痛増強時のレスキュー薬として用いたときの安全性を検討した。

これらの試験ごとの評価に加え、がん疼痛患者を対象とした 2 試験を併合した解析結果を用いて、比較的好くみられる有害事象及び副作用の発現状況、並びに特別な患者集団における安全性を評価した。

安全性評価対象被験者数は、健康成人を対象とした日本人 Ph1 単回投与試験の 12 名、がん疼痛患者を対象とした 2 試験で徐放錠を投与された合計 139 名、徐放錠 Ph3 比較試験で対照薬のオキシコドン徐放性製剤を投与された 92 名であった。

5.2 安全性の主要な評価方法

安全性の評価は、有害事象及び治験薬投与前後の臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図の推移に基づき行った。がん疼痛患者を対象とした 2 試験では、重要な有害事象として呼吸抑制、昏迷、及び昏睡を評価した。

5.3 患者集団の特徴と曝露の程度

1) 曝露の程度

徐放錠 Ph3 比較試験及び徐放錠 Ph3 長期試験は、効果及び安全性に基づき、被験者ごとの用量調節を可とした。

徐放錠 Ph3 比較試験は、徐放錠 4～24 mg/日又はオキシコドン徐放性製剤 10～80 mg/日を適宜増減して投与した。第 1 用量（ヒドロモルフォン 4 mg/日又はオキシコドン 10 mg/

日) から開始し、第1用量から増量することなく治験を終了又は中止した被験者はヒドロモルフォン群が 78.4% (69/88)、オキシコドン群が 70.7% (65/92) で投与群間に大きな差はなかった。また、第3用量 (ヒドロモルフォン 8 mg/日又はオキシコドン 30 mg/日) 以上に増量した被験者はヒドロモルフォン群で 88 名中 4 名、オキシコドン群で 92 名中 5 名と、両群とも少なかった。投与期間の平均値 (標準偏差) は、ヒドロモルフォン群で 6.8 (1.91) 日、オキシコドン群で 6.9 (1.68) 日であった。

徐放錠 Ph3 長期試験では、オピオイド非使用患者は開始用量 4 mg/日でヒドロモルフォン錠 (即放錠) で用量調節して徐放錠へ切り替えた。オピオイド使用患者はモルヒネに対する効力比が 1:5 となる用量を目安に 4~48 mg/日で開始しヒドロモルフォン錠 (即放錠) で用量調節して徐放錠へ切り替えた。徐放錠 Ph3 比較試験参加被験者は前試験の投与量と同量又は減量して徐放錠を開始した。被験者ごとの治験薬投与期の最終投与量は、4 mg が 29.4% (15/51) と 6 mg が 25.5% (13/51) で多く、続いて 12 mg が 13.7% (7/51) と 18 mg が 13.7% (7/51) であった。最高用量はオピオイド使用患者群では 60 mg が 1 名、オピオイド非使用患者群では 18 mg が 1 名であった。平均投与期間は 53.6 日、最長投与期間は 85 日であった。

2) 被験者集団の特徴

徐放錠 Ph3 比較試験のヒドロモルフォン群と徐放錠 Ph3 長期試験の年齢の平均値は 70.2 歳と 68.9 歳、体重の平均値は 51.70 kg と 51.11 kg であり、試験間に大きな差はなかった。また、いずれの試験も、がん疼痛部位が特定の部位に偏ることはなく、様々ながん疼痛の患者が登録された。米国東海岸癌臨床試験グループ (Eastern Cooperative Oncology Group: ECOG) の一般状態 (Performance Status: PS) は、いずれの試験も 1 の割合が 46.6%と 58.8%が多かった。

5.4 比較的良好にみられる有害事象及び副作用

5.4.1 比較的良好にみられる有害事象及び副作用

5.4.1.1 有害事象、副作用の発現率

徐放錠 Ph3 比較試験の有害事象発現率は、ヒドロモルフォン群で 80.7% (71/88)、オキシコドン群で 83.7% (77/92) であり、投与群間に大きな差はなかった。非対照で実施した徐放錠 Ph3 長期試験の治験薬投与期の有害事象発現率は 96.1% (49/51) であった。患者群別では、オピオイド使用患者群 100% (33/33)、オピオイド非使用患者群 100% (5/5)、徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群 84.6% (11/13) であった。

徐放錠 Ph3 比較試験の副作用発現率は、ヒドロモルフォン群で 68.2% (60/88)、オキシコドン群で 54.3% (50/92) であり、オキシコドン群よりヒドロモルフォン群で高かった。徐放錠 Ph3 長期試験の治験薬投与期の副作用発現率は、全体で 49.0% (25/51)、オピオイド使用患者群で 42.4% (14/33)、オピオイド非使用患者群で 80.0% (4/5)、徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群で 53.8% (7/13) であった。

5.4.1.2 有害事象ごとの発現状況

徐放錠 Ph3 比較試験のヒドロモルフォン群と、徐放錠 Ph3 長期試験の治験薬投与期の安全性成績を併合した群（以下、徐放錠全体群）での有害事象及び副作用の発現状況を検討した。発現率が2%以上の有害事象は、悪心及び嘔吐が各 33.1% (46/139)、傾眠が 23.0% (32/139)、下痢が 15.1% (21/139)、便秘が 12.2% (17/139)、食欲減退が 11.5% (16/139)、発熱が 7.2% (10/139)、浮動性めまい及び末梢性浮腫が各 5.0% (7/139)、低酸素症及び味覚異常が各 3.6% (5/139)、胃癌、譫妄、口内炎、発疹、及び倦怠感が各 2.9% (4/139)、気管支炎、頭痛、咯血、及び体重減少が各 2.2% (3/139) であった。発現率が2%以上の副作用は、悪心が 29.5% (41/139)、嘔吐が 27.3% (38/139)、傾眠が 20.1% (28/139)、便秘が 10.8% (15/139)、浮動性めまいが 4.3% (6/139)、食欲減退及び譫妄が各 2.9% (4/139)、倦怠感が 2.2% (3/139) であった。これらの事象のほとんどは、オピオイド鎮痛薬使用時に一般的に認められる中枢、消化管に対する有害事象であった。

