

ナルベイン注 2 mg
ナルベイン注 20 mg
(ヒドロモルフォン塩酸塩)
に関する資料

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

第一三共プロファーマ株式会社

目次

1.	背景	2
2.	起原（発見の経緯）	2
3.	開発の経緯及び概略	2
3.1	開発の経緯	2
3.2	開発の概略	6
3.2.1	品質	6
3.2.2	非臨床試験	6
3.2.3	臨床試験	6
3.2.3.1	臨床薬理試験	6
3.2.3.2	がん疼痛患者を対象とした臨床試験	7
4.	申請する効能・効果、及び用法・用量	9
5.	参考文献	9

1. 背景

がん罹患者数は年々増加し 1981 年以降は日本人の死因の第 1 位であり、2013 年の年間死亡者数は 36 万人を超えている¹。生涯のうちにがんを罹患する可能性は、約 2 人に 1 人と推計されており、がん罹患者数は高齢化の進行と合わせて今後も増加していくと推測される¹。がん罹患率が上昇する一方で診断・治療の進歩によって生存率が大幅に向上し、長期生存する患者が増加してきており、がん患者の QOL を高める治療の重要性が高まっている。がん患者は身体的、精神的な苦痛を伴い、その一因であるがん疼痛を抱えている割合は 53%～71% と報告されている²。日本政府により制定されたがん対策推進基本計画では、2007 年に「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。

2. 起原（発見の経緯）

ヒドロモルフォンは 1920 年代にドイツで合成された選択的 μ オピオイド受容体作動性の強オピオイド鎮痛薬である⁴。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 41 の国と地域で中等度から高度の痛みに対する適応で使用されている。ヒドロモルフォンは WHO ガイドラインに加え、欧州緩和ケア学会（European Association for Palliative Care: EAPC）、欧州臨床腫瘍学会（European Society for Medical Oncology: ESMO）、全米総合がん情報ネットワーク（National Comprehensive Cancer Network: NCCN）のガイドラインでも、モルヒネやオキシコドンと同様にがん疼痛治療に用いる標準的薬剤とされており、海外ではオピオイドスイッチングを含めた疼痛治療に欠かせない薬剤となっている。

3. 開発の経緯及び概略

3.1 開発の経緯

ヒドロモルフォンは海外ではがん疼痛治療に欠かせない薬剤として使われているものの国内では未承認であったため、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た。本会議の検討の結果、ヒドロモルフォンは「医療上の必要性あり」と判断された。当初、欧米でヒドロモルフォン製剤を販売しているムンディファーマ株式会社に対して開発が要請されたが、その後、開発会社が公募された。ヒドロモルフォン製剤を医療現場へ提供することで、国内のがん疼痛治療戦略がさらに充実し、がん疼痛患者の QOL の向上に寄与できると考え、第一三共プロファーマ株式会社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、ムンディファーマ株式会社から開発を引き継いだ。開発する剤形は、がん疼痛の効果的なコントロールに必要な剤形として即放錠、徐放錠、及び注射剤とした。即放錠は販売名をナルラピド錠として、徐放錠は販売名をナルサス錠として、製造販売承認申請を第一三共プロファーマ株式会社が 2016 年 3 月に行った。

ヒドロモルフォン注射剤の開発の経緯（即放錠、徐放錠、及び注射剤）を図 1.5.3-1 に示す。

即放錠、徐放錠、及び注射剤のいずれも、原薬・製剤の製造、分析、及び安定性試験は第一三共プロファーマ株式会社と第一三共株式会社で実施し、非臨床試験は[REDACTED]と第一三共株式会社で実施し、臨床試験は第一三共株式会社で実施した。

非臨床試験で[REDACTED]の試験報告書は、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]。よって、即放錠、徐放錠の製造販売承認申請時と同様にこれらの非臨床試験は参考資料とした。第一三共株式会社が実施した非臨床試験は、ヒドロモルフォンの代謝物であるヒドロモルフォン-3-グルクロニド及びヒドロモルフォン-3-グルコシドの薬理活性を検討する試験、ラットに皮下投与時の薬物動態を検討する試験、及びヒドロモルフォン-3-グルコシドの遺伝毒性試験である。

臨床開発計画は剤形ごとに構築し、がん疼痛患者を対象とした臨床試験は即放錠の臨床試験から開始し、続いて徐放錠、及び注射剤の臨床試験を行った。注射剤の開発計画に関しては医薬品[REDACTED]相談（薬機審長発第[REDACTED]号、平成[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日）、及び医薬品[REDACTED]相談（薬機審長発第[REDACTED]号、平成[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日）での助言を踏まえて構築した。また、注射剤の臨床試験結果に関して医薬品[REDACTED]相談（薬機審長発第[REDACTED]号、平成[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日）を実施した。

国内で実施したがん疼痛患者を対象とした臨床試験の一覧を表 1.5.3-1 に示す。

がん疼痛患者を対象とした臨床開発では、即放錠を用いてモルヒネに対するヒドロモルフォンの効力比が 1:5 及び 1:8 となる投与量での有効性及び安全性を検討した（即放錠 Ph2 効力比試験）。即放錠は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。徐放錠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（徐放錠 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（徐放錠 Ph3 長期試験）を実施した。注射剤は、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（静脈内投与 Ph2/3 試験と皮下投与 Ph2/3 試験）を実施した。

表 1.5.3-1 がん疼痛患者を対象とした臨床試験一覧

治験実施計画書番号 (試験略名) 添付資料番号	試験課題名	試験の目的
DS7113-A-J201 (即放錠 Ph2 効力比試験)	DS-7113b 第 II 相試験－DS-7113b 効力比検討試験－	ヒドロモルフォンのモルヒネに対する効力比の検討
DS7113-A-J301 (即放錠 Ph3 比較試験)	DS-7113b 第 III 相試験－オピオイド非使用のがん疼痛患者を対象としたオキシコドン即放性製剤との無作為化二重盲検比較試験－	オキシコドン即放性製剤に対する非劣性の検証
DS7113-A-J302 (即放錠 Ph3 長期試験)	DS-7113b 第 III 相試験－がん疼痛患者を対象とした DS-7113b 錠の長期投与試験－	長期投与時の安全性、有効性、及び薬物動態の検討
DS7113-B-J303 (徐放錠 Ph3 比較試験)	DS-7113b 徐放錠 第 III 相試験－オピオイド非使用のがん疼痛患者を対象としたオキシコドン徐放性製剤との無作為化二重盲検比較試験－	オキシコドン徐放性製剤に対する非劣性の検証
DS7113-B-J304 (徐放錠 Ph3 長期試験)	DS-7113b 徐放錠 第 III 相試験－がん疼痛患者を対象とした DS-7113b 徐放錠の長期投与試験－	長期投与時の安全性、有効性、及び薬物動態の検討
DS7113-C-J305 (静脈内投与 Ph2/3 試験) 5.3.5.2-1	DS-7113b 注射剤 第 II/III 相試験－がん疼痛患者を対象とした DS-7113b 注射剤の一般臨床・継続投与試験（静脈内投与）－	有効性、安全性、及び薬物動態の検討
DS7113-C-J306 (皮下投与 Ph2/3 試験) 5.3.5.2-2	DS-7113b 注射剤 第 II/III 相試験－がん疼痛患者を対象とした DS-7113b 注射剤の一般臨床・継続投与試験（皮下投与）－	有効性、安全性、及び薬物動態の検討

図 1.5.3-1 開発の経緯（即放錠、徐放錠、及び注射剤）

		年	年	年	年	年	年	年
品質*	注射剤 ／原薬							
	注射剤 ／製剤							
非 臨床 **	薬理							
	毒性							
国内 臨床 **	即放錠							
	徐放錠							
	注射剤							
対面助言等								

*: 第一三共プロファーマ株式会社と第一三共株式会社が実施

**: 第一三共株式会社が実施

3.2 開発の概略

3.2.1 品質

有効成分であるヒドロモルフォン塩酸塩の製造方法は、即放錠及び徐放錠で 2016 年 3 月に製造販売承認申請をした原薬と同じであり、MF 登録番号 227MF10256（平成 29 年 2 月 8 日）で登録している。

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

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

原薬及び製剤の安定性試験は、「安定性試験ガイドラインの改定について」（医薬審発第 0603001 号、平成 15 年 6 月 3 日付）及び「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」（薬審第 422 号、平成 9 年 5 月 28 日付）に準拠し、実施中である。なお、製剤の有効期間は、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（医薬審発第 0603004 号、平成 15 年 6 月 3 日付）に基づき設定し、継続中の長期保存試験結果より、今後適宜延長する予定である。

3.2.2 非臨床試験

ヒドロモルフォン注射剤では、安全性薬理試験を含む薬理試験、及び薬物動態試験は、即放錠及び徐放錠と同一の申請データパッケージに加え、ラットに皮下投与時のデータ及び公表文献を含む。毒性試験の注射剤の申請データパッケージには、即放錠及び徐放錠と同一の成績に加え、XXXXXXXXXXが実施した局所刺激性試験（参考資料）が含まれる。

第一三共株式会社が実施した非臨床試験は、ヒドロモルフォンの主な血漿中代謝物であるヒドロモルフォン-3-グルクロニド及びヒドロモルフォン-3-グルコシドの薬理活性（ヒトオピオイド受容体に対する親和性及びアゴニスト活性）を検討する試験、ラットに皮下投与時の薬物動態を検討する試験、及びヒドロモルフォン-3-グルコシドの *in vitro* 遺伝毒性試験である。ヒドロモルフォン-3-グルクロニド及びヒドロモルフォン-3-グルコシドの薬理活性を評価したところ、これらの代謝物は薬効発現にほとんど寄与しないものと考えられた。ラット及びイヌに皮下投与後、ヒドロモルフォンは全身循環血中に速やかに移行した。ヒドロモルフォン-3-グルコシドの遺伝毒性は陰性であった。

3.2.3 臨床試験

3.2.3.1 臨床薬理試験

第一三共株式会社はヒドロモルフォンの国内臨床試験実施前に、欧州で承認されているヒドロモルフォン製剤（即放性カプセル剤及び注射剤）を日本人健康成人に投与したときの安

全性、忍容性、及び薬物動態を検討する日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）（参考資料）を英国で実施した。ヒドロモルフォン塩酸塩 1 mg を単回急速静脈内投与又は単回急速皮下投与した結果、ヒドロモルフォン未変化体の尿中排泄割合は少なく、体内消失に抱合体代謝が寄与していると考えられた。皮下投与時の絶対バイオアベイラビリティは高く、静脈内投与時とほぼ同程度の曝露が得られると考えられた。

内因性要因ごとの薬物動態、及び薬物相互作用は、ヒドロモルフォン経口製剤の文献報告を参考資料とした（即放錠及び徐放錠の申請時と共通）。

3.2.3.2 がん疼痛患者を対象とした臨床試験

がん疼痛患者を対象としたヒドロモルフォンの持続静脈内投与時及び持続皮下投与時の有効性、安全性、及び薬物動態は、静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験で評価した。静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験は非対照試験とした。ヒドロモルフォンは、海外で多くの臨床使用実績がある標準的な薬剤である。また、ヒドロモルフォン注射剤の治験に先行して、即放錠及び徐放錠を用いたオキシコドンとの二重盲検比較試験（即放錠 Ph3 比較試験、徐放錠 Ph3 比較試験）を実施した結果、ヒドロモルフォン経口剤はオキシコドン経口剤と同程度の鎮痛効果が確認され、ヒドロモルフォンの有効成分としての効果は検討されている。

1) 静脈内投与 Ph2/3 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、オピオイド鎮痛薬非使用のがん疼痛患者を対象に、ヒドロモルフォン注射剤を持続静脈内投与した際の有効性、安全性、薬物動態を検討した。有効性の主要評価項目を疼痛コントロール達成率とし、治験薬投与開始後 7 日目までの疼痛コントロール達成率の閾値を 70%と設定し、これを帰無仮説とする片側 2 項検定を行った。

主要評価項目の投与開始 7 日目までの疼痛コントロール達成率は 73.9% (51/69)、95%信頼区間は 61.9%～83.7%であり、95%信頼区間の下限は事前に設定した有効性の閾値である 70%を上回らなかった。副次評価項目の切り替え改善度及び鎮痛改善度による投与終了時／中止時の有効率は 76.5% (52/68) であった。投与終了時／中止時に疼痛強度が 1. 軽度（少し痛い）以下の割合は 71.0% (49/69)、投与終了時／中止時の VAS 値の変化量の平均値は -12.3 mm であり、いずれも投与開始前値からの改善が認められた。

本治験で疼痛コントロール達成率の 95%信頼区間の下限値は閾値を上回らなかったが、疼痛コントロール達成が得にくいオピオイド効果不十分患者や早期中止被験者が試験計画時の想定を超えて登録されたことによって疼痛コントロール達成率が低下したと考えられた。ただし、オピオイド効果不十分患者又は疼痛コントロール未達成被験者での有効性の検討、並びに国内類薬のオキシコドン注射剤との有効性の比較に基づき、ヒドロモルフォン注射剤は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、最長 28 日間、持続静脈内投与した結果、認められた有害事象及び副作用のほとんど

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ヒドロモルフォン塩酸塩

ナルベイン注 2 mg、20 mg

は、原疾患に関連した事象、あるいはオピオイド治療で一般的に認められる中枢及び消化管に関連する事象であり、安全性に注射剤で特有の問題点は認められなかった。

2) 皮下投与 Ph2/3 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、オピオイド鎮痛薬非使用のがん疼痛患者を対象に、ヒドロモルフォン注射剤を持続皮下投与した際の有効性、安全性、薬物動態を検討した。

皮下投与 Ph2/3 試験の投与開始 7 日目までの疼痛コントロール達成率は 85.7% (18/21)、95% 信頼区間は 63.7%～97.0%と良好な鎮痛効果が認められた。切り替え改善度及び鎮痛改善度による投与終了時／中止時の有効率は 85.7% (18/21)、投与終了時／中止時に疼痛強度が 1. 軽度（少し痛い）以下の割合は 85.7% (18/21)、投与終了時／中止時の VAS 値の変化量の平均値は -14.6 mm であり、いずれも投与開始前値からの改善が認められた。

皮下投与 Ph2/3 試験で安全性に注射剤で特有の問題点は認められなかった。

4. 申請する効能・効果、及び用法・用量

本申請のために実施した臨床試験成績から、がん疼痛患者に対する鎮痛効果が得られることを支持する結果が得られた。注射剤に特有と考えられる安全性リスクは認められず、ナルサス錠及びナルラピド錠と同様の注意喚起を実施することにより、副作用の発現及び重篤化のリスクを管理することができると考えられた。したがって、ヒドロモルフォン注射剤は強オピオイド鎮痛薬としての新たな選択肢となりえると考え、製造販売承認申請することとした。

- 申請品目

販売名: ナルベイン注 2 mg、ナルベイン注 20 mg

- 効能・効果（案）

中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛

- 用法・用量（案）

通常、成人にはヒドロモルフォンとして 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。

5. 参考文献

- 1) 厚生労働省. 第 2 部 現下の政策課題への対応 第 8 章 健康で安全な生活の確保: 第 2 節 がん・生活習慣病 (NCDs (非感染性疾患) 対策の総合的かつ計画的な推進). 平成 27 年版 厚生労働白書; 2015. p. 432-440. Available from: <http://www.mhlw.go.jp/wp/hakusyo/kousei/15/dl/2-08.pdf>
- 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) 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.

1. 外国における使用状況の概要

International Narcotics Control Board の報告によると、ヒドロモルフォン塩酸塩を有効成分とする徐放性及び即放性の経口剤、注射剤、液剤などは、現在 41 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¹。剤型別、適応症別などの詳細な承認情報については不明である。ヒドロモルフォン塩酸塩を有効成分とする注射剤は、米国では Purdue Pharma L.P.社等、英国では Napp Pharmaceuticals Limited 社、独国では Mundipharma 社等により承認取得され、販売されている。

添付資料

1. 米国の添付文書（[原文](#)・[和訳](#)）
2. 英国の添付文書（[原文](#)・[和訳](#)）
3. 独国の添付文書（[原文](#)・[和訳](#)）

参考文献

- 1) International Narcotics Control Board: narcotic drugs report 2015. Available from:
http://www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/Technical-Publications/2015/NAR-tech_pub_2015.pdf

1.7 同種同効品一覧表

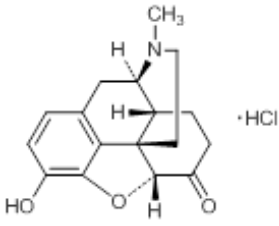
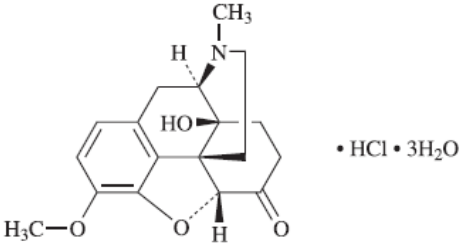
同種同効品として、世界保健機関（World Health Organization: WHO）方式がん疼痛治療法で強オピオイドに分類される、日本で使用できる注射剤であるモルヒネ、オキシコドン、及びフエンタニルの効能・効果、用法・用量、使用上の注意などを、本剤と対比して表 1.7-1 及び表 1.7-2 に示す。

1.7 同種同効品一覧表

ヒドロモルフォン塩酸塩

ナルベイン注 2 mg、20 mg

表 1.7-1 同種同効品一覧表（1）

一般的名称 販売名称 会社名	ヒドロモルフォン塩酸塩 ナルベイン®注 2mg ナルベイン®注 20mg 第一三共プロファーマ株式会社 第一三共株式会社	オキシコドン塩酸塩水和物 オキファスト®注 10mg オキファスト®注 50mg 塩野義製薬株式会社
承認年月日	—	2012 年 1 月 18 日
再評価年月	—	—
再審査年月	—	2018 年 1 月
規制区分	劇薬、麻薬、処方箋医薬品	劇薬、麻薬、処方箋医薬品
構造式		
成分・含量	ナルベイン注 2mg: ヒドロモルフォン塩酸塩 2.3mg/1mL (ヒドロモルフォンとして 2mg/1mL) ナルベイン注 20mg: ヒドロモルフォン塩酸塩 22.6mg/2mL (ヒドロモルフォンとして 20mg/2mL)	オキファスト注 10mg: 1 管 (1mL) 中オキシコドン塩酸塩水和物 11.54mg (無水物として 10mg に相当) オキファスト注 50mg: 1 管 (5mL) 中オキシコドン塩酸塩水和物 57.68mg (無水物として 50mg に相当)
効能・効果	中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛	中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛
用法・用量	通常、成人にはヒドロモルフォンとして 1 日 0.5～25mg 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。	通常、成人にはオキシコドン塩酸塩（無水物）として 1 日 7.5～250mg を持続静脈内又は持続皮下投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。
用法・用量に関連する使用上の注意	1. 注 20mg 使用時 20mg 注射液（1.0%製剤）は、2mg 注射液（0.2%製剤）の 5 倍濃度であるので、製剤の切り替えにあたっては、持続注入器の注入速度、注入量を慎重に設定し、過量投与とならないように注意して使用すること。 2. 持続投与時 (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 0.5～1.0mg 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、	1. 持続投与時 (1) 初回投与 本剤の投与開始前のオピオイド系鎮痛薬による治療の有無を考慮して初回投与量を設定することとし、既に治療されている場合にはその投与量及び鎮痛効果の持続を考慮して副作用の発現に注意しながら適宜投与量を調節すること。 1) オピオイド系鎮痛薬を使用していない患者には、疼痛の程度に応じてオキシコドン塩酸塩として 7.5～12.5 mg を 1 日投与量とすることが望ましい。 2) モルヒネ注射剤の持続静脈内投与を本剤に変更する場合には、モルヒネ注射剤 1 日投与量の 1.25 倍量を 1 日投与量の目安とすることが望ましい。 3) 経口オキシコドン製剤から本剤へ変更する場合には、オキシコドン製剤 1 日投与量の 0.75 量を 1 日投与量の目安とすることが望ましい。 4) 経皮フェンタニル貼付剤から本剤へ変更する場合には、経皮フェンタニル貼付剤剥離後にフェンタニルの血中濃度が 50%に減少するまで 17 時間以上かかる

1.7 同種同効品一覧表

ヒドロモルフォン塩酸塩

ナルベイン注 2 mg、20 mg

一般的名称 販売名称 会社名	ヒドロモルフォン塩酸塩 ナルベイン®注 2mg ナルベイン®注 20mg 第一三共プロファーマ株式会社 第一三共株式会社	オキシコドン塩酸塩水和物 オキファスト®注 10mg オキファスト®注 50mg 塩野義製薬株式会社
	ヒドロモルフォンとして、モルヒネ注射剤1日用量の1/8量を目安とすること。 3) ヒドロモルフォン経口剤を使用している患者 ヒドロモルフォン経口剤から本剤に変更する場合には、ヒドロモルフォン経口剤1日用量の1/5量を本剤の1日用量を目安とすること。 4) フェンタニル貼付剤を使用している患者 フェンタニル貼付剤から本剤へ変更する場合には、フェンタニル貼付剤剥離後にフェンタニルの血中濃度が50%に減少するまで17時間以上かかることから、剥離直後の本剤の使用は避け、本剤の使用を開始するまでに、フェンタニルの血中濃度が適切な濃度に低下するまでの時間をあけるとともに、本剤の低用量から投与することを考慮すること。 (2) 増量 本剤投与開始後は患者の状態を観察し、適切な鎮痛効果が得られ副作用が最小となるよう用量調整を行うこと。増量の目安は1日用量の25～50%増とする (3) 減量 連用中における急激な減量は、退薬症候があらわれることがあるので行わないこと。副作用等により減量する場合は、患者の状態を観察しながら慎重に行うこと。 (4) 投与の中止 本剤の投与を中止する場合には、退薬症候の発現を防ぐために徐々に減量すること。 3. 臨時追加投与として本剤を使用する場合 疼痛が増強した場合や鎮痛効果が得られている患者で突発性の疼痛が発現した場合は、直ちに本剤の1日用量の1/24量(1時間量相当分)を目安とし早送りによる臨時追加投与を行い、鎮痛を図ること。ただし、臨時追加投与を連続して行う場合は、呼吸抑制等の副作用の発現に注意すること。	ことから、剥離直後の本剤の使用は避け、本剤の使用を開始するまでに、フェンタニルの血中濃度が適切な濃度に低下するまでの時間をあけるとともに、本剤の低用量から投与することを考慮すること。 (2) 増量 本剤投与開始後は患者の状態を観察し、適切な鎮痛効果が得られ副作用が最小となるよう用量調整を行うこと。鎮痛効果が不十分な場合は、レスキュードーズを考慮して前日の1日投与量の25～50%増を目安として増量を行うこと。 (3) 減量 連用中における急激な減量は、退薬症候があらわれることがあるので行わないこと。副作用等により減量する場合は、患者の状態を観察しながら慎重に行うこと。 (4) 投与の中止 本剤の投与を必要としなくなった場合には、退薬症候の発現を防ぐために徐々に減量すること。 2. 臨時追加投与(レスキュードーズ)として本剤を使用する場合 疼痛が増強した場合や鎮痛効果が得られている患者で突発性の疼痛が発現した場合は、本剤の1日投与量の1/24量(1時間量相当分)を目安に早送りによる投与又は追加の静脈内投与を行い、鎮痛を図ること。ただし、レスキュードーズを連続して行う場合は、呼吸抑制等の副作用の発現に注意すること。

