目次

1. 製品開発の根拠 7
1.1 がん疼痛と治療の現状 7
1.1.1 がん疼痛について 7
1.1.2 がん疼痛治療について 7
1.2 海外でのヒドロモルフォンの使用状況 8
1.3 ヒドロモルフォン開発の意義 8
1.4 ヒドロモルフォン注射剤の位置付け 9
1.5 臨床開発計画 10
1.5.1 臨床開発計画 10
1.5.1.1 申請適応症 10
1.5.1.2 ヒドロモルフォン製剤の臨床開発計画 10
1.5.1.3 ヒドロモルフォン注射剤の臨床データパッケージ 10
2. 生物薬剤学に関する概括評価 13
3. 臨床薬理に関する概括評価 14
3.1 薬物動態 14
3.1.1 持続静脈内投与及び持続皮下投与（がん疼痛患者） 14
3.1.2 単回急速静脈内投与及び単回急速皮下投与（健康成人） 14
3.2 内因性要因 15
3.2.1 民族 15
3.2.2 高齢者 15
3.2.3 腎機能低下者 15
3.2.4 肝機能低下者 16
3.2.5 性別 16
3.3 薬物相互作用 16
4. 有効性の概括評価 17
4.1 有効性評価の概観 17
4.1.1 有効性評価対象試験 17
4.1.2 対象被験者集団の選択 17
4.1.3 試験デザイン 17
4.1.3.1 試験デザイン 17
4.1.3.2 投与量及び投与方法 18
4.1.3.3 疼痛の測定方法 19
4.1.3.4 有効性評価項目 19
4.1.3.5 ヒドロモルフォン注射剤によるレスキュー薬投与時の有効性 19
4.2 有効性解析対象集団の内訳 20

4.3　曝露状況及び観察期間 20
4.4　有効性解析対象集団の被験者背景 21
4.5　試験成績の概略 21
4.6　静脈内投与 Ph2/3 試験の疼痛コントロール達成率に関する考察 21
4.6.1　疼痛コントロール達成に影響した要因 21
4.6.2　疼痛コントロール未達成被験者の条件別達成状況 23
4.6.3　類薬との疼痛コントロール達成率の比較 25
4.7　併合解析結果 25
4.8　注射剤の有効性の臨床的意義 27
4.8.1　オピオイド使用患者での有効性 27
4.8.2　オピオイド非使用患者での有効性 28
4.9　継続投与時の有効性及び耐薬性 28
4.10　レスキュー薬としての有効性 28
4.11　有効性の観点からの推奨用法・用量 29
4.11.1　定時投与の推奨用法・用量 29
4.11.1.1　オピオイド使用患者に対する投与量 29
4.11.1.2　オピオイド非使用患者に対する投与量 30
4.11.1.3　定時投与時の増量、減量、及び投与中止の設定根拠 30
4.11.2　特殊集団での用法・用量 30
5.　安全性の概括評価 32
5.1　安全性評価の概観 32
5.2　安全性の主要な評価方法 32
5.3　患者集団の特徴と曝露の程度 32
5.4　比較的よくみられる有害事象及び副作用 33
5.4.1　比較的よくみられる有害事象及び副作用 33
5.4.1.1　有害事象、副作用の発現率 33
5.4.1.2　有害事象ごとの発現状況 33
5.4.2　重症度別有害事象 34
5.4.3　投与状況別の有害事象発現状況 34
5.4.3.1　患者群別の持続投与時の安全性 34
5.4.3.2　25 mg／日を超える投与時の安全性 35
5.4.3.3　5 回以上増量時の安全性 35
5.4.4　新規発現時期別の有害事象発現状況 35
5.4.5　レスキュー薬として投与したときの安全性 35
5.5　重篤な有害事象 36
5.5.1　死亡 36
5.5.2　その他の重篤な有害事象 36

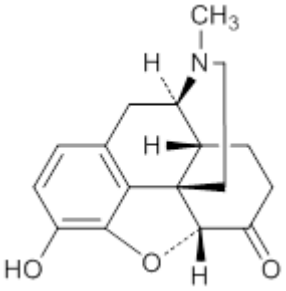
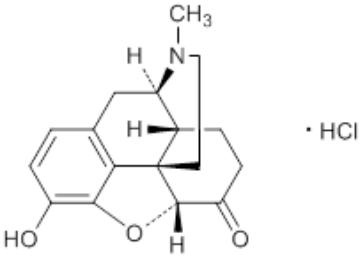
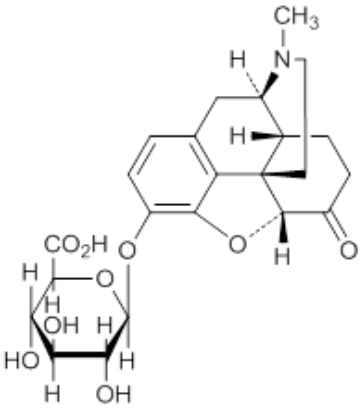
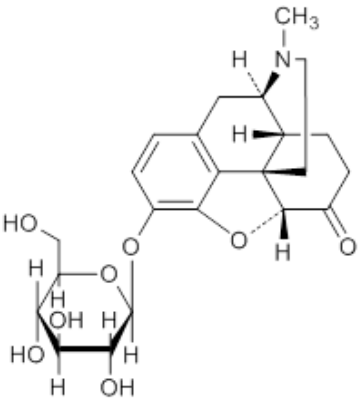
5.5.3　重要な有害事象 36
5.5.3.1　治験薬の投与中止に至った有害事象 36
5.5.3.2　重要な特定されたリスク又は重要な潜在的リスク 37
5.5.3.3　重要な有害事象 37
5.6　臨床検査値 37
5.7　バイタルサイン及び体重 37
5.8　心電図 38
5.8.1　心電図異常所見 38
5.8.2　QT 間隔に及ぼす影響の評価 38
5.9　特別な患者集団における安全性 38
5.9.1　内因性要因 38
5.10　薬物間相互作用 39
5.11　その他の安全性に関する情報 39
5.11.1　過量投与 39
5.11.2　離脱症状及び反跳現象 40
5.11.3　自動車運転及び機械操作に対する影響 40
5.12　経口剤との安全性の比較 40
5.13　市販後の使用経験 41
6.　ベネフィットとリスクに関する結論 42
6.1　ベネフィット及び医療上の位置付け 42
6.1.1　強オピオイド鎮痛薬としての新たな選択肢 42
6.1.2　注射製剤としての位置付け 42
6.2　リスク 43
6.3　ベネフィットとリスクのバランス 44
6.4　推奨される効能・効果（案）及び用法・用量（案） 44
6.4.1　効能・効果（案） 44
6.4.2　用法・用量（案） 44
7.　参考文献 46

略語一覧

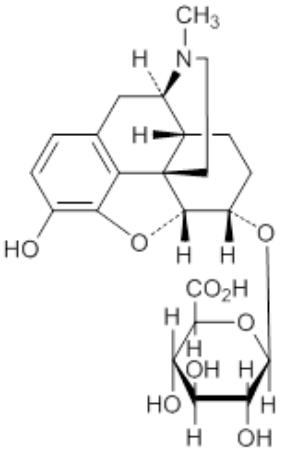
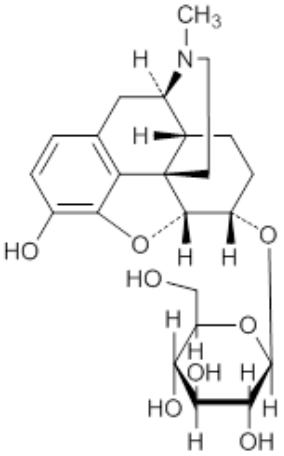
略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
AST	L-aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24h}$	area under the plasma concentration-time curve up to 24 hours	投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}48h}$	area under the plasma concentration-time curve up to 48 hours	投与後 48 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUCinf	area under the plasma concentration-time curve up to infinity	無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUClast	area under the plasma concentration-time curve up to the last quantifiable time	定量可能な最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CLss	total body clearance at steady state	定常状態における全身クリアランス
Cmax	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CTCAE	common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
EAPC	European Association for Palliative Care	欧州緩和ケア学会
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status	米国東海岸癌臨床試験グループの定めた一般状態評価指標
ESMO	European Society for Medical Oncology	欧州臨床腫瘍学会
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
$Fe_{0\text{-}48h}$	cumulative percentage of dose excreted into urine up to time 48 hours	投与後 48 時間までの累積尿中排泄率
H3G	hydromorphone-3-glucuronide	ヒドロモルフォン-3-グルクロニド
hERG	human *ether-a-go-go* related gene	－
JCOG	Japan Clinical Oncology Group	日本臨床腫瘍研究グループ
K	potassium	カリウム
mRNA	messenger ribonucleic acid	伝令 RNA（リボ核酸）
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	全米総合がん情報ネットワーク
QOL	quality of life	生活の質
QTc	corrected QT interval	心拍数により補正した QT 間隔
QTcF	Fridericia-corrected QT	Fridericia 法により補正した QT 間隔
$T_{1/2}$	terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
Tmax	time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
VAS	visual analogue scale	視覚的アナログ尺度
WHO	World Health Organization	世界保健機関

－：該当する表記なし

化合物一覧（1/2）

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

化合物一覧（2/2）

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

1. 製品開発の根拠

1.1 がん疼痛と治療の現状

1.1.1 がん疼痛について

がん罹患者数は年々増加し 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 年時に「治療の初期段階からの緩和ケアの実施」が重点課題の一つとして掲げられ国内の緩和ケアの整備が行われてきたが、迅速かつ適切な緩和ケアはまだ十分に提供されていないため、今後も本邦でのがん疼痛治療の治療戦略のさらなる強化が望まれている[3]。

