

審議結果報告書

平成 29 年 12 月 6 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ナルベイン注 2 mg、同注 20 mg

[一 般 名] ヒドロモルフォン塩酸塩

[申 請 者] 第一三共プロファーマ株式会社

[申請年月日] 平成 29 年 3 月 31 日

[審 議 結 果]

平成 29 年 12 月 4 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は残余（平成 37 年 3 月 29 日まで）、製剤は劇薬に該当するとされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 29 年 11 月 14 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ナルベイン注 2 mg、同注 20 mg
- [一 般 名] ヒドロモルフォン塩酸塩
- [申 請 者] 第一三共プロファーマ株式会社
- [申請年月日] 平成 29 年 3 月 31 日
- [剤形・含量] 1 アンプル 1 mL 中にヒドロモルフォン塩酸塩 2.3 mg（ヒドロモルフォンとして 2 mg）又は 2 mL 中にヒドロモルフォン塩酸塩 22.6 mg（ヒドロモルフォンとして 20 mg）を含有する注射剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品（3）新投与経路医薬品
- [特 記 事 項] なし
- [審査担当部] 新薬審査第三部
- [審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛に関する有効性は期待され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛

[用法及び用量]

通常、成人にはヒドロモルフォンとして 1 日 0.5～25 mg を持続静脈内又は持続皮下投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 29 年 9 月 20 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] ナルベイン注 2 mg、同注 20 mg
[一 般 名] ヒドロモルフォン塩酸塩
[申 請 者] 第一三共プロファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 3 月 31 日
[剤形・含量] 1 アンプル 1 mL 中にヒドロモルフォン塩酸塩 2.3 mg (ヒドロモルフォンとして 2 mg) 又は 2 mL 中にヒドロモルフォン塩酸塩 22.6 mg (ヒドロモルフォンとして 20 mg) を含有する注射剤

[申請時の効能・効果] 中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛

[申請時の用法・用量] 通常、成人にはヒドロモルフォンとして 1 日 0.5～25 mg を持続静脈内又は持続皮下投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	6
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	8
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	24
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	24

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、1921年にドイツで合成された μ オピオイド受容体作動薬である。

海外では、2017年3月現在、本薬を有効成分とする製剤（剤形を問わない）は、43の国又は地域で承認されている。

本邦では、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議にて本薬の医療上の必要性が高いと判断され、2010年12月にムンディファーマ株式会社に対して開発要請が行われたが、その後、申請者及び第一三共株式会社がムンディファーマ株式会社から開発を引き継いだ。本剤の静脈内投与及び皮下投与に関する臨床試験（C-J305試験及びC-J306試験）は、第一三共株式会社により2010年12月に開始された。申請者は、本薬即放錠及び本薬徐放錠に係る承認申請中の2017年2月15日に、C-J305試験及びC-J306試験を基に本剤の承認申請を行った。2017年3月30日に、本薬即放錠及び本薬徐放錠が「中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛」を効能・効果として承認されたことに伴い、上記の本剤の承認申請時と同一の申請データパッケージで、2017年3月31日に、静脈内投与及び皮下投与に係る新投与経路医薬品として製造販売承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬のヒドロモルフォン塩酸塩は、本薬即放錠及び本薬徐放錠の原薬と同一であり、申請者により原薬等登録原簿（登録番号227MF10256）に登録されている。原薬の規格及び試験方法として、227MF10256の規格及び試験方法に加え、pH及びエンドトキシンが設定されている。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1アンプル1mL中に原薬2.3mg（ヒドロモルフォンとして2mg）又は2mL中に原薬22.6mg（ヒドロモルフォンとして20mg）を含有する注射剤である。製剤には、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム水和物、クエン酸水和物、塩酸、水酸化ナトリウム及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、薬液調製、ろ過、充填・窒素置換・熔封、滅菌、検査、包装・表示及び製品試験・保管からなる。なお、[]に工程管理が設定されている。

また、QbDの手法を利用して、主に以下について検討されている。

- QTPPに基づきCQAを設定
- 高リスク又は潜在リスクとなるハザードが存在するCQAとして、[]を抽出
- 抽出したCQAに影響を与える各ハザードにおけるCMAとして、[]を特定
- 各CMAにおける管理戦略を構築
- 管理戦略構築後のリスク評価を実施

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC）、浸透圧比、pH、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

表 1 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産	25℃	60%RH	無色ガラス製アンプル	24 カ月
加速試験	/3 ロット	40℃	75%RH	/紙箱	6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、無色ガラス製アンプルに充填し、遮光して室温保存するとき 36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 カ月まで継続される予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討結果等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 製剤の QbD について

申請者は、QbD の手法に関連して、製剤の製造工程に対して検討した内容を以下のように説明している。

まず、QTPP を達成するために必要と考えられた [REDACTED] を [REDACTED] を CQA として設定した。また、原薬の物理的・化学的性質及び製剤開発初期に得られた知識を踏まえ、CQA の初期リスク評価を行った結果、高リスク又は潜在リスクとなるハザードが存在する CQA として、[REDACTED] を抽出した。その上で、製造工程開発前の段階で [REDACTED] リスク評価を行い、それぞれの CQA に特に影響を及ぼす可能性のある [REDACTED] として、[REDACTED] を特定した。

次に、CQA に特に影響を及ぼす可能性のある [REDACTED] について製造工程の開発段階で検討を行った結果、表 2 のように判断したことから、[REDACTED] を CMA と特定した。

表2 []がCQAに及ぼす影響についてのリスクの判断

	CQA	検討の結果			リスクの判断
[]					

それぞれのCMAについては、CQAに影響を与えるリスクを低減できるよう、以下の管理戦略を構築することとした。

- []について、[]
[]工程管理値を設定する。
- []について、[]
[]工程管理値を設定する。

機構は、以上について了承し、製剤の製造工程に対し一定の検討が行われ、当該検討結果に基づき適切な管理戦略が策定されていると判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新投与経路に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は本薬即放錠及び本薬徐放錠の承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請においては、本薬を皮下投与したときの非臨床薬物動態試験として、ラット及びイヌを用いた吸収に関する試験成績が提出された。なお、本薬を静脈内投与したときの非臨床薬物動態試験成績は本薬即放錠及び本薬徐放錠の承認申請時に提出されている¹⁾。生体試料中ヒドロモルフォン濃度は、LC/MS/MS（定量下限: 0.25 ng/mL）を用いて測定された。特に記載のない限り、本薬の投与量はヒドロモルフォンとしての投与量で示し、薬物動態パラメータのうち t_{max} は中央値で、その他は平均値又は平均値±標準偏差で示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験（CTD4.2.2.2-4、CTD 4.2.2.2-5）

雄性ラット（3例/群）に本薬を単回皮下投与したとき、血漿中ヒドロモルフォンの薬物動態パラメータは表3のとおりであり、血漿中ヒドロモルフォンの C_{max} 及び AUC_{0-last} は概ね用量比例的に増加した。

表3 本薬をラットに単回皮下投与したときの血漿中ヒドロモルフォンの薬物動態パラメータ

用量 (mg/kg)	評価例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-last} (ng·h/mL)
0.03	3	2.86 ± 0.05	0.25	1.94 ± 0.12
0.1	3	9.90 ± 1.07	0.25	7.63 ± 0.52
0.3	3	32.5 ± 3.6	0.25	26.3 ± 1.2

1) 「平成29年2月14日付け審査報告書 ナルラピド錠1mg他」参照

雄性イヌ（4～6 例/群）に本薬を単回静脈内投与又は単回皮下投与したとき、血漿中ヒドロモルフォンの薬物動態パラメータは表 4 のとおりであった。

表 4 本薬をイヌに単回静脈内投与又は単回皮下投与したときの血漿中ヒドロモルフォンの薬物動態パラメータ

投与経路	評価例数	用量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-last} (ng·h/mL)
静脈内	4	0.09	NC	NC	0.57	11.47
	4	0.44	NC	NC	1.00	115.89
皮下	6	0.09	32.77	0.17	0.66	22.72
	5	0.44	148.51	0.25	1.11	193.78

NC: 算出されず

4.R 機構における審査の概略

4.R.1 本薬の静脈内投与時及び皮下投与時における薬物動態について

機構は、本薬の静脈内投与時及び皮下投与時における薬物動態について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

雄性ラットに本薬 1 mg/kg を単回静脈内投与及び単回皮下投与したときの血漿中ヒドロモルフォンの AUC_{0-last} はそれぞれ 267¹⁾及び 87.7²⁾ ng·h/mL であり、AUC_{0-last} に基づき算出された本薬皮下投与時の絶対的 BA は 33%であった。雄性イヌに本薬 0.09 及び 0.44 mg/kg を単回皮下投与したとき（4.1.1 参照）、AUC_{0-last} に基づき算出された本薬 0.09 及び 0.44 mg/kg 皮下投与時の絶対的 BA はそれぞれ 198 及び 167%であった。以下の理由から、本薬は皮下投与により速やかに循環血中に移行し、高い BA を示すと考える。なお、本薬吸収後の体内動態は投与経路に依存しないと考えられることから、本薬の静脈内投与時と皮下投与時における分布、代謝及び排泄に明らかな差異はないと考える。

- ラットに本薬 0.03、0.1 及び 0.3mg/kg を皮下投与したときの t_{max} はいずれの投与量においても最初の測定時点である 0.25 時間であり、イヌに本薬 0.09 及び 0.44 mg/kg を皮下投与したときの t_{max} はそれぞれ 0.17 及び 0.25 時間であったこと。
- ラット及びイヌにおける本薬皮下投与時の絶対的 BA の値には大きな差異があるものの、投与量、採血条件等が異なる試験により得られた曝露量の値から算出されたラットの BA に関する検討結果には限界があると考えること。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請においては、静脈内又は皮下への投与による局所刺激性試験成績が新たに提出された。静脈内及び皮下への投与時の本薬の全身毒性について、本薬即放錠及び本薬徐放錠の承認申請時に、ラット及びイヌを用いた反復経口投与毒性試験成績が提出されており、それぞれ最大耐量までの検討が行われていることから、新たな反復投与毒性試験成績は提出されていない。また、生殖発生毒性について、本薬即放錠及び本薬徐放錠の承認申請時に、ラット及びウサギを用いた生

2) ラットに本薬 0.3 mg/kg を単回皮下投与したときの血漿中ヒドロモルフォンの AUC_{0-last}（4.1.1 参照）を、用量 1 mg/kg に補正した値