1.7 同種同効品一覧表

ヒドロモルフォン塩酸塩

ナルベイン注 2 mg、20 mg

一般的名称 販売名 会社名	ヒドロモルフォン塩酸塩 ナルベイン®注 2mg ナルベイン®注 20mg 第一三共プロファーマ株式会社 第一三共株式会社	オキシコドン塩酸塩水和物 オキファスト®注 10mg オキファスト®注 50mg 塩野義製薬株式会社
禁忌	- 重篤な呼吸抑制のある患者〔呼吸抑制を増強する。〕 - 気管支喘息発作中の患者〔気道分泌を妨げる。〕 - 慢性肺疾患に続発する心不全の患者〔呼吸抑制や循環不全を増強する。〕 - 痙攣状態（てんかん重積症、破傷風、ストリキニーネ中毒）にある患者〔脊髄の刺激効果があらわれる。〕 - 麻痺性イレウスの患者〔消化管運動を抑制する。〕 - 急性アルコール中毒の患者〔呼吸抑制を増強する。〕 - 本剤の成分及びアヘンアルカロイドに対し過敏症の患者 - 出血性大腸炎の患者〔腸管出血性大腸菌（O157 等）や赤痢菌等の重篤な細菌性下痢のある患者では、症状の悪化、治療期間の延長をきたすおそれがある。〕	- 重篤な呼吸抑制のある患者、重篤な慢性閉塞性肺疾患の患者〔呼吸抑制を増強する。〕 - 気管支喘息発作中の患者〔呼吸を抑制し、気道分泌を妨げる。〕 - 慢性肺疾患に続発する心不全の患者〔呼吸抑制や循環不全を増強する。〕 - 痙攣状態（てんかん重積症、破傷風、ストリキニーネ中毒）にある患者〔脊髄の刺激効果があらわれる。〕 - 麻痺性イレウスの患者〔消化管運動を抑制する。〕 - 急性アルコール中毒の患者〔呼吸抑制を増強する。〕 アヘンアルカロイドに対し過敏症の患者出血性大腸炎の患者〔腸管出血性大腸菌（O157 等）や赤痢菌等の重篤な細菌性下痢のある患者では、症状の悪化、治療期間の延長を来すおそれがある。〕
原則禁忌	細菌性下痢のある患者〔治療期間の延長をきたすおそれがある。〕	細菌性下痢のある患者〔治療期間の延長を来すおそれがある。〕
使用上の注意	- 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） - 心機能障害あるいは低血圧のある患者〔循環不全を増強するおそれがある。〕 - 呼吸機能障害のある患者〔呼吸抑制を増強するおそれがある。〕 - 肝機能障害のある患者〔代謝が遅延し副作用があらわれるおそれがあるため、低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること（「薬物動態」の項参照）。なお、重度の肝機能障害のある患者への使用経験はない。〕 - 腎機能障害のある患者〔排泄が遅延し副作用があらわれるおそれがあるため、低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること（「薬物動態」の項参照）。〕 - 脳に器質的障害のある患者〔呼吸抑制や頭蓋内圧の上昇を起こすおそれがある。〕 - ショック状態にある患者〔循環不全や呼吸抑制を増強するおそれがある。〕 - 代謝性アシドーシスのある患者〔呼吸抑制を起こすおそれがある。〕 - 甲状腺機能低下症（粘液水腫等）の患者〔呼吸抑制や昏睡を起こすおそれがある。〕	- 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） - 心機能障害あるいは低血圧のある患者〔循環不全を増強するおそれがある。〕 - 呼吸機能障害のある患者〔呼吸抑制を増強するおそれがある。〕 - 肝・腎機能障害のある患者〔代謝・排泄が遅延し副作用があらわれるおそれがある。（「薬物動態」の項参照）〕 - 脳に器質的障害のある患者〔呼吸抑制や頭蓋内圧の上昇を起こすおそれがある。〕 - ショック状態にある患者〔循環不全や呼吸抑制を増強するおそれがある。〕 - 代謝性アシドーシスのある患者〔呼吸抑制を起こしたときアシドーシスを増悪させるおそれがある。〕 - 甲状腺機能低下症（粘液水腫等）の患者〔呼吸抑制や昏睡を起こすおそれがある。〕 - 副腎皮質機能低下症（アジソン病等）の患者〔呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている。〕 - 薬物・アルコール依存又はその既往歴のある患者〔依存性を生じやすい。〕 - 薬物、アルコール等による精神障害のある患者〔症状が増悪するおそれがある。〕 - 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 - 衰弱者〔呼吸抑制作用に対し、感受性

1.7 同種同効品一覧表

ヒドロモルフォン塩酸塩

ナルベイン注 2 mg、20 mg

一般的名称 販売名 会社名	ヒドロモルフォン塩酸塩 ナルベイン®注 2mg ナルベイン®注 20mg 第一三共プロファーマ株式会社 第一三共株式会社	オキシコドン塩酸塩水和物 オキファスト®注 10mg オキファスト®注 50mg 塩野義製薬株式会社
	(9) 副腎皮質機能低下症（アジソン病等）の患者〔呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている。〕 (10) 薬物依存・アルコール依存又はその既往歴のある患者〔依存性を生じやすい。〕 (11) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照） (12) 衰弱者〔呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている。〕 (13) 前立腺肥大による排尿障害、尿道狭窄、尿路手術後の患者〔排尿障害を増悪することがある。〕 (14) 器質的幽門狭窄又は最近消化管手術を行った患者〔消化管運動を抑制する。〕 (15) 痙攣の既往歴のある患者〔痙攣を誘発するおそれがある。〕 (16) 胆嚢障害、胆石症又は膵炎の患者〔オッジ筋を収縮させ症状が増悪することがある。〕 (17) 重篤な炎症性腸疾患のある患者〔連用した場合、巨大結腸症を起こすおそれがある。〕	が高くなっている。〕 (13) 前立腺肥大による排尿障害、尿道狭窄、尿路手術後の患者〔排尿障害を増悪することがある。〕 (14) 器質的幽門狭窄又は最近消化管手術を行った患者〔消化管運動を抑制する。〕 (15) 痙攣の既往歴のある患者〔痙攣を誘発するおそれがある。〕 (16) 胆嚢障害、胆石症又は膵炎の患者〔オッジ筋を収縮させ症状が増悪することがある。〕 (17) 重篤な炎症性腸疾患のある患者〔連用した場合、巨大結腸症を起こすおそれがある。〕
	2. 重要な基本的注意 (1) 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること（「副作用」の項参照）。 (2) 眠気、めまいが起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。 (3) 本剤を投与する場合には、以下の対応を念頭におき、副作用に十分注意すること。 1) 便秘に対する対策として緩下剤を併用、悪心・嘔吐に対する対策として制吐剤を併用する。 2) 鎮痛効果が得られている患者で通常と異なる強い眠気がある場合には、過量投与の可能性があるので、本剤の減量を考慮する。 (4) 本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。 (5) 本剤の医療目的外使用を防止するため、適切な処方を行い、保管に留意するとともに、患者等に対して適切な指導を行うこと（「適用上の注意」の項参照）。	2. 重要な基本的注意 (1) 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。〔「副作用」の項参照〕 (2) 眠気、眩暈が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。 (3) 本剤を投与する場合には、便秘に対する対策として緩下剤、嘔気・嘔吐に対する対策として制吐剤の併用を、また、鎮痛効果が得られている患者で通常とは異なる強い眠気がある場合には、過量投与の可能性を念頭において本剤の減量を考慮するなど、本剤投与時の副作用に十分注意すること。 (4) 本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。 (5) 本剤の医療目的外使用を防止するため、適切な処方を行い、保管に留意するとともに、患者等に対して適切な指導を行うこと。〔「適用上の注意」の項参照〕
	3. 相互作用 本剤は主にグルクロン酸抱合により	3. 相互作用 本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP3A4

1.7 同種同効品一覧表

ヒドロモルフォン塩酸塩

ナルベイン注 2 mg、20 mg

一般的名称 販売名称 会社名	ヒドロモルフォン塩酸塩 ナルベイン®注 2mg ナルベイン®注 20mg 第一三共プロファーマ株式会社 第一三共株式会社	オキシコドン塩酸塩水和物 オキファスト®注 10mg オキファスト®注 50mg 塩野義製薬株式会社																																				
	代謝される（「薬物動態」の項参照）。 併用注意（併用に注意すること） <table> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> <tr> <td>中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体等 吸入麻酔剤 MAO 阻害剤 三環系抗うつ剤 β遮断剤 アルコール</td><td>呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがある。</td><td>相加的に中枢神経抑制作用が増強される。</td></tr> <tr> <td>クマリン系抗凝血剤 ワルファリン</td><td>クマリン系抗凝血剤の作用が増強されることがある。</td><td>機序不明</td></tr> <tr> <td>抗コリン作用を有する薬剤</td><td>麻痺性イレウスに至る重篤な便秘又は尿時留が起こるおそれがある。</td><td>相加的に抗コリン作用が増強される。</td></tr> <tr> <td>ブプレノルフィン、ペンタゾシン等</td><td>本剤の鎮痛作用を減弱させることがある。また、退薬症候を起こすことがある。</td><td>ブプレノルフィン、ペンタゾシン等は本剤の作用するμ受容体の部分アゴニストである。</td></tr> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体等 吸入麻酔剤 MAO 阻害剤 三環系抗うつ剤 β遮断剤 アルコール	呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがある。	相加的に中枢神経抑制作用が増強される。	クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	クマリン系抗凝血剤の作用が増強されることがある。	機序不明	抗コリン作用を有する薬剤	麻痺性イレウスに至る重篤な便秘又は尿時留が起こるおそれがある。	相加的に抗コリン作用が増強される。	ブプレノルフィン、ペンタゾシン等	本剤の鎮痛作用を減弱させることがある。また、退薬症候を起こすことがある。	ブプレノルフィン、ペンタゾシン等は本剤の作用するμ受容体の部分アゴニストである。	及び一部 CYP2D6 で代謝される。〔「薬物動態」の項参照〕 併用注意（併用に注意すること） <table> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> <tr> <td>中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体等 吸入麻酔剤 MAO 阻害剤 三環系抗うつ剤 β遮断剤 アルコール</td><td>臨床症状：呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがある。 措置方法：減量するなど慎重に投与すること。</td><td>相加的に中枢神経抑制作用を増強させる。</td></tr> <tr> <td>クマリン系抗凝血剤 ワルファリン</td><td>クマリン系抗凝血剤の作用が増強されることがあるので投与量を調節するなど慎重に投与すること。</td><td>機序は不明</td></tr> <tr> <td>抗コリン作用を有する薬剤</td><td>臨床症状：麻痺性イレウスに至る重篤な便秘又は尿時留が起こることがある。</td><td>相加的に抗コリン作用を増強させる。</td></tr> <tr> <td>ブプレノルフィン、ペンタゾシン等</td><td>本剤の鎮痛作用を減弱させることがある。また、退薬症候を起こすことがある。</td><td>ブプレノルフィン、ペンタゾシン等は本剤の作用するμ受容体の部分アゴニストである。</td></tr> <tr> <td>CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 ポリコナゾール、イトラコナゾール、フルコナゾール、リトナビル、クラリスロマイシン等</td><td>本剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。</td><td>CYP3A4 を介する本剤の代謝が阻害される。</td></tr> <tr> <td>CYP3A4 誘導作用を有する薬剤 リファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン等</td><td>本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱する可能性がある。なお、これらの薬剤の中止後に、本剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。</td><td>CYP3A4 を介する本剤の代謝が促進される。</td></tr> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体等 吸入麻酔剤 MAO 阻害剤 三環系抗うつ剤 β遮断剤 アルコール	臨床症状：呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがある。 措置方法：減量するなど慎重に投与すること。	相加的に中枢神経抑制作用を増強させる。	クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	クマリン系抗凝血剤の作用が増強されることがあるので投与量を調節するなど慎重に投与すること。	機序は不明	抗コリン作用を有する薬剤	臨床症状：麻痺性イレウスに至る重篤な便秘又は尿時留が起こることがある。	相加的に抗コリン作用を増強させる。	ブプレノルフィン、ペンタゾシン等	本剤の鎮痛作用を減弱させることがある。また、退薬症候を起こすことがある。	ブプレノルフィン、ペンタゾシン等は本剤の作用するμ受容体の部分アゴニストである。	CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 ポリコナゾール、イトラコナゾール、フルコナゾール、リトナビル、クラリスロマイシン等	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。	CYP3A4 を介する本剤の代謝が阻害される。	CYP3A4 誘導作用を有する薬剤 リファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン等	本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱する可能性がある。なお、これらの薬剤の中止後に、本剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。	CYP3A4 を介する本剤の代謝が促進される。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																				
中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体等 吸入麻酔剤 MAO 阻害剤 三環系抗うつ剤 β遮断剤 アルコール	呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがある。	相加的に中枢神経抑制作用が増強される。																																				
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	クマリン系抗凝血剤の作用が増強されることがある。	機序不明																																				
抗コリン作用を有する薬剤	麻痺性イレウスに至る重篤な便秘又は尿時留が起こるおそれがある。	相加的に抗コリン作用が増強される。																																				
ブプレノルフィン、ペンタゾシン等	本剤の鎮痛作用を減弱させることがある。また、退薬症候を起こすことがある。	ブプレノルフィン、ペンタゾシン等は本剤の作用するμ受容体の部分アゴニストである。																																				
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																				
中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体等 吸入麻酔剤 MAO 阻害剤 三環系抗うつ剤 β遮断剤 アルコール	臨床症状：呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがある。 措置方法：減量するなど慎重に投与すること。	相加的に中枢神経抑制作用を増強させる。																																				
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	クマリン系抗凝血剤の作用が増強されることがあるので投与量を調節するなど慎重に投与すること。	機序は不明																																				
抗コリン作用を有する薬剤	臨床症状：麻痺性イレウスに至る重篤な便秘又は尿時留が起こることがある。	相加的に抗コリン作用を増強させる。																																				
ブプレノルフィン、ペンタゾシン等	本剤の鎮痛作用を減弱させることがある。また、退薬症候を起こすことがある。	ブプレノルフィン、ペンタゾシン等は本剤の作用するμ受容体の部分アゴニストである。																																				
CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 ポリコナゾール、イトラコナゾール、フルコナゾール、リトナビル、クラリスロマイシン等	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。	CYP3A4 を介する本剤の代謝が阻害される。																																				
CYP3A4 誘導作用を有する薬剤 リファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン等	本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱する可能性がある。なお、これらの薬剤の中止後に、本剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。	CYP3A4 を介する本剤の代謝が促進される。																																				
	4. 副作用 がん疼痛患者を対象とした国内臨床試験において、総症例 91 例中 35 例（38.5%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、傾眠 20 例（22.0%）、悪心 8 例（8.8%）、嘔吐 6 例（6.6%）、便秘 6 例（6.6%）等であった。〔承認時〕 (1) 重大な副作用（頻度不明※） 1) 依存性：連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。また、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、あくび、くしゃみ、流涙、発汗、悪心、嘔吐、下痢、	4. 副作用 承認時における安全性評価対象例 101 例中、副作用は 70 例（69.3%）に認められた。主なものは傾眠 24 例（23.8%）、便秘 24 例（23.8%）、嘔気 23 例（22.8%）、嘔吐 20 例（19.8%）等であった (1) 重大な副作用 1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明※）：ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので、顔面蒼白、血圧低下、呼吸困難、頻脈、全身発赤、血管浮腫、蕁麻疹等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) 依存性（頻度不明※）：連用により薬物																																				

1.7 同種同効品一覧表

ヒドロモルフォン塩酸塩

ナルベイン注 2 mg、20 mg

一般的名称 販売名称 会社名	ヒドロモルフォン塩酸塩 ナルベイン®注 2mg ナルベイン®注 20mg 第一三共プロファーマ株式会社 第一三共株式会社	オキシコドン塩酸塩水和物 オキファスト®注 10mg オキファスト®注 50mg 塩野義製薬株式会社																																																
	腹痛、散瞳、頭痛、不眠、不安、譫妄、振戦、全身の筋肉・関節痛、呼吸促進等の退薬症候があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、1日用量を徐々に減量するなど、患者の状態を観察しながら行うこと。 2) 呼吸抑制: 呼吸抑制があらわれることがあるので、息切れ、呼吸緩慢、不規則な呼吸、呼吸異常等があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤による呼吸抑制には、麻薬拮抗剤（ナロキソン、レバロルファン等）が拮抗する。 3) 意識障害: 昏睡、昏迷、錯乱、譫妄等の意識障害があらわれることがあるので、このような場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 4) イレウス（麻痺性イレウスを含む）、中毒性巨大結腸: イレウス（麻痺性イレウスを含む）があらわれることがある。また、炎症性腸疾患の患者に投与した場合、中毒性巨大結腸があらわれることがあるので、これらの症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。 (2) その他の副作用 下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、必要に応じ適切な処置を行うこと。 <table><tr><th></th><th>5%以上</th><th>5%未満</th><th>頻度不明^{注)}</th></tr><tr><td>過敏症</td><td></td><td></td><td>発疹</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>傾眠</td><td>めまい</td><td>味覚異常</td></tr><tr><td>呼吸器</td><td></td><td></td><td>呼吸困難</td></tr><tr><td>消化器</td><td>悪心、嘔吐、便秘</td><td>食欲不振</td><td>腹部不快感</td></tr><tr><td>肝臓</td><td></td><td>肝機能異常</td><td></td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>倦怠感、発熱</td><td>異常感、注射部位反応（疼痛、紅斑、腫脹等）</td></tr></table> 注) 海外において認められている副作用又はヒドロモルフォン経口剤（ナルサス錠、ナルラビド錠）において認められている副作用のため頻度不明。		5%以上	5%未満	頻度不明 ^{注)}	過敏症			発疹	精神神経系	傾眠	めまい	味覚異常	呼吸器			呼吸困難	消化器	悪心、嘔吐、便秘	食欲不振	腹部不快感	肝臓		肝機能異常		その他		倦怠感、発熱	異常感、注射部位反応（疼痛、紅斑、腫脹等）	依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。また、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、あくび、くしゃみ、流涙、発汗、悪心、嘔吐、下痢、腹、散瞳、頭痛、不眠、不安、譫妄、痙攣、振戦、全身の筋肉・関節痛、呼吸促進、動悸等の退薬症候があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、1日用量を徐々に減量するなど、患者の状態を観察しながら行うこと。 3) 呼吸抑制（3%未満）: 呼吸抑制があらわれることがあるので、息切れ、呼吸緩慢、不規則な呼吸、呼吸異常等があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤による呼吸抑制には、麻薬拮抗剤（ナロキソン、レバロルファン等）が拮抗する。 4) 錯乱（1%未満）、譫妄（3%未満）: 錯乱、譫妄があらわれることがあるので、このような場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 5) 無気肺、気管支痙攣、喉頭浮腫（頻度不明[*]）: 無気肺、気管支痙攣、喉頭浮腫があらわれるとの報告がある。 6) 麻痺性イレウス、中毒性巨大結腸（頻度不明[*]）: 麻痺性イレウスがあらわれることがある。また、炎症性腸疾患の患者に投与した場合、中毒性巨大結腸があらわれるとの報告があるので、これらの症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。 7) 肝機能障害（5%未満）: AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P等の著しい上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (2) その他副作用 <table><tr><th>種類\頻度</th><th>5%以上</th><th>5%未満</th><th>頻度不明[*]</th></tr><tr><td>過敏症^{注1)}</td><td></td><td>発疹</td><td>蕁麻疹</td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td>低血圧、血圧変動</td><td>不整脈、起立性低血圧、失神</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>眠気・傾眠</td><td>眩暈、頭痛・頭重感、不眠、悪夢、筋れん縮、発汗、焦燥</td><td>幻覚、意識障害、しびれ、不安、異夢、興奮、視調節障害、縮瞳、神経過敏、感覚異常、痙攣、振戦、筋緊張亢進、健忘、抑うつ、感情不安定、多幸感、思考異常、構語障害</td></tr><tr><td>消化器</td><td>便秘、嘔気、嘔吐</td><td>下痢、食欲不振、腹痛</td><td>胃不快感、おくび、鼓腸、味覚異常、嚥下障害、口渇</td></tr></table>	種類\頻度	5%以上	5%未満	頻度不明 [*]	過敏症 ^{注1)}		発疹	蕁麻疹	循環器		低血圧、血圧変動	不整脈、起立性低血圧、失神	精神神経系	眠気・傾眠	眩暈、頭痛・頭重感、不眠、悪夢、筋れん縮、発汗、焦燥	幻覚、意識障害、しびれ、不安、異夢、興奮、視調節障害、縮瞳、神経過敏、感覚異常、痙攣、振戦、筋緊張亢進、健忘、抑うつ、感情不安定、多幸感、思考異常、構語障害	消化器	便秘、嘔気、嘔吐	下痢、食欲不振、腹痛	胃不快感、おくび、鼓腸、味覚異常、嚥下障害、口渇
	5%以上	5%未満	頻度不明 ^{注)}																																															
過敏症			発疹																																															
精神神経系	傾眠	めまい	味覚異常																																															
呼吸器			呼吸困難																																															
消化器	悪心、嘔吐、便秘	食欲不振	腹部不快感																																															
肝臓		肝機能異常																																																
その他		倦怠感、発熱	異常感、注射部位反応（疼痛、紅斑、腫脹等）																																															
種類\頻度	5%以上	5%未満	頻度不明 [*]																																															
過敏症 ^{注1)}		発疹	蕁麻疹																																															
循環器		低血圧、血圧変動	不整脈、起立性低血圧、失神																																															
精神神経系	眠気・傾眠	眩暈、頭痛・頭重感、不眠、悪夢、筋れん縮、発汗、焦燥	幻覚、意識障害、しびれ、不安、異夢、興奮、視調節障害、縮瞳、神経過敏、感覚異常、痙攣、振戦、筋緊張亢進、健忘、抑うつ、感情不安定、多幸感、思考異常、構語障害																																															
消化器	便秘、嘔気、嘔吐	下痢、食欲不振、腹痛	胃不快感、おくび、鼓腸、味覚異常、嚥下障害、口渇																																															