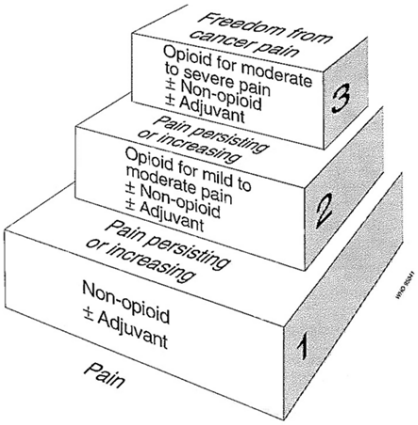
1.1.2 がん疼痛治療について

1) WHO 方式がん疼痛治療法

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

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

図 2.5.1-1　WHO 三段階除痛ラダー



1.2　海外でのヒドロモルフォンの使用状況

ヒドロモルフォンは 1920 年代にドイツで合成された選択的 μ オピオイド受容体作動性の強オピオイド鎮痛薬である[7]。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[8]。ヒドロモルフォンは WHO ガイドラインに加え、European Association for Palliative Care: EAPC[9]、European Society for Medical Oncology: ESMO[10]、National Comprehensive Cancer Network: NCCN[11] 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。

1.3　ヒドロモルフォン開発の意義

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

がん患者の 30%はがんと診断された時点で疼痛があり、末期においては 75%の患者が疼痛を有している[12]。また、WHO 方式がん疼痛治療法を用いてもなお、10%～30%の患者では疼痛が消失せず、がん患者の疼痛の除去は医療上の課題となっている[4]。第一三共プロファーマ株式会社及び第一三共株式会社は、がん疼痛治療で世界的に使用されているヒドロモルフォンを開発し医療現場へ提供することで、国内のがん疼痛治療戦略がさらに充実し、がん疼痛患者の QOL の向上に寄与できると考える。

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

1.4　ヒドロモルフォン注射剤の位置付け

1)　オピオイド注射剤の役割

WHO 方式がん疼痛治療法[4]では経口投与が鎮痛剤投与の原則とされている。しかし、がん患者の中には消化管障害、反射機能低下などにより経口投与が不可能となったり、治療や病態の悪化のために急激に痛みが増強し経口投与による増量では鎮痛が十分に得られない状態となったり、痛みが強すぎて経口剤や貼付剤では対応できない状態となる患者が存在する。このような患者には非経口投与で迅速に効果が得られる注射剤が有効な治療選択肢となる。注射剤へのスイッチングでは、治療中のオピオイド鎮痛薬の有効性や安全性に問題がなければ、同一成分の注射剤への変更が好ましいとされている。注射剤は経口剤と比べ迅速な効果発現が期待でき、短時間で高用量の投与が可能であることから、既存治療が無効な重症患者や迅速な用量調節を必要とする痛みの状態が不安定な患者、また経口投与が不可能な患者に対して必要とされる剤形である。

2)　注射剤へのスイッチングに関する各種ガイドライン上の記載

注射剤へのスイッチングについて、各種ガイドラインの記載を以下に示す。既存治療が困難となった患者での注射剤への投与経路の変更は、オピオイド鎮痛治療を継続するために各種ガイドラインで推奨されている。

i)　緩和医療学会ガイドライン[6]:
「あるオピオイドの経口投与または貼付剤で適切な鎮痛効果が得られない患者において、オピオイドを持続静注・持続皮下注に変更することは、痛みを緩和する可能性がある。」

ii)　NCCN ガイドライン[11]:
「モルヒネ速放性製剤の経口投与を 1 時間おきに 2～3 回繰り返しても痛みが緩和できない時は、痛みの評価を再度やり直すとともに、持続静注・持続皮下注に変更することを推奨する。」

iii)　ESMO ガイドライン[10]:
「高度の痛みで迅速な鎮痛効果が必要な時は持続静注・持続皮下注を推奨する。」

iv)　EAPC ガイドライン[9]:
「オピオイドの経口・経皮投与で十分な鎮痛効果が得られない場合は投与経路を持続静注・持続皮下注に変更することを推奨する。」

3)　即放錠・徐放錠と併せたヒドロモルフォン注射剤の必要性について

がん患者でのオピオイド鎮痛薬による鎮痛治療は、経口投与を原則としながらも患者の身体症状や痛みの性質、痛みの強さなどに応じた適切な投与経路を選択する必要がある。注射剤へのスイッチングが必要とされる理由は、他剤で効果不十分な痛みや治療継続が不可能な副作用だけでなく、身体状態の悪化などにより経口オピオイドの継続が不可能となった患者

に対するオピオイド鎮痛治療継続のためもあることから、経口剤と同一成分の注射剤が臨床使用できることは医療上の意義が高いものと考える。そのため、ヒドロモルフォンは経口剤と注射剤を同時に開発する計画とし、即放錠、徐放錠、注射剤をほぼ同時期に臨床現場に供することを目標とした。これら 3 剤形が揃うことで、モルヒネ、オキシコドン、フェンタニルと同様にヒドロモルフォンによる効果的ながん疼痛治療が可能となり、国内のがん疼痛治療戦略の充実に貢献できるものと考える。

1.5　臨床開発計画

1.5.1　臨床開発計画

1.5.1.1　　申請適応症

本申請の効能・効果は以下のとおりである。

- 中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛

1.5.1.2　　ヒドロモルフォン製剤の臨床開発計画

ヒドロモルフォン製剤の臨床開発計画は経口剤を中心として構築した。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、注射剤の臨床試験を開始した。

健康成人男性を対象とした臨床試験は、日本人 Ph1 単回投与試験で即放錠及び徐放錠の安全性及び薬物動態を検討し、日本人単回・反復投与試験（英国）で海外市販製剤を用いた即放性製剤及び注射剤の安全性及び薬物動態を検討した。

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。ヒドロモルフォン注射剤は、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・継続投与試験を実施した。

いずれの剤形も目標適応症は、中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛とした。ヒドロモルフォン即放錠及び徐放錠は 2016 年 3 月 31 日に製造販売承認申請した。

1.5.1.3　　ヒドロモルフォン注射剤の臨床データパッケージ

ヒドロモルフォン注射剤の臨床データパッケージは、2 つの臨床試験（静脈内投与 Ph2/3 試験、皮下投与 Ph2/3 試験）を評価資料とし、英国で実施した健康成人を対象とした臨床薬理試験（日本人単回・反復投与試験（英国））を参考資料とした。また、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）。

静脈内投与 Ph2/3 試験は多施設共同、非盲検、非対照デザインで実施し、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静脈内に持続投与したときの有効性及び安全性、並びに薬物動態を検討した。副次的な目的としてヒドロモルフォン注射剤によるレスキュー薬を静脈内に投与した場合の安全性及び有効性を検討した。全被験者を入院管理とし、最長 28 日間の継続投与を行った。主要評価項目は投与開始後 7 日目までの疼痛コントロール達成率とした。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。

皮下投与 Ph2/3 試験は多施設共同、非盲検、非対照デザインで実施し、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皮下に持続投与したときの有効性及び安全性、並びに薬物動態を検討した。副次的な目的としてヒドロモルフォン注射剤によるレスキュー薬を皮下に投与した場合の安全性及び有効性を検討した。投与開始 7 日目までは全被験者を入院管理とし、最長 28 日間の継続投与を行った。有効性の評価項目は投与開始後 7 日目までの疼痛コントロール達成率とした。

英国で実施した臨床薬理試験（日本人単回・反復投与試験（英国））（参考資料）は、日本人健康成人を対象に海外で市販されているヒドロモルフォン注射剤を静脈内又は皮下に急速単回投与したときの安全性及び薬物動態を評価した。

本申請における評価試験及び参考試験の概略を表 2.5.1-1 に示す。

これらのヒドロモルフォン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、ヒドロモルフォン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。

医薬品[redacted]相談（薬機審長発第[redacted]号、平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日）では、第 II/III 相一般臨床試験とその後の継続投与を同一の治験実施計画書で実施すること、持続静脈内投与と持続皮下投与の 2 試験として開発することを合意した。さらに医薬品[redacted]相談（薬機審長発第[redacted]号、平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日）では、ヒドロモルフォン経口剤が注射剤と同様の効能・効果で承認されることを前提した注射剤の申請データパッケージ、注射剤の試験デザインを非盲検・非対照試験とすること、疼痛コントロール達成の基準の一つを「レスキュー薬の投与が 1 日 4 回以下」と設定すること、参考としたオキシコドンの臨床試験との差異を踏まえた上での有効性の閾値及び目標被験者数の設定について、初回投与量を添付文書、成書、及びガイドラインをもとに設定すること、試験期間を最長 4 週間とすることについて助言を得た。

表 2.5.1-1　臨床試験一覧

試験略名、計画番号（添付資料番号）	試験デザイン	対象被験者	試験の主目的	投与量	目標被験者数
評価試験					
静脈内投与 Ph2/3 試験 DS7113-C-J305 （5.3.5.2-1）	多施設共同、非盲検、非対照試験	オピオイド使用中又はオピオイド非使用のがん疼痛患者	ヒドロモルフォンを静脈内投与したときの有効性、安全性、及び薬物動態の検討	• オピオイド使用患者群: 前治療のオピオイド鎮痛薬と同程度の効果が期待できる投与量（±20%）を初回投与量の目安とし静脈内に持続投与、適宜増減 • オピオイド非使用患者群: 0.5～1.0 mg／日を静脈内に持続投与、適宜増減	70 名
皮下投与 Ph2/3 試験 DS7113-C-J306 （5.3.5.2-2）	同上	同上	ヒドロモルフォンを皮下投与したときの有効性、安全性、及び薬物動態の検討	• オピオイド使用患者群: 前治療のオピオイド鎮痛薬と同程度の効果が期待できる投与量（±20%）を初回投与量の目安とし皮下に持続投与、適宜増減 • オピオイド非使用患者群: 0.5～1.0 mg／日を皮下に持続投与、適宜増減	20 名
参考試験					
日本人単回・反復投与試験（英国） DS7113-A-E101 （5.3.3.1-1）	［Part A］ 無作為化、プラセボ対照、盲検化、単回投与試験 ［Part B］ 無作為化、プラセボ対照、盲検化、反復投与試験 ［Part C］ 無作為化、非盲検、3 期、一部クロスオーバー、単回投与試験	健康成人男女	ヒドロモルフォンを単回経口投与したときの安全性、忍容性、及び薬物動態の検討 ヒドロモルフォンを単回経口投与、反復経口投与、又は単回静脈内投与したときの安全性、忍容性、及び薬物動態の検討	［Part A］ ヒドロモルフォンカプセル剤 1.3 mg 又はプラセボ単回経口投与 ［Part B］ ナルトレキソン投与後に、ヒドロモルフォンカプセル剤 1.3 mg 又はプラセボを 6 時間ごとに反復経口投与 ［Part C］ ナルトレキソン投与後に、ヒドロモルフォンカプセル剤2.6 mg経口投与又は注射剤 1 mg 静脈内投与（クロスオーバー法） ナルトレキソン投与後に、ヒドロモルフォン注射剤 1 mg を皮下投与	22～30 名