殖発生毒性試験において母毒性が認められる用量までの検討が行われていることから、新たな生殖発生毒性試験成績は提出されていない。

5.1 局所刺激性試験

5.1.1 ウサギを用いた局所刺激性試験（参考 CTD 4.2.3.6-1）

ウサギ（NZW、雄 3 例/群）に本剤 0（生理食塩液）又は 1.25 mg が静脈近傍、動脈内、静脈内、筋肉内又は皮下に単回投与された。本薬による静脈近傍、動脈内、静脈内、筋肉内又は皮下への局所刺激性は認められなかった。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された試験成績から、本薬を静脈内又は皮下投与したときの毒性に関して、特段の問題は認められないと判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血漿中ヒドロモルフォン及び 3-グルクロニド体³⁾濃度は LC/MS/MS 法により測定された。血漿中ヒドロモルフォン及び 3-グルクロニド体の定量下限値は、それぞれ 0.0500 ng/mL 及び 0.500 ng/mL であった。

6.2 臨床薬理試験

健康成人及びがん性疼痛患者における本薬の静脈内投与及び皮下投与時の薬物動態は、本薬注射剤の単独投与時について検討された。なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータのうち $t_{\max}$ は中央値で、その他は平均値±標準偏差で示す。

6.2.1 健康成人における検討（参考 CTD 5.3.3.1-1: A-E101 試験）

日本人及び外国人健康成人（目標症例数 22～30 例）を対象に、本薬即放性カプセル剤又は本薬注射剤⁴⁾を単回又は反復投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照二重盲検試験のパート A 及びパート B、並びに非盲検 3 期クロスオーバー試験のパート C で構成された試験が実施され、本薬注射剤の薬物動態はパート C で検討された（安全性については、7.1 参照）。パート C において、日本人健康成人 6 例（薬物動態評価例数: 6 例）を対象に、本薬即放性カプセル剤を単回経口投与、又は本薬注射剤を単回静脈内投与若しくは単回皮下投与したとき、血漿中ヒドロモルフォン及び 3-グルクロニド体の薬物動態パラメータは表 5 のとおりであり、 $AUC_{0-\text{last}}$ に基づき算出された皮下投与時の絶対的 BA は 119%であった。また、ヒドロモルフォン及び 3-グルクロニド体の投与 48 時間後までの尿中排泄率は、静脈内投与時にはそれぞれ $8.18 \pm 2.21\%$ 及び $38.3 \pm 14.0\%$ 、皮下投与時にはそれぞれ $10.8 \pm 1.8\%$ 及び $27.6 \pm 5.6\%$ であった。

3) グルクロン酸抱合により生成するヒドロモルフォンの主な代謝物

4) 申請者とは異なる製造販売業者により海外で販売されている製剤

表5 日本人健康成人に本薬即放性カプセル剤又は本薬注射剤を単回投与したときの
血漿中ヒドロモルフォン及び3-グルクロニド体の薬物動態パラメータ

投与経路	用量 (mg)	ヒドロモルフォン				3-グルクロニド体			
		C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
経口投与	2.6	3.16 ± 1.64	0.52	8.63 ± 5.75 ^{a)}	5.80 ± 3.59 ^{a)}	42.8 ± 14.1	1.00	10.3 ± 3.16	219 ± 33.3
静脈内投与	1	19.9 ± 7.21	0.08	2.50 ± 0.36 ^{b)}	8.24 ± 1.13 ^{b)}	11.6 ± 1.87	0.50	13.7 ± 3.05 ^{a)}	91.3 ± 23.0 ^{a)}
皮下投与	1	9.78 ± 3.47	0.26	5.14 ± 3.49	10.4 ± 1.87	10.5 ± 1.86	1.00	9.85 ± 1.19	86.6 ± 17.3

評価例数: 6 例/群、a) 3 例、b) 4 例

6.2.2 患者における検討（CTD 5.3.3.2-1: C-J305 試験、CTD 5.3.3.2-2: C-J306 試験）

日本人がん性疼痛患者 92 例（薬物動態評価例数：静脈内投与 69 例、皮下投与 21 例）を対象に、本剤 0.6～9.6 mg/日を持続静脈内投与又は本剤 0.77～9.6 mg/日を持続皮下投与したときの血漿中ヒドロモルフォン及び 3-グルクロニド体濃度を、本薬 1 mg/日投与時の値に補正した結果は表 6 のとおりであり、静脈内投与と皮下投与で明らかな差異は認められなかった。また、静脈内投与時の CL_{ss}⁵⁾は 51.3 ± 17.4 L/h、皮下投与時の CL_{ss}/F⁵⁾は 61.2 ± 23.2 L/h であった。

表6 本剤を反復持続静脈内投与又は反復持続皮下投与したときの血漿中ヒドロモルフォン及び3-グルクロニド体濃度^{a)}

投与経路		投与開始 24 時間後	投与開始 72 時間後	投与開始 1 週間後	投与開始 2 週間後	投与開始 3 週間後	投与開始 4 週間後
静脈内投与	評価例数	32	28	15	14	7	7
	ヒドロモルフォン (ng/mL)	1.21 ± 1.84	0.93 ± 0.42	0.77 ± 0.21	0.92 ± 0.30	0.92 ± 0.38	0.86 ± 0.10
	3-グルクロニド体 (ng/mL)	8.97 ± 2.94	14.7 ± 9.26	11.2 ± 6.55	12.5 ± 6.32	14.3 ± 7.18	12.3 ± 4.16
皮下投与	評価例数	6	8	5	4	1	1
	ヒドロモルフォン (ng/mL)	0.81 ± 0.49	0.80 ± 0.36	0.82 ± 0.45	0.83 ± 0.77	0.37	0.47
	3-グルクロニド体 (ng/mL)	11.1 ± 6.45	11.4 ± 5.50	15.2 ± 13.0	32.2 ± 51.1	6.00	5.85

本薬 1 mg/日投与時に補正した値

a) 本剤投与開始後は、1 日投与量を 24 時間かけて連続的に投与され、各時点（投与開始 24 及び 72 時間後は規定時間の前後 2 時間以内、投与開始 1、2、3 及び 4 週間後は、それぞれ投与後第 8 又は 9 日、14～16 日、21～23 日及び 28～30 日）における血漿中ヒドロモルフォン及び 3-グルクロニド体濃度を測定することと規定された。なお、本剤の投与量を増量又は減量する場合は、増量又は減量前に採血することとされた。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本剤 2 mg 製剤と 20 mg 製剤の皮下投与時における互換使用について

機構は、本剤 2 mg 製剤及び 20 mg 製剤に含有されるヒドロモルフォン濃度（それぞれ 2 及び 10 mg/mL）及び添加剤である塩化ナトリウム濃度（それぞれ 7.6 及び 6 mg/mL）が異なることから、皮下投与時にこれらの製剤を互換使用することの適切性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

『「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに関する質疑応答集（Q&A）について」等の改正等について』（平成 24 年 2 月 29 日付け事務連絡）において、溶解型皮下注射剤については生物学的同等性試験を実施する必要があるとされている。本剤 2 mg 製剤と 20 mg 製剤の皮下投与時の生物学的同等性試験は実施していないものの、以下の理由等から、本剤の持続皮下投与時に 2 mg 製剤と 20 mg 製剤の互換使用は可能であると考える。

- 本薬注射剤皮下投与時の絶対的 BA は 119%であったこと（6.2.1 参照）、イヌを用いた検討においても本薬皮下投与時の絶対的 BA は極めて高かったこと（4.R.1 参照）等を踏まえると、本薬は皮下投与によりほぼ完全に吸収されることが考えられる。
- 静脈内投与時及び皮下投与時における本薬の尿中排泄率及びクリアランスに明らかな差異は

5) 投与量増減又はレスキュー投与後 30 時間以内に採血されたデータは解析から除外され、静脈内投与時及び皮下投与時の評価例数はそれぞれ 28 例及び 8 例であった。

認められなかったこと（6.2.1 及び 6.2.2 参照）を踏まえると、本薬の静脈内投与後及び皮下投与後の消失にも明らかな差異は生じないと考えること。

- C-J306 試験において 2 mg 製剤と 20 mg 製剤を互換使用した患者 1 例において、2 mg 製剤から 20 mg 製剤に切替え後に発現した有害事象として低血糖・高アンモニア血症・意識変容状態が認められたが、いずれの事象についても本剤との因果関係は否定されており、2 mg 製剤と 20 mg 製剤の互換使用時に臨床上問題となる有害事象は認められていないこと。

機構は、以上の申請者の説明を了承するが、C-J306 試験において本剤 2 mg 製剤と 20 mg 製剤を互換使用した患者数が限られることから、本剤 2 mg 製剤と 20 mg 製剤を互換使用したときの安全性等については、引き続き製造販売後に情報収集し、新たな知見が認められた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 7 に示す国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 2 試験の成績が提出された。また、安全性に関する参考資料として、表 7 に示す海外第Ⅰ相試験 1 試験の成績が提出された。

表 7 有効性及び安全性に関する評価資料及び参考資料

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	C-J305 試験	Ⅱ/Ⅲ	がん性疼痛患者	71	オピオイド新規導入例では 0.5～1.0 mg/日、オピオイド切替え例では表 9 に従い前治療オピオイド鎮痛剤の用量に応じて決定した用量（なお、規定の±20%の幅での切替えが許容された）より持続静脈内投与を開始し、適宜用量調節	有効性 安全性 薬物動態
	国内	C-J306 試験	Ⅱ/Ⅲ	がん性疼痛患者	21	オピオイド新規導入例では 0.5～1.0 mg/日、オピオイド切替え例では表 9 に従い前治療オピオイド鎮痛剤の用量に応じて決定した用量（なお、規定の±20%の幅での切替えが許容された）より持続皮下投与を開始し、適宜用量調節	有効性 安全性 薬物動態
参考	海外	A-E101 試験	Ⅰ	健康成人	パート A: 16（プラセボ 4、本薬即放性カプセル剤 12） パート B: 8（プラセボ 2、本薬即放性カプセル剤 6） パート C: 6	パート A: プラセボ又は本薬即放性カプセル剤 1.3 mg を単回経口投与 パート B: プラセボ又は本薬即放性カプセル剤 1.3 mg を 6 時間ごとに計 5 回反復経口投与 パート C: 本薬即放性カプセル剤 2.6 mg を単回経口投与、又は本薬注射剤 1.0 mg を単回静脈内投与若しくは単回皮下投与	安全性 薬物動態