1.7 同種同効品一覧表

ヒドロモルフォン塩酸塩

ナルベイン注 2 mg、20 mg

一般的名称 販売名称 会社名	ヒドロモルフォン塩酸塩 ナルベイン®注 2mg ナルベイン®注 20mg 第一三共プロファーマ株式会社 第一三共株式会社	オキシコドン塩酸塩水和物 オキファスト®注 10mg オキファスト®注 50mg 塩野義製薬株式会社			
		投与部位	発赤	腫脹、硬結、疼痛、そう痒感等の注射部位反応	
		その他		そう痒感、呼吸困難、倦怠感、脱水	発熱、悪寒、頭蓋内圧の亢進、脱力感、胸部圧迫感、排尿障害、尿閉、無月経、性欲減退、勃起障害、浮腫、皮膚乾燥、血管拡張（顔面潮紅、熱感）
注1: 症状があらわれた場合には投与を中止すること。 ※: オキシコドン塩酸塩経口製剤で報告されている副作用					
	5. 高齢者への投与 低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。[一般に高齢者では生理機能が低下しており、特に呼吸抑制の感受性が高い。]	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しており、特に呼吸抑制の感受性が高いため、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。			
	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[マウス及びハムスターでは胎児奇形（頭蓋奇形及び軟部組織奇形、骨格変異）が、ラットにおいて出生児の体重及び生存率の低下が報告されている。] (2) 分娩前に投与した場合、出産後新生児に退薬症候（多動、神経過敏、不眠、振戦等）があらわれることがある。 (3) 分娩時の投与により、新生児に呼吸抑制があらわれることがある。 (4) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ移行することが報告されている。]	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[オキシコドンでは催奇形作用は認められていないが、類薬のモルヒネの動物試験（マウス）で催奇形作用が報告されている。] (2) 分娩前に投与した場合、出産後新生児に退薬症候（多動、神経過敏、不眠、振戦等）があらわれることがある。 (3) 分娩時の投与により、新生児に呼吸抑制があらわれることがある。 (4) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ移行することが報告されている。]			
	7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	7. 小児等への投与 新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。			
	8. 過量投与 (1) 兆候・症状: 呼吸抑制、意識不明、痙攣、錯乱、血圧低下、重篤な脱力感、重篤なめまい、嗜眠、心拍数の減少、神経過敏、不安、縮瞳、重度の低酸素症による著明な散瞳、皮膚冷感等を起こすことがある。 (2) 処置: 過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。 1) 投与を中止し、気道確保、補助呼吸及び呼吸調節により適切な呼吸管理を行う。 2) 麻薬拮抗剤投与を行い、患者に	8. 過量投与 徴候・症状: 呼吸抑制、意識不明、痙攣、錯乱、血圧低下、重篤な脱力感、重篤な眩暈、嗜眠、心拍数の減少、神経過敏、不安、縮瞳、皮膚冷感等を起こすことがある。 処置: 過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。 (1) 投与を中止し、気道確保、補助呼吸及び調節呼吸により適切な呼吸管理を行う。 (2) 麻薬拮抗剤投与を行い、患者に退薬症候又は麻薬拮抗剤の副作用が発現しな			

1.7 同種同効品一覧表

ヒドロモルフォン塩酸塩

ナルベイン注 2 mg、20 mg

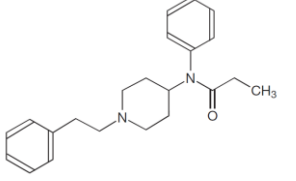
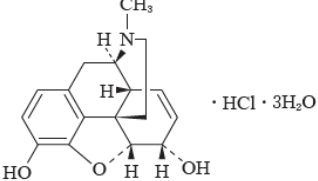
一般的名称 販売名称 会社名	ヒドロモルフォン塩酸塩 ナルベイン®注 2mg ナルベイン®注 20mg 第一三共プロファーマ株式会社 第一三共株式会社	オキシコドン塩酸塩水和物 オキファスト®注 10mg オキファスト®注 50mg 塩野義製薬株式会社
	退薬症候又は麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。なお、麻薬拮抗剤の作用持続時間はヒドロモルフォンのそれより短いので、患者のモニタリングを行うか又は患者の反応に応じて初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する。 3) 必要に応じて補液、昇圧剤等の投与又は他の補助療法を行う。	いよう慎重に投与する。なお、麻薬拮抗剤の作用持続時間はオキシコドンのそれより短いので、患者のモニタリングを行うか又は患者の反応に応じて初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する。 (3) 必要に応じて、補液、昇圧剤等の投与又は他の補助療法を行う。
	9. 適用上の注意 (1) 患者等に対する指導 1) 本剤の投与にあたっては、具体的な投与方法、投与時の注意点、保管方法等を十分に説明し、本剤の目的以外への使用あるいは他人への譲渡をしないよう指導するとともに、本剤を子供の手の届かないところに保管するよう指導すること。 2) 本剤が不要となった場合には、病院又は薬局へ返却するなどの処置について適切に指導すること。 (2) 投与経路: オピオイド製剤の癌疼痛における臨床使用方法としては、経口投与又は直腸内投与が不可能なとき、初めて注射を用いる。 (3) 投与速度: 急速静注により、アナフィラキシー、重篤な呼吸抑制、低血圧、末梢循環虚脱、心停止が起こるおそれがあるので、静注する場合には緩徐に行うことが望ましい。 (4) 開封時: アンプルカット時の異物混入を避けるため、エタノール消毒綿等で清拭しカットすることが望ましい。 (5) 調整時の注意: 本剤をブドウ糖を含む輸液に希釈して用いる場合、遮光すること。	9. 適用上の注意 (1) 患者等に対する指導 1) 本剤の投与にあたっては、具体的な投与方法、投与時の注意点、保管方法等を十分に説明し、本剤の目的以外への使用あるいは他人への譲渡をしないよう指導するとともに、本剤を子供の手の届かないところに保管するよう指導すること。 2) 本剤が不要となった場合には、病院又は薬局へ返納するなどの処置について適切に指導すること。 (2) 投与経路: オピオイド製剤の癌疼痛における臨床使用方法としては、経口投与又は直腸内投与が不可能なとき、初めて注射を用いる。 (3) 投与速度: 急速静注により、アナフィラキシー、重篤な呼吸抑制、低血圧、末梢循環虚脱、心停止が起こるおそれがあるので、静注する場合には緩徐に行うことが望ましい。 (4) アンプルカット時: 本品はワンポイントカットアンプルであるが、アンプルの首部をエタノール綿等で清拭してから、カットすることが望ましい。
添付文書の 作成年月	—	2014 年 7 月改訂（第 3 版）
備考	—	—

1.7 同種同効品一覧表

ヒドロモルフォン塩酸塩

ナルベイン注 2 mg、20 mg

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (2)

一般的名称 販売名 会社名	フェンタニルクエン酸塩 フェンタニル注射液 0.1mg「第一三共」 フェンタニル注射液 0.25mg「第一三共」 第一三共プロファーマ株式会社 第一三共株式会社	モルヒネ塩酸塩水和物 アンペック®注 10mg アンペック®注 50mg 大日本住友製薬株式会社
承認年月日	1971 年 5 月 10 日	不明
再評価年月	—	不明
再審査年月	—	不明
規制区分	劇薬、麻薬、処方箋医薬品	劇薬、麻薬、処方箋医薬品
構造式		
成分・含量	フェンタニル注射液 0.1mg「第一三共」： フェンタニルクエン酸塩（日局） 0.157mg/2mL（フェンタニルとして 0.1mg/2mL） フェンタニル注射液 0.25mg「第一三共」： フェンタニルクエン酸塩（日局） 0.3925mg/5mL（フェンタニルとして 0.25mg/5mL）	アンペック注 10mg： 1 アンプル 1mL 中モルヒネ塩酸塩水和物 10mg（1%） アンペック注 50mg： 1 アンプル 5mL 中モルヒネ塩酸塩水和物 50mg（1%）
効能・効果	1. 全身麻酔、全身麻酔における鎮痛 2. 局所麻酔における鎮痛の補助 3. 激しい疼痛（術後疼痛、癌性疼痛など）に対する鎮痛	【皮下及び静脈内投与の場合】 激しい疼痛時における鎮痛・鎮静 激しい咳嗽発作における鎮咳 激しい下痢症状の改善及び手術後等の腸管蠕動運動の抑制 麻酔前投薬、麻酔の補助 中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛 【硬膜外及びくも膜下投与の場合】 激しい疼痛時における鎮痛 中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛
用法・用量	1. 全身麻酔、全身麻酔における鎮痛 通常、成人には、下記用量を用いる。なお、患者の年齢、全身状態に応じて適宜増減する。 【バランス麻酔に用いる場合】 麻酔導入時：フェンタニル注射液として 0.03～0.16 mL/kg（フェンタニルとして 1.5～8 µg/kg）を緩徐に静注するか、又はブドウ糖液などに希釈して点滴静注する。 麻酔維持：ブドウ糖液などに希釈して、下記（1）又は（2）により投与する。 （1）間欠投与：フェンタニル注射液として 0.5～1 mL（フェンタニルとして 25～50 µg）ずつ静注する。 （2）持続投与：フェンタニル注射液	【皮下及び静脈内投与の場合】 通常、成人には、モルヒネ塩酸塩水和物として、1 回 5～10mg を皮下に注射する。また、麻酔の補助として、静脈内に注射することもある。なお、年齢、症状により適宜増減する。 中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛において持続点滴静注又は持続皮下注する場合には、通常、成人には、モルヒネ塩酸塩水和物として、1 回 50～200mg を投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 【硬膜外投与の場合】 通常、成人には、モルヒネ塩酸塩水和物として、1 回 2～6mg を硬膜外腔に注入する。なお、年齢、症状により適宜増減する。硬膜外腔に持続注入する場合は、通常、成人には、モルヒネ塩酸塩水和物の 1 日量とし

1.7 同種同効品一覧表

ヒドロモルフォン塩酸塩

ナルベイン注 2 mg、20 mg

一 般 的 名 称 販 売 名 会 社 名	フェンタニルクエン酸塩 フェンタニル注射液 0.1mg「第一三共」 フェンタニル注射液 0.25mg「第一三共」 第一三共プロファーマ株式会社 第一三共株式会社	モルヒネ塩酸塩水和物 アンペック®注 10mg アンペック®注 50mg 大日本住友製薬株式会社
	として 0.01～0.1mL/kg/h (フェンタニルとして 0.5～5μg/kg/h) の速さで点滴静注する。 【大量フェンタニル麻酔に用いる場合】 麻酔導入時: フェンタニル注射液として 0.4～3mL/kg (フェンタニルとして 20～150μg/kg) を緩徐に静注するか、又はブドウ糖液などに希釈して点滴静注する。 麻酔維持: 必要に応じて、ブドウ糖液などに希釈して、フェンタニル注射液として 0.4～0.8mL/kg/h (フェンタニルとして 20～40μg/kg/h) の速さで点滴静注する。 通常、小児には、下記用量を用いる。 なお、患者の年齢、全身状態に応じて適宜増減する。 【バランス麻酔又は大量フェンタニル麻酔に用いる場合】 麻酔導入時: フェンタニル注射液として 0.02～0.1mL/kg (フェンタニルとして 1～5μg/kg) を緩徐に静注するか、又はブドウ糖液などに希釈して点滴静注する。大量フェンタニル麻酔に用いる場合は、通常、フェンタニル注射液として 2mL/kg (フェンタニルとして 100μg/kg) まで投与できる。 麻酔維持: フェンタニル注射液として 0.02～0.1mL/kg (フェンタニルとして 1～5μg/kg) ずつ間欠的に静注するか、又はブドウ糖液などに希釈して点滴静注する。 2. 局所麻酔における鎮痛の補助 通常、成人には、フェンタニル注射液として 0.02～0.06mL/kg (フェンタニルとして 1～3μg/kg) を静注する。なお、患者の年齢、全身状態、疼痛の程度に応じて適宜増減する。 3. 激しい疼痛(術後疼痛、癌性疼痛など)に対する鎮痛 通常、成人には、下記用量を用いる。 なお、患者の年齢、症状に応じて適宜増減する。 【静脈内投与の場合】 後疼痛に用いる場合は、フェンタニル注射液として 0.02～0.04mL/kg (フェンタニルとして 1～2μg/kg) を緩徐に静注後、フェンタニル注射液として 0.02～0.04mL/kg/h (フェンタニルとして 1～2μg/kg/h) の速さで点滴静注す	て 2～10mg を投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 【くも膜下投与の場合】 通常、成人には、モルヒネ塩酸塩水和物として、1回 0.1～0.5mg をくも膜下腔に注入する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

1.7 同種同効品一覧表

ヒドロモルフォン塩酸塩

ナルベイン注 2 mg、20 mg

一 般 的 名 称 販 売 名 会 社 名	フェンタニルクエン酸塩 フェンタニル注射液 0.1mg「第一三共」 フェンタニル注射液 0.25mg「第一三共」 第一三共プロファーマ株式会社 第一三共株式会社	モルヒネ塩酸塩水和物 アンペック®注 10mg アンペック®注 50mg 大日本住友製薬株式会社
	る。 癌性疼痛に対して点滴静注する場合は、フェンタニル注射液として1日2～6mL（フェンタニルとして0.1～0.3mg）から開始し、患者の症状に応じて適宜増量する。 〔硬膜外投与の場合〕 単回投与法：フェンタニル注射液として1回0.5～2mL（フェンタニルとして1回25～100μg）を硬膜外腔に注入する。 持続注入法：フェンタニル注射液として0.5～2mL/h（フェンタニルとして25～100μg/h）の速さで硬膜外腔に持続注入する。 〔くも膜下投与の場合〕 単回投与法：フェンタニル注射液として1回0.1～0.5mL（フェンタニルとして1回5～25μg）をくも膜下腔に注入する。	
用法・用量に関連する 使用上の注意	1. バランス麻酔においては、適宜、全身麻酔剤や筋弛緩剤等を併用すること。 2. 大量フェンタニル麻酔の導入時（開心術においては人工心肺開始時まで）には、適切な麻酔深度が得られるよう患者の全身状態を観察しながら補助呼吸下で緩徐に投与すること。また、必要に応じて、局所麻酔剤、静脈麻酔剤、吸入麻酔剤、筋弛緩剤等を併用すること。 3. 硬膜外投与及びくも膜下投与時には局所麻酔剤等を併用すること。 4. 患者の状態（呼吸抑制等）を観察しながら慎重に投与すること。特に癌性疼痛に対して追加投与及び他のオピオイド製剤から本剤へ変更する場合には、前投与薬剤の投与量、効力比及び鎮痛効果の持続時間を考慮して、副作用の発現に注意しながら、適宜用量調節を行うこと（ガイドライン参照）。 5. 癌性疼痛に対して初めてオピオイド製剤として本剤を静注する場合には、個人差も踏まえ、通常よりも低用量（ガイドライン参照）から開始することを考慮し、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。	〔皮下及び静脈内投与の場合〕 200mg 注射液（4%製剤）は、10mg あるいは50mg 注射液（1%製剤）の4倍濃度であるので、1%製剤から4%製剤への切り替えにあたっては、持続注入器の注入速度、注入量を慎重に設定し、過量投与とならないように注意して使用すること。 〔硬膜外投与の場合〕 (1) 200mg 注射液（4%製剤）は硬膜外投与には使用しないこと。 (2) オピオイド系鎮痛薬を使用していない患者に対しては、初回投与時には、24時間以内の総投与量が10mgを超えないこと。 (3) 硬膜外投与で十分な鎮痛効果が得られず、さらに追加投与が必要な場合には、患者の状態（呼吸抑制等）を観察しながら慎重に投与すること。 〔くも膜下投与の場合〕 (1) 200mg 注射液（4%製剤）はくも膜下投与には使用せず、原則として10mg注射液（1%製剤）を使用すること。 (2) 患者の状態（呼吸抑制等）を観察しながら慎重に投与すること。 (3) 原則として追加投与や持続投与は行わないが、他の方法で鎮痛効果が得られない場合には、患者の状態を観察しながら、安全性上問題がないと判断できる場合にのみ、その実施を考慮すること。

1.7 同種同効品一覧表

ヒドロモルフォン塩酸塩

ナルベイン注 2 mg、20 mg

一 般 的 名 称 販 売 名 会 社 名	フエンタニルクエン酸塩 フエンタニル注射液 0.1mg「第一三共」 フエンタニル注射液 0.25mg「第一三共」 第一三共プロファーマ株式会社 第一三共株式会社	モルヒネ塩酸塩水和物 アンペック®注 10mg アンペック®注 50mg 大日本住友製薬株式会社																																								
禁 忌	○印は各投与方法での該当する項目 <table><thead><tr><th>投与方法 項目</th><th>静脈内 投与</th><th>硬膜外 投与</th><th>くも 膜下 投与</th></tr></thead><tbody><tr><td>1. 射部位又はその周辺に炎症のある患者〔硬膜外投与及びくも膜下投与により化膿性髄膜炎症状を起こすことがある。〕</td><td></td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>2. 血症の患者〔硬膜外投与及びくも膜下投与により敗血症性の髄膜炎を生じるおそれがある。〕</td><td></td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>3. 中枢神経系疾患（髄膜炎、灰白脊髄炎、脊髄瘍等）の患者〔くも膜下投与により病状が悪化するおそれがある。〕</td><td></td><td></td><td>○</td></tr><tr><td>4. 髄・脊椎に結核、脊椎炎及び転移性腫瘍等の活動性疾患のある患者〔くも膜下投与により病状が悪化するおそれがある。〕</td><td></td><td></td><td>○</td></tr><tr><td>5. 弛緩剤の使用が禁忌の患者（「副作用」の項参照）</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>6. 剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>7. 部外傷、脳腫瘍等による昏睡状態のような呼吸抑制を起こしやすい患者〔フエンタニル投与により重篤な呼吸抑制が起こることがある。〕</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>8. 痙攣発作の既往歴のある患者〔麻酔導入中に痙攣が起こることがある。〕</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>9. 息患者〔気管支収縮が起こることがある。〕</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr></tbody></table>	投与方法 項目	静脈内 投与	硬膜外 投与	くも 膜下 投与	1. 射部位又はその周辺に炎症のある患者〔硬膜外投与及びくも膜下投与により化膿性髄膜炎症状を起こすことがある。〕		○	○	2. 血症の患者〔硬膜外投与及びくも膜下投与により敗血症性の髄膜炎を生じるおそれがある。〕		○	○	3. 中枢神経系疾患（髄膜炎、灰白脊髄炎、脊髄瘍等）の患者〔くも膜下投与により病状が悪化するおそれがある。〕			○	4. 髄・脊椎に結核、脊椎炎及び転移性腫瘍等の活動性疾患のある患者〔くも膜下投与により病状が悪化するおそれがある。〕			○	5. 弛緩剤の使用が禁忌の患者（「副作用」の項参照）	○	○	○	6. 剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	○	○	○	7. 部外傷、脳腫瘍等による昏睡状態のような呼吸抑制を起こしやすい患者〔フエンタニル投与により重篤な呼吸抑制が起こることがある。〕	○	○	○	8. 痙攣発作の既往歴のある患者〔麻酔導入中に痙攣が起こることがある。〕	○	○	○	9. 息患者〔気管支収縮が起こることがある。〕	○	○	○	〔皮下、静脈内、硬膜外及びくも膜下投与共通〕 (1) 重篤な呼吸抑制のある患者〔呼吸抑制を増強する。] (2) 気管支喘息発作中の患者〔気道分泌を妨げる。] (3) 重篤な肝障害のある患者〔昏睡に陥ることがある。] (4) 慢性肺疾患に続発する心不全の患者〔呼吸抑制や循環不全を増強する。] (5) 癱れん状態（てんかん重積症、破傷風、ストリキニーネ中毒）にある患者〔脊髄の刺激効果があらわれる。] (6) 急性アルコール中毒の患者〔呼吸抑制を増強する。] (7) アヘンアルカロイドに対し過敏症の患者 (8) 出血性大腸炎の患者〔腸管出血性大腸菌（O157 等）や赤痢菌等の重篤な細菌性下痢のある患者では、症状の悪化、治療期間の延長をきたすおそれがある。] 〔硬膜外投与の場合〕 (1) 注射部位又はその周辺に炎症のある患者〔化膿性髄膜炎症状を起こすことがある。] (2) 敗血症の患者〔敗血症性の髄膜炎を生じるおそれがある。] 〔くも膜下投与の場合〕 (1) 注射部位又はその周辺に炎症のある患者〔化膿性髄膜炎症状を起こすことがある。] (2) 敗血症の患者〔敗血症性の髄膜炎を生じるおそれがある。] (3) 中枢神経系疾患（髄膜炎、灰白脊髄炎、脊髄瘍等）の患者〔くも膜下投与により病状が悪化するおそれがある。] (4) 髄・脊椎に結核、脊椎炎及び転移性腫瘍等の活動性疾患のある患者〔くも膜下投与により病状が悪化するおそれがある。]
投与方法 項目	静脈内 投与	硬膜外 投与	くも 膜下 投与																																							
1. 射部位又はその周辺に炎症のある患者〔硬膜外投与及びくも膜下投与により化膿性髄膜炎症状を起こすことがある。〕		○	○																																							
2. 血症の患者〔硬膜外投与及びくも膜下投与により敗血症性の髄膜炎を生じるおそれがある。〕		○	○																																							
3. 中枢神経系疾患（髄膜炎、灰白脊髄炎、脊髄瘍等）の患者〔くも膜下投与により病状が悪化するおそれがある。〕			○																																							
4. 髄・脊椎に結核、脊椎炎及び転移性腫瘍等の活動性疾患のある患者〔くも膜下投与により病状が悪化するおそれがある。〕			○																																							
5. 弛緩剤の使用が禁忌の患者（「副作用」の項参照）	○	○	○																																							
6. 剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	○	○	○																																							
7. 部外傷、脳腫瘍等による昏睡状態のような呼吸抑制を起こしやすい患者〔フエンタニル投与により重篤な呼吸抑制が起こることがある。〕	○	○	○																																							
8. 痙攣発作の既往歴のある患者〔麻酔導入中に痙攣が起こることがある。〕	○	○	○																																							
9. 息患者〔気管支収縮が起こることがある。〕	○	○	○																																							
原 則 禁 忌		〔皮下、静脈内、硬膜外及びくも膜下投与共通〕 細菌性下痢のある患者〔治療期間の延長をきたすおそれがある。]																																								
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 〔皮下、静脈内、硬膜外及びくも膜下投与共通〕																																								