2. 生物薬剤学に関する概括評価

がん疼痛患者を対象とした静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験で得られた投与開始 72 時間後の見かけの全身クリアランスの平均値（標準偏差）は、持続静脈内投与時に 51.3（17.4） L/h（2.7.2.2.2.1 参照）、持続皮下投与時に 61.2（23.2） L/h（2.7.2.2.2.2 参照）であり、同程度であった。したがって、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。また、日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）（参考資料）で、日本人健康成人を対象に、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、ヒドロモルフォン注射剤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、ヒドロモルフォンの AUClast の幾何平均値の比（皮下投与／静脈内投与）は 1.18 であった（2.7.2.2.2.3 参照）。

3. 臨床薬理に関する概括評価

3.1 薬物動態

3.1.1 持続静脈内投与及び持続皮下投与（がん疼痛患者）

静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験での血漿中ヒドロモルフォン濃度データより、血漿中ヒドロモルフォン濃度は、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。定常状態の CLss の平均値は、それぞれ 51.3 L/h（2.7.2.2.2.1 参照）と 61.2 L/h（2.7.2.2.2.2 参照）であり、同程度であった。

投与開始 72 時間後のヒドロモルフォンの血漿中濃度に対する H3G の血漿中濃度は、静脈内投与時に 2.6～22 倍（2.7.2.2.2.1 参照）、皮下投与時に 6.7～12 倍（2.7.2.2.2.2 参照）であった。

3.1.2 単回急速静脈内投与及び単回急速皮下投与（健康成人）

日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）（参考資料）より、健康成人 6 名に対し空腹時に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すると、ヒドロモルフォンの AUClast の平均値は同程度であり（AUClast の比［皮下投与／静脈内投与］: 1.18）、皮下投与時の Cmax は静脈内投与時の約 0.5 倍であった（Cmax の比［皮下投与／静脈内投与］: 0.499）（2.7.2.2.2.3 参照）。

ヒト生体試料を用いた試験（参考資料）より、ヒドロモルフォン塩酸塩濃度 10～100 ng/mL でのヒト血漿蛋白結合率は 24%～30%であった。また、主たる結合蛋白はアルブミンと推定され、α_1-酸性糖蛋白との蛋白結合は少ないものと考えられた（2.7.2.2.1.1 参照）。日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）（参考資料）では、ヒドロモルフォン塩酸塩 1 mg 静脈内投与時の分布容積の幾何平均値は 438 L であり、ヒドロモルフォンは体内に広く分布するものと考えられた（2.7.2.2.2.3 参照）。

ヒドロモルフォンの臨床試験で得られた血漿及び尿サンプルを用いてヒドロモルフォンの代謝物プロファイルを検討した結果（参考資料）、ヒドロモルフォン-3-グルクロニド（hydromorphone-3-glucuronide: H3G）、ヒドロモルフォン-3-グルコシド、6 位還元後のグルクロン酸抱合体、6 位還元後のグルコース抱合体が同定され、血漿及び尿ともに H3G が主であった（2.7.2.2.1.2 参照）。したがって、ヒドロモルフォンの代謝には、CYP による代謝ではなく抱合代謝が寄与していると考えられた。ヒトの 3 位グルクロン酸抱合反応には UGT2B7 の関与が報告されている[13]。なお、各オピオイド受容体サブタイプに対する親和性及びヒト μ オピオイド受容体に対する in vitro でのアゴニスト活性の検討より、H3G は薬理作用にほとんど寄与しないものと考えられた（2.4.5.1 参照）。

$T_{1/2}$ は、静脈内投与で 2.48 時間、皮下投与で 4.32 時間であった（いずれも幾何平均値）。投与後 48 時間までのヒドロモルフォンの尿中排泄率は、静脈内投与で 7.93%、皮下投与で 10.7%と低く、H3G の尿中排泄率は、静脈内投与で 36.3%、皮下投与で 27.1%であった（いずれも幾何平均値）。

以上より、ヒドロモルフォンの尿中排泄は少なく、体内消失に抱合体代謝が寄与している

と考えられた。

3.2　内因性要因

3.2.1　民族

日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）（参考資料）では、ヒドロモルフォン塩酸塩 1.3 mg（即放性製剤）単回経口投与後血漿中のヒドロモルフォン濃度、H3G 濃度の推移は日本人と白人で同様であった。また、ヒドロモルフォンの薬物動態パラメータ（AUClast の比［日本人／白人、以下同様］が 1.18、Cmax の比が 1.06、$Fe_{0\text{-}48h}$ が日本人 2.89%、白人 2.96%）及び H3G の薬物動態パラメータ（AUClast の比が 0.99、Cmax の比が 1.17、$Fe_{0\text{-}48h}$ が日本人 26.0%、白人 33.3%）は、日本人と白人で同程度であった。ヒドロモルフォンのグルクロン酸抱合に関与する酵素である UGT2B7[13] では、日本人と白人で遺伝子多型（UGT2B7*1、UGT2B7*2）の頻度が異なることが知られているが [14]、これらの遺伝子多型はヒドロモルフォン徐放錠（OROS® hydromorphone）投与後の AUC や H3G とヒドロモルフォンの曝露比に影響しなかった [15]。したがって、薬物動態プロファイルに与える民族差の影響は大きくないものと考えられた。なお、表 2.5.3-1 に示すとおり、日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）のヒドロモルフォン塩酸塩 1 mg 単回急速静脈内投与時の全身クリアランス、分布容積、$T_{1/2}$ は、海外市販製剤（Dilaudid®）を外国人に投与したときの報告と大きく異ならなかった。

表 2.5.3-1　ヒドロモルフォン塩酸塩急速静脈内投与時の薬物動態パラメータ

	全身クリアランス	分布容積	$T_{1/2}$
日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）（N = 4）	122（13.6） L/h	438（8.02） L	2.48（14.6）時間
DILAUDID® INJECTION and DILAUDID-HP® INJECTION Label information	1.96（20） L/min（117.6 L/h）	302.9（32） L（定常状態）	2.3 時間 [a]

幾何平均値（CV%）
a: 幾何平均値

3.2.2　高齢者

健康な白人若年者 18 名（18 歳～38 歳）及び白人高齢者 18 名（65 歳～74 歳）にヒドロモルフォン塩酸塩 4 mg（即放性製剤）を空腹時単回投与した結果 [16]、若年者と比較して高齢者で Cmax が 14%低く、$AUC_{0\text{-}24h}$ が 11%高かった。

年齢の薬物動態への影響は少ないと考えられた。

3.2.3　腎機能低下者

白人の腎機能正常者（CLcr: > 80 mL/min）7 名、腎機能中等度低下者（CLcr: 40～60 mL/min）8 名、腎機能高度低下者（CLcr: < 30 mL/min、透析患者を含む）8 名に、ヒドロモルフォン塩酸塩 4 mg（即放性製剤）を空腹時単回投与した結果 [17]、ヒドロモルフォンの薬物動態パラメータは、腎機能正常者と比較して、腎機能中等度低下者では Tmax は同程度で Cmax は約 1.4

倍高く、腎機能高度低下者では Cmax が同程度で Tmax が遅く（腎機能正常者で 0.68 時間、腎機能高度低下者で 1.96 時間）、その後の消失も遅延した。ヒドロモルフォンの AUCinf は、腎機能正常者と比較して、腎機能中等度低下者では約 2 倍、腎機能高度低下者では約 4 倍上昇した。また、腎機能高度低下者の 2 名は、投与約 48 時間後に 4 時間の血液透析を受け、血液透析後の血漿中ヒドロモルフォン濃度は血液透析前の約 40%であった。

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

3.2.4　肝機能低下者

白人の肝機能正常者 12 名、肝機能中等度低下者（Child-Pugh score※が 7 点～9 点）12 名を対象に、ヒドロモルフォン塩酸塩 4 mg（即放性製剤）を空腹時単回投与した結果[18]、ヒドロモルフォンの薬物動態パラメータは、肝機能正常者と比較して、肝機能中等度低下者で Cmax 及び $AUC_{0\text{-}48h}$ が約 4 倍高かった。Tmax は同程度であり、消失相に明確な差は認められなかった。

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

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

3.2.5　性別

健康な白人男性 18 名及び白人女性 18 名にヒドロモルフォン塩酸塩 8 mg（即放性製剤）を空腹時単回投与した結果[19]、ヒドロモルフォンの Cmax は女性で 30%高く、$AUC_{0\text{-}24h}$ は同程度（男女差は 2%未満）であった。