C-J305 試験及び C-J306 試験での有効性評価において、疼痛強度は、患者自身により過去 24 時間に感じた平均の痛みが「0: なし（痛くない）、1: 軽度（少し痛い）、2: 中等度（痛い）、3: 高度（非常に痛い）」の 4 段階で評価された。また、有効率については、本剤投与前及び各評価時点の VAS 値をもとに、表 8 の効果判定基準を用いて、本剤投与前の VAS 値が 35 mm 未満の患者では切替え改善度として「コントロール改善」又は「コントロール良好」に該当した場合に、本剤投与前の VAS 値が 35 mm 以上の患者では鎮痛改善度として「著明改善」又は「中等度改善」に該当した場合にそれぞれ「有効」と判定され、有効と判定された患者の割合が有効率とされた。

なお、疼痛強度及び有効率の評価方法は、本薬即放錠及び本薬徐放錠の第Ⅲ相試験（A-J301 試験及び B-J303 試験）及び長期投与試験（A-J302 試験及び B-J304 試験）と同様であった¹⁾。

表 8 切替え改善度及び鎮痛改善度の効果判定基準

		各評価時点の疼痛 VAS 値 (mm)										
		0～4	5～14	15～24	25～34	35～44	45～54	55～64	65～74	75～84	85～94	95～100
本剤投与前の VAS 値 (mm)	0～4					コントロール	コントロール					
	5～14			コントロール		コントロール	コントロール					
	15～24	コントロール		良好		やや良好	コントロール低下		コントロール不良			
	25～34	改善				良好						
	35～44											
	45～54											
	55～64											
	65～74	著明改善		中等度改善		軽度改善			不変		悪化	
	75～84											
	85～94											
	95～100											

7.1 第Ⅰ相試験

7.1.1 単回及び反復投与試験（参考 CTD5.3.3.1-1: A-E101 試験＜20 年 月～ 月＞）

日本人及び外国人健康成人（目標症例数 22～30 例）を対象に、本薬即放性カプセル剤又は本薬注射剤⁴⁾を単回又は反復投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、パート A、B、及び C で構成された試験が実施された（薬物動態については、6.2.1 参照）。

パート A では、日本人及び外国人健康成人（目標症例数：日本人及び外国人各 8 例）を対象に、本薬即放性カプセル剤を単回経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、パート B では、日本人健康成人（目標症例数 8 例）を対象に、本薬即放性カプセル剤を反復経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、それぞれプラセボ対照二重盲検試験が実施された。なお、パート A 及びパート B における日本人 8 例は同一被験者である。パート C では、日本人健康成人（目標症例数 6 例）を対象に、本薬即放性カプセル剤及び本薬注射剤を単回投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検 3 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、パート A ではプラセボ又は本薬即放性カプセル剤 1.3 mg を単回経口投与、パート B ではプラセボ又は本薬即放性カプセル剤 1.3 mg を 6 時間ごとに計 5 回反復経口投与、パート C では本薬即放性カプセル剤 2.6 mg を単回経口投与、又は本薬注射剤 1.0 mg を単回静脈内投与若しくは単回皮下投与することとされた。

パート A で登録された 16 例（プラセボ群 4 例、本薬即放性カプセル剤群 12 例）、パート B で登録された 8 例（プラセボ群 2 例、本薬即放性カプセル剤群 6 例）、パート C で登録された 6 例が治験薬の投与を受け、安全性解析対象集団であった。

安全性について、治験薬投与終了 6 日後までの観察期間に認められた有害事象は、パート A のプラセボ群及び本薬即放性カプセル剤群でそれぞれ 25.0%（1/4 例）及び 16.7%（2/12 例）、パート B のプラセボ群及び本薬即放性カプセル剤群でそれぞれ 100.0%（2/2 例）及び 83.3%（5/6 例）、パート C の経口投与時、静脈内投与時及び皮下投与時にそれぞれ 50.0%（3/6 例）、66.7%（4/6 例）及び 16.7%（1/6 例）であった。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、パート A ではプラセボ群及び本薬即放性カプセル剤群でそれぞれ 25.0%（1/4 例、頭痛）及び 8.4%（1/12 例、

腹痛・悪心)、パート B ではプラセボ群及び本薬即放性カプセル剤群でそれぞれ 100.0% (2/2 例、疲労及び悪心各 1 例) 及び 50.0% (3/6 例、疲労、疲労・食欲減退及び悪心・頭痛各 1 例)、パート C では経口投与時及び静脈内投与時にそれぞれ 33.3% (2/6 例、頭部不快感及び傾眠各 1 例) 及び 66.7% (4/6 例、下痢、カテーテル留置部位関連反応、食欲減退及び頭痛各 1 例) に認められた。

パート A、B 及び C のいずれにおいても、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められず、バイタルサイン(血圧、脈拍、呼吸回数、SpO₂ 及び体温) 及び心電図について、臨床上問題となる変動は認められなかった。

7.2 第Ⅱ/Ⅲ相試験

7.2.1 日本人がん性疼痛患者を対象とした静脈内投与試験 (CTD5.3.5.2-1: C-J305 試験<20 年 月~20 年 月>)

オピオイド新規導入例⁶⁾及びオピオイド切替え例⁷⁾(目標症例数 70 例)を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された(薬物動態については 6.2.2 参照)。

用法・用量は、オピオイド新規導入例では 0.5~1.0 mg/日、また、オピオイド切替え例では表 9 に従い前治療オピオイド鎮痛剤の用量に応じて決定した本剤の 1 日投与量の±20%までの範囲内の用量を開始用量として持続静脈内投与し、増量・減量規定⁸⁾に基づいて適宜用量調節することとされた。投与期間は 28 日間とされた。なお、一時的な疼痛の増強に対するレスキュー薬投与として、本剤を 1 日投与量の 1/24 量を目安に静脈内投与することが許容された。

6) 以下をすべて満たす患者と定義された。

- 登録前 14 日以内にオピオイド鎮痛剤を使用していない。
- 登録時の疼痛強度が「2. 中等度(痛い)」又は「3. 高度(非常に痛い)」かつ VAS 値が 35 mm 以上である。
- 担当医師により強オピオイド鎮痛剤の投与が必要と判断された。

7) 登録 7 日間以上前からがん性疼痛に対しオピオイド鎮痛剤(モルヒネ経口剤又は注射剤、オキシコドン経口剤又は注射剤、フェンタニル貼付剤又は注射剤、トラマドール経口剤)が定時投与されている患者

8) 投与開始 24 時間以降に、以下のいずれかに該当する場合、直前 24 時間の本剤定時投与量の 1.25~1.5 倍を目安として増量可能とされ、増量間隔は 24 時間以上と設定された。また、有害事象の発現等により担当医師が必要と認めた場合には、減量可能と設定された。

- 過去 24 時間の疼痛強度が「2. 中等度(痛い)」又は「3. 高度(非常に痛い)」である。
- レスキュー薬の投与が 24 時間あたり 5 回以上実施された。
- 担当医師により増量が必要と認められた。

表9 本剤の用量及び前治療オピオイド鎮痛剤の用量との対応

本剤	前治療オピオイド鎮痛剤								
	モルヒネ 経口剤	モルヒネ 注射剤	オキシコ ドン 経口剤	オキシコ ドン 注射剤	フェンタニル貼付剤			フェンタ ニル 注射剤	トラマド ール 経口剤
					フェンタ ニルクエ ン酸塩 テープ剤	フェンタ ニル パッチ剤 (3日用) ^{a)}	フェンタ ニル パッチ剤 (1日用)		
0.6	—	—	10	—	—	—	—	—	75
1.2	30	—	20	—	—	—	—	—	150
1.25	—	—	—	—	1	2.1	0.84	—	—
2.4	60	—	40	—	—	—	—	—	300
2.5	—	20	—	25	2	4.2	1.7	0.4	—
3.6	90	—	60	—	—	—	—	—	—
4.8	120	—	80	—	—	—	—	—	—
5.0	—	40	—	50	4	8.4	3.4	0.8	—
6.0	150	—	100	—	—	—	—	—	—
7.2	180	—	120	—	—	—	—	—	—
7.5	—	60	—	75	6	12.6	5	1.2	—
10.0	—	80	—	100	—	—	—	1.6	—
12.5	—	100	—	125	—	—	—	2.0	—
15.0	—	120	—	150	—	—	—	2.4	—

1 日量 (mg/日)、—: 設定なし、a) 3 日量 (mg/3 日)

本試験に登録された 71 例のうち、本剤未投与例 1 例を除く 70 例が安全性解析対象集団であり、このうち本剤投与後の有効性データが得られなかった 1 例を除く 69 例が有効性解析対象集団の FAS であった。治験を中止した患者は 56 例であり、複数例に該当した中止理由（「その他」を除く）は患者からの中止の申し出（27 例）及び有害事象（12 例）であった。

有効性について、主要評価項目である投与開始後 7 日目までの疼痛コントロール達成率⁹⁾[95%CI] (%) は 73.9 [61.9, 83.7] (51/69 例) であり、95%CI の下限値は予め設定された閾値である 70% を上回らなかった。なお、本剤によるレスキュー薬投与は、69 例中 62 例 (89.9%) で行われた。このうちレスキュー投与時の有効性データが得られた 50 例において、本剤によるレスキュー薬投与は計 186 回行われた (7.R.4.3 参照)。

安全性について、治験薬投与終了翌日までの観察期間に認められた有害事象¹⁰⁾の発現割合は 80.0% (56/70 例) であった。死亡に至った有害事象は 3 例（胃癌 2 例及び結腸癌 1 例）に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定された。死亡以外の重篤な有害事象は、6 例（食道静脈瘤出血、髄膜転移、肺炎、細菌感染、呼吸不全及び誤嚥性肺炎各 1 例）に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定された。本剤との因果関係が否定されなかった有害事象は、40.0% (28/70 例) に認められ、5%以上に認められた事象の内訳は傾眠（14 例）、悪心（7 例）、嘔吐及び便秘（各 5 例）であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数及び体温）について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。心電図検査では、2 例（abnormal Q 波・頻脈・ST 上昇及び QT 延長各 1 例）で異常所見が認められ、有害事象として心タンポナーデ・心不全及び心電図 QT 延長が報告されたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。

9) 本剤投与開始後 7 日目までの連続する 2 日間に以下の基準を満たした場合に疼痛コントロール達成と判定し、疼痛コントロール達成と判定された患者の割合が疼痛コントロール達成率とされた。

- ・ 本剤の 1 日投与量が一定
- ・ 疼痛強度が「0. なし（痛くない）」又は「1. 軽度（少し痛い）」
- ・ レスキュー薬の投与回数が 1 日 4 回以下

10) MedDRA/J ver. 18.1

7.2.2 日本人がん性疼痛患者を対象とした皮下投与試験（CTD5.3.5.2-2: C-J306 試験<20 年 月～20 年 月>）

オピオイド新規導入例⁶⁾及びオピオイド切替え例⁷⁾（目標症例数 20 例）を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された（薬物動態については 6.2.2 参照）。