1.7 同種同効品一覧表

ヒドロモルフォン塩酸塩

ナルベイン注 2 mg、20 mg

一 般 的 名 称 販 売 名 会 社 名	フェンタニルエン酸塩 フェンタニル注射液 0.1mg「第一三共」 フェンタニル注射液 0.25mg「第一三共」 第一三共プロファーマ株式会社 第一三共株式会社	モルヒネ塩酸塩水和物 アンペック®注 10mg アンペック®注 50mg 大日本住友製薬株式会社			
	○印は各投与方法での該当する項目				
	項目	投与方法	静脈内 投与	硬膜外 投与	くも膜下 投与
	(1)	中枢神経系疾患 （髄膜炎、灰白脊 髄炎、脊髄瘍等） の患者〔硬膜外投 与により病状が悪 化するおそれがあ る。〕		○	（禁忌） ^{※1}
	(2)	脊髄・脊椎に結核、 脊椎炎及び転移性 腫瘍等の活動性疾 患のある患者〔硬 膜外投与により病 状が悪化するおそ れがある。〕		○	（禁忌） ^{※1}
	(3)	血液凝固障害のある 患者又は抗凝血 剤を投与中の患者 〔出血しやすく、 血腫形成や髄への 障害を起こすこと がある。〕		○	○
	(4)	脊柱に著明な変形 のある患者〔硬膜 外投与及びくも膜 下投与により脊髄 や神経根の損傷の おそれがある。〕		○	○
	(5)	重症の高血圧症、 心弁膜症等の心血 管系に著しい障害 のある患者〔血圧 低下や病状の悪化 が起こりやすい。〕	○	○	○
	(6)	慢性肺疾患等の呼 吸機能障害のある 患者〔呼吸抑制を 増強するおそれがある。〕	○	○	○
	(7)	MAO 阻害剤の投 与を受けている患 者（「相互作用」の 項参照）	○	○	○
	(8)	肝・腎機能障害の ある患者〔血中濃 度が高くなるた め、副作用発現の 危険性が増加す る。〕	○	○	○
	(9)	不整脈のある患者 〔徐脈を起こすこ とがある。〕	○	○	○
	(10)	poor risk 状態の患 者（適宜減量する こと。）〔作用が強 くあらわれるこ とがある。〕	○	○	○
	(11)	薬物依存の既往歴 のある患者〔依存 性を生じやすい。〕	○	○	○
	(12)	肥満の患者〔実体重 に基づき投与した 場合、過量投与と なり呼吸抑制が発 現するおそれがあ る。〕	○		
	(13)	高齢者（「高齢者へ の投与」の項参照）	○	○	○
(14)	低出生体重児・新生 児・乳児（「小児等 への投与」の項参 照）	○	○	○	
(1) 心機能障害のある患者〔循環不全を増強するおそれがある。〕					
(2) 呼吸機能障害のある患者〔呼吸抑制を増強するおそれがある。〕					
(3) 肝・腎機能障害のある患者〔代謝・排泄が遅延し副作用があらわれるおそれがある。〕					
(4) 脳に器質的障害のある患者〔呼吸抑制や頭蓋内圧の上昇を起こすおそれがある。〕					
(5) ショック状態にある患者〔循環不全や呼吸抑制を増強するおそれがある。〕					
(6) 代謝性アシドーシスのある患者〔呼吸抑制を起こすおそれがある。〕					
(7) 甲状腺機能低下症（粘液水腫等）の患者〔呼吸抑制や昏睡を起こすおそれがある。〕					
(8) 副腎皮質機能低下症（アジソン病等）の患者〔呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている。〕					
(9) 薬物依存の既往歴のある患者〔依存性を生じやすい。〕					
(10) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）					
(11) 新生児、乳児（「小児等への投与」の項参照）					
(12) 衰弱者〔呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている。〕					
(13) 前立腺肥大による排尿障害、尿道狭窄、尿路手術術後の患者〔排尿障害を増強することがある。〕					
(14) 器質的幽門狭窄、痙攣性イレウス又は最近消化管手術を行った患者〔消化管運動を抑制する。〕					
(15) 痙攣の既往歴のある患者〔痙攣を誘発するおそれがある。〕					
(16) 胆のう障害及び胆石のある患者〔胆道痙攣を起こすことがある。〕					
(17) 重篤な炎症性腸疾患のある患者〔連用した場合、巨大結腸症を起こすおそれがある。〕					
(18) ジドブジン（アジドチミジン）を投与中の患者（「相互作用」の項参照）					
【硬膜外投与の場合】					
(1) 中枢神経系疾患（髄膜炎、灰白脊髄炎、脊髄瘍等）の患者〔硬膜外投与により病状が悪化するおそれがある。〕					
(2) 脊髄・脊椎に結核、脊椎炎及び転移性腫瘍等の活動性疾患のある患者〔硬膜外投与により病状が悪化する					

1.7 同種同効品一覧表

ヒドロモルフォン塩酸塩

ナルベイン注 2 mg、20 mg

一 般 的 名 称 販 売 名 会 社 名	フェンタニルクエン酸塩 フェンタニル注射液 0.1mg「第一三共」 フェンタニル注射液 0.25mg「第一三共」 第一三共プロファーマ株式会社 第一三共株式会社	モルヒネ塩酸塩水和物 アンペック®注 10mg アンペック®注 50mg 大日本住友製薬株式会社
		おそれがある。] (3) 血液凝固障害のある患者又は抗凝血剤を投与中の患者〔出血しやすく、血腫形成や脊髄への障害を起こすことがある。〕 (4) 脊柱に著明な変形のある患者〔脊髄や神経根の損傷のおそれがある。〕 〔くも膜下投与の場合〕 (1) 血液凝固障害のある患者又は抗凝血剤を投与中の患者〔出血しやすく、血腫形成や脊髄への障害を起こすことがある。〕 (2) 脊柱に著明な変形のある患者〔脊髄や神経根の損傷のおそれがある。〕
	2. 重要な基本的注意 (1) 本剤の使用に際しては、一般の全身麻酔剤と同様、必ず気道確保、呼吸管理等の蘇生設備の完備された場所で、厳重な管理の下に使用すること。特に全身麻酔時は麻酔医の管理の下に使用すること。 (2) まれにショックあるいは中毒症状を起こすことがあるので、本剤の投与に際しては、十分な問診により患者の全身状態を把握するとともに、異常が認められた場合には直ちに救急処置のとれるよう、常時準備をしておくこと。なお、事前の静脈路確保が望ましい。 (3) バイタルサイン（血圧、心拍数、呼吸、意識レベル）及び麻酔高に注意し、患者の全身状態の観察を十分に行い、必要に応じて適切な処置を行うこと。 (4) 麻酔の深度は手術、検査に必要な最低の深さにとどめること。 (5) 硬膜外投与及びくも膜下投与の場合には、重篤な呼吸抑制が投与から数時間以上経過した後に発現することがあるので、十分に注意すること。 (6) 本剤の影響が完全に消失するまでは、自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないように注意すること。	2. 重要な基本的注意 〔皮下、静脈内、硬膜外及びくも膜下投与共通〕 (1) 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。〔副作用〕(1) -1)〕の項参照] (2) 眠気、眩暈が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。 〔硬膜外投与の場合〕 (1) 本剤の使用に際しては、初回投与あるいは導入時から、鎮痛状態が安定し、安全性上問題ないと判断できるまでは、必ず気道確保、呼吸管理等の蘇生設備の完備された場所で、厳重な管理の下に使用すること。 (2) 重篤な呼吸抑制が投与から数時間以上経過した後に発現することがあるので、十分に注意すること。 (3) 硬膜外腔内留置カテーテルを介した投与により肉芽腫等の腫瘍が生じることがあるので、十分に注意すること。〔副作用〕(2) の項参照] 〔くも膜下投与の場合〕 (1) 本剤の使用に際しては、必ず気道確保、呼吸管理等の蘇生設備の完備された場所で、厳重な管理の下に使用すること。 (2) 重篤な呼吸抑制が投与から数時間以上経過した後に発現することがあるので、十分に注意すること。 (3) くも膜下腔内留置カテーテルを介した投与により肉芽腫等の腫瘍が生じることがあるので、十分に注意すること。〔副作用〕(2) の項参照]

1.7 同種同効品一覧表

ヒドロモルフォン塩酸塩

ナルベイン注 2 mg、20 mg

一 般 的 名 称 販 売 名 会 社 名	フェンタニルクエン酸塩 フェンタニル注射液 0.1mg「第一三共」 フェンタニル注射液 0.25mg「第一三共」 第一三共プロファーマ株式会社 第一三共株式会社	モルヒネ塩酸塩水和物 アンペック®注 10mg アンペック®注 50mg 大日本住友製薬株式会社																																	
	3. 相互作用 本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。 併用注意（併用に注意すること） <table> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> <tr> <td>中枢神経抑制剤 フェノチアジン系薬剤、ベンゾジアゼピン系薬剤、バルビツール酸系薬剤等 吸入麻酔剤 MAO 阻害剤 三環系抗うつ剤 骨格筋弛緩剤 鎮静抗ヒスタミン剤 アルコール オピオイド剤</td><td>中枢神経抑制作用が増強されることがあるので、減量投与など注意すること。</td><td>相加的に中枢神経抑制作用が増強される。</td></tr> <tr> <td>セロトニン作用薬 選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI）、MAO 阻害剤等</td><td>セロトニン症候群（不安、焦熱、興奮、錯乱、発熱、発汗、頻脈、振戦、ミオクローヌス等）があらわれるおそれがある。</td><td>相加的にセロトニン作用が増強するおそれがある。</td></tr> <tr> <td>CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 リトナビル、フルコナゾール、ポリコナゾール等</td><td>本剤の AUC が上昇し、呼吸抑制等の副作用が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。</td><td>肝代謝酵素 CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。</td></tr> <tr> <td>CYP3A4 誘導作用を有する薬剤 リファンピシン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン等</td><td>本剤の血中濃度が低下し、治療効果が減弱するおそれがある。必要に応じて本剤の用量調整を行うこと。</td><td>肝代謝酵素 CYP3A4 に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。</td></tr> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	中枢神経抑制剤 フェノチアジン系薬剤、ベンゾジアゼピン系薬剤、バルビツール酸系薬剤等 吸入麻酔剤 MAO 阻害剤 三環系抗うつ剤 骨格筋弛緩剤 鎮静抗ヒスタミン剤 アルコール オピオイド剤	中枢神経抑制作用が増強されることがあるので、減量投与など注意すること。	相加的に中枢神経抑制作用が増強される。	セロトニン作用薬 選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI）、MAO 阻害剤等	セロトニン症候群（不安、焦熱、興奮、錯乱、発熱、発汗、頻脈、振戦、ミオクローヌス等）があらわれるおそれがある。	相加的にセロトニン作用が増強するおそれがある。	CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 リトナビル、フルコナゾール、ポリコナゾール等	本剤の AUC が上昇し、呼吸抑制等の副作用が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。	肝代謝酵素 CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。	CYP3A4 誘導作用を有する薬剤 リファンピシン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン等	本剤の血中濃度が低下し、治療効果が減弱するおそれがある。必要に応じて本剤の用量調整を行うこと。	肝代謝酵素 CYP3A4 に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。	3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること） <table> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> <tr> <td>中枢神経抑制剤 フェノチアジン系薬剤 バルビツール酸系薬剤等 吸入麻酔剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 三環系抗うつ剤 β-遮断剤 アルコール</td><td>呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがある。</td><td>相加的に中枢神経抑制作用が増強する。</td></tr> <tr> <td>クマリン系抗凝固剤 ワルファリン</td><td>クマリン系抗凝固剤の作用を増強させることがある。</td><td>機序は不明である。</td></tr> <tr> <td>抗コリン作動性薬剤</td><td>麻痺性イレウスに至る重篤な便秘又は尿貯留が起こるおそれがある。</td><td>相加的に抗コリン作用が増強する。</td></tr> <tr> <td>ジドブジン（アジドチミジン）</td><td>ジドブジンの副作用（骨髄抑制等）を増強させるおそれがある。</td><td>本剤はジドブジンのグルクロン酸抱合を競合的に阻害し、クリアランスを低下させる。</td></tr> <tr> <td>ブプレノルフィン</td><td>ブプレノルフィンの高用量（8mg 連続皮下投与）の作用に拮抗するとの報告がある。</td><td>ブプレノルフィンは解離の遅い部分的 μ-受容体作動薬で、モルヒネの投与前にブプレノルフィンを投与すると、その治療効果を減弱させる。</td></tr> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	中枢神経抑制剤 フェノチアジン系薬剤 バルビツール酸系薬剤等 吸入麻酔剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 三環系抗うつ剤 β-遮断剤 アルコール	呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがある。	相加的に中枢神経抑制作用が増強する。	クマリン系抗凝固剤 ワルファリン	クマリン系抗凝固剤の作用を増強させることがある。	機序は不明である。	抗コリン作動性薬剤	麻痺性イレウスに至る重篤な便秘又は尿貯留が起こるおそれがある。	相加的に抗コリン作用が増強する。	ジドブジン（アジドチミジン）	ジドブジンの副作用（骨髄抑制等）を増強させるおそれがある。	本剤はジドブジンのグルクロン酸抱合を競合的に阻害し、クリアランスを低下させる。	ブプレノルフィン	ブプレノルフィンの高用量（8mg 連続皮下投与）の作用に拮抗するとの報告がある。	ブプレノルフィンは解離の遅い部分的 μ-受容体作動薬で、モルヒネの投与前にブプレノルフィンを投与すると、その治療効果を減弱させる。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																	
中枢神経抑制剤 フェノチアジン系薬剤、ベンゾジアゼピン系薬剤、バルビツール酸系薬剤等 吸入麻酔剤 MAO 阻害剤 三環系抗うつ剤 骨格筋弛緩剤 鎮静抗ヒスタミン剤 アルコール オピオイド剤	中枢神経抑制作用が増強されることがあるので、減量投与など注意すること。	相加的に中枢神経抑制作用が増強される。																																	
セロトニン作用薬 選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI）、MAO 阻害剤等	セロトニン症候群（不安、焦熱、興奮、錯乱、発熱、発汗、頻脈、振戦、ミオクローヌス等）があらわれるおそれがある。	相加的にセロトニン作用が増強するおそれがある。																																	
CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 リトナビル、フルコナゾール、ポリコナゾール等	本剤の AUC が上昇し、呼吸抑制等の副作用が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。	肝代謝酵素 CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。																																	
CYP3A4 誘導作用を有する薬剤 リファンピシン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン等	本剤の血中濃度が低下し、治療効果が減弱するおそれがある。必要に応じて本剤の用量調整を行うこと。	肝代謝酵素 CYP3A4 に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。																																	
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																	
中枢神経抑制剤 フェノチアジン系薬剤 バルビツール酸系薬剤等 吸入麻酔剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 三環系抗うつ剤 β-遮断剤 アルコール	呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがある。	相加的に中枢神経抑制作用が増強する。																																	
クマリン系抗凝固剤 ワルファリン	クマリン系抗凝固剤の作用を増強させることがある。	機序は不明である。																																	
抗コリン作動性薬剤	麻痺性イレウスに至る重篤な便秘又は尿貯留が起こるおそれがある。	相加的に抗コリン作用が増強する。																																	
ジドブジン（アジドチミジン）	ジドブジンの副作用（骨髄抑制等）を増強させるおそれがある。	本剤はジドブジンのグルクロン酸抱合を競合的に阻害し、クリアランスを低下させる。																																	
ブプレノルフィン	ブプレノルフィンの高用量（8mg 連続皮下投与）の作用に拮抗するとの報告がある。	ブプレノルフィンは解離の遅い部分的 μ-受容体作動薬で、モルヒネの投与前にブプレノルフィンを投与すると、その治療効果を減弱させる。																																	
	4. 副作用（本項には頻度が算出できない副作用報告を含む。） 成人 総症例 7,249 例中副作用が報告されたのは 1,174 例（16.20%）であった。その主なものは、発汗（3.31%）、悪心・嘔吐（2.44%）、血圧降下（1.77%）、呼吸抑制（1.36%）等であった。〔承認時及び承認後 3 年間の市販後調査結果〕 小児 総症例 103 例中副作用が報告されたのは 20 例（19.4%）であった。その主なものは、嘔吐（5.8%）、そう痒症（4.9%）、呼吸抑制（2.9%）等であった。〔小児適応追加時〕 (1) 重大な副作用 1) 依存性（頻度不明）：モルヒネ様の薬物依存を起こすことがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。 2) 呼吸抑制（1.39%）、無呼吸（頻度不明）：	4. 副作用 本剤は副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。 (1) 重大な副作用 1) 依存性 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。また、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、あくび、くしゃみ、流涙、発汗、悪心、嘔吐、下痢、腹痛、散瞳、頭痛、不眠、不安、せん妄、振戦、全身の筋肉・関節痛、呼吸促進等の退薬症候があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、1 日用量を徐々に減量するなど、患者の状態を観察しながら行うこと。 2) 呼吸抑制 呼吸抑制があらわれることがあるの																																	

1.7 同種同効品一覧表

ヒドロモルフォン塩酸塩

ナルベイン注 2 mg、20 mg

一 般 的 名 称 販 売 名 会 社 名	フェンタニルエン酸塩 フェンタニル注射液 0.1mg「第一三共」 フェンタニル注射液 0.25mg「第一三共」 第一三共プロファーマ株式会社 第一三共株式会社	モルヒネ塩酸塩水和物 アンペック®注 10mg アンペック®注 50mg 大日本住友製薬株式会社																																							
	呼吸抑制、無呼吸があらわれることがある。 術中の場合は補助呼吸、調節呼吸を、また術後の場合は麻薬拮抗剤（ナロキソン、レバロルファン等）の投与又は補助呼吸等の処置を行うこと。 3) 換気困難（頻度不明）：筋強直による換気困難がみられることがある。 このような場合には筋弛緩剤の投与及び人工呼吸等の処置を行うこと。 4) 血圧降下（1.77%）：血圧降下がみられることがある。このような場合には輸液を行い、更に必要な場合は昇圧剤（アドレナリンを除く）又は麻薬拮抗剤（ナロキソン、レバロルファン等）の投与を行うこと。なお、本剤を腰椎麻酔、硬膜外麻酔に併用すると、更に血圧降下を招くおそれがあるので、このような場合には慎重に投与すること。 5) ショック（0.1%未満）、アナフィラキシー（頻度不明）：ショック、アナフィラキシー（血圧低下、蕁麻疹等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 6) 不整脈（頻度不明）、期外収縮（頻度不明）、心停止（頻度不明）：不整脈、期外収縮、心停止があらわれることがある。 7) 興奮（0.1%未満）、筋強直（0.1%未満）：興奮、筋強直があらわれることがある。 8) チアノーゼ（0.48%）：チアノーゼがあらわれることがある。 (2) その他副作用 <table><tr><th></th><th>1%以上</th><th>0.1～1%以上</th><th>0.1%未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>過敏症 （注1）</td><td></td><td></td><td>蕁麻疹</td><td>そう痒症、発疹、紅斑</td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td>血圧上昇</td><td></td><td>起立性低血圧^{（注2）}、頻脈、徐脈</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td></td><td>頭痛、ふるえ</td><td>錐体外路症状、精神症状、不眠、後睡眠、気分の動揺、眩暈、四肢振戦</td><td>視力障害、多幸症、譫言、傾眠、しびれ</td></tr><tr><td>その他</td><td>悪心・嘔吐、発汗</td><td>咽頭痛、喀痰排出増加、喀痰排出困難、体温</td><td>嗄声、発熱</td><td>尿閉、咳嗽</td></tr></table>		1%以上	0.1～1%以上	0.1%未満	頻度不明	過敏症 （注1）			蕁麻疹	そう痒症、発疹、紅斑	循環器		血圧上昇		起立性低血圧 ^{（注2）} 、頻脈、徐脈	精神神経系		頭痛、ふるえ	錐体外路症状、精神症状、不眠、後睡眠、気分の動揺、眩暈、四肢振戦	視力障害、多幸症、譫言、傾眠、しびれ	その他	悪心・嘔吐、発汗	咽頭痛、喀痰排出増加、喀痰排出困難、体温	嗄声、発熱	尿閉、咳嗽	で、息切れ、呼吸緩慢、不規則な呼吸、呼吸異常等があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤による呼吸抑制には、麻薬拮抗剤（ナロキソン、レバロルファン等）が拮抗する。 3) 錯乱、せん妄 錯乱、せん妄があらわれることがあるので、このような場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 4) 無気肺、気管支痙攣、咽頭浮腫 無気肺、気管支痙攣、喉頭浮腫があらわれるとの報告がある。 5) 麻痺性イレウス、中毒性巨大結腸 炎症性腸疾患の患者に投与した場合、麻痺性イレウス、中毒性巨大結腸があらわれるとの報告がある。 (2) その他の副作用 <table><tr><th>分類</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>過敏症</td><td>不整脈、血圧変動、顔面潮紅</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>眠気、眩暈、不安、不穏、興奮、視調節障害、発汗</td></tr><tr><td>消化器</td><td>悪心、嘔吐、便秘、口渇</td></tr><tr><td>過敏症（注）</td><td>発疹、掻痒感</td></tr><tr><td>投与部位</td><td>発赤、腫脹、硬結、疼痛、肉芽腫等の腫瘍</td></tr><tr><td>その他</td><td>排尿障害、尿閉、頭蓋内圧の亢進、脱力</td></tr></table> 注：このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。	分類	頻度不明	過敏症	不整脈、血圧変動、顔面潮紅	精神神経系	眠気、眩暈、不安、不穏、興奮、視調節障害、発汗	消化器	悪心、嘔吐、便秘、口渇	過敏症（注）	発疹、掻痒感	投与部位	発赤、腫脹、硬結、疼痛、肉芽腫等の腫瘍	その他	排尿障害、尿閉、頭蓋内圧の亢進、脱力
	1%以上	0.1～1%以上	0.1%未満	頻度不明																																					
過敏症 （注1）			蕁麻疹	そう痒症、発疹、紅斑																																					
循環器		血圧上昇		起立性低血圧 ^{（注2）} 、頻脈、徐脈																																					
精神神経系		頭痛、ふるえ	錐体外路症状、精神症状、不眠、後睡眠、気分の動揺、眩暈、四肢振戦	視力障害、多幸症、譫言、傾眠、しびれ																																					
その他	悪心・嘔吐、発汗	咽頭痛、喀痰排出増加、喀痰排出困難、体温	嗄声、発熱	尿閉、咳嗽																																					
分類	頻度不明																																								
過敏症	不整脈、血圧変動、顔面潮紅																																								
精神神経系	眠気、眩暈、不安、不穏、興奮、視調節障害、発汗																																								
消化器	悪心、嘔吐、便秘、口渇																																								
過敏症（注）	発疹、掻痒感																																								
投与部位	発赤、腫脹、硬結、疼痛、肉芽腫等の腫瘍																																								
その他	排尿障害、尿閉、頭蓋内圧の亢進、脱力																																								

1.7 同種同効品一覧表

ヒドロモルフォン塩酸塩

ナルベイン注 2 mg、20 mg

一 般 的 名 称 販 売 名 会 社 名	フェンタニルクエン酸塩 フェンタニル注射液 0.1mg「第一三共」 フェンタニル注射液 0.25mg「第一三共」 第一三共プロファーマ株式会社 第一三共株式会社				モルヒネ塩酸塩水和物 アンペック®注 10mg アンペック®注 50mg 大日本住友製薬株式会社
			降下・悪寒、四肢冷感、喘鳴、吃逆、口渴		
	注 1) 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 注 2) 術後患者を動かしたり、体位を変えるときには注意すること。				
	5. 高齢者への投与 減量するなど注意すること。[一般に高齢者では生理機能が低下している。]				5. 高齢者への投与 低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。[一般に高齢者では生理機能が低下しており、特に呼吸抑制の感受性が高い。]
	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊婦に対する安全性は確立されていない。また、動物実験（マウス、ラット）で生児平均体重の低下が報告されている。] (2) 本剤は胎盤を通過するため、分娩時の投与により新生児に呼吸抑制があらわれることがある。また、分娩時を含む妊娠中の投与により胎児に徐脈があらわれることがある。 (3) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒトで母乳中への移行が報告されている。]				6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。[動物試験（マウス、ラット）で催奇形（脳脱、軸骨格癒合）が報告されている。] (2) 分娩前に投与した場合、出産後新生児に退薬症候（多動、神経過敏、不眠、振戦等）があらわれることがある。 (3) 分娩時の投与により、新生児に呼吸抑制があらわれることがある。 (4) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中への移行することがある。]
	7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児及び乳児に自発呼吸下で投与する場合は、低用量から開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[呼吸抑制を起こしやすい。]				7. 小児等への投与 新生児、乳児では、低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。[呼吸抑制の感受性が高い。]
	8. 過量投与 (1) 症状: フェンタニルの過量投与時の症状として、薬理作用の増強により重篤な換気低下を示す。 (2) 処置: 過量投与時には以下の治療を行うこと。 1) 換気低下又は無呼吸の場合には酸素吸入を行い、必要に応じて呼吸の補助又はコントロールを行う。必要に応じて麻薬拮抗剤（ナロキソン、レバロルフアン等）の投与を行う。呼吸抑制は麻薬拮抗剤の作用より長く続くおそれがあるため、必要に応じて当該麻薬拮抗剤の追加投与を行う。				8. 過量投与 症状 呼吸抑制、意識不明、痙れん、錯乱、血圧低下、重篤な脱力感、重篤なめまい、嗜眠、心拍数の減少、神経過敏、不安、縮瞳、皮膚冷感等を起こすことがある。 処置 過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。 (1) 投与を中止し、気道確保、補助呼吸及び呼吸調節により適切な呼吸管理を行う。 (2) 麻薬拮抗剤（ナロキソン、レバロルフアン等）投与を行い、患者に退薬症候又は麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。なお、麻薬拮抗剤の