徐放錠 Ph3 比較試験の主な副作用（いずれかの投与群で発現率5%以上）とその発現率は、悪心（ヒドロモルフォン群 38.6%、オキシコドン群 19.6%、以下同順）、嘔吐（30.7%、12.0%）、傾眠（23.9%、18.5%）、便秘（11.4%、15.2%）、浮動性めまい（6.8%、3.3%）であり、悪心と嘔吐はオキシコドン群よりもヒドロモルフォン群で高かった。

徐放錠 Ph3 長期試験の主な副作用（全体での発現率5%以上）とその発現率は、嘔吐 21.6% (11/51)、傾眠 13.7% (7/51)、悪心 13.7% (7/51)、便秘 9.8% (5/51) であり、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。

5.4.1.3 悪心、嘔吐の発現状況

徐放錠 Ph3 比較試験では悪心と嘔吐に対して両群で統一した予防薬としてドパミン受容体拮抗薬であるプロクロルペラジンマレイン酸塩の治験薬との併用投与を規定した上で安全性を評価した。オピオイド非使用患者を対象とした徐放錠 Ph3 比較試験で悪心と嘔吐のいずれか又は両方（以下、悪心・嘔吐）を発現した被験者はヒドロモルフォン群 52.3% (46/88 名)、オキシコドン群 30.4% (28/92 名) であった。副作用と判定された悪心・嘔吐の発現率はヒドロモルフォン群 44.3% (39/88 名、64 件)、オキシコドン群 23.9% (22/92 名、31 件) であり、ヒドロモルフォン群で高かった。重篤と判定された悪心・嘔吐は各群 1 名に発現し、いずれの投与群も副作用と判定された。悪心・嘔吐で投与中止した被験者は両群とも 6 名（そのうち副作用と判定されたのはヒドロモルフォン群 6 名、オキシコドン群 5 名）であり投与中止率は同程度であった。オピオイド鎮痛薬誘発性の悪心や嘔吐は 10%～40%の患者で初回投与又は増量後に認められ、数日以内に耐性が生じることが多いとされている^{6,12}。徐放錠では悪心・嘔吐の投与日別の副作用発現率は、投与 1 日目がオキシコドン群の 1.1% (1/92 名) と比較してヒドロモルフォン群で 19.3% (17/88 名) と高く、2～8 日目の発現率は両群でほぼ同様であり、3 日目以降の新規の発現率は両群とも 10%以下と少なかった。ヒドロモルフォン群で発現した悪心・嘔吐の副作用は 70.3% (45/64 件) が軽度であり重度の事象は発現せず、64 件中 34 件は処置を必要とせず、62 件の転帰が回復又は軽快であった(2.7.4.2.1.1.8 参照)。

回復又は軽快までの日数は発現 1～2 日以内が半数 (31/62 件)、4 日以内が約 7 割 (44/62 件) であった。

徐放錠 Ph3 長期試験 (大多数はオピオイド使用患者) では制吐薬の投与は規定せず、悪心・嘔吐の有害事象発現率は 35.3% (18/51 名)、副作用発現率は 27.5% (14/51 名) であった。悪心・嘔吐での投与中止率は 5.9% (3/51 名) であった。

以上より、徐放錠 Ph3 比較試験での悪心・嘔吐は、約 7 割が軽度で、また多くが一過性であり、オキシコドン徐放性製剤よりヒドロモルフォン徐放錠で多いものの投与中止率は同程度で忍容性には重大な影響はないと考えた。徐放錠の悪心・嘔吐の発現がオピオイド非使用患者で投与 1 日目に比較的多いことを添付文書で情報提供する。オピオイド鎮痛薬は添付文書で予防的制吐薬の投与に関して注意喚起されており、本剤でも重要な基本的注意で予防投与の注意喚起を行う。

5.4.2 重症度別有害事象

徐放錠 Ph3 比較試験での重症度別の有害事象の発現率は、軽度がヒドロモルフォン群で 44.3% (39/88)、オキシコドン群で 50.0% (46/92)、中等度がヒドロモルフォン群で 28.4% (25/88)、オキシコドン群で 22.8% (21/92)、重度がヒドロモルフォン群で 8.0% (7/88)、オキシコドン群で 10.9% (10/92) であり、いずれの重症度も投与群間で同程度の発現率であった。重症度別の副作用発現率は、軽度がヒドロモルフォン群で 44.3% (39/88)、オキシコドン群で 41.3% (38/92)、中等度がヒドロモルフォン群で 22.7% (20/88)、オキシコドン群で 7.6% (7/92)、重度がヒドロモルフォン群で 1.1% (1/88)、オキシコドン群で 5.4% (5/92) であり、中等度の副作用発現率はヒドロモルフォン群で高かった。重度の副作用はヒドロモルフォン群で高カルシウム血症 1 名、オキシコドン群でイレウス 2 名、意識レベルの低下 1 名、呼吸不全と倦怠感 1 名、無力症 1 名に発現した (両群のすべてが重篤)。

徐放錠 Ph3 長期試験での重症度別の有害事象の発現率は軽度が 37.3% (19/51 [オピオイド使用患者群 15 名、オピオイド非使用患者群 3 名、徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群 1 名])、以下同様)、中等度が 33.3% (17/51 [10 名、2 名、5 名])、重度が 25.5% (13/51 [8 名、0 名、5 名]) であった。重度のうち副作用と判定された事象は意識レベルの低下 1 名 (死亡例)、悪心 1 名、肝障害 1 名 (重篤) であった。