用法・用量は、オピオイド新規導入例では 0.5～1.0 mg/日、また、オピオイド切替え例では表 9 に従い前治療オピオイド鎮痛剤の用量に応じて決定した本剤の 1 日投与量の±20%までの範囲内の用量を開始用量として持続皮下投与¹¹⁾し、増量・減量規定⁸⁾に基づいて適宜用量調節することとされた。投与期間は 28 日間とされた。なお、一時的な疼痛の増強に対するレスキュー薬投与として、本剤を 1 日投与量の 1/24 量を目安に皮下投与することが許容された。

本試験に登録された 21 例全例が安全性解析対象集団であり、有効性解析対象集団の FAS であった。治験を中止した患者は 16 例であり、複数例に該当した中止理由（「その他」を除く）は患者からの申し出（11 例）及び有害事象（2 例）であった。

有効性について、投与開始後 7 日目までの疼痛コントロール達成率⁹⁾ [95%CI] (%) は 85.7 [63.7, 97.0] (18/21 例) であった。なお、本剤によるレスキュー薬投与は、21 例中 19 例 (90.5%) で行われた。このうちレスキュー投与時の有効性データが得られた 18 例において、本剤によるレスキュー薬投与は計 68 回行われた（7.R.4.3 参照）。

安全性について、治験薬投与終了翌日までの観察期間に認められた有害事象¹⁰⁾の発現割合は、85.7% (18/21 例) であった。死亡に至った有害事象は認められず、死亡以外の重篤な有害事象は 1 例（意識変容状態）に認められたが、本剤との因果関係は否定された。本剤との因果関係が否定されなかった有害事象は 33.3% (7/21 例) に認められ、5%以上に認められた事象は傾眠（6 例）であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数及び体温）及び心電図について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

7.R.1.1 有効性評価項目について

機構は、本剤の有効性評価項目の設定について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

C-J305 試験における有効性の主要評価項目について、日本人がん性疼痛患者を対象とした本薬即放錠の第Ⅱ相試験（A-J201 試験）¹⁾等と同様に、投与開始後 7 日目までの疼痛コントロール達成率⁹⁾と設定した。なお、疼痛コントロール達成の判定基準のうち、1 日あたりのレスキュー薬の投与回数については、本試験と A-J201 試験でそれぞれ 4 回以下及び 2 回以下と異なるが、がん性疼痛患者における 1 日あたりの突出痛の回数（中央値）は 3～7 回と報告¹²⁾されていること、及び海

11) 1 つの注射部位からの持続注入速度の上限は 1mL/h とし、上限を超えて投与が必要な場合は注入部位を増やすことと設定された。

12) Pain 1990; 41: 273-81、J Pain Symptom Manage 2000; 20: 87-92、J Pain Symptom Manage 2008; 35: 563-7、Pain 2010; 151: 617-24、Palliat Med 2010; 24: 286-93、J Pain Symptom Manage 2013; 46: 619-28、Support Care Cancer 2014; 22: 1655-62

外診療ガイドライン（Ann Oncol 2012; 23(Suppl. 7): vii139-54）では、1 日 4 回を超えてレスキュー薬を使用する場合には、定時投与のオピオイド鎮痛剤の 1 日量を増量するとされていることを踏まえて設定した。

疼痛コントロール達成率の評価時期について、健康成人に本薬注射剤 1 mg を単回静脈内投与したときの $t_{1/2}$ （平均値±標準偏差）は 2.5 ± 0.36 時間であり、投与開始後 7 日目には血漿中濃度が定常状態に達していると考えられたこと、オキシコドン注射剤のがん性疼痛患者を対象とした国内第Ⅲ相試験では、投与開始後 7 日目以降の疼痛コントロールを達成した患者の割合は一定となったこと¹³⁾等から、投与開始後 7 日目と設定した。

疼痛コントロール達成率の臨床的に意義のある閾値について、本邦で中等度から高度のがん性疼痛に対し使用されているオキシコドン注射剤のがん性疼痛患者を対象とした国内第Ⅲ相試験における疼痛コントロール達成率 [95%CI]（%）が 81.4 [70.3, 89.7]（評価例数：70 例）であったこと¹⁴⁾等を参考として、疼痛コントロール達成率の 95%CI の下限が 70%を上回ることを確認することが適切と考えた。

日本人がん性疼痛患者に本剤を皮下投与したときの有効性については、本剤静脈内投与時と皮下投与時で吸収及び消失に明らかな差異はなく、ヒドロモルフォンの曝露量はそれぞれの投与経路で同程度となると考えたこと（6.R.1 参照）等を踏まえ、C-J306 試験で得られる有効性の結果を C-J305 試験と比較することにより検討することとした。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

7.R.1.2 有効性の評価結果について

機構は、C-J305 試験では主要評価項目である疼痛コントロール達成率の 95%CI の下限が事前に設定された閾値を上回らなかったことを踏まえ、本剤静脈内投与時の有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

C-J305 試験において疼痛コントロール達成率の 95%CI の下限が事前に設定された閾値を上回らなかった原因として、試験に登録されるオピオイド切替え例の割合が事前の想定を上回ったこと等が考えられるが、以下の点を考慮すると、中等度から高度のがん性疼痛に対する本剤静脈内投与時の有効性は期待できると考える。

- 非オピオイド鎮痛剤により十分な鎮痛効果が得られない日本人がん性疼痛患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（A-J301 試験及び B-J303 試験）において、本薬即放錠及び本薬徐放錠のオキシコドン経口剤に対する非劣性が示されており、経口投与時における本薬とオキシコドンの有効性は同程度であること。
- オキシコドン注射剤のがん性疼痛患者を対象とした国内第Ⅲ相試験及び C-J305 試験における疼痛コントロール達成率 [95%CI]（%）はそれぞれ 81.4 [70.3, 89.7] 及び 73.9 [61.9, 83.7]

13) 「申請資料概要 オキファスト注 10 mg 他」参照

14) 「平成 23 年 11 月 7 日付け審査報告書 オキファスト注 10 mg 他」参照

であり（7.R.1.1 参照）、静脈内投与時の本薬の有効性はオキシコドンと比較して著しく低い値ではないこと。

- C-J305 試験において、主要評価項目とされた疼痛コントロールが達成できなかった 18 例のうち 11 名では、副次評価項目として設定された表 8 の効果判定基準に基づく評価で「有効」と判定されたこと等から、疼痛コントロールを達成できなかった患者においても、投与開始前と比較して投与開始後 7 日目までに疼痛の改善傾向が認められたと考えられること。

次に、機構は、本剤皮下投与時の有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

C-J305 試験及び C-J306 試験における、投与開始 7 日目までの疼痛コントロール達成率[95%CI] (%) は、それぞれ 73.9 [61.9、83.7] 及び 85.7 [63.7、97.0] であり、有効率、疼痛強度及び VAS 値の推移は表 10 のとおりであった。疼痛コントロール達成率、有効率、疼痛強度及び VAS 値について、投与経路により大きな差異は認められず、いずれの投与経路においても本剤により疼痛の改善傾向が認められたことから、静脈内投与時と同様に、皮下投与時の本剤の有効性は期待できると考える。

表 10 疼痛に関する副次評価項目の経時推移（C-J305 試験及び C-J306 試験、FAS）

評価時点 投与経路	有効率 ^{a)}		疼痛強度 ^{a)b)}		VAS 値 ^{c)}	
	静脈内投与	皮下投与	静脈内投与	皮下投与	静脈内投与	皮下投与
投与開始前	—	—	50.7 [38.4, 63.0] (35/69)	61.9 [38.4, 81.9] (13/21)	35.5 ± 23.26 (69)	30.9 ± 20.56 (21)
投与開始後 2 日目	67.6 [55.2, 78.5] (46/68)	52.4 [29.8, 74.3] (11/21)	69.6 [57.3, 80.1] (48/69)	76.2 [52.8, 91.8] (16/21)	29.8 ± 24.27 (68)	28.7 ± 21.32 (21)
投与開始後 3 日目	65.2 [52.8, 76.3] (45/69)	76.2 [52.8, 91.8] (16/21)	65.2 [52.8, 76.3] (45/69)	85.7 [63.7, 97.0] (18/21)	27.7 ± 23.56 (69)	23.0 ± 17.31 (21)
投与開始後 4 日目	76.5 [64.6, 85.9] (52/68)	81.0 [58.1, 94.6] (17/21)	73.5 [61.4, 83.5] (50/68)	76.2 [52.8, 91.8] (16/21)	24.5 ± 20.84 (68)	20.4 ± 16.67 (21)
投与開始後 5 日目	75.8 [63.3, 85.8] (47/62)	95.0 [75.1, 99.9] (19/20)	80.6 [68.6, 89.6] (50/62)	95.0 [75.1, 99.9] (19/20)	22.3 ± 19.78 (62)	16.7 ± 13.38 (20)
投与開始後 6 日目	74.2 [61.5, 84.5] (46/62)	95.0 [75.1, 99.9] (19/20)	77.4 [65.0, 87.1] (48/62)	95.0 [75.1, 99.9] (19/20)	23.3 ± 20.14 (62)	14.7 ± 11.54 (20)
投与開始後 7 日目	75.0 [62.1, 85.3] (45/60)	90.0 [68.3, 98.8] (18/20)	78.3 [65.8, 87.9] (47/60)	80.0 [56.3, 94.3] (16/20)	21.0 ± 17.18 (60)	15.9 ± 14.32 (20)
投与開始後 8 日目	80.0 [67.7, 89.2] (48/60)	90.0 [68.3, 98.8] (18/20)	83.3 [71.5, 91.7] (50/60)	85.0 [62.1, 96.8] (17/20)	20.5 ± 15.67 (60)	15.7 ± 15.51 (20)
Visit3	79.1 [64.0, 90.0] (34/43)	100 [71.5, 100] (11/11)	72.7 [57.2, 85.0] (32/44)	100 [71.5, 100] (11/11)	22.0 ± 22.31 (43)	10.9 ± 8.85 (11)
Visit4	61.9 [38.4, 81.9] (13/21)	100 [54.1, 100] (6/6)	68.2 [45.1, 86.1] (15/22)	100 [54.1, 100] (6/6)	27.2 ± 22.72 (21)	16.3 ± 9.58 (6)
Visit5	80.0 [51.9, 95.7] (12/15)	80.0 [28.4, 99.5] (4/5)	60.0 [32.3, 83.7] (9/15)	80.0 [28.4, 99.5] (4/5)	16.8 ± 17.90 (15)	19.2 ± 19.72 (5)
投与終了時/ 中止時	76.5 [64.6, 85.9] (52/68)	85.7 [63.7, 97.0] (18/21)	71.0 [58.8, 81.3] (49/69)	85.7 [63.7, 97.0] (18/21)	22.8 ± 20.0 (68)	16.2 ± 16.71 (21)

a) 上段：割合 (%) [95%CI]、下段：（該当例数/評価例数）

b) 「0. なし（痛くない）」又は「1. 軽度（少し痛い）」に該当する患者の割合

c) 上段：平均値±標準偏差（mm）、下段：（評価例数）

機構は、以下のように考える。

本剤静脈内投与時の有効性について、本薬即放錠及び本薬徐放錠において中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛に関する有効性を有することが示されていること¹⁾、C-J305 試験においてがん性疼痛患者で本剤の静脈内投与により一定の鎮痛効果が認められていること等を踏まえると、本剤を静脈内投与したときに、中等度から高度の疼痛を伴う日本人がん性疼痛患者に対