1.7 同種同効品一覧表

ヒドロモルフォン塩酸塩

ナルベイン注 2 mg、20 mg

一 般 的 名 称 販 売 名 会 社 名	フェンタニルクエン酸塩 フェンタニル注射液 0.1mg「第一三共」 フェンタニル注射液 0.25mg「第一三共」 第一三共プロファーマ株式会社 第一三共株式会社	モルヒネ塩酸塩水和物 アンペック®注 10mg アンペック®注 50mg 大日本住友製薬株式会社
	2) 筋強直による呼吸抑制の場合には筋弛緩剤の投与を行い、呼吸の補助又はコントロールを行う。 3) 患者を注意深く観察し、保温及び適切な水分摂取を維持する。 4) 重度かつ持続的な低血圧が続く場合には、循環血液量減少の可能性を考慮し、循環血液量減少が見られた場合には、適切な輸液療法を行う。	作用持続時間はモルヒネのそれより短いので、患者のモニタリングを行うか又は患者の反応に応じて、初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する。 (3) 必要に応じて、補液、昇圧剤等の投与又は他の補助療法を行う。
	9. 適用上の注意 (1) 硬膜外投与時： 1) 注射針又はカテーテル先端が、血管又はくも膜下腔に入っていないことを確かめること。 2) 試験的に注入（test dose）し、注射針又はカテーテルが適切に留置されていることを確認すること。 (2) くも膜下投与時： 1) 髄液の漏出を最小に防ぐために、脊髄くも膜下麻酔針は、できるだけ細いものを用いること。（脊髄くも膜下腔穿刺により脊髄麻酔後頭痛が、また、まれに一過性の外転神経麻痺等があらわれることがある。なお、このような症状があらわれた場合には輸液投与を行うなど適切な処置を行うこと。） 2) まれに脊髄神経障害があらわれることがあるので、穿刺に際して患者が放散痛を訴えた場合、脳脊髄液が出にくい場合又は血液混入を認めた場合には、本剤を注入しないこと。 (3) アンプルカット時： 1) 本品はワンポイントカットアンプルであるが、アンプルの首部をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。 2) 本剤が皮膚に触れた場合には、水で洗い流すこと。本剤の皮膚からの吸収が増加する可能性があるため、石けん、アルコール等は使用しないこと。	9. 適用上の注意 (1) 調整時 低温下では結晶が析出することがあるので、このような場合には体温付近まで加温し、溶解後使用する。 (2) 皮下投与及び静脈内投与時 1) 投与経路 モルヒネ製剤の癌疼痛における臨床使用方法としては、経口投与又は直腸内投与が不可能なとき、初めて注射を用いる。 2) 投与速度 急速静注により、アナフィラキシー様症状、重篤な呼吸抑制、低血圧、末梢循環虚脱、心停止が起こるおそれがあるので、静注する場合には、緩徐に行うことが望ましい。 (3) 硬膜外投与時 1) 調整時 5～10 mL の生理食塩液等に希釈し投与すること。持続投与する場合には、生理食塩液等に希釈し投与すること。 2) 投与時 ① 注射針又はカテーテル先端が、血管又はくも膜下腔に入っていないことを確かめること。 ② 試験的に注入（test dose）し、注射針又はカテーテルが適切に留置されていることを確認すること。 (4) くも膜下投与時 1) 調整時 生理食塩液等に希釈し投与すること。なお、本剤と混合又は希釈する液の種類及び比重により、鎮痛効果の持続時間、鎮痛領域（分節性）に違いが生じる可能性があるため、疼痛の種類、患者の状態に応じて、適切な希釈液を選択すること。

1.7 同種同効品一覧表

ヒドロモルフォン塩酸塩

ナルベイン注 2 mg、20 mg

一 般 的 名 称 販 売 名 会 社 名	フェンタニルクエン酸塩 フェンタニル注射液 0.1mg「第一三共」 フェンタニル注射液 0.25mg「第一三共」 第一三共プロファーマ株式会社 第一三共株式会社	モルヒネ塩酸塩水和物 アンペック®注 10mg アンペック®注 50mg 大日本住友製薬株式会社
		2) 投与時 ① 髄液の漏出を最小に防ぐために、脊髄くも膜下麻酔針は、できるだけ細いものを用いること。〔脊髄くも膜下腔穿刺により脊髄麻酔後頭痛が、また、まれに一過性の外転神経麻痺等があらわれることがある。なお、このような症状があらわれた場合には輸液投与を行うなど適切な処置を行うこと。〕 ② まれに脊髄神経障害があらわれることがあるので、穿刺に際して患者が放散痛を訴えた場合、脳脊髄液が出にくい場合又は血液混入を認めた場合には、本剤を注入しないこと。 (5) アンプルカット時 本品はワンポイントカットアンプルであるが、アンプルの首部をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。 (6) 患者等に対する指導 1) 本剤の投与にあたっては、具体的な使用方法、使用時の注意点、保管方法等を十分に説明し、本剤の目的以外への使用あるいは他人への譲渡をしないよう指導するとともに、本剤を子供の手の届かないところに保管するよう指導すること。 2) 本剤が不要となった場合には、病院又は薬局へ返却するなどの処置について適切に指導すること。
添付文書の作成年月	2016 年 1 月改定（第 20 版）	2015 年 8 月改定（第 12 版）
備考	—	—

目次

1.	添付文書（案）	2
2.	添付文書（案）の設定根拠	7
2.1	効能・効果の設定根拠	7
2.2	用法・用量の設定根拠	8
2.2.1	申請する用法・用量（案）	8
2.2.2	申請する用法・用量に関連する使用上の注意（案）	9
2.3	使用上の注意の設定根拠	12

1. 添付文書（案）

以下に、添付文書（案）を示す。

最新の添付文書を参照すること。

癌疼痛治療用注射剤

日本標準商品分類番号
878119

劇薬、麻薬、処方箋医薬品※

貯 法	遮光、室温保存
使用期限	包装に表示の使用期限内に使用すること。

ナルベイン® 注2mg

ナルベイン® 注20mg

NARUVEIN® INJECTION

ヒドロモルフォン塩酸塩注

	注 2mg	注 20mg
承認番号		
薬価収載		
販売開始		

※注意—医師等の処方箋により使用すること

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

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

【原則禁忌】(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)
細菌性下痢のある患者[治療期間の延長をきたすおそれがある。]

【組 成 ・ 性 状】

1. 組 成

1 アンプル中にそれぞれ次の成分を含有

販 売 名	有効成分	添 加 物
ナルベイン 注 2mg	ヒドロモルフォン 塩酸塩 2.3mg/1mL (ヒドロモルフォン として 2mg/1mL)	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、pH 調節剤
ナルベイン 注 20mg	ヒドロモルフォン 塩酸塩 22.6mg/2mL (ヒドロモルフォン として 20mg/2mL)	

2. 製剤の性状

販 売 名	pH	浸透圧比 (生理食塩液対比)	外 観
ナルベイン 注 2mg	3.5～4.5	約 1	無色～ 微黄褐色澄明の液
ナルベイン 注 20mg			

【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0.5～25mg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。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 注20mg使用時

20mg注射液(1.0%製剤)は、2mg注射液(0.2%製剤)の5倍濃度であるので、製剤の切り替えにあたっては、持続注入器の注入速度、注入量を慎重に設定し、過量投与とならないように注意して使用すること。

2. 持続投与時

(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0.5～1.0mg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、モルヒネ注射液1日用量の1/8量を目安とすること。

3) ヒドロモルフォン経口剤を使用している患者

ヒドロモルフォン経口剤から本剤に変更する場合には、ヒドロモルフォン経口剤1日用量の1/5量を本剤の1日用量を目安とすること。

4) フェンタニル貼付剤を使用している患者

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

(2) 増量

本剤投与開始後は患者の状態を観察し、適切な鎮痛効果が得られ副作用が最小となるよう用量調整を行うこと。増量の目安は1日用量の25～50%増とする。

(3) 減量

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

(4) 投与の中止

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

3. 臨時追加投与として本剤を使用する場合

疼痛が増強した場合や鎮痛効果が得られている患者で突発性の疼痛が発現した場合は、直ちに本剤の1日用量の1/24量(1時間量相当分)を目安とし早送りによる臨時追加投与を行い、鎮痛を図ること。ただし、臨時追加投与を連続して行う場合は、呼吸抑制等の副作用の発現に注意すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 心機能障害あるいは低血圧のある患者[循環不全を増強するおそれがある。]
- (2) 呼吸機能障害のある患者[呼吸抑制を増強するおそれがある。]
- (3) 肝機能障害のある患者[代謝が遅延し副作用があらわれるおそれがあるため、低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること(「薬物動態」の項参照)。なお、重度の肝機能障害のある患者への使用経験はない。]
- (4) 腎機能障害のある患者[排泄が遅延し副作用があらわれるおそれがあるため、低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること(「薬物動態」の項参照)。]

- (5) 脳に器質的障害のある患者〔呼吸抑制や頭蓋内圧の上昇を起こすおそれがある。〕
- (6) ショック状態にある患者〔循環不全や呼吸抑制を増強するおそれがある。〕
- (7) 代謝性アシドーシスのある患者〔呼吸抑制を起こすおそれがある。〕
- (8) 甲状腺機能低下症(粘液水腫等)の患者〔呼吸抑制や昏睡を起こすおそれがある。〕
- (9) 副腎皮質機能低下症(アジソン病等)の患者〔呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている。〕
- (10) 薬物依存・アルコール依存又はその既往歴のある患者〔依存性を生じやすい。〕
- (11) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- (12) 衰弱者〔呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている。〕
- (13) 前立腺肥大による排尿障害、尿道狭窄、尿路手術後の患者〔排尿障害を増悪することがある。〕
- (14) 器質的幽門狭窄又は最近消化管手術を行った患者〔消化管運動を抑制する。〕
- (15) 痙攣の既往歴のある患者〔痙攣を誘発するおそれがある。〕
- (16) 胆嚢障害、胆石症又は膵炎の患者〔オッジ筋を収縮させ症状が増悪することがある。〕
- (17) 重篤な炎症性腸疾患のある患者〔連用した場合、巨大結腸症を起こすおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 連用により**薬物依存**を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること(「副作用」の項参照)。
- (2) 眠気、めまいが起こることがあるので、本剤投与中の患者には**自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させない**よう注意すること。
- (3) 本剤を投与する場合には、以下の対応を念頭におき、副作用に十分注意すること。
- 便秘に対する対策として緩下剤を併用、悪心・嘔吐に対する対策として制吐剤を併用する。
 - 鎮痛効果が得られている患者で通常と異なる強い眠気がある場合には、過量投与の可能性があるので、本剤の減量を考慮する。
- (4) 本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。
- (5) 本剤の医療目的外使用を防止するため、適切な処方を行い、保管に留意するとともに、患者等に対して適切な指導を行うこと(「適用上の注意」の項参照)。

3. 相互作用

本剤は主にグルクロン酸抱合により代謝される(「薬物動態」の項参照)。

併用注意(併用に注意すること)

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

4. 副作用

がん疼痛患者を対象とした国内臨床試験において、総症例 91 例中 35 例(38.5%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、傾眠 20 例(22.0%)、悪心 8 例(8.8%)、嘔吐 6 例(6.6%)、便秘 6 例(6.6%)等であった。〔承認時〕

(1) 重大な副作用(頻度不明^{注1)})

- 依存性**：連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。また、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、あくび、くしゃみ、流涙、発汗、悪心、嘔吐、下痢、腹痛、散瞳、頭痛、不眠、不安、譫妄、振戦、全身の筋肉・関節痛、呼吸促進等の退薬症候があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、1 日用量を徐々に減量するなど、患者の状態を観察しながら行うこと。
- 呼吸抑制**：呼吸抑制があらわれることがあるので、息切れ、呼吸緩慢、不規則な呼吸、呼吸異常等があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤による呼吸抑制には、麻薬拮抗剤(ナロキソン、レバロルフアン等)が拮抗する。
- 意識障害**：昏睡、昏迷、錯乱、譫妄等の意識障害があらわれることがあるので、このような場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- イレウス(麻痺性イレウスを含む)、中毒性巨大結腸**：イレウス(麻痺性イレウスを含む)があらわれることがある。また、炎症性腸疾患の患者に投与した場合、中毒性巨大結腸があらわれることがあるので、これらの症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

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

	5%以上	5%未満	頻度不明 ^{注1)}
過敏症			発疹
精神神経系	傾眠	めまい	味覚異常
呼吸器			呼吸困難
消化器	悪心、嘔吐、便秘	食欲不振	腹部不快感
肝 臓		肝機能異常	
その他	カテーテル留置部位反応 ^{注2)}	倦怠感、発熱	異常感、注射部位反応(疼痛、紅斑、腫脹等)

注 1) 海外において認められている副作用又はヒドモルフォン経口剤(ナルサス錠、ナルラピド錠)において認められている副作用のため頻度不明。

注 2) 日本人健康成人を対象とした薬物動態試験より算出した。

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔マウス及びハムスターでは胎児奇形(頭蓋奇形、軟部組織奇形、骨格変異)が、ラットにおいて出生児の体重及び生存率の低下が報告されている。〕
- 分娩前に投与した場合、出産後新生児に退薬症候(多動、神経過敏、不眠、振戦等)があらわれることがある。
- 分娩時の投与により、新生児に呼吸抑制があらわれることがある。
- 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中へ移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

- (1) 徴候・症状：呼吸抑制、意識不明、痙攣、錯乱、血圧低下、重篤な脱力感、重篤なめまい、嗜眠、心拍数の減少、神経過敏、不安、縮腫、重度の低酸素症による著明な散瞳、皮膚冷感等を起こすことがある。
- (2) 処置：過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。
 - 1) 投与を中止し、気道確保、補助呼吸及び呼吸調節により適切な呼吸管理を行う。
 - 2) 麻薬拮抗剤投与を行い、患者に退薬症候又は麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。なお、麻薬拮抗剤の作用持続時間はヒドロモルフォンのそれより短いので、患者のモニタリングを行うか又は患者の反応に応じて初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する。
 - 3) 必要に応じて補液、昇圧剤等の投与又は他の補助療法を行う。

9. 適用上の注意

- (1) 患者等に対する指導
 - 1) 本剤の投与にあたっては、具体的な投与方法、投与時の注意点、保管方法等を十分に説明し、本剤の目的以外への使用あるいは他人への譲渡をしないよう指導するとともに、本剤を子供の手の届かないところに保管するよう指導すること。
 - 2) 本剤が不要となった場合には、病院又は薬局へ返却するなどの処置について適切に指導すること。
- (2) 投与経路：オピオイド製剤の癌疼痛における臨床使用方法としては、経口投与又は直腸内投与が不可能なとき、はじめて注射を用いる。
- (3) 投与速度：急速静注により、アナフィラキシー、重篤な呼吸抑制、低血圧、末梢循環虚脱、心停止が起こるおそれがあるので、静注する場合には緩徐に行うことが望ましい。
- (4) 開封時：アンプルカット時の異物混入を避けるため、エタノール消毒綿等で清拭しカットすることが望ましい。
- (5) 調製時の注意：本剤をブドウ糖を含有する輸液に希釈して用いる場合、遮光すること。

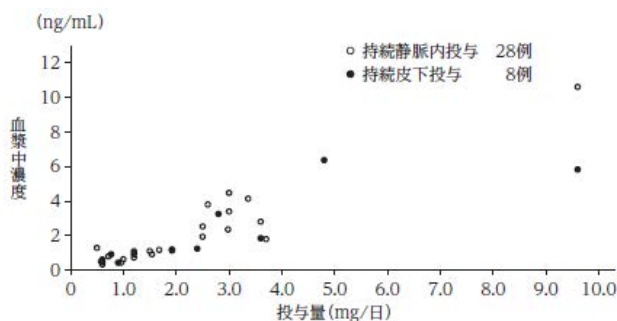
【薬 物 動 態】

1. 血漿中濃度

(1) 持続投与

日本人がん疼痛患者に持続静脈内投与(28例)又は持続皮下投与(8例)したときの、1日あたりの投与量と定常状態における血漿中ヒドロモルフォン濃度(投与開始72時間後)の関係は次のとおりであった。なお、採血の30時間以内に本剤の投与量変更又は臨時追加投与が行われた患者は除外した^{1,2)}。

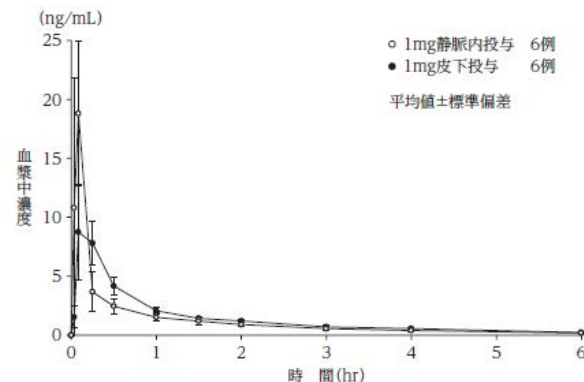
1日あたりの投与量と定常状態の血漿中ヒドロモルフォン濃度



(2) 急速単回投与

日本人健康成人にヒドロモルフォン塩酸塩注射剤1mgを静脈内又は皮下に急速単回投与したときの、血漿中ヒドロモルフォン濃度推移及び薬物動態パラメータは次のとおりであった³⁾。

急速単回投与時の血漿中ヒドロモルフォン濃度推移



薬物動態パラメータ(急速単回投与時)

投与経路・投与量	例数	AUClast (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax ^{a)} (hr)	t _{1/2} (hr)
静脈内投与 1mg	6	8.4±1.3	20±7.2	0.083 (0.033~0.10)	2.5±0.36 ^{b)}
皮下投与 1mg	6	9.9±1.6	9.8±3.5	0.26 (0.083~0.28)	5.1±3.5

平均値±標準偏差

a) 中央値(最小値～最大値)

b) 例数は4例

注) 本剤の承認された用法は、持続静脈内投与又は持続皮下投与である。

(3) 男女差

健康成人男女各18例に、ヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤8mgを空腹時単回経口投与したとき、血漿中ヒドロモルフォン濃度推移に差は認められなかった⁴⁾。(外国人データ)

(4) 高齢者

健康高齢者(65～74歳)及び健康非高齢者(18～38歳)各18例に、ヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤4mgを空腹時単回経口投与したとき、血漿中ヒドロモルフォン濃度推移に差は認められなかった⁵⁾。(外国人データ)

(5) 肝機能障害患者

中等度肝機能障害患者12例にヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤4mgを単回経口投与したとき、肝機能正常者よりAUCが4倍高かった⁶⁾。(外国人データ)
なお、重度肝機能障害患者を対象とした試験は実施されていない。

(6) 腎機能障害患者

ヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤4mgを単回経口投与したとき、腎機能正常者よりも、中等度腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス40～60mL/min)ではAUCが2倍、重度腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス30mL/min未満)では4倍高かった⁷⁾。(外国人データ)

2. 分 布

(1) 血漿蛋白結合率

平衡透析法で測定したヒト血漿蛋白結合率は24～30%であった⁸⁾。(in vitro試験データ)

(2) 母乳中への移行

健康授乳婦8例に、ヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤2mgを経鼻投与したとき、ヒドロモルフォンの乳汁/血漿中のAUCの比は2.56であった⁹⁾。(外国人データ)

3. 代 謝

ヒトにおけるヒドロモルフォンの主代謝経路は、3位水酸基のグルクロン酸抱合によるヒドロモルフォン-3-グルクロニドへの代謝である¹⁰⁾。

4. 排 泄

日本人健康成人にヒドロモルフォン塩酸塩注射剤1mgを急速単回投与したとき、投与後48時間までの尿中に、静脈内投与では投与量の約8%、皮下投与では約11%がヒドロモルフォンとして、静脈内投与では約36%、皮下投与では約27%がヒドロモルフォン-3-グルクロニドとして排泄された³⁾。

5. 薬物相互作用

ヒドロモルフォン及びヒドロモルフォン-3-グルクロニドは、CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1及び3A4/5を阻害せず¹¹⁾、CYP1A2、2B6及び3A4を誘導しなかった¹²⁾。(in vitro試験データ)

【臨床成績】

承認時の国内臨床試験での中等度から高度のがん疼痛患者に対する臨床試験成績として、持続静脈内投与及び持続皮下投与の非盲検非対照試験(それぞれ69例及び21例)の成績の概要を以下に示す^{1,2)}。

1. 疼痛コントロール達成率

非オピオイド鎮痛剤では疼痛が改善しないオピオイド鎮痛剤非使用のがん疼痛患者を対象に本剤1日0.5～1.0mgから開始し適宜増減、又は各種オピオイド鎮痛剤(オキシコドン経口剤・注射剤、モルヒネ経口剤・注射剤、トラマドール経口剤又はフェンタニル貼付剤・注射剤)で治療中のがん疼痛患者を対象に前治療のオピオイド鎮痛剤の1日用量に基づき本剤に変更し適宜増減しながら7日間投与した。持続静脈内投与における疼痛コントロール達成率は73.9%であり、95%信頼区間の下限は事前に設定した閾値の70%を上回らなかった。

	持続静脈内投与			持続皮下投与		
	例数	達成例数	達成率(%) [95%信頼区間]	例数	達成例数	達成率(%) [95%信頼区間]
各種オピオイド鎮痛剤から切り替え	61	44	72.1 [59.2～82.9]	19	16	84.2 [60.4～96.6]
オピオイド鎮痛剤非使用	8	7	87.5 [47.3～99.7]	2	2	100 [15.8～100.0]
合 計	69	51	73.9 [61.9～83.7]	21	18	85.7 [63.7～97.0]

2. 臨時追加投与時の有効性

本剤の持続投与時に発現する一時的な疼痛の増強に対して、本剤を臨時追加投与したところ、投与10分後の鎮痛効果の有効率[※]は、静脈内投与の50例では39.8% (74/186件)、皮下投与の18例では48.5% (33/68件)であった。

※有効率：患者自身による鎮痛評価(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)のうち、2以上であった投与件数の割合