5.4.3 投与状況別の有害事象発現状況

5.4.3.1 初回投与時の安全性

1) オピオイド非使用の患者での初回投与時

オピオイド非使用患者に初回投与量として、徐放錠 4 mg、1 日 1 回又はオキシコドン徐放性製剤 5 mg、1 日 2 回を 7 日間投与した徐放錠 Ph3 比較試験では、投与初日の悪心・嘔吐の発現状況以外は有害事象の発現状況に投与群間で大きな違いはなかった。いずれの投与群も認められた主な有害事象は悪心、嘔吐、傾眠、便秘、及び浮動性めまいといったオピオイド治療開始初期に一般的に認められる事象であった。また、治験薬の投与中止に至った副作用

発現率は投与群間で同程度であった (2.5.5.5.3 参照)。

上記の投与後短期間 (7日間) での結果より、オピオイド非使用患者に対する初回投与時の徐放錠 4 mg、1日1回投与の安全性は、オキシコドン徐放性製剤 5 mg、1日2回投与と大きな違いはないと考えられた。

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

2) オピオイド使用患者での初回投与時

徐放錠 Ph3 長期試験のオピオイド使用患者 33 名では、モルヒネとの効力比 1:5 を目安に換算量を設定し、ヒドロモルフォン錠 (即放錠) で至適用量決定後に徐放錠に切り替えた (投与方法は 2.7.3.1.1.5 参照、用量設定期の安全性は 2.5.5.4.6 参照)。なお、前治療オピオイド鎮痛薬の 1日投与量が高用量 (モルヒネ換算で 120 mg/日以上) の場合は、数回に分けて段階的にヒドロモルフォン錠 (即放錠) への切り替えも可とした。徐放錠の開始用量の範囲は 4~36 mg で、開始用量 4 mg が 11 名、6 mg が 7 名、12 mg が 7 名、18 mg が 3 名、24 mg が 4 名、及び 36 mg が 1 名であった。徐放錠への切り替え後短期間 (7日間) で発現した副作用は嘔吐、悪心、傾眠、意識レベルの低下 (死亡例)、及び味覚異常であり、既存のオピオイド鎮痛薬での報告と同様であった。

徐放錠 Ph3 長期試験の徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群のうち、比較試験の投与群がオキシコドン群であった 6 名は、オキシコドン徐放性製剤から直接ヒドロモルフォンの徐放錠に切り替えた。切り替え後短期間 (7日間) での副作用は嘔吐、悪心、傾眠といったオピオイド治療開始初期に一般的に認められる事象であった。

以上より、即放錠から徐放錠への切り替え時、又は各種のオピオイド鎮痛薬から徐放錠への切り替え時のいずれも安全性に特筆すべき問題はないと考えた。

5.4.3.2 投与量ごとの安全性

申請用法用量で上限の目安とした 24 mg/日を超える投与経験として、徐放錠 Ph3 長期試験で 24 mg/日を超えた投与は 51 名中 5 名で行われた (用量の内訳は 60 mg が 1 名、48 mg が 1 名、及び 36 mg が 3 名)。24 mg/日を超えた 5 名で有害事象による中止はなかった。5 名中 1 名は副作用 (尿量減少と傾眠) のため最高用量 36 mg を 24 mg に減量し、減量により副作用は回復した。上市後は症状に応じて 24 mg/日を超えた投与量での使用も想定される。24 mg/日を超える投与経験は少数であるものの、徐放錠 Ph3 長期試験の投与経験からは安全性に特筆すべき問題は認められなかった。

5.4.3.3 増量時の安全性

徐放錠 Ph3 比較試験及び徐放錠 Ph3 長期試験は、痛みの評価に基づき前の投与量の 30%～50%の幅で治験薬の増量を可とした。治験期間中に一度でも徐放錠の投与量を増量した被験者は徐放錠 Ph3 比較試験で 88 名中 19 名、徐放錠 Ph3 長期試験で 51 名中 20 名であった。増量後に有害事象により治験薬の減量が必要となった被験者は徐放錠 Ph3 比較試験ではなく、徐放錠 Ph3 長期試験の 2 名（オピオイド使用患者群 1 名及び徐放錠 Ph3 比較試験参加被験者群 1 名）であった。減量に至った有害事象は傾眠と尿量減少 1 名、傾眠 1 名（重篤）で、いずれも副作用と判定され減量によって回復した。

徐放錠の増量に際しては、患者の状態を観察しながら 30%～50%の幅で増量しても安全性に大きな問題はないと考えた。

5.4.4 経時的な有害事象発現状況

徐放錠 Ph3 長期試験で、被験者ごとの初発の有害事象及び副作用の発現率（各有害事象での初発を集計）の経時的な推移を検討した結果、約 3 ヶ月間の投与では経時的に上昇する傾向は認められなかった。徐放錠の長期間の投与で初発の有害事象の発現率が上昇するリスクは低いと考えられるものの、継続的に初発の有害事象が発現しており、患者の状態変化や有害事象の発現状況には注意を払う必要がある。

5.4.5 即放錠をレスキュー薬として投与したときの安全性

徐放錠 Ph3 長期試験では、徐放錠の投与開始から 7 日目までをレスキュー薬投与調査期間とし、1 回あたり 1 日投与量の約 1/6 の投与量で一時的な疼痛の増強に対してヒドロモルフォン錠（即放錠）をレスキュー薬として投与した。レスキュー薬投与の前後によらずレスキュー薬投与調査期間での有害事象の発現率はレスキュー薬ありで 47.1% (8/17)、レスキュー薬なしで 33.3% (7/21)、副作用発現率はレスキュー薬ありで 29.4% (5/17)、レスキュー薬なしで 28.6% (6/21) と同程度であった。また、レスキュー薬あり被験者で意識レベルの低下（死亡例、関連あり、重要、中止）が報告されたものの、重篤、重要、重度、及び投与中止に至った有害事象の発現状況はレスキュー薬ありの被験者となしの被験者で大きな差は認められなかった。有害事象発現時刻を調査していないため、レスキュー薬投与と有害事象発現の時間的關係を考慮しない集計ではあるが、ヒドロモルフォン錠（即放錠）をレスキュー薬として投与された被験者で有害事象及び副作用発現率が高くなる傾向は認められず、事象別有害事象でも発現被験者数が増加した事象は認められなかった。