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

3.3　薬物相互作用

ヒト肝ミクロソームを用いた検討から、ヒドロモルフォン及び H3G は 10 μM でチトクローム P450（cytochrome P450: CYP）分子種（CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4/5、及び CYP4A11［CYP4A11 はヒドロモルフォンのみで検討］）に対して明らかな阻害（> 50%）を示さなかった（2.7.2.2.1.3、2.7.2.2.1.5 参照）。また、ヒト肝細胞を用いた検討から、ヒドロモルフォンは 1 μM、H3G は 10 μM で CYP1A2、CYP2B6、及び CYP3A4 の mRNA 発現量及び酵素活性を増加させなかった（2.7.2.2.1.4 参照）。また、ヒドロモルフォンは体内で H3G に代謝され、そのグルクロン酸抱合には UGT2B7 の関与が報告されている[13]。これらの結果から、薬物動態に関する薬物間相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

4. 有効性の概括評価

4.1 有効性評価の概観

4.1.1 有効性評価対象試験

ヒドロモルフォン注射剤の有効性の評価では、各種がん疼痛患者を対象とした下記の 2 試験を評価資料とした。

1) 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及び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静脈内投与した際の有効性及び安全性を検討した。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。

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及び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皮下投与した際の有効性及び安全性を検討した。

4.1.2 対象被験者集団の選択

静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験の対象は、ヒドロモルフォン注射剤の臨床現場での使用を想定し、各種オピオイド鎮痛薬からの切り替え患者及びオピオイド非使用のがん疼痛患者を対象とした。

4.1.3 試験デザイン

4.1.3.1 試験デザイン

静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験は、対照薬を使用せず、非盲検、非無作為化試験として実施した。ヒドロモルフォンは、海外で多くの臨床使用実績があり、各種テキスト、ガイドライン[9,10,11,20]にも記載され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を実施した。これらの試験結果から日本人に対するヒドロモルフォンの有効成分としての効果は検討できると考えられた。よって、ヒドロモルフォン注射剤の試験は非対照で有効性及び安全性を検討することが可能と考えた。

いずれの試験でも有効性は、被験者ごとに用量調節を行いながら投与開始後 7 日目までの疼痛コントロール達成を評価し、達成率とその 95%信頼区間を算出した。静脈内投与 Ph2/3 試験では有効性の主たる解析として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。

静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験は、最長 28 日間の継続投与における有効性を確認した。最長投与期間（28 日間）は、患者の負担及び臨床現場での使用状況に配慮し、他の強オピオイド注射剤の臨床試験[21]での平均投与日数を参考に設定した。一般的に注射剤

のレスキュー薬は定時投与薬の急速投与によって実施されることから[6]、レスキュー薬にはヒドロモルフォン注射剤を用いた。

静脈内投与 Ph2/3 試験の目標被験者数は、疼痛コントロール達成率が 70%を帰無仮説とした片側 2 項検定（有意水準片側 0.025）に対して必要な被験者数を検討した結果、70 名とした。皮下投与 Ph2/3 試験の目標被験者数は、皮下投与時の有害事象を検討し、薬物動態を検討可能な被験者を 10 名以上確保することを考慮し 20 名と設定した（2.7.3.1.1.6 参照）。

4.1.3.2　投与量及び投与方法

4.1.3.2.1　持続投与

静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験は、それぞれヒドロモルフォン注射剤を静脈内投与及び皮下投与した。安全性に配慮する目的で、皮下投与 Ph2/3 試験は 1 つの注射部位からの持続注入量は 1 mL/h を上限とし、上限を超えて投与が必要な場合は注射部位を増やすこととした。また、治験責任医師又は治験分担医師が注射部位反応など被験者の安全性上問題があると判断した場合は、1 つの注射部位からの持続注入量を 20 mL／日以下とすることを考慮した。

静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験は、同一の投与量を設定した。オピオイド使用患者群では、前治療で使用しているオピオイド鎮痛薬の投与量と同程度の効果が期待できる投与量を初回投与量の目安とし、また、治験責任医師又は治験分担医師が、患者の状態などを考慮し、治験薬の初回投与量を決定できることとした。具体的には各オピオイド鎮痛薬の国内添付文書及び海外論文等の効力比に関する情報（2.7.3.4.1.1 参照）をもとに算出した、前治療オピオイド鎮痛薬 1 日投与量に対応する換算表（2.7.3.1.1.3 参照）に示した用量の±20%を初回投与量とした。オピオイド非使用患者群では、ヒドロモルフォン注射剤の海外添付文書、他の強オピオイド注射剤国内添付文書等の投与量（2.7.3.4.1.2 参照）を参考に、安全性に配慮し、その中で最も低用量となる 0.5～1.0 mg／日を設定した。

また、変化する痛みに対し適切なタイミングで評価を行いながら投与量を変更する目的で、治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合には投与量を増量又は減量できることとした（2.7.3.1.1.3 参照）。

4.1.3.2.2　レスキュー薬の投与

静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験では、一時的な疼痛の増強時にオピオイド鎮痛薬の臨時追加投与（レスキュー薬の投与）ができることとした。治験薬投与期間中、レスキュー薬としてヒドロモルフォン注射剤を使用し、1 回あたりの投与量は 1 日投与量の 1/24 量を目安とした。初回治験薬投与時とレスキュー薬の投与間隔、連続するレスキュー薬の投与間隔は原則として 10 分以上とした。

4.1.3.3　疼痛の測定方法

静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験は、痛みの測定方法として疼痛強度及び VAS 値を用いた。

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

4.1.3.4　有効性評価項目

静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験は、以下の項目を有効性評価項目とした。静脈内投与 Ph2/3 試験では、疼痛コントロール達成率を主要評価項目とし、それ以外を副次評価項目とした。皮下投与 Ph2/3 試験では主要及び副次評価項目を設定しなかった。

1) 疼痛コントロール達成率
2) 有効率
3) 疼痛強度
4) VAS 値の推移
5) レスキュー薬投与状況
6) ヒドロモルフォン注射剤によるレスキュー薬投与時の有効性
7) QOL 評価
8) 睡眠評価

疼痛コントロール達成は以下の 1)～3)のすべてを満たす状態が 2 日間継続した場合とした。疼痛コントロール達成率は、疼痛コントロールを達成した被験者の割合とした。

1) 治験薬の 1 日投与量が一定
2) 疼痛強度が「0. なし」又は「1. 軽度」
3) レスキュー薬の投与が 1 日 4 回以下

疼痛コントロール達成は、ヒドロモルフォン即放錠の臨床試験でも主要評価項目としており、また、他の強オピオイド注射剤の臨床試験[21]の評価項目としても用いられている。よって、ヒドロモルフォン注射剤の有効性評価の 2 試験における有効性評価項目とし、また、静脈内投与 Ph2/3 試験の主要評価項目とした。また、他の強オピオイド注射剤の臨床試験成績では、Kaplan-Meier 法による疼痛コントロール達成率の推定値は 8 日目で最大に達していることから、投与開始後 7 日目までの疼痛コントロール達成率とした。

4.1.3.5　ヒドロモルフォン注射剤によるレスキュー薬投与時の有効性

静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験は、レスキュー薬投与調査期間（ヒドロモルフォン注射剤投与開始後 7 日間）にヒドロモルフォン注射剤によるレスキュー薬としての有効性を評価した。

4.2　有効性解析対象集団の内訳

静脈内投与 Ph2/3 試験のがん疼痛患者を対象に目標被験者数 70 名に対し登録被験者は 71 名で、オピオイド使用患者群 63 名、オピオイド非使用患者群 8 名であった。治験を完了した被験者は 15 名（オピオイド使用患者群 15 名、オピオイド非使用患者群 0 名）、治験を中止した被験者は 56 名（オピオイド使用患者群 48 名、オピオイド非使用患者群 8 名）で、最も多かった中止理由は、被験者からの中止の申し出 38.0%（27/71）であった。次いで多かった中止理由は、その他 21.1%（15/71）であり、その内訳は、併用禁止療法実施の予定 5 名、治験責任医師又は治験分担医師の判断 3 名、状態悪化 2 名、ルート確保困難 2 名、膵臓癌進行による退院困難の可能性 1 名、転院 1 名、在宅療養 1 名であった。有害事象により中止した被験者は 16.9%（12/71）であり、死亡による中止は 1.4%（1/71）であった。静脈内投与 Ph2/3 試験では有効性の主たる解析対象集団は FAS 除外となった 2 名を除く 69 名であった。

皮下投与 Ph2/3 試験のがん疼痛患者を対象に目標被験者数 20 名に対し登録被験者は 21 名で、オピオイド使用患者群 19 名、オピオイド非使用患者群 2 名であった。治験を完了した被験者は 5 名（オピオイド使用患者群 5 名、オピオイド非使用患者群 0 名）、治験を中止した被験者は 16 名（オピオイド使用患者群 14 名、オピオイド非使用患者群 2 名）で、最も多かった中止理由は、被験者からの中止の申し出 52.4%（11/21）であった。次いで多かった中止理由は、その他 14.3%（3/21）であり、その内訳は、化学療法のレジメン変更 2 名、今後評価困難となる可能性 1 名であった。有害事象により中止した被験者は 9.5%（2/21）であった。皮下投与 Ph2/3 試験では全員が有効性の解析対象集団に採用された。

4.3　曝露状況及び観察期間

静脈内投与 Ph2/3 試験の FAS での投与期間の中央値は 14.0 日、最長投与期間は 29 日であった。皮下投与 Ph2/3 試験の FAS での投与期間の中央値は 10.0 日、最長投与期間は 30 日であった。両試験の投与期間の中央値、最長投与期間に大きな違いはなかった。

静脈内投与 Ph2/3 試験の FAS での 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、2.9（0.6～60.0）mg であり、約 7 割は 5 mg 未満であった。皮下投与 Ph2/3 試験の FAS での 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、3.6（1.0～19.2）mg であり、約 7 割は 5 mg 未満であった。両試験の 1 日最大投与量に大きな違いはなかった。