【薬効薬理】

1. 鎮痛作用

ヒドロモルフォンはマウス及びラットにおいて、試験方法(Hot plate法及びTail flick法は熱刺激、Writhing法は化学刺激による方法)、投与経路(経口、静脈内、皮下)に関わらず、鎮痛作用を示した¹³⁾。

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

2. 作用機序

ヒドロモルフォンは δ 及び κ よりも μ オピオイド受容体に対し高い親和性を示した¹⁴⁾。また、ヒドロモルフォンは μ オピオイド受容体に対してアゴニスト活性を示し、代謝物のヒドロモルフォン-3-グルクロニドの同活性はその約1/2,280と低かった¹⁵⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ヒドロモルフォン塩酸塩

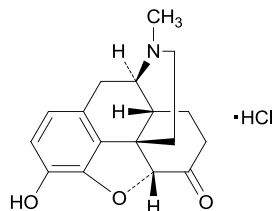
(Hydromorphone Hydrochloride)

化学名：(5*R*)-4,5-Epoxy-3-hydroxy-17-methylmorphinan-6-one monohydrochloride

分子式：C₁₇H₁₉NO₃・HCl

分子量：321.80

構造式：



性 状：白色～微黄褐色の結晶又は結晶性の粉末である。

水に溶けやすく、ジメチルスルホキシドにやや溶けやすく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくい。

分配係数：0.67(1-オクタノールとpH9の緩衝液)

【取扱い上の注意】

本品は、「ワンポイントカットアンプル」を使用しているため、アンプル枝部のマークを上にして、反対方向に折りとること。

【承認条件】

【包 装】

ナルベイン注2mg	1mL	10アンプル
ナルベイン注20mg	2mL	10アンプル

【主 要 文 献】

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

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

第一三共株式会社 製品情報センター

〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1

TEL : 0120-189-132

製造販売元

第一三共プロファーマ株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1

販売元

第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1



2. 添付文書（案）の設定根拠

2.1 効能・効果の設定根拠

1) 申請する効能・効果（案）

中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛

2) 設定根拠

ヒドロモルフォンは強オピオイド鎮痛剤として 1920 年代より臨床使用されており、中等度から高度のがん疼痛患者の疼痛治療薬として国内外の疼痛緩和ガイドラインで標準的薬剤とされている。ヒドロモルフォンは経口剤（即放錠であるナルサス錠、徐放錠であるナルラピド錠）を 2016 年 3 月に製造販売承認申請した。がん疼痛患者には、経口投与による鎮痛治療が施行できない患者が存在することから、ヒドロモルフォン注射剤を開発した。

本申請にあたり実施した臨床試験では、中等度から高度の疼痛を有する各種がん患者を対象として持続静脈内投与及び持続皮下投与時の有効性を確認した。静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験はいずれも、非盲検、非対照試験であり、オピオイド鎮痛剤使用中のがん疼痛患者（以下、オピオイド使用患者）及びオピオイド鎮痛剤非使用のがん疼痛患者（以下、オピオイド非使用患者）を対象として、投与開始後 7 日目までの疼痛コントロール達成率等により有効性を確認した。その結果、ヒドロモルフォンの持続静脈内投与及び持続皮下投与で有効性が確認され疼痛コントロールが得られると考えられた。臨床試験で認められた有害事象及び副作用のほとんどは、原疾患に関連した事象、あるいはオピオイド治療で一般的に認められる中枢及び消化管に関連する事象であった。静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験では最長 28 日間、持続静脈内投与及び持続皮下投与した結果、安全性に注射剤で特有の問題点は認められなかった。

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

2.2 用法・用量の設定根拠

2.2.1 申請する用法・用量（案）

通常、成人にはヒドロモルフォンとして 1 日 0.5～25mg 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。

1) 用法・用量（案）の設定根拠

日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）で、皮下投与時の絶対バイオアベイラビリティを検討した結果、AUClast の幾何平均値の比（単回急速皮下投与／単回急速静脈内投与）は 1.18 であった。静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験で、血漿中ヒドロモルフォン濃度データより、投与開始 72 時間後には定常状態に達していると考えられた。投与開始 72 時間後（定常状態）のクリアランスの平均値は、それぞれ 51.3 L/h と 61.2 L/h であり、同程度であった。これらの結果から、皮下投与時のバイオアベイラビリティは高く、静脈内投与時とほぼ同程度の曝露が得られると考えられた。したがって、ヒドロモルフォン注射剤の用法・用量は、持続静脈内投与時と持続皮下投与時で共通とした。

投与量下限はオピオイド非使用患者に対する開始用量に基づき 0.5 mg／日と設定した。静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験では投与量に上限を規定しなかったものの、添付文書では投与量上限の目安として、他のオピオイド鎮痛剤と同様にモルヒネ注射剤 200 mg／日に相当する 25 mg／日を設定した。1 日用量 25 mg を超えるヒドロモルフォンを投与した被験者は、静脈内投与 Ph2/3 試験で 1 名（オピオイド使用患者群）で、最大投与量は 60 mg／日であった。

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

以上より、注射剤の用法・用量は「通常、成人にはヒドロモルフォンとして 1 日 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。」と設定した。

2.2.2 申請する用法・用量に関連する使用上の注意（案）

1. 注 20mg 使用時

20mg 注射液（1.0%製剤）は、2mg 注射液（0.2%製剤）の 5 倍濃度であるので、製剤の切り替えにあたっては、持続注入器の注入速度、注入量を慎重に設定し、過量投与とならないように注意して使用すること。

2. 持続投与時

(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 0.5～1.0mg 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、モルヒネ注射剤 1 日用量の 1/8 量を目安とすること。

3) ヒドロモルフォン経口剤を使用している患者

ヒドロモルフォン経口剤から本剤に変更する場合には、ヒドロモルフォン経口剤 1 日用量の 1/5 量を本剤の 1 日用量を目安とすること。

4) フェンタニル貼付剤を使用している患者

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

(2) 増量

本剤投与開始後は患者の状態を観察し、適切な鎮痛効果が得られ副作用が最小となるよう用量調整を行うこと。増量の目安は 1 日用量の 25～50%増とする。

(3) 減量

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

(4) 投与の中止

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

3. 臨時追加投与として本剤を使用する場合

疼痛が増強した場合や鎮痛効果が得られている患者で突発性の疼痛が発現した場合は、直ちに本剤の 1 日用量の 1/24 量（1 時間量相当分）を目安とし早送りによる臨時追加投与を行い、鎮痛を図ること。ただし、臨時追加投与を連続して行う場合は、呼吸抑制等の副作用の発現に注意すること。

1) 0.2%製剤から 1.0%製剤への切り替え時の注意事項の設定根拠

ヒドロモルフォン注射剤は 20mg/2mL 注射液（1.0%製剤）と 2mg/1mL 注射液（0.2%製剤）を市販予定である。両製剤の注射液は 5 倍の濃度差があるため、製剤の切り替え時に過量投与を防止するため、持続注入器の注入速度、注入量を慎重に設定するように注意喚起した。

2) 効力比について

ヒドロモルフォン注射剤の効力比は、既存の情報（海外の添付文書、国内外の成書とガイドライン）をもとに設定した。モルヒネ経口に対するヒドロモルフォン経口の効力比を 1:5、文献報告からヒドロモルフォン経口に対するヒドロモルフォン注射の効力比を 1:5 とした場合、モルヒネ経口に対するヒドロモルフォン注射の効力比は 1:25 である。モルヒネ経口に対するモルヒネ注射の効力比を 1:3、モルヒネ経口に対するヒドロモルフォン注射の効力比を 1:25 とした場合、モルヒネ注射に対するヒドロモルフォン注射の効力比は概ね 1:8 である。また、モルヒネ注射に対するヒドロモルフォン注射の効力比の範囲は 1:3.3～1:8.5 が報告されており、より曝露量が少ない効力比は概ね 1:8 であった。以上より、ヒドロモルフォン注射剤の臨床試験では、モルヒネ注射に対するヒドロモルフォン注射の効力比を 1:8 とした。

3) オピオイド非使用患者に対する初回投与量の設定根拠

オピオイド非使用患者での初回投与量は、ヒドロモルフォン注射剤の臨床試験では、既存の情報（海外の添付文書、国内外の成書とガイドライン）のうち、被験者の安全確保を優先して、最も低用量となる 0.5～1.0 mg/日を設定した。

静脈内投与 Ph2/3 試験のオピオイド非使用患者では、投与開始後 7 日目までの疼痛コントロール達成率は 87.5% (7/8) であった。オピオイド非使用患者 8 名の 1 日最大投与量（レスキュー薬を含まない）の中央値（最小値～最大値）は 1.1 (0.6～18.0) mg であった。皮下投与 Ph2/3 試験のオピオイド非使用患者 2 名では、いずれの被験者でも投与開始後 7 日目までに疼痛コントロールが達成され、1 日最大投与量（レスキュー薬を含まない）はともに 1.5 mg であった。いずれの試験でも、オピオイド非使用患者群での安全性に注射剤で特有の問題は認められなかった。

以上より、オピオイド非使用患者では開始用量を 0.5～1.0 mg/日と設定し、鎮痛効果及び副作用の発現状況を観察しながら用量調節を行うことを規定した。

4) オピオイド使用患者に対する初回投与量の設定根拠

オピオイド使用患者での初回投与量は、ヒドロモルフォン注射剤の臨床試験では、前治療薬の投与量を効力比で換算した用量（±20%）とした。前治療薬としてオキシコドン経口剤・注射剤、モルヒネ経口剤・注射剤、トラマドール経口剤、及びフェンタニル貼付剤・注射剤が用いられた被験者が登録された。

静脈内投与 Ph2/3 試験では、投与開始後 7 日目までの疼痛コントロール達成率は 72.1% (44/61) であった。オピオイド使用患者 61 名の初回投与量（Visit 1 の投与量）は、1.25 mg

未満が 25 名、1.25 mg 以上 5 mg 未満が 29 名、5 mg 以上 10 mg 未満が 6 名、10 mg 以上 15 mg 未満が 1 名であり、1 日最大投与量（レスキュー薬を含まない）の中央値（最小値～最大値）は、3.0（0.6～60.0）mg であり、5 mg 未満の被験者は約 9 割であった。

皮下投与 Ph2/3 試験のオピオイド使用患者では、投与開始後 7 日目までの疼痛コントロール達成率は 84.2%（16/19）であった。オピオイド使用患者 19 名の初回投与量（Visit 1 の投与量）は、1.25 mg 未満が 5 名、1.25 mg 以上 5 mg 未満が 10 名、5 mg 以上 10 mg 未満が 3 名、10 mg 以上 15 mg 未満が 1 名であり、1 日最大投与量（レスキュー薬を含まない）の中央値（最小値～最大値）は、3.6（1.0～19.2）mg であり、5 mg 未満の被験者は約 8 割であった。

以上より、オピオイド鎮痛剤を使用している患者の開始用量は、前治療薬の投与量等を考慮して効力比を用いて換算した量を目安とするよう設定した。モルヒネ注射に対するヒドロモルフォン注射の効力比は 1:8 とした。ヒドロモルフォン経口剤からヒドロモルフォン注射剤への切り替え経験はないものの、市販後には切り替え使用が予想されることから、公表文献での報告のとおりヒドロモルフォン経口に対するヒドロモルフォン注射の効力比は 1:5 を設定した。なお、フェンタニル貼付剤を使用している患者からの切り替え方法は、フェンタニル貼付剤の添付文書に記載された薬剤濃度が 50%に減少するまでの時間を考慮し設定した。

5) 定時投与時の増量、減量、及び投与中止の設定根拠

静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験で、増量規定を満たした場合には直前 24 時間の定時投与量の 1.25 倍～1.5 倍を目安に、24 時間（±2 時間）間隔で、投与量の増量を可とした。投与中に治験薬を 5 回以上増量した被験者が、静脈内投与 Ph2/3 試験で 70 名中 10 名、皮下投与 Ph2/3 試験で 21 名中 2 名に認められた。これら増量の回数が多かった被験者でもオピオイド鎮痛剤の過量投与時に問題となる傾眠、呼吸抑制、及び意識障害等の副作用や、投与中止又は減量が大きく増加する傾向は認められなかった。したがって、ヒドロモルフォン注射剤の増量時の安全性に注射剤で特有の問題点はないと考えられた。

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

6) 臨時追加投与として本剤を使用する場合の設定根拠

静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験では、1 回あたり 1 日用量の 1/24 量を目安に一時的な疼痛の増強に対してヒドロモルフォン注射剤をレスキュー薬として投与した（レスキュー薬の投与間隔は原則 10 分以上）。両試験で約 9 割の被験者がレスキュー薬の投与を受けた。

静脈内投与 Ph2/3 試験でレスキュー薬投与の 10 分後に被験者が疼痛緩和の評価を実施した結果、「1. 多少おさまった」以上が 80.1%（149/186 件）であった。

皮下投与 Ph2/3 試験でレスキュー薬投与の 10 分後に被験者が疼痛緩和の評価を実施した結

果、「1. 多少おさまった」以上が 86.8%（59/68 件）であった。

また、1 日 6 回以上のレスキュー薬投与を受けた被験者で、レスキュー薬を 1 日 6 回以上投与した当日に投与中止に至った有害事象は認められなかった。したがって、ヒドロモルフォン注射剤をレスキュー薬として用いる際に注射剤で特有の安全性の問題点はないと考えられた。

以上の結果から、レスキュー薬として本剤を使用する場合は、1 回あたりの投与量は 1 日用量の 1/24 量（1 時間量相当分）を目安とし、早送りによる投与を行うことを規定した。

2.3 使用上の注意の設定根拠

使用上の注意の設定は、本申請のために実施した臨床試験の安全性成績、及びヒドロモルフォンの経口剤であるナルサス錠、ナルラピド錠の添付文書（案）を参考に設定した。

申請する使用上の注意（案）及びその設定根拠を表 1.8.2.3-1 に示す。

表 1.8.2.3-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠

申請案	設定根拠
【禁忌】（次の患者には投与しないこと） 1. 重篤な呼吸抑制のある患者〔呼吸抑制を増強する。〕 2. 気管支喘息発作中の患者〔気道分泌を妨げる。〕 3. 慢性肺疾患に続発する心不全の患者〔呼吸抑制や循環不全を増強する。〕 4. 痙攣状態（てんかん重積症、破傷風、ストリキニーネ中毒）にある患者〔脊髄の刺激効果があらわれる。〕 5. 麻痺性イレウスの患者〔消化管運動を抑制する。〕 6. 急性アルコール中毒の患者〔呼吸抑制を増強する。〕 7. 本剤の成分及びアヘンアルカロイドに対し過敏症の患者 8. 出血性大腸炎の患者〔腸管出血性大腸菌（O157 等）や赤痢菌等の重篤な細菌性下痢のある患者では、症状の悪化、治療期間の延長をきたすおそれがある。〕	必要な安全性上の注意喚起は経口剤と同様と考え、ナルサス錠、ナルラピド錠と同じ記載とした。
【原則禁忌】（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること） 細菌性下痢のある患者〔治療期間の延長をきたすおそれがある。〕	同上

表 1.8.2.3-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠（続き）

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

表 1.8.2.3-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠（続き）

申請案		設定根拠															
2. 重要な基本的注意 (1) 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること（「副作用」の項参照）。 (2) 眠気、めまいが起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。 (3) 本剤を投与する場合には、以下の対応を念頭におき、副作用に十分注意すること。 1) 便秘に対する対策として緩下剤を併用、悪心・嘔吐に対する対策として制吐剤を併用する。 2) 鎮痛効果が得られている患者で通常と異なる強い眠気がある場合には、過量投与の可能性があるため、本剤の減量を考慮する。 (4) 本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。 (5) 本剤の医療目的外使用を防止するため、適切な処方を行い、保管に留意するとともに、患者等に対して適切な指導を行うこと（「適用上の注意」の項参照）。		必要な安全性上の注意喚起は経口剤と同様と考え、ナルサス錠、ナルラピド錠と同じ記載とした。															
3. 相互作用 本剤は主にグルクロン酸抱合により代謝される（「薬物動態」の項参照）。 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体等 吸入麻酔剤 MAO 阻害剤 三環系抗うつ剤 β 遮断剤 アルコール</td><td>呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがある。</td><td>相加的に中枢神経抑制作用が増強される。</td></tr><tr><td>クマリン系抗凝血剤 ワルファリン</td><td>クマリン系抗凝血剤の作用が増強されることがある。</td><td>機序不明</td></tr><tr><td>抗コリン作用を有する薬剤</td><td>麻痺性イレウスに至る重篤な便秘又は尿貯留が起こるおそれがある。</td><td>相加的に抗コリン作用が増強される。</td></tr><tr><td>ブプレノルフィン、ペンタゾシン等</td><td>本剤の鎮痛作用を減弱させることがある。また、退薬症候を起こすことがある。</td><td>ブプレノルフィン、ペンタゾシン等は本剤の作用する μ 受容体の部分アゴニストである。</td></tr></table>		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体等 吸入麻酔剤 MAO 阻害剤 三環系抗うつ剤 β 遮断剤 アルコール	呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがある。	相加的に中枢神経抑制作用が増強される。	クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	クマリン系抗凝血剤の作用が増強されることがある。	機序不明	抗コリン作用を有する薬剤	麻痺性イレウスに至る重篤な便秘又は尿貯留が起こるおそれがある。	相加的に抗コリン作用が増強される。	ブプレノルフィン、ペンタゾシン等	本剤の鎮痛作用を減弱させることがある。また、退薬症候を起こすことがある。	ブプレノルフィン、ペンタゾシン等は本剤の作用する μ 受容体の部分アゴニストである。	同上
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子															
中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体等 吸入麻酔剤 MAO 阻害剤 三環系抗うつ剤 β 遮断剤 アルコール	呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがある。	相加的に中枢神経抑制作用が増強される。															
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	クマリン系抗凝血剤の作用が増強されることがある。	機序不明															
抗コリン作用を有する薬剤	麻痺性イレウスに至る重篤な便秘又は尿貯留が起こるおそれがある。	相加的に抗コリン作用が増強される。															
ブプレノルフィン、ペンタゾシン等	本剤の鎮痛作用を減弱させることがある。また、退薬症候を起こすことがある。	ブプレノルフィン、ペンタゾシン等は本剤の作用する μ 受容体の部分アゴニストである。															

表 1.8.2.3-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠（続き）

申請案		設定根拠																												
4. 副作用 がん疼痛患者を対象とした国内臨床試験において、総症例 91 例中 35 例（38.5%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、傾眠 20 例（22.0%）、悪心 8 例（8.8%）、嘔吐 6 例（6.6%）、便秘 6 例（6.6%）等であった。〔承認時〕		本剤の国内臨床試験で認められた副作用について、発現率が 6%以上（91 名中 6 名以上に発現）の事象を発現状況の概要として記載した。																												
(1) 重大な副作用（頻度不明^{注1)} 1) 依存性 ：連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。また、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、あくび、くしゃみ、流涙、発汗、悪心、嘔吐、下痢、腹痛、散瞳、頭痛、不眠、不安、譫妄、振戦、全身の筋肉・関節痛、呼吸促進等の退薬症候があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、1 日用量を徐々に減量するなど、患者の状態を観察しながら行うこと。 2) 呼吸抑制 ：呼吸抑制があらわれることがあるので、息切れ、呼吸緩慢、不規則な呼吸、呼吸異常等があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤による呼吸抑制には、麻薬拮抗剤（ナロキソン、レバロルファン等）が拮抗する。 3) 意識障害 ：昏睡、昏迷、錯乱、譫妄等の意識障害があらわれることがあるので、このような場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 4) イレウス（麻痺性イレウスを含む）、中毒性巨大結腸 ：イレウス（麻痺性イレウスを含む）があらわれることがある。また、炎症性腸疾患の患者に投与した場合、中毒性巨大結腸があらわれることがあるので、これらの症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。		依存性、呼吸抑制、意識障害、麻痺性イレウス、及び中毒性巨大結腸は、オピオイド鎮痛剤のクラスエフェクトであり、ナルサス錠、ナルラピド錠と同じ記載とした。ヒドロモルフォンの注射剤の国内治験で重篤な事象としては発現しなかったものの、重大な副作用として注意喚起する。																												
(2) その他の副作用 下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、必要に応じ適切な処置を行うこと。 <table><tr><td></td><td>5%以上</td><td>5%未満</td><td>頻度不明^{注1)}</td></tr><tr><td>過敏症</td><td></td><td></td><td>発疹</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>傾眠</td><td>めまい</td><td>味覚異常</td></tr><tr><td>呼吸器</td><td></td><td></td><td>呼吸困難</td></tr><tr><td>消化器</td><td>悪心、嘔吐、便秘</td><td>食欲不振</td><td>腹部不快感</td></tr><tr><td>肝臓</td><td></td><td>肝機能異常</td><td></td></tr><tr><td>その他</td><td>カテーテル留置部位反応^{注2)}</td><td>倦怠感、発熱</td><td>異常感、注射部位反応（疼痛、紅斑、腫脹等）</td></tr></table>			5%以上	5%未満	頻度不明 ^{注1)}	過敏症			発疹	精神神経系	傾眠	めまい	味覚異常	呼吸器			呼吸困難	消化器	悪心、嘔吐、便秘	食欲不振	腹部不快感	肝臓		肝機能異常		その他	カテーテル留置部位反応 ^{注2)}	倦怠感、発熱	異常感、注射部位反応（疼痛、紅斑、腫脹等）	「その他の副作用」には、重大な副作用以外の副作用として注射剤の臨床試験で 2%以上（91 名中 2 名以上に発現した副作用、あるいは注射剤の臨床試験で発現率が 2%未満であるが経口剤の「その他の副作用」に記載されている副作用、及び日本人健康成人を対象とした薬物動態試験で 6 名中 1 名に発現したカテーテル留置部位反応、さらに注射剤の臨床試験で副作用として発現しなかったが、海外添付文書の記載状況を踏まえ、「注射部位反応（疼痛、紅斑、腫脹等）」を記載した。事象名としての「めまい」には基本語として「浮動性めまい」で示される有害事象、「食欲不振」には基本語として「食欲減退」で示される有害事象を含む。
	5%以上	5%未満	頻度不明 ^{注1)}																											
過敏症			発疹																											
精神神経系	傾眠	めまい	味覚異常																											
呼吸器			呼吸困難																											
消化器	悪心、嘔吐、便秘	食欲不振	腹部不快感																											
肝臓		肝機能異常																												
その他	カテーテル留置部位反応 ^{注2)}	倦怠感、発熱	異常感、注射部位反応（疼痛、紅斑、腫脹等）																											
注 1) 海外において認められている副作用又はヒドロモルフォン経口剤（ナルサス錠、ナルラピド錠）において認められている副作用のため頻度不明。 注 2) 日本人健康成人を対象とした薬物動態試験より算出した。																														