以上より、徐放錠の定時投与中にレスキュー薬としてヒドロモルフォン錠（即放錠）を投与したときの安全性に特筆すべき問題はないと考えた。

5.4.6 即放錠を用いた用量設定期の安全性

徐放錠 Ph3 長期試験の用量設定期でのヒドロモルフォン錠（即放錠）の平均投与期間は 4.1 日であった。用量設定期に発現した有害事象の発現率は 39.5% (15/38)、副作用発現率は 31.6%

(12/38)であった。用量設定期に重篤な有害事象は骨髄炎（関連なし）が1名に認められた。重要な有害事象は呼吸抑制（軽度、非重篤）が1名に認められ、投与継続中に回復したため因果関係は関連なしと判定された。用量設定期に認められた有害事象は、ほとんどがオピオイド鎮痛薬で一般的に認められる有害事象、又は原疾患に関連した有害事象であり、用量設定期の安全性に特段の問題は認められなかった。

5.5 重篤な有害事象

5.5.1 死亡

徐放錠を投与された被験者に認められた死亡は139名中10名（徐放錠 Ph3 比較試験4名の内訳は膀胱癌、結腸癌、子宮頸部癌、胃癌が各1名、徐放錠 Ph3 長期試験6名の内訳は胃癌2名、肺の悪性新生物1名、肺の悪性新生物と硬膜下血腫1名、腓膵癌と意識レベルの低下1名、再発直腸癌1名）であった。このうち、副作用と判定されたのは意識レベルの低下であった。意識レベルの低下は徐放錠投与開始翌日（徐放錠に切り替える2日前にヒドロモルフォン錠〔即放錠〕を投与開始）に腓膵癌の増悪と同日に発現し、発現2日後に被験者は死亡した（徐放錠は3日間投与）。死亡は原疾患によると考えられるが、徐放錠内服開始後に急変して意識レベルが低下しているため、治験薬との因果関係は否定できないと判定された。本被験者の徐放錠の開始用量は18 mg/日であり、徐放錠投与中にレスキュー薬としてヒドロモルフォン錠（即放錠）が併用された。

5.5.2 その他の重篤な有害事象

徐放錠 Ph3 比較試験での重篤な有害事象（死亡を含む）の発現率は、ヒドロモルフォン群で12.5% (11/88)、オキシコドン群で15.2% (14/92)であり、投与群間に大きな差はなかった。重篤な副作用はヒドロモルフォン群が4名（高カルシウム血症1名、食欲減退1名、傾眠1名、嘔吐1名）、オキシコドン群が6名（イレウス2名、意識レベルの低下1名、呼吸不全と倦怠感1名、嘔吐1名、無力症1名）であった。ヒドロモルフォン群で高カルシウム血症以外は、オピオイド鎮痛薬使用時に一般的に認められる中枢又は消化管に対する有害事象であった。高カルシウム血症は治験薬投与7日後で原疾患（上行結腸癌）悪化の2日後に発現し、治験薬投与との時間的關係から因果関係は否定できないと判定された。

徐放錠 Ph3 長期試験での重篤な有害事象（死亡を含む）の発現率は全体で41.2% (21/51)であり、オピオイド使用患者群で39.4% (13/33)、オピオイド非使用患者群で0% (0/5)、徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群で61.5% (8/13)であった。このうち2名以上に認められた事象は、肺の悪性新生物2名、胃癌2名であった。また、重篤な副作用（死亡を除く）は4名に発現し、嘔吐1名、悪心1名、傾眠1名、及び肝障害1名であった。肝障害（重度、未回復）は、胆管癌を有する患者に投与開始44日後に発現し、原疾患悪化に伴う全身状態の悪化と肝障害発現のため投与中止された。本事象は原疾患（胆管癌）の悪化及びそれに伴う胆道系感染と考えられたが、治験薬との因果関係は否定できないと判定された。

これら2試験の重篤な有害事象のうち副作用と判定された事象は、いずれもオピオイド治

療開始初期に一般的に認められる事象、及びヒドロモルフォンの安全性プロファイル内の事象であった。

5.5.3 重要な有害事象

ヒドロモルフォン錠（即放錠）と同様に徐放錠でも、呼吸抑制、依存性、意識障害、イレウス（麻痺性イレウスを含む）、並びに悪心、嘔吐を、医薬品リスク管理計画の重要な特定されたリスクとした。これらの検討は、国内臨床試験結果に加え、以下に示した海外ヒドロモルフォン製剤（表 2.5.5-1）、並びに国内のモルヒネ及びオキシコドン製剤の添付文書情報（表 2.5.5-2）をもとに実施し、国内のフェンタニルクエン酸塩製剤及びメサドン塩酸塩製剤の添付文書の記載内容も参照した。

表 2.5.5-1 検討に用いた海外ヒドロモルフォン添付文書

製品名	販売国
Dilaudid [®] -hydromorphone hydrochloride liquid, tablet ²⁴ Exalgo [®] ²⁵	米国
Palladone [®] capsules ²⁶ Palladone [®] SR capsules ²⁷	英国

表 2.5.5-2 検討に用いた国内類薬添付文書

製品名	有効成分名
モルヒネ塩酸塩水和物「第一三共」原末 ²⁸ オプソ [®] 内服液 ²⁹ MS コンチン [®] 錠 ³⁰	モルヒネ
オキノーム [®] 散 ³¹ オキシコンチン [®] 錠 ³²	オキシコドン

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

1) 治験薬の投与中止に至った有害事象

徐放錠 Ph3 比較試験で治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、ヒドロモルフォン群で 11.4% (10/88)、オキシコドン群で 15.2% (14/92) であり、投与群間に大きな差は認められなかった。このうち副作用は、ヒドロモルフォン群が 8 名（悪心 4 名、嘔吐 4 名、譫妄 2 名、傾眠 2 名 [このうち悪心と嘔吐が 2 名、悪心と譫妄が 1 名、悪心と傾眠が 1 名]）、オキシコドン群が 9 名（嘔吐 5 名、イレウス 2 名、悪心 2 名、譫妄 1 名、落ち着きのなさ 1 名、意識レベルの低下 1 名、低酸素症 1 名、無力症 1 名 [このうち悪心と嘔吐が 2 名、落ち着きのなさ意識レベルの低下が 1 名、イレウスと嘔吐が 1 名、無力症と低酸素症が 1 名]）であった。