4.4　有効性解析対象集団の被験者背景

ECOG PS※が 2 又は 3 の被験者は、静脈内投与 Ph2/3 試験 59.4%（41/69）、皮下投与 Ph2/3 試験 71.4%（15/21）であり、いずれの試験も全身状態の悪化している被験者が多かった。また、投与開始前疼痛強度が「2. 中等度（痛い）」又は「3. 高度（非常に痛い）」であった被験者は、静脈内投与 Ph2/3 試験で 49.3%（34/69）、皮下投与 Ph2/3 試験で 38.1%（8/21）に認められた。

※: 選択基準に ECOG PS が 3 以下を設定した
PS 0 全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
PS 1 肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。
PS 2 歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の 50%以上はベッド外で過ごす。
PS 3 限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の 50%以上をベッドか椅子で過ごす。

4.5　試験成績の概略

静脈内投与 Ph2/3 試験の主要評価項目の投与開始後 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「0. なし（痛くない）」又は「1. 軽度（少し痛い）」となった被験者の割合は 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。

皮下投与 Ph2/3 試験の投与開始後 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%であった。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「0. なし（痛くない）」又は「1. 軽度（少し痛い）」となった被験者の割合は 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。

4.6　静脈内投与 Ph2/3 試験の疼痛コントロール達成率に関する考察

4.6.1　疼痛コントロール達成に影響した要因

静脈内投与 Ph2/3 試験で疼痛コントロール達成率が事前に設定した閾値を上回らなかったことは、オピオイド使用患者の中に前治療オピオイド鎮痛薬の効果が不十分であった被験者（オピオイド鎮痛薬を投与したにもかかわらず疼痛強度が「2. 中等度（痛い）」又は「3. 高度（非常に痛い）」である被験者、以下、オピオイド効果不十分患者）が試験計画時の想定を超えて登録されたこと、全身状態が悪く早期中止となった被験者あるいは他の要因によって治験を早期中止した被験者など、薬効評価に必要な期間、治験薬が投与されることなく中止となり、中止時点の評価で疼痛コントロール未達成と判定された被験者が含まれたことが影響したと考えた。

1)　オピオイド効果不十分患者の影響

投与開始前疼痛強度の試験計画時の想定と登録割合を表 2.5.4.6-1 に示す。

静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験は 7 日間の有効性評価期間に続き継続投与を行う試験デザインとした。そのため、長期間のオピオイド鎮痛薬による鎮痛治療を継続することが困難と考えられる、既存治療で中等度から高度の痛みが残存する被験者が登録される割合は低い（1 割未満）と想定した。しかし、試験に登録されたオピオイド使用患者の約 3 割又は約 4 割はオピオイド効果不十分患者であり、いずれの試験も計画時の想定を超えるオピオイド効果不十分患者が登録された。

表 2.5.4.6-1　オピオイド使用患者の投与開始前疼痛強度の試験計画時の想定と登録割合

	投与開始前疼痛強度			
	「0. なし（痛くない）」及び「1. 軽度（少し痛い）」		「2. 中等度（痛い）」及び「3. 高度（非常に痛い）」	
試験計画時の想定	9 割以上		1 割未満	
静脈内投与 Ph2/3 試験	57.4%	(35/61)	42.6%	(26/61)
皮下投与 Ph2/3 試験	68.4%	(13/19)	31.6%	(6/19)

Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）の表 15.2-25 と治験総括報告書（DS7113-C-J306）の表 15.2-22 から算出

オピオイド使用患者のうち、投与開始前疼痛強度が「0. なし（痛くない）」又は「1. 軽度（少し痛い）」であった被験者の疼痛コントロール達成率は 82.9%（29/35）であったのに対し、オピオイド効果不十分患者では 57.7%（15/26）と低値であった。オピオイド効果不十分患者で疼痛コントロール達成率が低値を示す傾向は他のオピオイド注射剤試験[21]でも認められている（表 2.5.4.6-2）。オピオイド使用患者への開始時用量は、等鎮痛量に基づき換算用量を設定していることから、前治療オピオイド鎮痛薬の鎮痛効果が維持された状態でオピオイドスイッチングが行われている。そのため、切り替え時に痛みの程度が強い被験者はヒドロモルフォン注射剤投与開始後も同程度の痛みが残存していたと考えられる。なお、オピオイド非使用患者の投与開始前疼痛強度は全員が「2. 中等度（痛い）」又は「3. 高度（非常に痛い）」であり、疼痛コントロール達成率は 87.5%（7/8）であった。

表 2.5.4.6-2　各試験の投与開始前疼痛強度別疼痛コントロール達成率

	オピオイド使用／非使用群	被験者数	疼痛強度 n(%)	疼痛コントロール達成率 % (n/N)		
			中等度又は高度	なし又は軽度	中等度又は高度	差異
ヒドロモルフォン注						
静脈内投与 Ph2/3 試験	非使用	8	8(100.0)	0.0(0/0)	87.5(7/8)	−
	使用	61	26(42.6)	82.9(29/35)	57.7(15/26)	−25.2
皮下投与 Ph2/3 試験	非使用	2	2(100.0)	0.0(0/0)	100.0(2/2)	−
	使用	19	6(31.6)	84.6(11/13)	83.3(5/6)	−1.3
オキシコドン注						
静脈内投与第 3 相試験	非使用	12	12(100.0)	0.0(0/0)	83.3(10/12)	−
	使用	58	27(46.6)	93.5(29/31)	66.7(18/27)	−26.8
皮下投与第 3 相試験	非使用	2	2(100.0)	0.0(0/0)	50.0(1/2)	−
	使用	17	7(41.2)	80.0(8/10)	71.4(5/7)	−8.6

Source: 表 2.7.3.3.2-4、表 2.7.3.3.3-3（算出含む）

2)　全身状態が悪く早期の治験中止に至った被験者の影響

静脈内投与 Ph2/3 試験は被験者の安全確保のため治験中は治験薬投与期間中の入院を規定した。一般的に基礎疾患が進行しているなど全身状態の悪化にともなって入院加療を要すると考えられ、静脈内投与 Ph2/3 試験では ECOG PS が 2 以上の被験者の割合が約 6 割と、全身状態の悪化した被験者が多かった。静脈内投与 Ph2/3 試験で投与開始後 7 日以内に中止に至った被験者 11 名のうち ECOG PS が 2 以上であった被験者は 8 名で、全身状態が悪化した被験者は有害事象等により治験中止となることが多かった。この 8 名のうち 4 名は疼痛コントロール未達成であり、全身状態の悪化した被験者の早期中止が疼痛コントロール達成率の低下に影響した可能性が考えられた。

3)　痛みの治療とは直接関係しない要因によって治験を早期中止した被験者の影響

静脈内投与 Ph2/3 試験で投与開始後 7 日以内に中止した被験者を表 2.5.4.6-3 に示す。

静脈内投与 Ph2/3 試験で登録被験者 71 名のうち投与開始後 7 日以内に中止した被験者は 11 名であり、このうち 6 名が有効性評価期間の終了する Visit 2（Day 8）まで投与を継続せず早期中止となり、中止時点の評価は疼痛コントロール未達成と判定された。疼痛コントロール未達成被験者の主な中止理由は、被験者から中止の申し出が 4 名、有害事象が 2 名であった。疼痛コントロール未達成被験者 18 名の中には、痛みの治療とは直接関係しない要因によって早期中止した被験者が含まれ、これら早期中止した被験者が未達成と判定されたことが、疼痛コントロール達成率の低下に影響した可能性が考えられた。

表 2.5.4.6-3　静脈内投与 Ph2/3 試験で投与開始後 7 日以内に中止した被験者

被験者番号	中止理由	投与期間	PS	疼痛コントロール
E0301	有害事象（譫妄）	7 日	2	達成
E1101	被験者から中止の申し出	6 日	3	
E3403	その他（外科的手術が必要となったため）	4 日	2	
E0101	被験者から中止の申し出	4 日	1	未達成
E0102	被験者から中止の申し出	3 日	1	
E0601	有害事象（悪心、嘔吐、発熱）	6 日	2	
E1601	被験者から中止の申し出	5 日	3	
E3402	被験者から中止の申し出	4 日	2	
E3501	有害事象（肝機能異常）	4 日	3	
E0202	その他（医師の判断）	未投与	3	FAS 不採用
E1502	除外基準に抵触	1 日	1	

Source: 表 2.7.3.6-1、治験総括報告書（DS7113-C-J305）付録 16.2.1、付録 16.2.3

4.6.2　疼痛コントロール未達成被験者の条件別達成状況

静脈内投与 Ph2/3 試験の疼痛コントロール未達成被験者の条件ごとの達成状況を表 2.5.4.6-4 に示す。

疼痛コントロール未達成被験者について、疼痛コントロール達成基準を構成する 3 条件の達成状況を、投与開始後 7 日以内に中止した 6 名と 7 日間の投与を完了した 12 名に分け、傾

向を分析した。条件を満たした項目数を比較すると、7 日以内中止では項目達成数が 0 項目であった 1 名を含め、67%（4/6）が 1 項目以下であった。これに対し 7 日間完了例では項目達成数が 1 項目以下であった被験者は 17%（2/12）と少なく、投与を継続することにより多くの被験者が複数項目の条件を満たすことが確認された。また、個々の条件別の達成状況を比較すると、7 日以内中止と 7 日間完了例とでそれぞれ、「投与量一定」が 33%（2/6）と 58%（7/12）、「疼痛強度」が 33%（2/6）と 67%（8/12）、「レスキュー」が 67%（4/6）と 83%（10/12）となり、特に「投与量一定」及び「疼痛強度」においてその差が 25%、34%と大きな開きが認められた。7 日以内中止では中止による評価期間の短縮により用量調節とそれに続く疼痛安定状態の持続確認が十分にできなかったものと考えた。中止による評価期間の短縮は、個々の条件の達成を困難にし、延いては疼痛コントロール達成の可否にも影響したものと考えた。7 日間完了例では、条件の中で「投与量一定」の達成率が最も低かった一方で、有効性評価期間終了後も長期間の投与が継続されている被験者も多いことから、有効性評価期間内に疼痛コントロールが未達成でも、投与が継続され、用量調節を行いながら疼痛管理されていたと考えられる。