する有効性は期待できるとの申請者の説明は理解可能である。また、本剤皮下投与時の有効性について、C-J305 試験成績と比較して C-J306 試験の有効性の結果に明らかな差異は認められないことから、本剤を皮下投与したときに、中等度から高度の疼痛を伴う日本人がん性疼痛患者に対しても有効性は期待できるものとする。以上の考え方の適切性については、専門協議における議論を踏まえ最終的に判断したい。

7.R.2 安全性について

7.R.2.1 投与経路別での安全性プロファイルの差異について

機構は、本薬の静脈内投与時及び皮下投与時における安全性について、経口投与時との差異を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

C-J305 試験、C-J306 試験、並びに本薬即放錠及び本薬徐放錠の第Ⅲ相試験（A-J301 試験及び B-J303 試験）及び長期投与試験（A-J302 試験及び B-J304 試験）における本薬の有害事象の発現状況は表 11 のとおりであった。C-J305 試験又は C-J306 試験で 5%以上に認められた有害事象の多くはオピオイド鎮痛剤に特徴的な事象¹⁵⁾であった。また、C-J305 試験及び C-J306 試験において、すべての有害事象、死亡、死亡以外の重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び重度の有害事象の発現割合について、オピオイド新規導入例及びオピオイド切替え例の間で大きな差異は認められなかった。

表 11 投与経路別での本薬の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	静脈内投与		皮下投与		経口投与 (本薬即放錠)		経口投与 (本薬徐放錠)	
	C-J305 試験		C-J306 試験		A-J301 試験	A-J302 試験	B-J303 試験	B-J304 試験
	オピオイド 新規導入例	オピオイド 切替え例	オピオイド 新規導入例	オピオイド 切替え例				
評価例数	8	62	2	19	88	48	88	51
すべての有害事象	8 (100.0)	48 (77.4)	1 (50.0)	17 (89.5)	73 (83.0)	46 (95.8)	71 (80.7)	49 (96.1)
死亡	1 (12.5)	2 (3.2)	0	0	1 (1.1)	4 (8.3)	4 (4.5)	6 (11.8)
死亡以外の 重篤な有害事象	0	6 (9.7)	0	1 (5.3)	6 (6.8)	15 (31.3)	7 (8.0)	15 (29.4)
投与中止に 至った有害事象	1 (12.5)	11 (17.7)	0	2 (10.5)	6 (6.8)	16 (33.3)	10 (11.4)	15 (29.4)
重度の有害事象	1 (12.5)	6 (9.7)	0	1 (5.3)	4 (4.5)	10 (20.8)	7 (8.0)	13 (25.5)
C-J305 試験又は C-J306 試験で 5%以上に認められた有害事象								
傾眠	4 (50.0)	11 (17.7)	1 (50.0)	5 (26.3)	23 (26.1)	13 (27.1)	23 (26.1)	13 (25.5) ^{a)}
悪心	0	10 (16.1)	0	3 (15.8)	14 (15.9)	15 (31.3)	36 (40.9)	10 (19.6)
嘔吐	2 (25.0)	6 (9.7)	0	2 (10.5)	17 (19.3)	15 (31.3)	32 (36.4)	14 (27.5)
譫妄	2 (25.0)	5 (8.1)	0	0	2 (2.3)	1 (2.1)	4 (4.5)	0
便秘	2 (25.0)	5 (8.1)	1 (50.0)	1 (5.3)	21 (23.9)	12 (25.0)	11 (12.5)	6 (11.8)
発熱	0	5 (8.1)	0	2 (10.5)	2 (2.3)	2 (4.2)	7 (8.0)	3 (5.9)
肝機能異常	0	4 (6.5)	1 (50.0)	2 (10.5)	1 (1.1)	0	2 (2.3)	0
倦怠感	1 (12.5)	3 (4.8)	0	0	1 (1.1)	0	3 (3.4)	1 (2.0)
穿刺部位疼痛	2 (25.0)	1 (1.6)	0	2 (10.5)	0	0	0	0
注射部位紅斑	0	0	0	4 (21.1)	0	0	0	0
低酸素症	0	0	0	2 (10.5)	2 (2.3)	1 (2.1)	2 (2.3)	3 (5.9)
挫傷	0	0	0	2 (10.5)	0	2 (4.2)	0	1 (2.0)

発現例数（発現割合（%））

a) うち 4 例は、用量設定期にのみ発現

15) MedDRA PT で浮動性めまい、傾眠、便秘、悪心、嘔吐、譫妄及び呼吸抑制に該当する事象

すべての有害事象、死亡、死亡以外の重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び重度の有害事象について、本薬即放錠及び本薬徐放錠投与時と比較して、本剤投与時に発現割合が高くなる傾向は認められなかった。C-J305 試験又は C-J306 試験で 5%以上に認められた有害事象のうち、本薬即放錠及び本薬徐放錠投与時と比較して発現割合が 2 倍以上高い有害事象は、譫妄、肝機能異常、穿刺部位疼痛、注射部位紅斑及び挫傷であった。このうち、C-J305 試験又は C-J306 試験において因果関係が否定されていない事象は、譫妄（C-J305 試験での 3 例）及び肝機能異常（C-J306 試験での 1 例）であり、いずれの事象も非重篤であった。なお、穿刺部位疼痛及び注射部位紅斑については、静脈内投与及び皮下投与の手法と関連するものと考えるが、いずれの事象も非重篤であった。また、本薬即放錠及び本薬徐放錠投与時に注意を要する悪心及び嘔吐、意識障害、呼吸抑制、イレウス、並びに乱用・依存性に関連する有害事象¹⁶⁾について、本薬即放錠及び本薬徐放錠投与時と比較して、本剤投与時に発現割合が 2 倍以上高い有害事象は認められず、重篤な有害事象は 2 例（意識変容状態及び呼吸不全各 1 例）に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。

以上より、静脈内投与時及び皮下投与時の本剤の安全性プロファイルについて、本薬経口投与時と比較して明らかな差異はないと考える。

機構は、以下のように考える。

これまでに実施された本薬の臨床試験成績からは、投与経路（静脈内投与、皮下投与及び経口投与）ごとの本薬の有害事象の発現状況に明らかな差異は認められておらず、本剤を静脈内投与又は皮下投与したときに安全性上の新たな懸念は生じていないことを踏まえると、本薬即放錠及び本薬徐放錠投与時に注意を要する悪心及び嘔吐、意識障害、呼吸抑制、イレウス、並びに乱用・依存性の有害事象の発現に対して、本剤投与時においても同様に注意喚起が必要である。乱用・依存性のリスクについては、本剤の臨床試験成績のみから評価することには限界があることから、引き続き製造販売後に情報収集し、新たな知見が認められた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要がある。本薬即放錠及び本薬徐放錠投与時と比較して本剤投与時に発現割合が高かった有害事象の発現状況については、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要がある。

以下の項では、本剤の投与対象ががん性疼痛患者であることを考慮して、高齢者における安全性、並びに肝機能障害及び腎機能障害を有する患者では、本薬投与時に血漿中ヒドロモルフォンの曝露が増加すると考えられること¹⁾を考慮して、肝機能障害患者及び腎機能障害患者における安全性に着目して検討を行った。

7.R.2.2 高齢者における安全性について

申請者は、高齢者における安全性について、以下のように説明した。

16) 以下のように定義した。

- 悪心及び嘔吐に関連する有害事象は、MedDRA PT で「悪心」又は「嘔吐」に該当する事象
- 意識障害に関連する有害事象は MedDRA HLT 「意識障害 NEC」若しくは「昏睡状態」又は MedDRA HLGT 「妄想（錯乱を含む）」に含まれる事象
- 呼吸抑制に関連する有害事象は MedDRA SMQ 「急性中枢性呼吸抑制」に該当する事象
- イレウスに関連する有害事象は事象名に「イレウス」又は「腸閉塞」を含む MedDRA PT に該当する事象
- 依存及び乱用に関連する有害事象は MedDRA SMQ 「薬物乱用、依存および離脱」に該当する事象

C-J305 試験及び C-J306 試験における年齢別（65 歳未満、65 歳以上）の有害事象の発現状況は表 12 のとおりであり、年齢別（65 歳未満、65 歳以上）の安全性に明らかな差異は認められなかった。

表 12 年齢別での本薬の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	C-J305 試験		C-J306 試験	
年齢	65 歳未満	65 歳以上	65 歳未満	65 歳以上
評価例数	24	46	8	13
すべての有害事象	20 (83.3)	36 (78.3)	7 (87.5)	11 (84.6)
死亡	1 (4.2)	2 (4.3)	0	0
死亡以外の重篤な有害事象	3 (12.5)	3 (6.5)	0	1 (7.7)
投与中止に至った有害事象	3 (12.5)	9 (19.6)	0	2 (15.4)
重度の有害事象	2 (8.3)	5 (10.9)	0	1 (7.7)
オピオイド鎮痛剤に特徴的な有害事象				
傾眠	4 (16.7)	11 (23.9)	4 (50.0)	2 (15.4)
悪心	7 (29.2)	3 (6.5)	3 (37.5)	0
嘔吐	4 (16.7)	4 (8.7)	0	2 (15.4)
便秘	3 (12.5)	4 (8.7)	1 (12.5)	1 (7.7)
譫妄	1 (4.2)	6 (13.0)	0	0
浮動性めまい	1 (4.2)	0	0	0
呼吸抑制	1 (4.2)	2 (4.3)	1 (12.5)	0

発現例数（発現割合（%））

機構は、本薬即放錠及び本薬徐放錠と同様に、一般に高齢者では生理機能が低下しているため、本剤を高齢患者に投与する際には、患者の状態を慎重に観察し、呼吸抑制等の有害事象の発現に十分注意する旨を注意喚起する必要があると考える。