徐放錠 Ph3 長期試験で治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、全体で 29.4% (15/51) であり、オピオイド使用患者群 24.2% (8/33)、オピオイド非使用患者群 20.0% (1/5)、

徐放錠 Ph3 比較試験参加患者群 46.2% (6/13) であった。投与中止に至った有害事象のほとんどは原疾患に関連する事象であった。副作用と判定された事象は 51 名中 6 名に発現し、内訳は意識レベルの低下 1 名 (死亡例)、悪心 1 名 (重篤)、肝障害 1 名 (重篤)、嘔吐 1 名、食欲減退と悪心 1 名、及び傾眠 1 名であった。

徐放錠の 2 試験で認められた治験薬の投与中止に至った副作用のほとんどはオピオイド鎮痛薬使用時の一般的な副作用と考えられる事象であった。また、徐放錠 Ph3 比較試験の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、ヒドロモルフォン群とオキシコドン群で同程度であった。

2) 依存性

徐放錠の 2 試験で薬物依存評価として 9 項目の質問事項を調査した。その結果からは、いくつかの項目で回答のスコアが高い被験者が確認されたが、いずれの試験でも有害事象として薬物依存は報告されなかった。

海外のヒドロモルフォン添付文書では、依存性が **Boxed warning** 及び **serious adverse reactions** として記載されている。国内の他の強オピオイド鎮痛薬の添付文書では、薬物依存の既往歴が慎重投与に、薬物依存が生じる可能性があることが重要な基本的注意に、依存性が重大な副作用に記載されている。医療用麻薬適正使用ガイダンスでは、通常、がん疼痛患者において、オピオイド鎮痛薬による精神依存が生じることはない¹⁵とされているものの、依存性はオピオイド鎮痛薬のクラスエフェクトとして知られており、ヒドロモルフォンでも依存性のリスクはあると考えられるため、国内の他の強オピオイド鎮痛薬と同様の注意喚起が必要と考える。

3) 呼吸抑制

徐放錠の 2 試験で呼吸抑制は報告されなかった。

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

4) 意識障害 (昏迷、昏睡、錯乱、譫妄)

意識障害に関連した有害事象は、徐放錠全体群 139 名中 1 名で意識レベルの低下 (死亡例、関連あり、徐放錠 Ph3 長期試験) が発現した。なお、非重篤な事象として譫妄が 4 名 (いずれも中等度、関連あり、徐放錠 Ph3 比較試験) に発現した。

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

ヒドロモルフォンの投与で、 μ オピオイド受容体の刺激に基づく中枢作用として、昏迷、昏睡、錯乱、及び譫妄が発現することがある。意識変容の症状である錯乱及び譫妄と、意識混濁の症状である昏睡及び昏迷を併せた意識障害に関しては、重大な副作用及び過量投与に記載して注意喚起する必要があると考える。

5) イレウス（麻痺性イレウスを含む）

徐放錠全体群 139 名で麻痺性のイレウスは報告されなかった。イレウス（症例報告書の記載名：癒着性イレウス、中等度、重篤、徐放錠 Ph3 長期試験）が 1 名に報告され、癌の手術による組織の癒着に起因するため因果関係は関連なしと判定された。なお、関連する事象として大腸閉塞が 1 名（重度、重篤、徐放錠 Ph3 比較試験）に報告され治験薬との因果関係は関連なしと判定された。

海外のヒドロモルフォン添付文書では、麻痺性イレウスが **Contraindications** 及び **Warnings and precautions** に記載されている。また、国内の他の強オピオイド鎮痛薬の添付文書では、麻痺性イレウスは禁忌又は慎重投与、並びに重大な副作用に記載されている。徐放錠を投与した 2 試験でのこれらの事象は発現しなかったものの、いずれの事象もオピオイド鎮痛薬のクラスエフェクトとして知られており、ヒドロモルフォンでも発現する可能性がある。麻痺性イレウスは禁忌及び重大な副作用として注意喚起する必要があると考える。

5.6 臨床検査値

徐放錠 Ph3 比較試験、及び徐放錠 Ph3 長期試験のいずれも、徐放錠の投与前後で、血液学的検査値、血液生化学検査値の結果に、特筆すべき変化は認められなかった。また、臨床検査値に関する有害事象で特に発現率が高いものは認められなかった。

したがって、徐放錠の投与に起因した、臨床検査値の異常変動による有害事象が発現するリスクは低いと考える。

5.7 バイタルサイン及び体重

徐放錠 Ph3 比較試験、及び徐放錠 Ph3 長期試験のいずれも、徐放錠の投与前後で、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、体温、呼吸数、及び体重の測定結果に、特筆すべき変化は認められなかった。

したがって、徐放錠の投与に起因した、バイタルサイン及び体重の異常変動による有害事象が発現するリスクは低いと考える。

5.8 心電図

5.8.1 心電図異常所見

健康成人を対象とした日本人 Ph1 単回投与試験では、徐放錠 2 mg 又は 6 mg 単回投与時に治験責任医師による判定で心電図の異常所見は認められなかった。がん疼痛患者を対象とした徐放錠の 2 試験の 139 名で 1 名に心房細動（軽度、非重篤、徐放錠 Ph3 比較試験）が報告

され、治験薬との因果関係は関連なしと判定された。したがって、徐放錠の投与に起因した心電図所見に関する有害事象が発現するリスクは低いと考える。

5.8.2 QT 間隔に及ぼす影響の評価

海外の代表的なヒドロモルフォン製剤の添付文書の記載内容、PubMedでの文献検索結果、安全性薬理試験の結果、さらにヒドロモルフォン錠（即放錠）で薬物濃度と QT/QTc 間隔との関連を評価した結果から、臨床使用でヒドロモルフォンの QT 延長作用が問題となる可能性は低いと推測した（ヒドロモルフォン錠 CTD 2.5.3.4）。