表 2.5.4.6-4　静脈内投与 Ph2/3 試験の疼痛コントロール未達成被験者の条件ごとの達成状況

投与中止までの期間	被験者番号	投与期間（日）	治験薬の 1 日投与量が一定	疼痛強度が「0.なし」又は「1.軽度」	レスキュー薬の投与が 1 日 4 回以下
7 日以内中止	E0102	3			達成
	E0101	4			
	E3402	4			達成
	E3501	4	達成		
	E1601	5		達成	達成
	E0601	6	達成	達成	達成
7 日間完了例	E1002	8		達成	
	E1004	8			達成
	E2302	8	達成	達成	
	E3101	10	達成	達成	達成
	E2903	14		達成	達成
	E2703	15	達成		達成
	E0602	16		達成	達成
	E1302	16	達成	達成	達成
	E1001	29	達成		達成
	E1202	29	達成		達成
	E1303	29		達成	達成
	E1501	29	達成	達成	達成

投与開始後 7 日目までに 3 つの条件のすべてを満たす状態が 2 日間継続していた場合、疼痛コントロール達成とした。表中の 3 条件とも「達成」の被験者は、2 日間継続して 3 条件同時に「達成」とならず疼痛コントロール未達成。
Source: 表 2.7.3.6-1

また、疼痛コントロール未達成の被験者ごとの Day 1～Day 8 の疼痛強度及び VAS 値の推移を検討した（表 2.7.3.6-1 参照）。未達成の被験者でも、投与開始前の疼痛強度が「3. 高度（非常に痛い）」又は「2. 中等度（痛い）」から投与中に「1. 軽度（少し痛い）」に改善した被験者が認められた。投与開始前の VAS 値が投与中に維持又は改善する傾向を示し、切り替え改善度又は鎮痛改善度が有効と判定された被験者が認められた。

4.6.3　類薬との疼痛コントロール達成率の比較

疼痛コントロール達成率を有効性の評価方法として用いたオキシコドン注射剤の臨床試験成績（2.7.3.3.2.2 参照）との比較を参考として行った。対象患者や評価方法が同一でないことから単純な比較は行えないものの、ヒドロモルフォン注射剤の疼痛コントロール達成率は静脈内投与 Ph2/3 試験 73.9%、皮下投与 Ph2/3 試験 85.7%、注射剤全体 76.7%（69/90）であり、オキシコドン注射剤の臨床試験成績（静脈内投与第 3 相試験 81.4%、皮下投与第 3 相試験 73.7%、注射剤全体 79.8%［71/89］）と比較して著しく低いものではないと考えた。

4.7　併合解析結果

ヒドロモルフォン注射剤としての有効性を検討するために静脈内投与 Ph2/3 試験と皮下投与 Ph2/3 試験の併合解析を実施した。両試験の主な評価項目の解析結果は以下のとおりである。

- 疼痛コントロール達成率
  疼痛コントロール達成率は 76.7%（69/90）、95%信頼区間は 66.6%～84.9%であった。
- 切り替え改善度及び鎮痛改善度による有効率
  Day 8／投与中止時の有効率は 81.1%（73/90）、95%信頼区間は 71.5%～88.6%であった。
- 疼痛強度（表 2.5.4.7-1）
  疼痛強度は投与開始前から Day 8／投与中止時の投与前後でスコアの改善が認められた（Wilcoxon の符号付き順位検定 $P < 0.001$）。また、両試験のオピオイド効果不十分被験者は 32 名で、これらの被験者でも Day 8／投与中止時に 27 名で疼痛強度が「0. なし（痛くない）」又は「1. 軽度（少し痛い）」になり、スコアの改善が認められた（Wilcoxon の符号付き順位検定 $P < 0.001$）。

表 2.5.4.7-1　疼痛強度の併合解析（Day 8／投与中止時）

	被験者数	疼痛強度 n(%) 0. なし（痛くない）	1. 軽度（少し痛い）	2. 中等度（痛い）	3. 高度（非常に痛い）	*P* 値 [a]
投与開始前						
両試験併合	90	10(11.1)	38(42.2)	39(43.3)	3(3.3)	-
静脈内投与 Ph2/3 試験	69	7(10.1)	28(40.6)	31(44.9)	3(4.3)	-
皮下投与 Ph2/3 試験	21	3(14.3)	10(47.6)	8(38.1)	0(0.0)	-
オピオイド効果不十分 [b]	32	0(0.0)	0(0.0)	30(93.8)	2(6.3)	-
Day 8／投与中止時						
両試験併合	90	17(18.9)	56(62.2)	16(17.8)	1(1.1)	< 0.0001
静脈内投与 Ph2/3 試験	69	12(17.4)	43(62.3)	13(18.8)	1(1.4)	0.0004
皮下投与 Ph2/3 試験	21	5(23.8)	13(61.9)	3(14.3)	0(0.0)	0.1431
オピオイド効果不十分 [b]	32	3(9.4)	24(75.0)	5(15.6)	0(0.0)	< 0.0001

a: Wilcoxon の符号付き順位検定
なし（痛くない）＝0、軽度（少し痛い）＝1、中等度（痛い）＝2、高度（非常に痛い）＝3 でスコア化
b: 投与開始前疼痛強度が「2. 中等度（痛い）」又は「3. 高度（非常に痛い）」のオピオイド使用患者
Source: 表 2.7.3.3.3-8、表 2.7.3.3.2-2

- VAS 値及び VAS 値変化量の推移（表 2.5.4.7-2）

Day 8／投与中止時の VAS 値の平均値は 20.0 mm で、投与開始前から Day 8／投与中止時の VAS 値の変化量は−14.4 mm であった（対応のある t 検定 $P < 0.001$）。また、オピオイド効果不十分被験者は 31 名で、これらの被験者の VAS 値の変化量は−31.3 mm となり、VAS 値の低下が認められた（対応のある t 検定 $P < 0.001$）。

表 2.5.4.7-2　VAS 値及び VAS 値変化量の推移の併合解析（Day 8／投与中止時）

	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	95%信頼区間	*P* 値 [a]
VAS 値 (mm)								
両試験併合	90	20.0	16.27	0	16.0	63	-	-
静脈内投与 Ph2/3 試験	69	21.3	16.50	0	17.0	63	-	-
皮下投与 Ph2/3 試験	21	16.0	15.16	0	11.0	51	-	-
オピオイド効果不十分 [b]	31	23.4	16.82	0	20.0	56	-	-
VAS 値の変化量 (mm)								
両試験併合	90	−14.4	24.87	−93	−10.5	38	(−19.6, −9.2)	< 0.0001
静脈内投与 Ph2/3 試験	69	−14.2	25.06	−93	−12.0	38	(−20.3, −8.2)	< 0.0001
皮下投与 Ph2/3 試験	21	−14.9	24.87	−70	−4.0	18	(−26.2, −3.6)	0.0124
オピオイド効果不十分 [b]	31	−31.3	24.67	−93	−29.0	14	(−40.4, −22.3)	< 0.0001

a: 対応のある t 検定
b: 投与開始前値 VAS 値 35 mm 以上のオピオイド使用患者
Source: 表 2.7.3.3.3-7、表 2.7.3.3.2-1

4.8　注射剤の有効性の臨床的意義

静脈内投与 Ph2/3 試験では対照薬を設定せず、事前に主要評価項目の疼痛コントロール達成率に閾値 70%を設定し、それを上回ることで有効性を確認することとした。本治験で疼痛コントロール達成率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でもヒドロモルフォン注射剤投与によって疼痛強度スコアと VAS 値の改善が示され（2.5.4.7 参照）、鎮痛効果は投与開始前の疼痛状態によらず得られることが示唆された。また、静脈内投与 Ph2/3 試験の疼痛コントロール未達成被験者のなかでも疼痛強度及び VAS 値の推移が改善し、鎮痛効果が得られた傾向があったと考えられる被験者が認められた（2.5.4.6.2 参照）。

皮下投与 Ph2/3 試験の疼痛コントロール達成率、切り替え改善度及び鎮痛改善度による有効率は良好な結果が得られた。両試験の併合解析の結果、疼痛コントロール達成率は 76.7%（69/90、95%信頼区間: 66.6%～84.9%）、有効率は 81.1%（73/90、95%信頼区間: 71.5%～88.6%）であり、注射剤全体群の有効率の 95%信頼区間の下限は 70%を上回った。

ヒドロモルフォン注射剤の臨床試験の疼痛コントロール達成率は、国内類薬のオキシコドン注射剤の臨床試験の疼痛コントロール達成率と比較して、著しく低いものではなかった。オピオイド効果不十分患者での疼痛コントロール達成率の低下は、いずれの薬剤でも認められ、ヒドロモルフォン注射剤に特有の問題ではないと考えられた。また、ヒドロモルフォンは、経口剤の臨床試験でオキシコドン経口剤と同程度の有効性が確認されており、有効成分としての効果は確認されている。

以上より、ヒドロモルフォン注射剤は市販後にオピオイド注射剤として期待される鎮痛効果を得られると考えられた。

4.8.1　オピオイド使用患者での有効性

静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験では、前治療のオピオイド鎮痛薬からヒドロモルフォン注射剤に切り替えたときの有効性を検討した。静脈内投与 Ph2/3 試験では 61 名が該当し、FAS での Visit 1 から Visit 2 までの各評価日（Day 2～Day 8）の有効率は、Day 2 で 71.7%（43/60）であり、以降、概ね 7 割で高く維持されていた。皮下投与 Ph2/3 試験では 19 名が該当し、FAS での Visit 1 から Visit 2 までの各評価日（Day 2～Day 8）の有効率は、Day 2 で 57.9%（11/19）から Day 3 で 78.9%（15/19）に上昇しその後、78.9%（15/19）～94.4%（17/18）で推移した。有効率は概ね 7 割以上で高く維持されていた。