7.R.2.3 肝機能障害患者及び腎機能障害患者における安全性について

機構は、本薬経口投与後に肝機能障害及び腎機能障害を有する患者において本薬の曝露量が増加したとの報告があること等¹⁾から、肝機能障害及び腎機能障害を有する患者における本剤の安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

C-J305 試験及び C-J306 試験における肝機能検査値（ALT 及び血中アルブミン）別での有害事象の発現割合は、ALT 50 U/L 未満で 65/82 例（79.3%）、ALT 50 U/L 以上 100 U/L 未満で 8/8 例（100%）であり、血中アルブミン 3g/dL 以上で 57/71 例（80.3%）、血中アルブミン 2g/dL 以上 3g/dL 未満で 17/19 例（89.5%）であった。また、死亡を含む重篤な有害事象の発現割合については、ALT 50 U/L 未満で 6/82 例（7.3%）、ALT 50 U/L 以上 100 U/L 未満で 3/8 例（37.5%）であり、血中アルブミン 3g/dL 以上で 5/71 例（7.0%）、血中アルブミン 2g/dL 以上 3g/dL 未満で 5/19 例（26.3%）であった。なお、認められた重篤な有害事象は胃癌 2 例、結腸癌、食道静脈瘤出血、髄膜転移、肺炎、細菌感染、呼吸不全、誤嚥性肺炎及び意識変容状態各 1 例であり、いずれの事象についても本剤との因果関係は否定された。肝機能検査値の顕著に悪化（総ビリルビンが 3.0 mg/dL 以上であり、ALT が 100 U/L 以上又は血中アルブミンが 2 g/dL 以下）した患者のうち 2/3 例で有害事象が認められた。当該 2 例のうち 1 例で死亡に至った有害事象として結腸癌が認められたが、本剤との因果関係は否定された。

C-J305 試験及び C-J306 試験における腎機能別での有害事象の発現状況は、CLCr (mL/min) が 60 以上で 84.5% (49/58 例)、30 以上 60 未満で 75.9% (22/29 例) であった。CLCr が 60 以上の患者と比較して 30 以上 60 未満の患者で譫妄の発現割合が高い傾向が認められたものの (60 以上: 2/58 例 (3.4%)、30 以上 60 未満: 4/29 例 (13.8%))、いずれの事象についても非重篤であった。また、死亡を含む重篤な有害事象の発現割合については、CLCr が 60 以上で 6.9% (4/58 例)、30 以上 60 未満で 20.6% (6/29 例) であった。なお、認められた重篤な有害事象は、胃癌 2 例、結腸癌、食道静脈瘤出血、髄膜転移、肺炎、細菌感染、呼吸不全、誤嚥性肺炎及び意識変容状態各 1 例であり、いずれの事象も本剤との因果関係は否定された。CLCr が 30 未満の患者のうち 3/4 例で有害事象が認められたが、重篤な有害事象は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

重度の肝機能障害を有する患者に対する本剤の投与経験はないこと、CLCr (mL/min) が 60 以上の集団と比較して 30 以上 60 未満の集団で重篤な有害事象の発現割合が高い傾向が認められていること等を踏まえると、本薬即放錠及び本薬徐放錠と同様に、肝機能障害及び腎機能障害を有する患者に本剤を投与する場合には、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意する必要がある。また、肝機能障害及び腎機能障害を有する患者における本剤の安全性等については、引き続き製造販売後に情報収集し、新たな知見が認められた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要がある。なお、現時点で得られている肝機能障害及び腎機能障害を有する患者における本剤の安全性に関する成績については、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

7.R.3.1 臨床的位置付けについて

機構は、がん性疼痛の薬物療法における本剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本薬は、WHO 方式がん疼痛治療法をはじめとする海外診療ガイドライン¹⁷⁾において、中等度以上のがん性疼痛に対する標準的な薬剤とされている。WHO 方式がん疼痛治療法では、鎮痛剤の投与は経口投与が原則であるが、消化管障害等により経口摂取が困難な場合には持続静脈内投与、持続皮下投与等を検討することとされている。また、国内外の診療ガイドライン¹⁸⁾では、強い痛みのために迅速な鎮痛が必要とされる場合、並びにオピオイド鎮痛剤の経口投与又は経皮投与により十分な鎮痛効果が得られない場合の投与経路の選択肢として持続静脈内投与又は皮下投与が推奨されている。本邦において中等度から高度のがん性疼痛に係る効能・効果で注射剤が承認されている注射剤のオピオイド鎮痛剤 (モルヒネ塩酸塩、オキシコドン塩酸塩及びフェンタニルク

17) World Health Organization. Cancer Pain Relief: with a guide to opioid availability. 2nd ed; 1996、Lancet Oncol 2012; 13: e58-68、Ann Oncol 2012; 23 Suppl 7: vii139-54、NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Adult Cancer Pain version 2. National Comprehensive Cancer Network; 2016

18) 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、NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Adult Cancer Pain version 2. National Comprehensive Cancer Network; 2016、Ann Oncol 2012; 23 Suppl 7: vii139-54、Lancet Oncol 2012; 13: e58-68

エン酸塩)では鎮痛効果が不十分な場合や副作用により治療継続が困難な患者において、本剤が新たな選択肢として使用可能となることは、がん性疼痛患者に対し有益であると考え。なお、本剤の静脈内投与と皮下投与の使い分けについては、原則として皮下投与が選択され、既に静脈ルートが確保されている患者、大量のオピオイド鎮痛剤の投与が必要な患者、及び迅速な鎮痛が必要な患者に対しては静脈内投与が選択されるものと考え¹⁹⁾。

以上より、本剤の臨床試験成績から日本人がん性疼痛患者に対する有効性が期待できると考えられたこと(7.R.1 参照)、及び忍容可能な安全性プロファイルが示されたこと(7.R.2 参照)から、本剤は中等度から高度のがん性疼痛に対する新たな治療選択肢となると考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤を中等度から高度のがん性疼痛に対する治療選択肢の一つとして位置付けることは可能と判断した。

7.R.3.2 効能・効果について

機構は、「7.R.1 有効性について」、「7.R.2 安全性について」、及び「7.R.3.1 臨床的位置付けについて」における検討の結果、本剤の効能・効果を申請どおり「中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛」と設定することが適切と判断した。

7.R.4 用法・用量について

7.R.4.1 開始用量について

①オピオイド新規導入例に対する開始用量について

機構は、オピオイド新規導入例に対する本剤の開始用量の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

C-J305 試験及び C-J306 試験の計画当時、本薬のモルヒネに対する効力比に関する検討が行われた公表文献等は把握できておらず、効力比の設定根拠は明らかではないものの、海外の教科書及び診療ガイドライン²⁰⁾では、本薬注射剤のモルヒネ注射剤に対する効力比は 1:3.3~1:8.5 とされていたことを踏まえて、本剤のモルヒネ注射剤に対する適切な効力比を 1:8 と推定した。また、以下の用量に関する情報等、及び本剤の臨床試験における被験者の安全確保を考慮して、オピオイド新規導入例に対する本剤の開始用量として 0.5~1.0 mg/日を設定した。

- 国内外の教科書及び診療ガイドライン²¹⁾における、オピオイド新規導入例に対するモルヒネ注射剤の 1 日用量を基に、本剤のモルヒネ注射剤に対する効力比を 1:8 として換算したとこ

19) Lancet Oncol 2012; 13: e58-68、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; 2012. p32-5

20) Advances in Pain Research and Therapy 1986; 8: 129-35、Med Clin North Am. 1987; 71: 207-32、Pain 1996; 68: 265-70、N Engl J Med 1996; 335: 1124-32、Pain 1997; 72: 333-346、Support Care Cancer 2001; 9: 84-96、Symptom management advanced cancer 1997. P13-59、Oxford textbook of Palliative Medicine. 4th ed. 2010. p661-3、NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Adult Cancer Pain Version 2. National Comprehensive Cancer Network; 2012、Bonica's Management of Pain. 4th ed. 2010. p1172、J Pain Symptom Manage 2001; 21: 397-406、N Engl J Med. 1985; 313: 84-95、Semin Oncol. 2000; 27: 45-63、Bonica's Management of Pain. 4th ed. 2010. 699-702

21) 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; 2012、がん緩和ケアガイドブック。青海社; 2012、ペインクリニック 2010; 31: S151、さらに上級なスキルをめざす がん疼痛緩和。日本放射線技師会出版会; 2009、3 ステップ実践緩和ケア。青海社; 2013、がん疼痛緩和ハンドブック。中外医学者; 2008、緩和ケア エッセンシャルドラッグ 第2版。医学書院; 2011、LiSA 2012; 19(8): p806-9、PCA 患者自己調節鎮痛法。克誠堂出版; 2011

ろ、本薬の用量範囲は0.625～3.0 mg/日であり、多くの報告で1.25 mg/日となったこと。

- 本邦のモルヒネ注射剤及びオキシコドン注射剤の添付文書において設定されている、オピオイド新規導入例における用量の下限（50 mg/日及び7.5 mg/日）を基に、本剤のモルヒネ注射剤に対する効力比を1:8として換算したところ、それぞれ6.25及び0.75 mg/日であったこと。

C-J305 試験及び C-J306 試験において主要評価項目とされた投与開始後 7 日目までの疼痛コントロール達成率について、オピオイド新規導入例ではそれぞれ 87.5% (7/8 例) 及び 100% (2/2 例) であった。また、投与開始後 7 日目までの有害事象の発現状況は表 13 のとおりであり、投与中止に至った有害事象は C-J305 試験の 1 例（譫妄、投与 6 日目に発現）のみであった。なお、投与開始後 7 日目までに初回用量から減量された患者は認められなかった。

以上より、C-J305 試験及び C-J306 試験において、オピオイド新規導入例に対する本剤の開始用量を 0.5～1.0 mg/日と設定したことは適切であると考ええる。また、当該開始用量を、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項において注意喚起する必要があると考ええる。

表 13 投与開始後 7 日目までの本薬の有害事象の発現状況

	C-J305 試験			C-J306 試験		
	すべての有害事象	重篤な有害事象 ^{a)}	投与中止に至った有害事象	すべての有害事象	重篤な有害事象 ^{a)}	投与中止に至った有害事象
投与 1 日目	0	0	0	0	0	0
投与 2 日目	2/8 (25.0)	0	0	0	0	0
投与 3 日目	4/8 (50.0)	0	0	1/2 (50.0)	0	0
投与 4 日目	4/8 (50.0)	0	0	0	0	0
投与 5 日目	1/8 (12.5)	0	0	0	0	0
投与 6 日目	5/8 (62.5)	0	1/8 (12.5)	0	0	0
投与 7 日目	1/8 (12.5)	0	0	0	0	0