表 1.8.2.3-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠（続き）

申請案	設定根拠
5. 高齢者への投与 低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。[一般に高齢者では生理機能が低下しており、特に呼吸抑制の感受性が高い。]	必要な安全性上の注意喚起は経口剤と同様と考え、ナルサス錠、ナルラピド錠と同じ記載とした。
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[マウス及びハムスターでは胎児奇形（頭蓋奇形、軟部組織奇形、骨格変異）が、ラットにおいて出生児の体重及び生存率の低下が報告されている。] (2) 分娩前に投与した場合、出産後新生児に退薬症候（多動、神経過敏、不眠、振戦等）があらわれることがある。 (3) 分娩時の投与により、新生児に呼吸抑制があらわれることがある。 (4) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ移行することが報告されている。]	同上
7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	同上
8. 過量投与 (1) 徴候・症状 ：呼吸抑制、意識不明、痙攣、錯乱、血圧低下、重篤な脱力感、重篤なめまい、嗜眠、心拍数の減少、神経過敏、不安、縮腫、重度の低酸素症による著明な散瞳、皮膚冷感等を起こすことがある。 (2) 処置 ：過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。 1) 投与を中止し、気道確保、補助呼吸及び呼吸調節により適切な呼吸管理を行う。 2) 麻薬拮抗剤投与を行い、患者に退薬症候又は麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。なお、麻薬拮抗剤の作用持続時間はヒドロモルフォンのそれより短いので、患者のモニタリングを行うか又は患者の反応に応じて初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する。 3) 必要に応じて補液、昇圧剤等の投与又は他の補助療法を行う。	同上

表 1.8.2.3-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠（続き）

申請案	設定根拠
9. 適用上の注意 (1) 患者等に対する指導： 1) 本剤の投与にあたっては、具体的な投与方法、投与時の注意点、保管方法等を十分に説明し、本剤の目的以外への使用あるいは他人への譲渡をしないよう指導するとともに、本剤を子供の手の届かないところに保管するよう指導すること。 2) 本剤が不要となった場合には、病院又は薬局へ返却するなどの処置について適切に指導すること。 (2) 投与経路：オピオイド製剤の癌疼痛における臨床使用方法としては、経口投与又は直腸内投与が不可能なとき、はじめて注射を用いる。 (3) 投与速度：急速静注により、アナフィラキシー、重篤な呼吸抑制、低血圧、末梢循環虚脱、心停止が起こるおそれがあるので、静注する場合には緩徐に行うことが望ましい。 (4) 開封時：アンプルカット時の異物混入を避けるため、エタノール消毒綿等で清拭しカットすることが望ましい。 (5) 調製時の注意：本剤をブドウ糖を含有する輸液に希釈して用いる場合、遮光すること。	(1) 薬物乱用及び誤用を防止するための注意喚起は経口剤と同様と考え、ナルサス錠、ナルラピド錠と同じ記載とした。 (2) 国内注射剤類薬と同じ記載とした。 (3) 同上 (4) 一般的な注意事項として記載した。 (5) 本剤は遮光保存である。注射液をブドウ糖液で希釈した場合の安定性試験（2.3.P 参照）に基づく持続注入時の注意事項を記載した。

1. 一般的名称に係る文書

本剤の一般的名称（JAN）はヒドロモルフォン塩酸塩として決定され、「医薬品の一般的名称について」（平成 27 年 8 月 6 日付 薬食審査発 0806 第 1 号）にて通知された。

国際一般名（INN）は r-INN List 1（Vol.9, p.189, 1955）に hydromorphone hydrochloride として掲載された。

JAN :	日本名	ヒドロモルフォン塩酸塩
	英 名	Hydromorphone Hydrochloride
	化学名	
	(日本名)	(5R)-4,5-エポキシ-3-ヒドロキシ-17-メチルモルヒナン-6-オン 一塩酸塩
	(英名)	(5R)-4,5-Epoxy-3-hydroxy-17-methylmorphinan-6-one monohydrochloride
INN :		hydromorphone hydrochloride

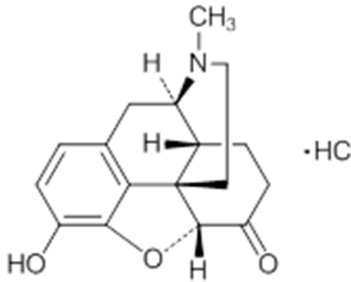
添付資料

- 1) [Recommended INN: List 1, WHO Chronicle, Vol.9, p.189, 1955.](#)
- 2) [医薬品の一般的名称について, 薬食審査発 0806 第 1 号 \(平成 27 年 8 月 6 日\)](#)

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

ヒドロモルフォン塩酸塩

ナルベイン注 2 mg、20 mg

化学名・別名	(5R)-4,5-Epoxy-3-hydroxy-17-methylmorphinan-6-one monohydrochloride 及びその製剤																																																																	
構 造 式																																																																		
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。																																																																	
劇薬等の指定																																																																		
市販名及び有効成分・分量	原体: ヒドロモルフォン塩酸塩 製剤: ナルベイン注 2 mg (1 mL 中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] 含有)、ナルベイン注 20 mg (2 mL 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] 含有)																																																																	
毒 性	<table><tr><th rowspan="2">急性</th><th rowspan="2">動物種</th><th colspan="2">LD₅₀ 値 (mg/kg)</th></tr><tr><th>経口</th><th>静注</th></tr><tr><td rowspan="4"></td><td rowspan="2">マウス</td><td>♂</td><td>215～261</td><td rowspan="2">68.1～100</td></tr><tr><td>♀</td><td>> 261</td></tr><tr><td rowspan="2">ラット</td><td>♂</td><td>21.5～31.6</td><td rowspan="2">> 6.81</td></tr><tr><td>♀</td><td>> 31.6</td><td>4.64～6.81</td></tr></table> <table><tr><th rowspan="2">亜急性</th><th rowspan="2">動物種</th><th rowspan="2">投与期間</th><th rowspan="2">投与経路</th><th rowspan="2">投与量 (mg/kg/日)</th><th rowspan="2">最大無影響量 (mg/kg/日)</th><th rowspan="2">主な所見</th></tr><tr></tr><tr><td rowspan="2"></td><td>ラット</td><td>4 週</td><td>経口</td><td>3.5、7、14</td><td>3.5</td><td>顕著な体重増加抑制、角膜混濁、及び胸腺相対重量の減少 (7 mg/kg 以上)</td></tr><tr><td>イヌ</td><td>4 週</td><td>経口</td><td>1.75、3.5、7</td><td>3.5</td><td>顕著な中枢症状と体重増加抑制、ALT 増加、衰弱／脱水 (7 mg/kg)</td></tr></table> <table><tr><th rowspan="2">慢性</th><th rowspan="2">動物種</th><th rowspan="2">投与期間</th><th rowspan="2">投与経路</th><th rowspan="2">投与量 (mg/kg/日)</th><th rowspan="2">最大無影響量 (mg/kg/日)</th><th rowspan="2">主な所見</th></tr><tr></tr><tr><td rowspan="2"></td><td>ラット</td><td>27 週</td><td>経口</td><td>3.5、7、14</td><td>3.5</td><td>副腎の相対平均重量増加 (7 mg/kg 以上)</td></tr><tr><td>イヌ</td><td>39 週</td><td>経口</td><td>1.75、4、9</td><td>9</td><td>毒性学的な変化なし</td></tr></table>						急性	動物種	LD ₅₀ 値 (mg/kg)		経口	静注		マウス	♂	215～261	68.1～100	♀	> 261	ラット	♂	21.5～31.6	> 6.81	♀	> 31.6	4.64～6.81	亜急性	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	最大無影響量 (mg/kg/日)	主な所見		ラット	4 週	経口	3.5、7、14	3.5	顕著な体重増加抑制、角膜混濁、及び胸腺相対重量の減少 (7 mg/kg 以上)	イヌ	4 週	経口	1.75、3.5、7	3.5	顕著な中枢症状と体重増加抑制、ALT 増加、衰弱／脱水 (7 mg/kg)	慢性	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	最大無影響量 (mg/kg/日)	主な所見		ラット	27 週	経口	3.5、7、14	3.5	副腎の相対平均重量増加 (7 mg/kg 以上)	イヌ	39 週	経口	1.75、4、9	9	毒性学的な変化なし
急性	動物種	LD ₅₀ 値 (mg/kg)																																																																
		経口	静注																																																															
	マウス	♂	215～261	68.1～100																																																														
		♀	> 261																																																															
	ラット	♂	21.5～31.6	> 6.81																																																														
		♀	> 31.6		4.64～6.81																																																													
亜急性	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	最大無影響量 (mg/kg/日)	主な所見																																																												
	ラット	4 週	経口	3.5、7、14	3.5	顕著な体重増加抑制、角膜混濁、及び胸腺相対重量の減少 (7 mg/kg 以上)																																																												
	イヌ	4 週	経口	1.75、3.5、7	3.5	顕著な中枢症状と体重増加抑制、ALT 増加、衰弱／脱水 (7 mg/kg)																																																												
慢性	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	最大無影響量 (mg/kg/日)	主な所見																																																												
	ラット	27 週	経口	3.5、7、14	3.5	副腎の相対平均重量増加 (7 mg/kg 以上)																																																												
	イヌ	39 週	経口	1.75、4、9	9	毒性学的な変化なし																																																												
副 作 用	臨床試験 副作用発現率 35/91 = 38.5% (臨床検査値異常を含む) <table><tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th><th>(%)</th><th>臨床検査値異常の種類</th><th>例数</th><th>(%)</th></tr><tr><td>傾眠</td><td>20</td><td>(22.0)</td><td>酸素飽和度低下</td><td>1</td><td>(1.1)</td></tr><tr><td>悪心</td><td>8</td><td>(8.8)</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>嘔吐</td><td>6</td><td>(6.6)</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>便秘</td><td>6</td><td>(6.6)</td><td></td><td></td><td></td></tr></table> 等						副作用の種類	例数	(%)	臨床検査値異常の種類	例数	(%)	傾眠	20	(22.0)	酸素飽和度低下	1	(1.1)	悪心	8	(8.8)				嘔吐	6	(6.6)				便秘	6	(6.6)																																	
副作用の種類	例数	(%)	臨床検査値異常の種類	例数	(%)																																																													
傾眠	20	(22.0)	酸素飽和度低下	1	(1.1)																																																													
悪心	8	(8.8)																																																																
嘔吐	6	(6.6)																																																																
便秘	6	(6.6)																																																																
会 社	製造販売元: 第一三共プロファーマ株式会社、販売元: 第一三共株式会社																																																																	

1.12 添付資料一覧

ヒドロモルフォン塩酸塩

ナルベイン注 2 mg、20 mg

1.12-1-1 第3部の添付資料一覧

資料番号 (初出番号)	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内/国外)	評価/参 考の別
3.2 データ又は報告書						
3.2.S 原薬						
3.2.S.4 原薬の管理 (ヒドロモルフォン塩酸塩、第一三共プロファーマ株式会社)						
3.2.S.4.3 試験方法(分析方法)のバリデーション(ヒドロモルフォン塩酸塩、第一三共プロファーマ株式会社)						
3.2.S.4.3-2	DS-7113b原薬のエンドトキシン試験法の分析法バリデーション	■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	第一三共株式会社	国内	評価
3.2.P 製剤 (ナルベイン注2mg、20mg、注射剤)						
3.2.P.5 製剤の管理 (ナルベイン注2mg、20mg、注射剤)						
3.2.P.5.3 試験方法(分析方法)のバリデーション(ナルベイン注2mg、20mg、注射剤)						
3.2.P.5.3-2	DS-7113b注射液の確認試験法の分析法バリデーション	■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	第一三共株式会社	国内	評価
3.2.P.5.3-3	DS-7113b注射液の類縁物質測定法の分析法バリデーション	■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	第一三共株式会社	国内	評価
3.2.P.5.3-4	DS-7113b注射液のエンドトキシン試験法の分析法バリデーション	■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	第一三共株式会社	国内	評価
3.2.P.5.3-5	DS-7113b注射液の無菌試験法の開発	■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	第一三共株式会社	国内	評価
3.2.P.5.3-6	DS-7113b注射液の定量法の分析法バリデーション	■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	第一三共株式会社	国内	評価
3.2.P.8 安定性 (ナルベイン注2mg、20mg、注射剤)						
3.2.P.8.3 安定性データ(ナルベイン注2mg、20mg、注射剤)						
3.2.P.8.3-2	DS-7113b注射液2mg/1mLの長期保存試験(24ヵ月間)	■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	第一三共プロファーマ株式会社	国内	評価
3.2.P.8.3-3	DS-7113b注射液20mg/2mLの長期保存試験(24ヵ月間)	■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	第一三共プロファーマ株式会社	国内	評価
3.2.P.8.3-4	DS-7113b注射液2mg/1mLの加速試験(6箇月間)	■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	第一三共プロファーマ株式会社	国内	評価
3.2.P.8.3-5	DS-7113b注射液20mg/2mLの加速試験(6箇月間)	■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	第一三共プロファーマ株式会社	国内	評価
3.2.P.8.3-6	DS-7113b注射液の苛酷試験	■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	第一三共プロファーマ株式会社	国内	評価
3.2.P.8.3-7	DS-7113b注射液と汎用される希釈液との配合変化試験	■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	第一三共株式会社	国内	評価

1.12 添付資料一覧

ヒドロモルフォン塩酸塩

ナルベイン注 2 mg、20 mg

1.12-1-2 第3部に添付しない資料の一覧

資料番号	タイトル
3.2.S.1	一般情報（ヒドロモルフォン塩酸塩、第一三共プロファーマ株式会社）
3.2.S.2	製造（ヒドロモルフォン塩酸塩、第一三共プロファーマ株式会社）
3.2.S.3	特性（ヒドロモルフォン塩酸塩、第一三共プロファーマ株式会社）
3.2.S.4.1	規格及び試験方法（ヒドロモルフォン塩酸塩、第一三共プロファーマ株式会社）
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）（ヒドロモルフォン塩酸塩、第一三共プロファーマ株式会社）
3.2.S.4.4	ロット分析（ヒドロモルフォン塩酸塩、第一三共プロファーマ株式会社）
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性（ヒドロモルフォン塩酸塩、第一三共プロファーマ株式会社）
3.2.S.5	標準品又は標準物質（ヒドロモルフォン塩酸塩、第一三共プロファーマ株式会社）
3.2.S.6	容器及び施栓系（ヒドロモルフォン塩酸塩、第一三共プロファーマ株式会社）
3.2.S.7	安定性（ヒドロモルフォン塩酸塩、第一三共プロファーマ株式会社）
3.2.P.1	製剤及び処方（ナルベイン注2mg、20mg、注射剤）
3.2.P.2	製剤開発の経緯
3.2.P.3	製造（ナルベイン注2mg、20mg、注射剤）
3.2.P.4	添加剤の管理（ナルベイン注2mg、20mg、注射剤）
3.2.P.5.1	規格及び試験方法（ナルベイン注2mg、20mg、注射剤）
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）（ナルベイン注2mg、20mg、注射剤）
3.2.P.5.4	ロット分析（ナルベイン注2mg、20mg、注射剤）
3.2.P.5.5	不純物の特性（ナルベイン注2mg、20mg、注射剤）
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性（ナルベイン注2mg、20mg、注射剤）
3.2.P.6	標準品又は標準物質（ナルベイン注2mg、20mg、注射剤）
3.2.P.7	容器及び施栓系（ナルベイン注2mg、20mg、注射剤）
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論（ナルベイン注2mg、20mg、注射剤）
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施（ナルベイン注2mg、20mg、注射剤）
3.2.A	その他
3.3	参考文献

1.12 添付資料一覧

ヒドロモルフォン塩酸塩

ナルベイン注 2 mg、20 mg

1.12-2-1 第4部の添付資料一覧

資料番号 (初出番号)	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内／国外)	評価／ 参考の別
4.2 試験報告書						
4.2.1 薬理試験						
4.2.1.1 効力を裏付ける試験						
4.2.1.1-1	DS-7113b代謝物のオピオイド受容体親和性評価	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	■■■■■	国内	参考
4.2.1.1-2	DS-7113b代謝物のオピオイド受容体アゴニスト活性評価	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	■■■■■	国内	参考
4.2.1.1-3	Wentland MP, Lou R, Lu Q, et al. Syntheses of novel high affinity ligands for opioid receptors. Bioorg Med Chem Lett. 2009;19(8):2289-94.					参考
4.2.1.1-4	Volpe DA, McMahon Tobin GA, Mellon RD, et al. Uniform assessment and ranking of opioid Mu receptor binding constants for selected opioid drugs. Regul Toxicol Pharmacol. 2011;59(3):385-90.					参考
4.2.1.1-5	Peckham EM, Traynor JR. Comparison of the antinociceptive response to morphine and morphine-like compounds in male and female Sprague-Dawley rats. J Pharmacol Exp Ther. 2006;316(3):1195-201.					参考
4.2.1.1-6	Gharagozlou P, Hashemi E, DeLorey TM, et al. Pharmacological profiles of opioid ligands at Kappa opioid receptors. BMC Pharmacol. 2006;6:3.					参考
4.2.1.1-7	Gharagozlou P, Demirci H, David Clark J, et al. Activity of opioid ligands in cells expressing cloned μ opioid receptors. BMC Pharmacol. 2003;3:1.					参考
4.2.1.1-8	Gharagozlou P, Demirci H, Clark JD, et al. Activation profiles of opioid ligands in HEK cells expressing δ opioid receptors. BMC Neurosci. 2002;3:19.					参考
4.2.1.1-9	Cichewicz DL, Martin ZL, Smith FL, et al. Enhancement of μ opioid antinociception by oral Δ^9 -tetrahydrocannabinol: dose-response analysis and receptor identification. J Pharmacol Exp Ther. 1999;289(2):859-67.					参考
4.2.1.1-10	Knoll J, Fürst S, Makleit S. The pharmacology of 14-hydroxyazidomorphine. J Pharm Pharmacol. 1975;27(2):99-105.					参考
4.2.1.1-11	Kumar P, Sunkaraneni S, Sirohi S, et al. Hydromorphone efficacy and treatment protocol impact on tolerance and μ -opioid receptor regulation. Eur J Pharmacol. 2008;597(1-3):39-45.					参考
4.2.1.1-12	Navani DM, Yoburn BC. In vivo activity of norhydrocodone; an active metabolite of hydrocodone. J Pharmacol Exp Ther. 2013;347(2):497-505.					参考
4.2.1.1-13	Hennies HH, Friderichs E, Schneider J. Receptor binding, analgesic and antitussive potency of tramadol and other selected opioids. Arzneimittelforschung. 1988;38(7):877-80.					参考
4.2.1.1-14	Abram SE, Mampilly GA, Milosavljevic D. Assessment of the potency and intrinsic activity of systemic versus intrathecal opioids in rats. Anesthesiology. 1997;87(1):127-34.					参考
4.2.1.1-15	Smith LJ, Valenzuela JR, Krugner-Higby LA, et al. A single dose of liposome-encapsulated hydromorphone provides extended analgesia in a rat model of neuropathic pain. Comp Med. 2006;56(6):487-92.					参考
4.2.1.1-16	Wegner K, Horais KA, Tozier NA, et al. Development of a canine nociceptive thermal escape model. J Neurosci Methods. 2008;168(1):88-97.					参考
4.2.1.1-17	Wegner K, Robertson SA. Dose-related thermal antinociceptive effects of intravenous hydromorphone in cats. Vet Anaesth Analg. 2007;34(2):132-8.					参考
4.2.1.1-18	Wegner K, Robertson SA, Kollas-Baker C, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of intravenous hydromorphone in cats. J Vet Pharmacol Ther. 2004;27(5):329-36.					参考
4.2.1.1-19	Lascelles BD, Robertson SA. Antinociceptive effects of hydromorphone, butorphanol, or the combination in cats. J Vet Intern Med. 2004;18(2):190-5.					参考
4.2.1.1-20	Robertson SA, Wegner K, Lascelles BD. Antinociceptive and side-effects of hydromorphone after subcutaneous administration in cats. J Feline Med Surg. 2009;11(2):76-81.					参考
4.2.1.3 安全性薬理試験						
4.2.1.3-1	K ⁺ Channel (hERG) for 29 compounds	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	■■■■■	国外	参考
4.2.2 薬物動態試験						
4.2.2.2 吸収						
4.2.2.2-1	Pharmacokinetics and plasma concentrations of hydromorphone in plasma of male HAN Wistar rats after administration of a single oral (7 or 14mg/kg of the free base) or intravenous (1mg/kg of the free base) dose of hydromorphone	■■■■■	19■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	■■■■■	国外	参考
4.2.2.2-2	Pharmacokinetics and plasma concentrations of hydromorphone in plasma of female HAN Wistar rats after administration of a single oral (7 or 14mg/kg of the free base) or intravenous (1mg/kg of the free base) dose of hydromorphone	■■■■■	19■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	■■■■■	国外	参考
4.2.2.2-3	Investigation of the plasma pharmacokinetics of hydromorphone in male beagle dogs after administration of a single oral (1.75mg/kg of the active moiety) or intravenous (0.35mg/kg of the active moiety) dose of hydromorphone	■■■■■	19■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	■■■■■	国外	参考
4.2.2.2-4	Pharmacokinetic Parameters of Hydromorphone and its 3-Glucuronide in Rats Subcutaneously Administered DS-7113b	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	Daiichi Sankyo Co., Ltd.	国内	参考
4.2.2.2-5	KuKanich B, Hogan KB, Krugner-Higby AL, et al. Pharmacokinetics of hydromorphone hydrochloride in healthy dogs. Vet Anaesth Analg. 2008;35:256-64.					参考
4.2.2.3 分布						
4.2.2.3-1	The distribution of radiolabelled material in tissues and its persistence in the eye of male pigmented rats following a single oral dose of [¹⁴ C]hydromorphone (7mg/kg)	■■■■■	19■■年■■月■■日～ 19■■年■■月■■日	■■■■■	国外	参考
4.2.2.3-2	Investigation of the extent of in vitro binding of [¹⁴ C]hydromorphone to animal and human plasma proteins	■■■■■	19■■年■■月■■日～ 19■■年■■月■■日	■■■■■	国外	参考
4.2.2.3-3	Placental transfer of radiolabelled material in pregnant Charles River Wistar rats following administration of a single oral dose [¹⁴ C]hydromorphone hydrochloride (1.75mg/kg; 1.56mg/kg active moiety)	■■■■■	19■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	■■■■■	国外	参考
4.2.2.3-4	Placental transfer of radiolabelled material in pregnant rabbits following administration of a single oral dose (7mg/kg) of [¹⁴ C]hydromorphone hydrochloride	■■■■■	19■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	■■■■■	国外	参考