以上より、ヒドロモルフォン注射剤は、オピオイド使用患者が各種オピオイド鎮痛薬から切り替えるオピオイド鎮痛薬として有効と考えた。

4.8.2 オピオイド非使用患者での有効性

静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験では、オピオイド鎮痛薬非使用患者に対するヒドロモルフォン注射剤の有効性を検討した。静脈内投与 Ph2/3 試験では 8 名が該当し、FAS での Visit 1 から Visit 2 までの各評価日（Day 2～Day 8）の有効率は、Day 2 で 37.5%（3/8）から Day 4 で 62.5%（5/8）に上昇し、その後 Day 5 から Day 8 は 75.0%（6/8）～62.5%（5/8）の間で推移した。有効率は概ね 7 割で高く維持されていた。皮下投与 Ph2/3 試験では 2 名と限られる被験者数ではあるものの、FAS での有効率は Day 4 から Day 8 の期間は 100.0%（2/2）で維持されていた。

以上より、ヒドロモルフォン注射剤は、オピオイド非使用患者に対して投与するオピオイド鎮痛薬として有効と考えた。

4.9 継続投与時の有効性及び耐薬性

静脈内投与 Ph2/3 試験で治験を完了した被験者は 21.1%（15/71）であった。FAS での時期別の治験薬投与継続状況は、投与 7 日目までが 100.0%（69/69）、14 日目までが 87.0%（60/69）、21 日目までが 47.8%（33/69）であり、特定の時期に集中して投与が中止されることはなかった。登録被験者のうち治験を中止した被験者の割合は 78.9%（56/71）であった。主な中止理由は、被験者からの申し出が 38.0%（27/71）、その他（併用禁止療法実施の予定など）が 21.1%（15/71）、及び有害事象が 16.9%（12/71）であり、効果不十分による中止は認められなかった。

皮下投与 Ph2/3 試験で治験を完了した被験者は 23.8%（5/21）であった。FAS での時期別の治験薬投与継続状況は、7 日目までが 100.0%（21/21）、14 日目までが 95.2%（20/21）、21 日目までが 42.9%（9/21）であり、特定の時期に集中して投与が中止されることはなかった。登録被験者のうち治験を中止した被験者の割合は 76.2%（16/21）であった。主な中止理由は、被験者からの申し出が 52.4%（11/21）であり、効果不十分による中止は認められなかった。

静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験ともに、VAS 値の平均値はヒドロモルフォン注射剤投与後、投与前と比較して低値で推移し、長期継続投与時に良好な鎮痛効果が維持されることが確認された。また、いずれの試験もレスキュー薬の投与回数が長期間の投与にともなって増えることはなかった。

以上より、ヒドロモルフォン注射剤は鎮痛効果が継続し、長期投与時に鎮痛効果が不十分となる傾向は認められなかった。

4.10 レスキュー薬としての有効性

静脈内投与 Ph2/3 試験で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被験者は 50 名であり、10 分後の疼痛緩和評価の結果「0. 全くおさまっていない」が 19.9%（37/186 件）であり、「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被験者は 18 名であり、10 分後の疼痛緩和評価の結果「0. 全くおさまっていない」が 13.2%（9/68 件）であり、「1. 多少お

さまった」以上が 86.8%（59/68 件）であった。

いずれの試験も 8 割を超える被験者で鎮痛効果が認められたことから、ヒドロモルフォン注射剤はレスキュー薬として鎮痛効果を示すと考えられる。

4.11 有効性の観点からの推奨用法・用量

ヒドロモルフォン注射剤の用法・用量は、以下のとおりと考えた。

- 通常、成人にはヒドロモルフォンとして 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。
- 初回用量はオピオイド鎮痛剤による治療の有無を考慮して設定する。
  1) オピオイド鎮痛剤を使用していない患者は疼痛の程度に応じてヒドロモルフォンとして 0.5～1.0 mg を 1 日投与量とする。
  2) オピオイド鎮痛剤を使用している患者はモルヒネ注射剤 1 日投与量の 1/8 倍量を 1 日投与量の目安とする。
  3) 経口ヒドロモルフォン製剤を使用している患者はヒドロモルフォン製剤 1 日投与量の 1/5 倍量を 1 日投与量とする。

4.11.1 定時投与の推奨用法・用量

ヒドロモルフォン注射剤の開始用量は、前治療オピオイド鎮痛剤の有無により異なることから、以下に前治療の有無別の用法・用量の詳細を記す。

4.11.1.1 オピオイド使用患者に対する投与量

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製剤・注射剤、モルヒネ経口製剤・注射剤、トラマドール経口製剤、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 7 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 6 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。

4.11.1.2　オピオイド非使用患者に対する投与量

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、被験者の安全確保を優先して、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。

4.11.1.3　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、国内類薬と同様の減量及び投与中止時の規定を設定することとした。

4.11.2 特殊集団での用法・用量

ヒドロモルフォンの経口製剤では、腎機能低下者において血漿中のヒドロモルフォンの曝露量が上昇することが報告されている（2.5.3.2.3 参照）。ヒドロモルフォン注射剤のがん疼痛患者を対象とした 2 試験ではクレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満である被験者数は

少なく、腎機能低下者での有効性は検討できなかった。肝機能低下者ではヒドロモルフォンの曝露が上昇することが報告されている（2.5.3.2.4 参照）。ヒドロモルフォン注射剤のがん疼痛患者を対象とした 2 試験では重篤な肝障害を有する患者を除外したため、肝機能が低下した被験者での有効性は検討できなかった。ただし、いずれの試験も年齢別、性別のサブグループ間で投与終了時／中止時の有効率に大きな差は認められなかった。

以上より、特別な患者集団において有効性の観点からは用法・用量に特記すべき事項は認められなかった。

5. 安全性の概括評価

5.1 安全性評価の概観

ヒドロモルフォン注射剤の安全性は、評価試験 2 試験（静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験）、及び参考資料 1 試験（日本人 Ph1 単回・反復投与試験［英国］）で検討した。主たる安全性の評価には、がん疼痛患者を対象とした 2 試験（静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験）を用いた。

試験ごとの安全性の評価として、日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）では、健康成人を対象に急速単回静脈内投与又は急速単回皮下投与したときの安全性を検討した。静脈内投与 Ph2/3 試験と皮下投与 Ph2/3 試験では、非オピオイド鎮痛薬による治療では疼痛が改善しないオピオイド鎮痛薬非使用のがん疼痛患者（以下、オピオイド非使用患者）、又はオピオイド鎮痛薬使用中のがん疼痛患者（以下、オピオイド使用患者）を対象に、最長 28 日間、持続静脈内投与又は持続皮下投与したときの安全性を検討した。併せて持続投与中にヒドロモルフォン注射剤を一時的な疼痛増強時のレスキュー薬として用いたときの安全性を検討した。

静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験は、用法・用量が同一であること、静脈内投与と皮下投与の安全性プロファイルは類似していたことから、がん疼痛患者を対象とした 2 試験を併合した安全性も評価した（以下、注射剤全体群）。

注射剤の安全性評価対象被験者数は、日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）の 6 名、静脈内投与 Ph2/3 試験の 70 名、及び皮下投与 Ph2/3 試験の 21 名であり、注射剤全体群は 91 名であった。

5.2 安全性の主要な評価方法

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

5.3 患者集団の特徴と曝露の程度

1) 曝露の程度

静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験は、効果及び安全性に基づき、被験者ごとの用量調節を可とした。オピオイド非使用患者群では初回投与量を 0.5～1.0 mg／日とし、1 日投与量を任意に増減して、静脈内又は皮下に持続投与した。オピオイド使用患者群では、前治療のオピオイド鎮痛薬の 1 日投与量を効力比で換算した用量(±20%)を初回投与量とし、1 日投与量を任意に増減して、静脈内又は皮下に持続投与した。初回投与量の換算は、経口モルヒネに対して効力比 1:25、フェンタニル貼付剤に対して効力比 1:1.68、注射モルヒネに対して効力比 1:8 を用いた。

静脈内投与 Ph2/3 試験と皮下投与 Ph2/3 試験の総投与量（レスキュー薬を含む）の中央値（最小値～最大値）は 31.4（2.1～846.6）mg と 24.8（6.9～552.0）mg、1 日最大投与量（レスキュー薬を含む）の中央値（最小値～最大値）は 3.1（0.6～66.7）mg と 3.8（1.0～21.6）

mg であり、試験間に大きな差はなかった。

また、静脈内投与 Ph2/3 試験と皮下投与 Ph2/3 試験の患者群別の総投与量（レスキュー薬を含む）の中央値は、オピオイド使用患者では 34.2 mg と 44.5 mg、オピオイド非使用患者では 8.7 mg と 15.7 mg であった。

2)　投与期間

静脈内投与 Ph2/3 試験と皮下投与 Ph2/3 試験の投与期間の中央値は 14.0 日と 10.0 日であった。静脈内投与 Ph2/3 試験 70 名の投与継続率は、Day 7 まで継続が 100%、Day 8～14 が 85.7%、Day 15～21 が 47.1%、Day 22 以上が 28.6%であった。皮下投与 Ph2/3 試験 21 名の投与継続率は、Day 7 まで継続が 100%、Day 8～14 が 95.2%、Day 15～21 が 42.9%、Day 22 以上が 23.8%であった。投与期間は試験間で概ね同様であった。