発現例数（発現割合（％））、a) 死亡を含む

②オピオイド切替え例に対する開始用量について

機構は、オピオイド切替え例に対する本剤の開始用量の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

C-J305 試験及び C-J306 試験におけるオピオイド切替え例に対する本剤の開始用量については、以下の点を踏まえ、本剤の用量及び前治療オピオイド鎮痛剤の用量との対応表（表 9）を作成した上で、治験責任医師等が患者の状態等を考慮して用量を決定することができるよう、当該対応表に従い決定した本剤の 1 日投与量の±20%までの範囲内の用量とした。

- 本剤のモルヒネ注射剤に対する効力比を 1:8 と推定したこと（7.R.4.1①参照）。
- 海外の教科書及び診療ガイドライン²²⁾では、本薬注射剤の本薬経口剤に対する効力比は 1:5 とされていたことを踏まえて、本剤の本薬経口剤に対する効力比を 1:5 と推定したこと。
- 他のオピオイド鎮痛剤の添付文書²³⁾に記載されている、各オピオイド鎮痛剤とモルヒネとの効力比に関する情報。

22) Support Care Cancer 2001; 9: 84-96、Oxford textbook of Palliative Medicine. 4th ed. 2010. p661-3、NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Adult Cancer Pain Version 2. National Comprehensive Cancer Network; 2012、N Engl J Med. 1985; 313: 84-95、Semin Oncol. 2000; 27: 45-63、Bonica's Management of Pain. 4th ed. 2010. 699-702

23) 「オキノーム散 2.5 mg 他」添付文書、「オキシコンチン錠 5 mg 他」添付文書、「ワントラム錠 100 mg」添付文書、「フェントステープ 1 mg 他」添付文書、「デュロテップ MT パッチ 2.1 mg 他」添付文書、「ワンデュロパッチ 0.84 mg 他」添付文書、「オキファスト注 10 mg 他」添付文書、「フェンタニル注射液 0.1 mg」添付文書

C-J305 試験及び C-J306 試験において主要評価項目とされた投与開始後 7 日目までの疼痛コントロール達成率について、オピオイド切替え例ではそれぞれ 72.1% (44/61 例) 及び 84.2% (16/19 例) であった。また、前治療オピオイド鎮痛剤の種類別の本剤への切替え直後の用量変更の有無、レスキュー薬の 1 日投与回数等は表 14 及び表 15 のとおりであり、前治療オピオイド鎮痛剤の種類による特定の傾向は認められなかった。

表 14 前治療オピオイド鎮痛剤の種類別のベースラインの VAS 値、
投与開始後 7 日目までの疼痛コントロール達成率、用量変更及びレスキュー薬の 1 日投与回数 (C-J305 試験、FAS)

		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	トラマドール 経口剤	モルヒネ 注射剤	オキシコドン 注射剤	フェンタニル 注射剤	全体
評価例数		7	26	8	3	4	9	4	61
ベースラインの VAS 値	35 mm 未満	4 (57.1)	18 (69.2)	4 (50.0)	0	2 (50.0)	6 (66.7)	3 (75.0)	37 (60.7)
	35 mm 以上	3 (42.9)	8 (30.8)	4 (50.0)	3 (100.0)	2 (50.0)	3 (33.3)	1 (25.0)	24 (39.3)
投与開始後 7 日目までの疼痛 コントロール達成率		6 (85.7)	16 (61.5)	6 (75.0)	3 (100.0)	2 (50.0)	7 (77.8)	4 (100.0)	44 (72.1)
投与開始後 7 日 目までの用量変 更	減量	0	1 (3.8)	3 (37.5)	0	2 (50.0)	1 (11.1)	0	7 (11.5)
	変更なし	3 (42.9)	9 (34.6)	4 (50.0)	1 (33.3)	1 (25.0)	2 (22.2)	3 (75.0)	23 (37.7)
	増量	4 (57.1)	17 (65.4)	1 (12.5)	2 (66.7)	2 (50.0)	6 (66.7)	1 (25.0)	33 (54.1)
レスキュー薬の 1 日投与回数 ^{a)}	投与開始 1 日目	0	1.2 ± 1.5	1.4 ± 3.1	0.3 ± 0.6	2.0 ± 2.8	1.3 ± 1.9	1.8 ± 3.5	1.1 ± 1.9
	投与開始後 7 日目まで	1.9 ± 2.6	2.4 ± 3.3	0.9 ± 2.0	2.2 ± 1.5	3.2 ± 3.2	1.8 ± 1.4	0.9 ± 1.4	2.0 ± 2.7

該当例数 (割合 (%))

a) 平均値 ± 標準偏差

表 15 前治療オピオイド鎮痛剤の種類別のベースラインの VAS 値、
投与開始後 7 日目までの疼痛コントロール達成率、用量変更及びレスキュー薬の 1 日投与回数 (C-J306 試験、FAS)

		オキシコド ン経口剤	フェンタニ ル貼付剤	トラマド ール経口剤	オキシコド ン注射剤	全体
評価例数		8	6	2	3	19
ベースラインの VAS 値	34 mm 以下	3 (37.5)	5 (83.3)	1 (50.0)	3 (100.0)	12 (63.2)
	35 mm 以上	5 (62.5)	1 (16.7)	1 (50.0)	0	7 (36.8)
投与開始後 7 日目までの疼痛コントロール達成率		6 (75.0)	6 (100.0)	2 (100.0)	2 (66.7)	16 (84.2)
投与開始後 7 日目までの 用量変更	減量	1 (12.5)	1 (16.7)	0	0	2 (10.5)
	変更なし	3 (37.5)	1 (16.7)	1 (50.0)	0	5 (26.3)
	増量	4 (50.0)	4 (66.7)	1 (50.0)	3 (100.0)	12 (63.2)
レスキュー薬の 1 日投与回数 ^{a)}	投与開始 1 日目	1.9 ± 2.5	0.3 ± 0.5	0	3.7 ± 3.1	1.5 ± 2.3
	投与開始後 7 日目まで	2.9 ± 3.2	0.7 ± 0.4	0.6 ± 0.6	2.7 ± 3.2	1.9 ± 2.5

該当例数 (割合 (%))

a) 平均値 ± 標準偏差

C-J305 試験及び C-J306 試験のオピオイド切替え例における前治療オピオイド鎮痛剤の種類別の有害事象の発現状況は表 16 及び表 17 のとおりであり、認められた有害事象に前治療オピオイド鎮痛剤の種類による明らかな傾向は認められなかった。なお、投与開始後 7 日目までに初回用量から減量された患者は 7 例認められ、このうち 6 例は有害事象のために減量されたが、減量の理由となった有害事象 (傾眠 3 例、悪心、嘔吐、落ち着きのなさ及び呼吸抑制各 1 例) はすべて非重篤であった。

表 16 前治療オピオイド鎮痛剤の種類別の投与開始後 7 日目までの本薬の有害事象の発現状況
(C-J305 試験、安全性解析対象集団)

	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	トラマドール 経口剤	モルヒネ 注射剤	オキシコドン 注射剤	フェンタニル 注射剤
評価例数	7	26	9	3	4	9	4
すべての有害事象	2 (28.6)	15 (57.7)	5 (55.6)	1 (33.3)	4 (100.0)	7 (77.8)	3 (75.0)
死亡	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象	0	1 (3.8)	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)	0
投与中止に至った有害事象	0	0	1 (11.1)	0	1 (25.0)	1 (11.1)	0
重度の有害事象	0	0	2 (22.2)	0	0	0	0

発現例数（発現割合（％））

表 17 前治療オピオイド鎮痛剤の種類別の投与開始後 7 日目までの本薬の有害事象の発現状況
(C-J306 試験、安全性解析対象集団)

	オキシコドン 経口剤	フェンタニル 貼付剤	トラマドール 経口剤	オキシコドン 注射剤
評価例数	8	6	2	3
すべての有害事象	7 (87.5)	4 (66.7)	1 (50.0)	2 (66.7)
死亡	0	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象	0	0	0	1 (33.3)
投与中止に至った有害事象	0	0	0	1 (33.3)
重度の有害事象	0	0	0	1 (33.3)

発現例数（発現割合（％））

以上より、C-J305 試験及び C-J306 試験において、オピオイド切替え例に対する本剤の開始用量を、表 9 に従い前治療オピオイド鎮痛剤の用量に応じて決定した本剤の 1 日投与量の±20%までの範囲内の用量と設定したことは適切であると考え。また、オピオイド切替え例に対する本剤の開始用量を適切に設定することが可能となるよう、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項において、本剤のモルヒネ注射剤及び本剤の本薬経口剤に対する効力比（それぞれ 1:8 及び 1:5）を用いて換算した用量を、オピオイド切替え例に対する開始用量の目安とする旨を注意喚起する必要があると考える。

機構は、以下のように考える。

オピオイド新規導入例及びオピオイド切替え例に対する開始用量については、海外における使用実績等の経験則に基づく、モルヒネ注射剤及び本薬経口剤に対する本薬の効力比を参考として設定されたものであり、臨床薬理学的な根拠には乏しい。しかしながら、C-J305 試験及び C-J306 試験において検討された開始用量以外の用量での本剤の有効性及び安全性は不明であることから、オピオイド新規導入例に対する本剤の開始用量を 0.5～1.0 mg/日とすること、及びオピオイド切替え例に対しては、本剤のモルヒネ注射剤及び本剤の本薬経口剤に対する効力比（それぞれ 1:8 及び 1:5）を用いて換算した用量を本剤の開始用量の目安とすることは可能であると判断した。ただし、C-J305 試験及び C-J306 試験では、過去に本薬が投与された患者は除外することとされたこと等から、本薬徐放錠又は本薬即放錠から本剤に切り替えた場合の安全性等については、引き続き製造販売後に情報収集し、新たな知見が認められた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

7.R.4.2 用量調節について

機構は、本剤の用量調節について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

C-J305 試験及び C-J306 試験の計画当時に、本剤を含む強オピオイド鎮痛剤には有効限界が存在せず、オピオイド鎮痛剤によるがん性疼痛治療では、個々の患者で十分な鎮痛効果が得られる投与量が至適用量であるとされていたこと（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. p40）から、C-J305 試験及び C-J306 試験では、本剤の 1 日量に上限は設けないこととした。本剤の用法・用量における 1 日量の上限については、本邦において、類薬であるモルヒネ注射剤及びオキシコドン注射剤の用法・用量がそれぞれ通常 1 回 200 mg まで及び通常 250 mg/日までとされていることを踏まえ、モルヒネ注射剤に対する効力比を 1:8 として換算した 25 mg/日を目安として設定した。C-J305 試験及び C-J306 試験において、C-J305 試験の 1 例（60 mg/日）で最大用量が 25 mg/日を上回り、当該患者における 25 mg/日以降の用量の推移は、27 mg/日（投与 16 日目）→40 mg/日（投与 18 日目）→60 mg/日（投与 21 日目）であったが、認められた有害事象（下痢（投与 22 日目）及び穿刺部位腫脹（投与 25 日目））はいずれも本剤との因果関係は否定されており、特に安全性上の懸念は生じなかった。