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

がん疼痛患者を対象とした徐放錠の 2 試験で、標準 12 誘導心電図によって、心拍数、PR 間隔、RR 間隔、QRS 間隔、及び QT 間隔を評価した結果、いずれの試験でも、QTcF 間隔の要約統計量に明らかな延長傾向は認められなかった。また、2 試験で QT 間隔延長に関連する有害事象は報告されなかった。

5.9 特別な患者集団における安全性

5.9.1 内因性要因

1) 高齢者

徐放錠全体群では年齢と有害事象発現率の間に関連は認められなかった。なお、年齢と悪心並びに嘔吐の有害事象発現率の間に関連は認められなかった。

高齢者は一般的に生理機能が低下しているため有害事象が重篤、重症化するリスクがあると考えられ、患者の状態を観察しながら慎重に投与する必要があると考える。

2) 低体重

徐放錠全体群では体重と有害事象発現率の間に関連は認められなかった。

3) 腎機能低下者

がん疼痛患者を対象とした徐放錠の各治験及び徐放錠全体群では、ベースライン時のクレアチニンクリアランス（CLcr）が 30 mL/min 未満である被験者数が少なく、腎機能低下者での有害事象発現状況に一定の傾向は確認できなかった。

腎機能低下者ではヒドロモルフォンの曝露が上昇することが示されている（2.5.3.2.4 参照）。したがって、腎機能障害のある患者では、患者の状態を観察しながら慎重に投与する必要があると考える。

4) 肝機能低下者

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

肝機能低下者ではヒドロモルフォンの曝露が上昇することが示されている（2.5.3.2.5 参照）。したがって、肝機能障害のある患者では、患者の状態を観察しながら慎重に投与する必要があると考える。

5) 性別

徐放錠全体群では性別と有害事象発現率の間に関連は認められなかった。なお、事象別有害事象発現率で嘔吐は男性の 27.0%（20/74）より女性が 40.0%（26/65）で高く、悪心は男性 31.1%（23/74）、女性 35.4%（23/65）で大きな性差は認められなかった。

6) 妊婦、産婦及び授乳婦について

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

非臨床毒性試験では胎盤通過が認められた。ただし、動物実験の結果、催奇形性は認められず、受胎能及び児の生後発達にも影響は認められなかった。また、動物実験で血漿中よりも低い濃度であったものの乳汁への移行が認められた。ヒトでも乳汁移行があったことが報告されている³³。

海外のヒドロモルフォンの添付文書では、新生児離脱症候群の可能性及び妊娠カテゴリー C であることが記載されており、マウス及びハムスターでの胎児奇形（頭蓋奇形、軟組織奇形、骨格変異）が記載されている。また、ヒトでのヒドロモルフォンの乳汁への移行も記載されている²⁵。

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

5.10 薬物間相互作用

本申請にあたり薬物間相互作用の検討を目的とする治験を行わなかった。また、徐放錠を用いた国内臨床試験で薬物間相互作用として報告された有害事象はなかった。

非臨床試験でヒドロモルフォン及び H3G は種々の CYP 分子種を阻害せず、発現量及び酵素活性を増加させなかった（2.5.3.3 参照）。また、ヒドロモルフォンは主としてグルクロン酸抱合により代謝される。以上より、代謝に起因する薬物間相互作用を引き起こす可能性は低いと考える。

薬理的な薬物間相互作用について、海外のヒドロモルフォン添付文書、及びヒドロモル

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

5.11 その他の安全性に関する情報

5.11.1 過量投与

1日最大投与量を24 mgとした徐放錠 Ph3 比較試験で、規定の投与量を超えて投与された被験者は認められなかった。徐放錠 Ph3 長期試験は用量調節可で1日投与量の上限は設定せず、最大の1日投与量は60 mgであった(2.5.5.4.3.2 参照)。これら徐放錠を用いた2試験で過量投与によると考えられる有害事象は認められなかった。

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

5.11.2 薬物依存

2.5.5.5.3 2)に記載した。

5.11.3 離脱症状及び反跳現象

オピオイド非使用患者を対象とした徐放錠 Ph3 比較試験で、投与完了被験者のうち他のオピオイド鎮痛薬に切り替えなかった被験者は、ヒドロモルフォン群72名中4名であった。

これらの被験者で離脱症状、退薬症候、及び反跳現象に関係するような有害事象は認められなかった(2.7.4.5.7 参照)。

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

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

5.11.4 自動車運転及び機械操作に対する影響

徐放錠の治験で自動車運転及び機械操作に対する影響が考えられる有害事象として、傾眠、

浮動性めまい、譫妄などの神経系障害や精神障害に分類される有害事象が認められた。また、中枢神経系の受容体でのオピオイドの作用によって、眠気などの症状を訴えることが知られている¹²。ヒドロモルフォンの投与により眠気、眩暈といった神経系障害や精神障害に分類される有害事象が発現する可能性があるため、投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意喚起する必要があると考える。

5.12 即放錠と徐放錠の安全性の比較

ヒドロモルフォン錠（即放錠）と徐放錠は、1日用量が等しい場合（即放錠1回1mg1日4回と徐放錠1回4mg1日1回）にAUC_{0-24h}は等しいと推定されたこと（2.5.2.3参照）、臨床試験で開始1日用量を両製剤で同じ設定としたことから、ヒドロモルフォン錠（即放錠）と徐放錠の安全性は相互に参照可能であると考えた。即放錠 Ph3 比較試験と徐放錠 Ph3 比較試験、即放錠 Ph3 長期試験と徐放錠 Ph3 長期試験を比較すると、重篤な有害事象・副作用及び重要な有害事象・副作用の発現率は試験間ではほぼ同様であった。したがって、ヒドロモルフォン錠（即放錠）と徐放錠は添付文書で共通の注意喚起を行い、共通の市販後の安全監視活動を行うことで、臨床上的適用が可能と判断した。治験薬投与中止に至った有害事象・副作用は試験間で差があったものの、各比較試験で対照薬群と同じ中止率であるため、両製剤の忍容性に臨床的に意味のある差はないと考えた。また、発現が多い副作用の種類及び発現率は両製剤で概ね同様であった。悪心と嘔吐の発現率は即放錠 Ph3 比較試験と比較して徐放錠 Ph3 比較試験で高かった。