1.12 添付資料一覧

ヒドロモルフォン塩酸塩

ナルベイン注 2 mg、20 mg

1.12-2-1 第4部の添付資料一覧

資料番号 (初出番号)	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内/国外)	評価/ 参考の別
4.2.2.3-5	The transfer of radiolabelled material into the milk of rats following administration of a single oral dose of [¹⁴ C]hydromorphone hydrochloride (1.75mg/kg)		19 年 月 日 ~ 20 年 月 日		国外	参考
4.2.2.4 代謝						
4.2.2.4-1	Hydromorphone metabolites identified by LC/MS ⁿ analysis from different biological samples		19 年 月 日 ~ 19 年 月 日		国外	参考
4.2.2.4-2	An investigation of the metabolic profile in urine, faeces and plasma of male beagle dogs after administration of a single oral dose of [¹⁴ C]hydromorphone hydrochloride		19 年 月 日 ~ 20 年 月 日		国外	参考
4.2.2.5 排泄						
4.2.2.5-1	Excretion of radiolabelled material after the administration of a single oral dose (7mg/kg of free base) of [¹⁴ C]hydromorphone to male rats		19 年 月 日 ~ 19 年 月 日		国外	参考
4.2.2.5-2	Excretion of radiolabelled material after the administration of a single oral dose (7mg/kg free base) of [¹⁴ C]hydromorphone to female rats		19 年 月 日 ~ 19 年 月 日		国外	参考
4.2.2.5-3	Biliary excretion of radiolabelled material in the male Charles River Wistar rat following the administration of [¹⁴ C]hydromorphone		19 年 月 日 ~ 19 年 月 日		国外	参考
4.2.2.5-4	Excretion of radioactivity after single oral administration of ¹⁴ C-labelled hydromorphone to dogs		19 年 月 日 ~ 19 年 月 日		国外	参考
4.2.3 毒性試験						
4.2.3.1 単回投与毒性試験						
4.2.3.1-1	LU 138315 - Single dose toxicity after oral administration (gavage) in the NMRI mouse		19 年 月 日 ~ 19 年 月 日		国外	参考
4.2.3.1-2	BSF 138315 - Single dose toxicity after intravenous administration in the NMRI mouse		19 年 月 日 ~ 20 年 月 日		国外	参考
4.2.3.1-3	LU 138315 - Single dose toxicity after oral administration (gavage) in the Wistar rat		19 年 月 日 ~ 19 年 月 日		国外	参考
4.2.3.1-4	BSF 138315 - Single dose toxicity after intravenous administration in the Wistar rat		19 年 月 日 ~ 20 年 月 日		国外	参考
4.2.3.2 反復投与毒性試験						
4.2.3.2-1	LU 138315 - Repeated dose toxicity (4-week treatment) after oral administration (gavage) in the Wistar rat		19 年 月 日 ~ 19 年 月 日		国外	参考
4.2.3.2-2	BSF 138315 - Repeated dose toxicity (at least 27-week treatment) after oral administration (gavage) in the Wistar rat		19 年 月 日 ~ 20 年 月 日		国外	参考
4.2.3.2-3	LU 138315 - Repeated dose toxicity (4-week) after oral administration to beagles		19 年 月 日 ~ 19 年 月 日		国外	参考
4.2.3.2-4	BSF 138315 - Repeated dose toxicity (at least 39-week treatment) after oral administration (capsules) in the beagle		19 年 月 日 ~ 20 年 月 日		国外	参考
4.2.3.3 遺伝毒性試験						
4.2.3.3.1 <i>In vitro</i> 試験						
4.2.3.3.1-1	In the Salmonella-Escherichia Coli/mammalian-microsome reverse mutation assay with a confirmatory assay		19 年 月 日 ~ 19 年 月 日		国外	参考
4.2.3.3.1-2	Chromosome aberration assay in human lymphocytes in vitro with Dilaudid (hydromorphone hydrochloride)		19 年 月 日 ~ 19 年 月 日		国外	参考
4.2.3.3.1-3	In the L5178Y TK ⁺ mouse lymphoma forward mutation assay with a confirmatory assay		19 年 月 日 ~ 19 年 月 日		国外	参考
4.2.3.3.2 <i>In vivo</i> 試験						
4.2.3.3.2-1	Mutagenicity test on hydromorphone hydrochloride in the in vivo mouse micronucleus assay		19 年 月 日 ~ 19 年 月 日		国外	参考
4.2.3.5 生殖発生毒性試験						
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験						
4.2.3.5.1-1	An oral (gavage) fertility and general reproduction toxicity study in rats with hydromorphone hydrochloride		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		国外	参考
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験						
4.2.3.5.2-1	An oral teratology (reproduction segment II) study of hydromorphone HCl in the rat (GLP study)		19 年 月 日 ~ 19 年 月 日		国外	参考
4.2.3.5.2-2	An oral teratology (reproduction segment II) study of hydromorphone HCl in the rabbit (GLP study)		19 年 月 日 ~ 19 年 月 日		国外	参考
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験						
4.2.3.5.3-1	An oral (gavage) pre- and postnatal development study in rats with hydromorphone hydrochloride		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		国外	参考
4.2.3.6 局所刺激性試験						
4.2.3.6-1	Hydromorphone injectable solution (50 mg/mL): Local irritation study via intravenous, intra-arterial, perivenous, intra-muscular or subcutaneous injection in rabbits		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		国外	参考
4.2.3.7 その他の毒性試験						

1.12 添付資料一覧

ヒドロモルフォン塩酸塩

ナルベイン注 2 mg、20 mg

1.12-2-1 第4部の添付資料一覧

資料番号 (初出番号)	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内／国外)	評価／ 参考の別
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験						
4.2.3.7.5-1	Bacterial reverse mutation study of hydromorphone-3-glucoside hydrochloride	██████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	██████	国内	参考
4.2.3.7.5-2	Gene mutation study of hydromorphone-3 -glucoside hydrochloride using mouse lymphoma cells	██████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	██████	国内	参考
4.3 参考文献						
4.3.1 「2.4 非臨床試験の概括評価」で引用した参考文献						
4.3.1-1	日本緩和医療学会. 緩和医療ガイドライン委員会編. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン2014年度版. 金原出版; 2014.					
4.3.1-2	Fanoe S, Jensen GB, Sjogren P, et al. Oxycodone is associated with dose-dependent QTc prolongation in patients and low-affinity inhibiting of hERG activity in vitro. Br J Clin Pharmacol. 2009;67(2):172-9.					
4.3.1-3	Zheng M, McErlane KM, Ong MC. Hydromorphone metabolites: isolation and identification from pooled urine samples of a cancer patient. Xenobiotica. 2002;32(5):427-39.					
4.3.1-4	EXALGO 8 mg/EXALGO 12 mg/EXALGO 16 mg/EXALGO 32 mg [添付文書]. Mallinckrodt Inc.; 2015 Jun.					
4.3.1-5	Edwards JE, Rudy AC, Wermeling DP, et al. Hydromorphone Transfer into Breast Milk After Intranasal Administration. Pharmacotherapy. 2003;23(2):153-8.					
4.3.2 「2.6 非臨床試験の概要文」で引用した参考文献						
4.3.2-1	日本緩和医療学会. 緩和医療ガイドライン作成委員会編. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン2014年度版. 金原出版; 2014.					
4.3.2-2	Radominska-Pandya A, Czernik PJ, Little JM, et al. Structural and functional studies of UDP-glucuronosyltransferases. Drug Metab Rev. 1999;31(4):817-99.					
4.3.2-3	Zheng M, McErlane KM, Ong MC. Hydromorphone metabolites: isolation and identification from pooled urine samples of a cancer patient. Xenobiotica. 2002;32(5):427-39.					
4.3.2-4	Moore MM, Honma M, Clements J, et al. Mouse Lymphoma Thymidine Kinase Gene Mutation Assay: International Workshop on Genotoxicity Tests Workgroup Report - Plymouth, UK 2002. Mutation Research. 2003;540:127-40.					
4.3.2-5	Moore MM, Honma M, Clements J, et al. Mouse Lymphoma Thymidine Kinase Gene Mutation Assay: Follow-up Meeting of the International Workshop on Genotoxicity Testing Aberdeen, Scotland, 2003 Assay Acceptance Criteria, Positive Controls, and Data Evaluation. Environmental and Molecular Mutagenesis. 2006;47:1-5.					
4.3.2-6	Moore MM, Honma M, Clements J, et al. Mouse lymphoma thymidine kinase gene mutation assay: Meeting of the International Workshop on Genotoxicity Testing, San Francisco, 2005, recommendations for 24-h treatment. Mutation Research. 2007;627:36-40.					
4.3.2-7	Fabian RJ, Bond JM, and Drobeck HP. Induced Corneal Opacities in the Rat. Br J Ophthal. 1967;51:124-9.					
4.3.2-8	Ternes JW, Ehrman RN, O'Brien CP. Nondependent monkeys self-administer hydromorphone. Behav Neurosci. 1985;99:583-8.					
4.3.2-9	Scallan EM, Simon BT. The effects of acupuncture point Pericardium 6 on hydromorphone induced nausea and vomiting in healthydogs. Vet Anaesth Analg. 2016 Feb 18. doi: 10.1111/vaa.12347. [Epub ahead of print]					
4.3.2-10	Wunsch LA, Schmidt BK, Krugner-Higby LA, et al. A comparison of the effects of hydromorphone HCl and a novel extended release hydromorphone on arterial blood gas values in conscious healthy dogs. Res Vet Sci. 2010;88(1):154-158.					
4.3.2-11	Guedes AG, Papich MG, Rude EP, et al. Comparison of plasma histamine levels after intravenous administration of hydromorphone and morphine in dogs. J Vet Pharmacol. 2007;30(6):516-522.					
4.3.2-12	Guedes AG, Papich MG, Rude EP, et al. Pharmacokinetics and physiological effects of intravenous hydromorphone in conscious dogs. J Vet Pharmacol Ther. 2008;31(4):334-343.					
4.3.2-13	Stephan DD, Vestre WA, Stiles J, et al. Changes in intraocular pressure and pupil size following intramuscular administration of hydromorphonehydrochloride and acepromazine in clinically normal dogs. Vet Ophthalmol. 2003;6(1):73-76.					
4.3.2-14	Compton P, Miotto K, Elashoff D. Precipitated opioid withdrawal across acute physical dependence induction methods. Pharmacol Biochem Behav. 2004;77(2):263-268.					

1.12-2-2 第4部に添付しない資料の一覧

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

1.12 添付資料一覧

ヒドロモルフォン塩酸塩

ナルベイン注 2 mg、20 mg

1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号 (初出番号)	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内/国外)	評価/参 考の別
5.2 全臨床試験一覧表						
5.2-1	臨床試験一覧表					
5.3 臨床試験報告書						
5.3.1 生物薬剤学試験報告書						
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書						
5.3.1.4-1	Method validation for the quantitation of DS-7113a and its metabolite, H3G, in human plasma.		20 年 月 日 ～20 年 月 日		国内	評価
5.3.1.4-2	Partial method validation for the quantitation of DS-7113a and its metabolite, H3G, in human plasma under coexistence of morphine and metabolites, M3G and M6G.		20 年 月 日 ～20 年 月 日		国内	評価
5.3.1.4-3	Validation of the analytical procedure for the determination of Hydromorphone and its metabolite (Hydromorphone-3-β-D-glucuronide) in human plasma using liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection (LC-MS/MS) including an investigation of long term frozen stability		20 年 月 日 ～20 年 月 日		国外	参考
5.3.1.4-4	Validation of the Analytical Procedure for the Determination of Hydromorphone and its Metabolite (Hydromorphone-3-β-D-Glucuronide) in Human Urine using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection (LC-MS/MS) Including an Investigation of Long Term Frozen Stability		20 年 月 日 ～20 年 月 日		国外	参考
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書						
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書						
5.3.2.2-1	Hydromorphone and hydromorphone-3β-O-glucuronide: Potential inhibition of cytochromes P450 in human liver microsomes		20 年 月 日 ～20 年 月 日		国外	評価
5.3.2.2-2	Evaluation of the potential of hydromorphone and hydromorphone-3β-D-glucuronide to induce CYP3A4, CYP1A2 and CYP2B6 in fresh human hepatocytes		20 年 月 日 ～20 年 月 日		国外	評価
5.3.2.2-3	Investigation of the potential of hydromorphone to interact with human hepatic cytochrome P450 (CYP450)		19 年 月 日 ～19 年 月 日		国外	参考
5.3.2.2-4	Evaluation of in vitro drug interaction potential of hydromorphone		不明～20 年 月 日		国外	参考
5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書						
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書						
5.3.3.1-1	A phase I, randomized, blinded, placebo-controlled, three-part study to compare the safety, tolerability and pharmacokinetics of oral hydromorphone in healthy Japanese and Caucasian subjects, and to assess the safety, tolerability and bioavailability of subcutaneous and oral hydromorphone in healthy Japanese subjects		20 年 月 日 ～20 年 月 日		国外	参考
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書						
5.3.5.2 非対照試験報告書						
5.3.5.2-1	DS-7113b注射剤 第II/III相試験ーがん疼痛患者を対象としたDS-7113b注射剤の一般臨床・継続投与試験 (静脈内投与)ー		20 年 月 日 ～20 年 月 日		国内	評価
5.3.5.2-2	DS-7113b注射剤 第II/III相試験ーがん疼痛患者を対象としたDS-7113b注射剤の一般臨床・継続投与試験 (皮下投与)ー		20 年 月 日 ～20 年 月 日		国内	評価
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書						
5.3.5.3-1	DS-7113b注射剤申請併合解析結果	—	—	—	—	評価
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録						
5.3.7.1-1	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表					
5.3.7.2 副作用が観察された症例の一覧						
5.3.7.2-1	全ての臨床試験の副作用症例一覧表					
5.3.7.3 重篤な有害事象が観察された症例の一覧						
5.3.7.3-1	全ての臨床試験の重篤有害事象症例一覧表					
5.3.7.4 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧						
5.3.7.4-1	全ての臨床試験の臨床検査値異常変動症例一覧表					
5.3.7.5 観察された臨床検査値の変動を適切に示した図						
5.3.7.5-1	全ての臨床試験の臨床検査値変動図					
5.4 参考文献						
5.4.1 「2.5 臨床に関する概括評価」で引用した参考文献						
5.4.1-1	厚生労働省. 第2部 現下の政策課題への対応 第8章 健康で安全な生活の確保: 第2節 がん・生活習慣病 (NCDs (非感染性疾患)) 対策の総合的かつ計画的な推進). 平成27年版 厚生労働白書; 2015. p. 432-40. Available from: http://www.mhlw.go.jp/wp/hakusyo/kousei/15/dl/2-08.pdf					

1.12 添付資料一覧

ヒドロモルフォン塩酸塩

ナルベイン注 2 mg、20 mg

1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号 (初出番号)	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内／国外)	評価／参 考の別
5.4.1-2	Yamaguchi T, Narita M, Morita T, et al. Recent developments in the management of cancer pain in Japan: education, clinical guidelines and basic research. Jpn J Clin Oncol. 2012;42(12):1120-7.					
5.4.1-3	厚生労働省. がん対策推進基本計画. 平成24年6月.					
5.4.1-4	World Health Organization. Cancer Pain Relief: with a guide to opioid availability. 2nd ed; 1996.					
5.4.1-5	Zech DF, Grond S, Lynch J, et al. Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. Pain. 1995;63(1):65-76.					
5.4.1-6	日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン委員会編. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン2014年版. 金原出版; 2014.					
5.4.1-7	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.					
5.4.1-8	International Narcotics Control Board: narcotic drugs report 2015. Available from: http://www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/Technical-Publications/2015/part_4_tables_EFS.pdf					
5.4.1-9	Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. Lancet Oncol. 2012;13(2):e58-68.					
5.4.1-10	Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, et al. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2012;23 Suppl 7:viii139-54.					
5.4.1-11	National Comprehensive Cancer Network. Adult Cancer Pain. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) version 2; 2016.					
5.4.1-12	並木昭義, 表圭一編. オピオイド. 克誠堂出版; 2007. p. 126-7.					
5.4.1-13	Radomska-Pandya A, Czernik PJ, Little JM, et al. Structural and functional studies of UDP-glucuronosyltransferases. Drug Metab Rev. 1999;31(4):817-99.					
5.4.1-14	Bhasker CR, McKinnon W, Stone A, et al. Genetic polymorphism of UDP-glucuronosyltransferase 2B7 (UGT2B7) at amino acid 268: ethnic diversity of alleles and potential clinical significance. Pharmacogenetics. 2000;10(8):679-85.					
5.4.1-15	Vandenbossche J, Richards H, Francke S, et al. The effect of UGT2B7*2 polymorphism on the pharmacokinetics of OROS® hydromorphone in Taiwanese subjects. J Clin Pharmacol. 2014;54(10):1170-9.					
5.4.1-16	Durnin C, Hind ID, Ghani SP, et al. Pharmacokinetics of oral immediate-release hydromorphone (Dilaudid® IR) in young and elderly subjects. Proc West Pharmacol Soc. 2001;44:79-80.					
5.4.1-17	Durnin C, Hind ID, Wickens MM, et al. Pharmacokinetics of oral immediate-release hydromorphone (Dilaudid® IR) in subjects with renal impairment. Proc West Pharmacol Soc. 2001;44:81-2.					
5.4.1-18	Durnin C, Hind ID, Ghani SP, et al. Pharmacokinetics of oral immediate-release hydromorphone (Dilaudid® IR) in subjects with moderate hepatic impairment. Proc West Pharmacol Soc. 2001;44:83-4.					
5.4.1-19	Durnin C, Hind ID, Ghani SP, et al. Pharmacokinetics of oral immediate-release hydromorphone (Dilaudid® IR) in male and female subjects. Proc West Pharmacol Soc. 2001;44:77-8.					
5.4.1-20	Hanks GW, Conno F, Cherny N, et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. Br J Cancer. 2001;84(5):587-93.					
5.4.1-21	塩野義製薬株式会社. 2.7.6. 個々の試験のまとめ. 申請資料概要オキファスト注10 mg／オキファスト注50 mg. 平成24年1月 [情報公開資料].					

5.4.2 「2.7 臨床概要」で引用した参考文献

5.4.2-1	塩野義製薬株式会社. 2.7.6. 個々の試験のまとめ. 申請資料概要オキファスト注10 mg／オキファスト注50 mg. 平成24年1月 [情報公開資料].
5.4.2-2	Hiraga K, Ohashi Y. Efficacy evaluation of analgesic agents used for cancer pain management by visual analogue scale. Pain Research. 1999;14(1):9-19.
5.4.2-3	福原俊一, 鈴嶋よしみ. 健康関連QOL尺度－SF-8とSF-36. 医学の歩み. 2005;213(2):133-6.
5.4.2-4	Zech DF, Grond S, Lynch J, et al. Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. Pain. 1995;63(1):65-76.
5.4.2-5	Ventafridda V, Tamburini M, Caraceni A, et al. A validation study of the WHO method for cancer pain relief. Cancer. 1987;59(4):850-6.
5.4.2-6	Ventafridda V, Caraceni A, Gamba A. Field-Testing of the WHO Guidelines for Cancer Pain Relief. Advances in Pain Research and Therapy. Vol. 16. New York: Raven Press; 1990. p.451-64.
5.4.2-7	Grond S, Zech D, Schug SA, et al. Validation of World Health Organization guidelines for cancer pain relief during the last days and hours of life. J Pain Symptom Manage. 1991;6(7):411-22.
5.4.2-8	Meuser T, Pietruck C, Radbruch L, et al. Symptoms during cancer pain treatment following WHO-guidelines: a longitudinal follow-up study of symptom prevalence, severity and etiology. Pain. 2001;93(3):247-57.
5.4.2-9	武田文和. WHO Cancer Pain Relief Programmeについて. J Pain Clinic. 1984;5(4):335-42.
5.4.2-10	World Health Organization. Cancer Pain Relief: with a guide to opioid availability. 2nd ed; 1996.
5.4.2-11	厚生労働省医薬食品局 監視指導・麻薬対策課. 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～; 2012.
5.4.2-12	Houde RW. Clinical analgesic studies of hydromorphone. Advances in Pain Research and Therapy. 1986;8:129-35.
5.4.2-13	Foley KM, Inturrisi CE. Analgesic drug therapy in cancer pain: principles and practice. Med Clin North Am. 1987;71(2):207-32.
5.4.2-14	Dunbar PJ, Chapman CR, Buckley FP, et al. Clinical analgesic equivalence for morphine and hydromorphone with prolonged PCA. Pain. 1996;68(2-3):265-70.
5.4.2-15	Levy MH. Pharmacologic treatment of cancer pain. N Engl J Med. 1996;335(15):1124-32.

1.12 添付資料一覧

ヒドロモルフォン塩酸塩

ナルベイン注 2 mg、20 mg

1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号 (初出番号)	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内／国外)	評価／参 考の別
5.4.2-16	Coda BA, O'Sullivan B, Donaldson G, et al. Comparative efficacy of patient-controlled administration of morphine, hydromorphone, or sufentanil for the treatment of oral mucositis pain following bone marrow transplantation. Pain. 1997;72(3):333-46.					
5.4.2-17	Twycross R. Pain relief. In: Symptom management in advanced cancer. 2nd ed; 1997. p. 13-59.					
5.4.2-18	Sarhill N, Walsh D, Nelson KA. Hydromorphone: pharmacology and clinical applications in cancer patients. Support Care Cancer. 2001;9(2):84-96.					
5.4.2-19	Anderson R, Saiers JH, Abram S, et al. Accuracy in equianalgesic dosing: conversion dilemmas. J Pain Symptom Manage. 2001;21(5):397-406.					
5.4.2-20	Inturrisi CE, Lipman AG. Opioid analgesics. Chapter 78. In: Bonica's Management of Pain. 4th ed; 2010. p. 1172-5.					
5.4.2-21	Fallon M, Cherny NI, Hanks G. Opioid analgesic therapy. Section 10.1.6. In: Oxford textbook of Palliative Medicine. 4th ed; 2010. p. 661-3.					
5.4.2-22	National Comprehensive Cancer Network. Opioid principles, prescribing, titration, and maintenance (4 of 9). In: NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines). version 2. 2012.					
5.4.2-23	Foley KM. The treatment of cancer pain. N Engl J Med. 1985;313(2):84-95.					
5.4.2-24	Walsh D. Pharmacological management of cancer pain. Semin Oncol. 2000;27(1):45-63.					
5.4.2-25	Hurley RW, Cohen SP, Wu CL. Acute pain in adults. Chapter 51. In: Bonica's Management of Pain. 4th ed; 2010. p. 699-702.					
5.4.2-26	American Pain Society. Principles of analgesic use in the treatment of acute pain and cancer pain. 6th ed; 2009. p. 40-5.					
5.4.2-27	日本医師会監修. がん緩和ケアガイドブック. 青海社; 2012.					
5.4.2-28	小川節郎編. ペインクリニック. 2010;31別冊春号.					
5.4.2-29	有賀悦子. 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.					
5.4.2-30	木澤義之, 森田達也, 新城拓也, 他編. 3ステップ実践緩和ケア. 青海社; 2013.					
5.4.2-31	横田浩史監修, 村井邦彦, 横山和明編著. がん疼痛緩和ハンドブック. 中外医学社; 2008.					
5.4.2-32	恒藤暁, 岡本楨晃. 緩和ケア エssenシャルドラッグ 第2版. 医学書院; 2011.					
5.4.2-33	LiSA. メディカル・サイエンス・インターナショナル. 2012;19(8).					
5.4.2-34	山藤道明監修, 山内正憲編. PCA 患者自己調節鎮痛法. 克誠堂出版; 2011.					

1.12-3-2 第5部に添付しない資料の一覧

資料番号	タイトル
5.3	臨床試験報告書
5.3.1	生物薬剤学試験報告書
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書
5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書
5.3.1.3	<i>In Vitro-In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書
5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書
5.3.3	臨床薬物動態 (PK) 試験報告書
5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.3.5	ポピュレーションPK試験報告書
5.3.4	臨床薬力学 (PD) 試験報告書
5.3.4.1	健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
5.3.4.2	患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
5.3.5	有効性及び安全性試験報告書
5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書
5.3.5.4	その他の試験報告書
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録
5.3.7.1	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表