なお、本剤増量時の用量幅については、国内診療ガイドライン（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. p159）においてオピオイド鎮痛剤の増量時には原則として増量前の用量と比較して約 30～50%を増量することとされていること、及びオキシコドン注射剤では前日の 1 日投与量の 25～50%を目安に増量するとされていることを踏まえ、C-J305 試験及び C-J306 試験では、直前 24 時間の定時投与量と比較して 1.25～1.5 倍を目安として増量することを許容する規定としたことから、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項においても、増量時には前日の 1 日投与量の 25～50%を目安に増量する旨を注意喚起する必要があると考える。

機構は、以下のように考える。

本剤の用量調節に関する申請者の説明については受入れ可能である。ただし、臨床試験において 25 mg/日を超える用量の投与経験は限られていることから、25 mg/日を超える用量に増量する場合には、患者ごとに増量の必要性和忍容性を評価し、安全性に十分に配慮した上で慎重に行う必要がある。また、25 mg/日を超える用量に増量した場合の安全性等については、引き続き製造販売後に情報収集し、新たな知見が認められた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

7.R.4.3 レスキュー薬として投与する場合の 1 回量について

機構は、本剤をレスキュー薬として投与する場合の 1 回量について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内診療ガイドライン及び教科書²⁴⁾において持続静脈内投与及び持続皮下投与によるレスキュー薬の 1 回量は、オピオイド鎮痛剤の定時投与における 1 日量の 1/24 に相当する量とされていたこと、及びオキシコドン注射剤の添付文書においてレスキュー薬としての投与量は 1 日量の 1/24

24) 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. p173、オピオイドによるがん疼痛緩和 改訂版、エルゼビア・ジャパン; 2012. p151-2、在宅 PCA の手引き-こうすればうまくいく！、中外医学社; 2013. p42-5、1 ランクアップをめざす！がん疼痛治療、南山堂; 2013. p38-9、ペインクリニック 2010; 31: S145-51

とされていることを考慮して、C-J305 試験及び C-J306 試験では、本剤をレスキュー薬として投与する場合の 1 回量は定時投与の 1 日量の 1/24 と設定した。

C-J305 試験及び C-J306 試験では、レスキュー薬投与 10 分後の疼痛緩和スコア²⁵⁾が 2 以上であった投与の割合はそれぞれ 39.8% (74/186 回) 及び 48.5% (33/68 回) であった。C-J305 試験及び C-J306 試験において、レスキュー薬を 1 日 5 回以上投与した当日に発現した有害事象の発現割合はそれぞれ 55.2% (16/29 例) 及び 42.6% (3/7 例) であり、このうち因果関係が否定されていない事象 (C-J305 試験：悪心及び傾眠 2 例、食欲減退、嘔吐、構語障害、浮動性めまい、排尿困難各 1 例、C-J306 試験：傾眠 1 例) はすべて非重篤であった。以上より、本剤をレスキュー薬として投与する場合の 1 回量について、本剤の定時投与における 1 日量の 1/24 を目安として設定することが適切と考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査として、本剤を使用するがん性疼痛患者を対象に、観察期間を 28 日間、目標症例数を 500 例とする使用成績調査を実施予定であることを説明している。

機構は、提示された臨床試験成績等を踏まえると、本剤の製造販売後の調査において、以下の点について検討する必要があると考えるが、これらの対応の適切性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したいと考える。

- 本剤 2 mg 製剤と 20 mg 製剤を互換使用した時の安全性等
- 乱用・依存性のリスク
- 肝機能障害及び腎機能障害を有する患者における安全性等
- 本薬徐放錠又は本薬即放錠から本剤に切り替えた場合の安全性等
- 25 mg/日を超える用量に増量した場合の安全性等

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛に関する有効性は期待され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、がん患者における既存治療で効果不十分な中等度から高度の疼痛の改善を目的とする新たな選択肢を提供する

25) 投与開始から 8 日目までのレスキュー薬投与時の有効性について、レスキュー薬投与の 10 分後に「0. 全くおさまっていない、1. 多少おさまった、2. 適度におさまった、3. かなりおさまった、4. 完全におさまった」の 5 段階で評価された。

ものであり、臨床的意義はあると考える。なお、用法・用量及び製造販売後の検討事項の適切性等については、専門協議においてさらに検討する必要があると考える。

専門協議での議論を踏まえて、特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 29 年 11 月 10 日

申請品目

〔販 売 名〕 ナルベイン注 2 mg、同注 20 mg
〔一 般 名〕 ヒドロモルフォン塩酸塩
〔申 請 者〕 第一三共プロファーマ株式会社
〔申請年月日〕 平成 29 年 3 月 31 日

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は専門委員に支持された。

機構は、以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告 (1) に記載した「7.R.5 製造販売後の検討事項について」に関する検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、以下について検討することが可能となるよう、使用成績調査の計画を見直すよう申請者に求めた。また機構は、本剤の臨床使用時には 28 日を超える投与が想定されること等を考慮し、本薬経口剤で実施中の使用成績調査と同様に、本剤の使用成績調査における観察期間を 12 週間以上とするよう申請者に求めた。

- ・ 本剤 2 mg 製剤と 20 mg 製剤を互換使用した時の安全性等
- ・ 乱用・依存性のリスク
- ・ 肝機能障害及び腎機能障害を有する患者における安全性等
- ・ 本薬徐放錠又は本薬即放錠から本剤に切り替えた場合の安全性等
- ・ 25 mg/日を超える用量に増量した場合の安全性等
- ・ 高齢者における安全性等

申請者は、以下のように説明した。

いずれの検討事項についても確実な情報収集が可能となるよう対応する。観察期間については、C-J305 試験及び C-J306 試験で 28 日間観察することが可能であった患者の割合がそれぞれ 21.4% (15/70 例) 及び 23.8% (5/21 例) であったこと等から、臨床使用時には 28 日を超える本剤の継続投与が想定されるため、12 週間と設定する。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 18 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、及び表 19 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 18 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- 依存性 - 呼吸抑制 - 意識障害 - イレウス（麻痺性イレウスを含む） - 悪心、嘔吐	なし	なし
有効性に関する検討事項		
使用実態下における有効性		

表 19 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
- 市販直後調査 - 使用成績調査	市販直後調査による情報提供

表 20 使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における本剤の安全性及び有効性の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	中等度から高度のがん性疼痛を有する患者
観察期間	12 週間
予定症例数	500 例
主な調査項目	- 患者背景（性別、年齢、身長、体重、入院/外来、癌腫、合併症、前治療オピオイド鎮痛剤等） - 本剤の投与方法（投与経路、2mg 製剤/20mg 製剤の別、1 日用量、レスキュー投与における 1 回投与量及び投与回数等） - 併用薬 - 薬物依存評価 - 臨床検査（AST、ALT、血清クレアチニン等） - 有害事象の発現状況 - 有効性

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1、CTD 5.3.5.2-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本剤は新投与経路医薬品であるものの、本薬経口剤の再審査期間の残余期間が 6 年以上であることから、再審査期間は本薬経口剤の再審査期間満了日である平成 37 年 3 月 29 日までとすることが適当であり、製剤は劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[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 1 日 0.5～25 mg を持続静脈内又は持続皮下投与する。
なお、症状に応じて適宜増減する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

〔略語等一覧〕

略語	英語	日本語
A-E101 試験	—	DS7113-A-E101 試験
A-J201 試験	—	DS7113-A-J201 試験
A-J301 試験	—	DS7113-A-J301 試験
A-J302 試験	—	DS7113-A-J302 試験
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area Under Concentration-time Curve	濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-last}	Area Under Concentration-time Curve up to the last quantifiable time	最終定量可能時点までの濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	Area Under Concentration-time Curve up to infinity	0 から無限大までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
B-J303 試験	—	DS7113-B-J303 試験
B-J304 試験	—	DS7113-B-J304 試験
CI	Confidence Interval	信頼区間
C-J305 試験	—	DS7113- C-J305 試験
C-J306 試験	—	DS7113- C-J306 試験
CL _{cr}	Creatinine clearance	クレアチニークリアランス
CMA	Critical Material Attribute	重要物質特性
C _{max}	Maximum Plasma Concentration	最高血漿中濃度
CQA	Critical Quality Attribute	重要品質特性
CL _{ss}	Total Clearance at Steady State	定常状態時の全身クリアランス
CL _{ss} /F	Apparent Total Clearance at Steady State	定常状態時のみかけの全身クリアランス
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FMEA	Failure Mode Effects Analysis	欠陥モード影響解析
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HLGT	High Level Group Terms	高位グループ語
HLT	High Level Terms	高位用語
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q1E ガイドライン	—	「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号）
LC/MS/MS	High Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry	高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版

NEC	Not Elsewhere Classified	他に分類されない
PT	Preferred Term	基本語
QbD	Quality by Design	クオリティ・バイ・デザイン
QTPP	Quality Target Product Profile	目標製品品質プロファイル
RH	Relative Humidity	相対湿度
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SpO ₂	Oxygen Saturation of Peripheral Artery	末梢動脈血酸素飽和度
t _{max}	Time to Maximum Concentration	最高血漿中濃度到達時間
t _{1/2}	Elimination Half-Life	消失半減期
VAS	Visual Analogue Scale	視覚的アナログ尺度
WHO	World Health Organization	世界保健機関
3-グルクロニド体	Hydromorphone-3-glucuronide	ヒドロモルフォン-3-グルクロニド
オキシコドン注射剤	—	オキシコドン塩酸塩注射剤
オピオイド切替え例	—	他のオピオイド鎮痛剤使用中の日本人がん性疼痛患者
オピオイド新規導入例	—	非オピオイド鎮痛剤により十分な鎮痛効果が得られない日本人がん性疼痛患者
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤	—	ナルベイン注 2 mg、同注 20 mg
本薬	—	ヒドロモルフォン塩酸塩
本薬徐放錠	—	ナルサス錠 2 mg、同錠 6 mg、同錠 12 mg、同錠 24 mg
本薬即放錠	—	ナルラピド錠 1 mg、同錠 2 mg、同錠 4 mg