表 2.5.5-3 ヒドロモルフォンの両製剤の有害事象及び副作用発現状況

	即放錠 Ph3 比較試験 N = 88	徐放錠 Ph3 比較試験 N = 88	即放錠 Ph3 長期試験 N = 48	徐放錠 Ph3 長期試験 N = 51
有害事象	73(83.0)	71(80.7)	46(95.8)	49(96.1)
副作用	54(61.4)	60(68.2)	29(60.4)	25(49.0)
重篤な有害事象	7(8.0)	11(12.5)	19(39.6)	21(41.2)
重篤な副作用	4(4.5)	4(4.5)	5(10.4)	5(9.8)
重要な有害事象 ^a	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)	1(2.0)
重要な副作用	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)	1(2.0)
有害事象による治験薬投与の中止	6(6.8)	10(11.4)	16(33.3)	15(29.4)
副作用による治験薬投与の中止	5(5.7)	8(9.1)	10(20.8)	6(11.8)

n (%)

a: 呼吸抑制、昏迷、及び昏睡 Source: 表 2.7.4.2.1-1

5.13 市販後の使用経験

ヒドロモルフォン製剤は、国内では発売されていない。

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

6. ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 ベネフィット及び医療上の位置付け

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

6.1.1 強オピオイド鎮痛薬としての新たな選択肢

がん疼痛を発症している患者の割合は、慢性期で 30%～50%、進行期で 70%以上と推定されている³⁴。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³⁵。がん疼痛に対する薬物療法の基本とされている WHO 方式がん疼痛治療法を用いても 10%～30%の患者では疼痛が消失せず⁴、がん疼痛のコントロールは医療上の課題となっている。

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

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

各種がん疼痛患者に対する徐放錠の有効性及び安全性を確認する目的で、国内でがん疼痛患者を対象とした 2 つの臨床試験を実施した。現在がん疼痛治療に広く使われている強オピオイド鎮痛薬であるオキシコドン徐放性製剤を比較対照とした徐放錠 Ph3 比較試験の結果、ヒドロモルフォン群のオキシコドン群に対する非劣性が検証された。このことから、徐放錠はがん疼痛患者に対する鎮痛効果を有することが示された。徐放錠 Ph3 長期試験では徐放錠を最長 12 週間投与した結果、安全性に問題は認められず、良好な疼痛コントロールの持続が確認された。

本申請での有効性評価に用いた 2 試験の成績から、中等度から高度の疼痛を伴うオピオイド鎮痛薬使用中又は非使用の患者に用いるオピオイド鎮痛薬として徐放錠の有効性を確認した。徐放錠 Ph3 比較試験ではオピオイド非使用患者を対象として、徐放錠を 1 日 1 回投与することによりオキシコドン徐放性製剤と同様に有効であることが確認された。徐放錠 Ph3 長期試験ではオピオイド使用患者を対象として、ヒドロモルフォン錠（即放錠）で用量設定後に徐放錠に切り替えたときの有効性及び安全性の成績から、強オピオイド鎮痛薬（経口モル

ヒネ製剤、経口オキシコドン製剤、フェンタニル貼付剤) 使用患者でのオピオイドスイッチングに用いる強オピオイド鎮痛薬として、あるいは、弱オピオイド鎮痛薬 (トラマドール) 使用患者に対する WHO 三段階除痛ラダーの第三段階での強オピオイド鎮痛薬として有効であることが支持された。また、オピオイド非使用患者でヒドロモルフォン錠 (即放錠) の開始用量を 1 日 4 mg とし用量設定後に徐放錠に切り替えたときの有効性及び安全性の成績から、オピオイド非使用患者に対する WHO 三段階除痛ラダーの第二段階での低用量強オピオイド鎮痛薬としても有効であることが支持された。

以上より、徐放錠はオピオイド鎮痛薬非使用のがん疼痛患者及びオピオイド鎮痛薬使用中のがん疼痛患者に対する定時鎮痛薬として有効であることが示された。

なお、ヒドロモルフォンはチトクローム P450 (cytochrome P450: CYP) の阻害、誘導能は確認されず、また、主としてグルクロン酸抱合により代謝されることから、薬物動態学的な相互作用を起こす可能性は低く、併用薬の制限は少ないと考えられる。

6.1.2 徐放性製剤としての位置付け

がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014 年版⁶では、即放性製剤と徐放性製剤の鎮痛効果と副作用に臨床的に意味のある差はないため、痛みが中等度以下かつ安定している場合には即放性製剤と徐放性製剤のいずれを使用しても良いとされている。また、がんによる持続痛の治療には定時鎮痛薬として徐放性製剤が推奨されている¹⁵。本剤は製剤から有効成分を徐々に放出させることにより血中の有効成分濃度を一定に長時間保つ徐放性製剤であり、服用回数を減らして 1 日 1 回投与で鎮痛効果が得られる利便性を有する。したがって、各種がん疼痛患者で定時投与に使用する主な剤形と考えられる。なお、徐放性製剤で治療を行う場合には、一時的な痛みの増強に対するレスキュー薬として即放性製剤の併用が必須とされている^{6,15}。ヒドロモルフォンは同一有効成分の即放性製剤をレスキュー薬に用いることが可能である。

6.2 リスク

がん疼痛患者を対象とした 2 試験で認められた有害事象及び副作用のほとんどは原疾患に関連したもの、あるいはオピオイド治療で一般的に認められる中枢及び消化管における事象であった。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多くは一過性であった。悪心・嘔吐による投与中止率は投与群間で同程度であり忍容性には重大な影響はないと考えられ、徐放錠の安全性リスクは他の強オピオイド鎮痛薬と同様と考えた。徐放錠 Ph3 長期試験では最長約 3 ヶ月間徐放錠を投与した結果、被験者ごとの初発の有害事象又は副作用の発現率 (各事象での初発を集計) が経時的に上昇する傾向は認められなかった。したがって、徐放錠は他の強オピオイド鎮痛薬と同様の注意喚起によって副作用発現のリスク及び重篤化のリスクを最小化することが可能と考えた。

徐放錠の医薬品リスク管理計画はヒドロモルフォン錠 (即放錠) と共通とした。重大な副

作用の添付文書での注意喚起や管理方法はヒドロモルフォン錠（即放錠）と同一とした（ヒドロモルフォン錠 CTD 2.5.6 参照）。

また、徐放錠の添付文書で禁忌又は慎重投与とする患者層をヒドロモルフォン錠（即放錠）と同様に設定した。医薬品リスク管理計画では添付文書による注意喚起に加え、患者向医薬品ガイドによって、リスクに関する情報提供を行う計画とした。追加の医薬品安全性監視活動として、市販直後調査によって日常診療下での各事象の発現状況を早期に把握、迅速に医療従事者にフィードバックし、使用成績調査により各事象の発現状況を詳細に把握する計画である。

6.3 ベネフィットとリスクのバランス

徐放錠は、オピオイド鎮痛薬非使用及び使用中の中等度から高度の疼痛を伴う各種がん患者に対する定時鎮痛薬として1日1回投与で有効であることが確認された。有害事象及び副作用発現のリスクは、既存の強オピオイド鎮痛薬と同様の注意喚起によって、副作用の発現及び重篤化のリスクを管理することができると考えられた。したがって、徐放錠は強オピオイド鎮痛薬としての新たな選択肢になると考えた。がん疼痛治療に使用可能なオピオイド鎮痛薬の種類が限られている本邦の現状において、新たに徐放錠が加わり治療の選択肢が広がることは、患者及び医療従事者の双方にとって有益であると考えられる。

徐放錠の安全性リスクは既存の強オピオイド鎮痛薬と同様と考えられ、新たな治療選択肢が増えることから、徐放錠を臨床使用することによるがん疼痛治療に対するベネフィットは、リスクを上回ると考える。

6.4 推奨される効能・効果（案）及び用法・用量（案）

6.4.1 効能・効果（案）

効能・効果（案）は以下のとおりの設定が適切と判断した。

効能・効果（案）
<ul style="list-style-type: none"> 中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛

6.4.2 用法・用量（案）

用法・用量、用法・用量に関連する使用上の注意は以下のとおりの設定が適切と判断した。

用法・用量（案）
<ul style="list-style-type: none"> 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（案）】

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、モルヒネ製剤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。

7. 参考文献

- 1) 厚生労働省. 第2部 現下の政策課題への対応: がん・生活習慣病 (NCDs (非感染性疾病) 対策の総合的かつ計画的な推進). 平成26年度版厚生労働白書.
- 2) Yamaguchi T, Narita M, Morita T, et al. Recent developments in the management of cancer pain in Japan: education, clinical guidelines and basic research. *Jpn J Clin Oncol*. 2012;42(12):1120-7.
- 3) 厚生労働省. がん対策推進基本計画. 平成24年6月.
- 4) WHO. *Cancer Pain Relief*. 2nd ed. 1996.
- 5) Zech DF, Grond S, Lynch J, et al. Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain*. 1995;63(1):65-76.
- 6) 日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン委員会編. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014年版. 金原出版; 2014.
- 7) Marinangeli F, Ciccozzi A, Leonardis M, et al. Use of strong opioids in advanced cancer pain: a randomized trial. *J Pain Symptom Manage*. 2004;27(5):409-16.
- 8) Maltoni M, Scarpi E, Modonesi C, et al. A validation study of the WHO analgesic ladder: a two-step vs three-step strategy. *Support Care Cancer*. 2005;13:888-94.
- 9) Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol*. 2012;13:e58-68.
- 10) Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, et al. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 7:viii139-54.
- 11) National Comprehensive Cancer Network. *Adult Cancer Pain. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) version 2*. 2015.
- 12) Smith HS, editor, 井関雅子, 橋口さおり監訳. 21世紀のオピオイド治療 2nd ed. メディカル・サイエンス・インターナショナル; 2014.
- 13) International Narcotics Control Board REPORT 2013. Available from: http://www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/Technical-Publications/2013/Part_4_tables_EFS.pdf
- 14) 並木昭義, 表圭一. オピオイド. 克誠堂出版; 2005. p. 126-7.
- 15) 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.
- 16) Radomska-Pandya A, Czernik PJ, Little JM, et al. Structural and functional studies of UDP-glucuronosyltransferases. *Drug Metab Rev*. 1999;31(4):817-99.
- 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.

- 18) Vandebossche 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 24) Dilaudid- hydromorphone hydrochloride liquid/Dilaudid- hydromorphone hydrochloride tablet [Package Insert]. Purdue Pharma LP; 2013 Jun.
- 25) Exalgo- hydromorphone hydrochloride tablet, extended release tablets [Package Insert]. Mallinckrodt Inc; 2014 Apr.
- 26) Palladone - hydromorphone hydrochloride/Palladone capsules [Package Insert]. Napp Pharmaceuticals; 2014 Sep.
- 27) Palladone - hydromorphone hydrochloride/Palladone SR capsules [Package Insert]. Napp Pharmaceuticals; 2014 Sep.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 33) Jeffrey E, Edwards BS, Anita C, et al. Hydromorphone transfer into breast milk after intranasal

- administration. *Pharmacotherapy*. 2003;23(2):153-8.
- 34) Portenoy RK, Lesage P. Management of cancer pain. *Lancet*. 1999;353:1695-700.
- 35) Fitzgibbon DR, Loer 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.