3) 被験者集団の特徴

静脈内投与 Ph2/3 試験と皮下投与 Ph2/3 試験の年齢の平均値は 66.6 歳と 64.9 歳、体重の平均値は 49.13 kg と 52.09 kg であり、試験間で大きな差はなかった。米国東海岸癌臨床試験グループ（Eastern Cooperative Oncology Group: ECOG）の一般状態（Performance Status: PS）が 2 と 3 であった被験者の割合は、静脈内投与 Ph2/3 試験が約 6 割、皮下投与 Ph2/3 試験が約 7 割であった。いずれの試験も、がん疼痛部位が特定の部位に偏ることはなく、様々ながん疼痛の患者が登録された。

5.4　比較的よくみられる有害事象及び副作用

5.4.1　比較的よくみられる有害事象及び副作用

5.4.1.1　　有害事象、副作用の発現率

静脈内投与 Ph2/3 試験では、有害事象発現率は 80.0%（56/70）、副作用発現率は 40.0%（28/70）であった。皮下投与 Ph2/3 試験では、有害事象発現率は 85.7%（18/21）、副作用発現率は 33.3%（7/21）であった。有害事象発現率及び副作用発現率は試験間で同程度であった。

注射剤全体群の有害事象発現率は 81.3%（74/91）、副作用発現率は 38.5%（35/91）であった。

5.4.1.2　　有害事象ごとの発現状況

静脈内投与 Ph2/3 試験で 4 名以上に発現した有害事象とその発現率は、傾眠 21.4%（15/70）、悪心 14.3%（10/70）、嘔吐 11.4%（8/70）、譫妄 10.0%（7/70）、便秘 10.0%（7/70）、発熱 7.1%（5/70）、肝機能異常 5.7%（4/70）、及び倦怠感 5.7%（4/70）であった。4 名以上に発現した副作用とその発現率は、傾眠 20.0%（14/70）、悪心 10.0%（7/70）、便秘 7.1%（5/70）、及び嘔吐 7.1%（5/70）であった。

皮下投与 Ph2/3 試験で 3 名以上に発現した有害事象とその発現率は、傾眠 28.6%（6/21）、注射部位紅斑 19.0%（4/21）、悪心 14.3%（3/21）、及び肝機能異常 14.3%（3/21）であった。3

名以上に発現した副作用とその発現率は傾眠 28.6%（6/21）であった。

注射剤全体群で 4 名以上に発現した有害事象とその発現率は、傾眠 23.1%（21/91）、悪心 14.3%（13/91）、嘔吐 11.0%（10/91）、便秘 9.9%（9/91）、譫妄、肝機能異常、及び発熱が各 7.7%（7/91）、穿刺部位疼痛 5.5%（5/91）、呼吸抑制、下痢、腎機能障害、注射部位紅斑、倦怠感が各 4.4%（4/91）であった。注射剤全体群で 4 名以上に発現した副作用とその発現率は、傾眠 22.0%（20/91）、悪心 8.8%（8/91）、嘔吐 6.6%（6/91）、便秘 6.6%（6/91）であった。

いずれの試験でも傾眠が 2～3 割に発現し、比較的よくみられる有害事象の多くはオピオイド鎮痛薬で一般的に認められる中枢、消化管に対する有害事象であった。静脈内投与と皮下投与の安全性プロファイルは類似していた。

5.4.2　重症度別有害事象

静脈内投与 Ph2/3 試験で重度の有害事象は 7 名に発現した。内訳は、胃癌が 2 名（いずれも死亡）、結腸癌（死亡）、食道静脈瘤出血（重篤）、誤嚥性肺炎（重篤）、呼吸不全（重篤）、及び細菌感染（重篤）が各 1 名であった。皮下投与 Ph2/3 試験での重度の有害事象は 1 名に発現し、事象は意識変容状態（重篤）であった。これら重度の有害事象は、すべて治験薬との因果関係は関連なしと判定された。

5.4.3　投与状況別の有害事象発現状況

5.4.3.1　患者群別の持続投与時の安全性

1)　オピオイド非使用の患者での持続投与時

静脈内投与 Ph2/3 試験では、オピオイド非使用患者群の有害事象発現率は 100.0%（8/8）、副作用発現率は 62.5%（5/8）であった。皮下投与 Ph2/3 試験では、オピオイド非使用患者群の有害事象発現率と副作用発現率はともに 50.0%（1/2）であった。傾眠、便秘、嘔吐、譫妄、及び穿刺部位疼痛といったオピオイド鎮痛薬での開始時に一般的に発現すると思われる事象であった。したがって、ヒドロモルフォン注射剤によるオピオイド鎮痛治療開始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。

2)　オピオイド使用患者での持続投与時

静脈内投与 Ph2/3 試験では、オピオイド使用患者群の有害事象発現率は 77.4%（48/62）、副作用発現率は 37.1%（23/62）であった。皮下投与 Ph2/3 試験では、オピオイド使用患者群の有害事象発現率は 89.5%（17/19）、と副作用発現率は 31.6%（6/19）であった。いずれの試験も認められた主な有害事象は傾眠、悪心、嘔吐、発熱、便秘、肝機能異常、及び譫妄といったオピオイド鎮痛薬で一般的と思われる事象又は原疾患に伴うと思われる事象であった。したがって、各種のオピオイド鎮痛薬からヒドロモルフォン注射剤への切り替え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。

5.4.3.2　25 mg／日を超える投与時の安全性

申請用法用量で 1 日投与量の上限の目安とした 25 mg／日を超える投与経験として、静脈内投与 Ph2/3 試験の 1 名で最大 60 mg／日の投与が行われた。25 mg／日を超える投与経験は 1 名のみであったものの、本被験者で副作用は報告されず、規定の投与期間を完了した。

5.4.3.3　5 回以上増量時の安全性

静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験は、増量規定を満たした場合、直前 24 時間の定時投与量の 1.25～1.5 倍を目安として増量を可とした。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 10 名、皮下投与 Ph2/3 試験で 2 名に認められた。これらの被験者の最初の増量以降の有害事象発現状況を調査したところ、12 名全員に有害事象が認められた。このうち最初の増量以降に副作用が発現した被験者は 7 名で、内訳は悪心 3 名、傾眠 4 名、嘔吐 1 名、構語障害 1 名、浮動性めまい 1 名、腎機能障害 1 名、幻覚 1 名であった（重複あり）。また、有害事象発現後の投与状況は 12 名中 10 名は投与継続、1 名は有害事象で投与中止、1 名は有害事象で減量した。投与を中止した被験者は開始用量が 1.54 mg／日で、5 回増量したのち投与開始 20 日目に幻覚（関連あり、軽度）が発現し、発現時用量（最大用量）は 6.14 mg／日であった。減量に至った被験者は開始用量が 0.5 mg／日で、10 回増量したのち投与開始 11 日目に傾眠（関連あり、軽度）が発現し、発現時用量（最大用量）は 18 mg／日であり、15 mg／日に減量し回復した。

がん疼痛患者を対象とした 2 試験では 1 日投与量の 1.25 倍～1.5 倍を目安に増量した場合、増量の回数が多かった被験者でもオピオイド鎮痛薬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。

5.4.4　新規発現時期別の有害事象発現状況

静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験で、被験者ごとの初発の有害事象及び副作用の投与後経過時期別の発現率（各有害事象での初発を 1 週間区切りで集計）を評価した。新規有害事象発現率と投与後経過時期には特定の傾向は認められず、新規副作用発現率は投与開始 1 週間目に高く、2 週目以降は低かった。投与開始 1 週間目に発現率が高かった個別の有害事象は、静脈内投与 Ph2/3 試験では傾眠、発熱、及び嘔吐であり、皮下投与 Ph2/3 試験では傾眠及び穿刺部位疼痛であった。約 2 ヵ月間の投与継続中に新規発現率が上昇した有害事象はなかった。

5.4.5　レスキュー薬として投与したときの安全性

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 日投与量の 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 85%又は 90%以上の被験者がレスキ

ュー薬の投与を受けた。

また、レスキュー薬を 1 日 6 回以上投与した投与日が 1 日以上あった被験者の有害事象発現状況を調査した。レスキュー薬を 1 日 6 回以上投与した被験者は、静脈内投与 Ph2/3 試験ではレスキュー薬調査期間（Visit 2 まで）が 19 名、Visit 2 以降の期間が 10 名であり、皮下投与 Ph2/3 試験では Visit 2 までが 4 名、Visit 2 以降が 2 名であった。がん疼痛患者を対象とした 2 試験で、レスキュー薬を 1 日 6 回以上投与した当日に有害事象が発現した被験者は Visit 2 までが 9 名、Visit 2 以降が 5 名であった。レスキュー薬を 1 日 6 回以上投与した当日に発現し因果関係が関連ありと判定された事象はいずれも Visit 2 までの期間に発現し、内訳は傾眠が 2 名、悪心が 2 名、食欲減退が 1 名、嘔吐が 1 名、構語障害が 1 名、浮動性めまいが 1 名、排尿困難が 1 名であった。また、レスキュー薬を 1 日 6 回以上投与した当日に発現し、因果関係が関連ありと判定された投与中止に至った有害事象はなかった。

以上より、がん疼痛患者を対象とした 2 試験では、約 9 割の被験者がレスキュー薬の投与を受けており、レスキュー薬投与の有無による有害事象発現状況の差は明確に分析できなかった。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副作用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問題点はないと考えられた。

5.5　重篤な有害事象

5.5.1　死亡

がん疼痛患者を対象とした 2 試験の 91 名で死亡は 3 名（静脈内投与 Ph2/3 試験で 3 名）に報告された。内訳は胃癌 2 名、結腸癌 1 名で、いずれも原疾患の悪化に関連した死亡であり、治験薬との因果関係は関連なしと判定された。

5.5.2　その他の重篤な有害事象

がん疼痛患者を対象とした 2 試験の 91 名で転帰が死亡以外の重篤な有害事象は 7 名に報告された。静脈内投与 Ph2/3 試験の事象のうち、肺炎、誤嚥性肺炎、呼吸不全、髄膜転移、及び細菌感染（各 1 名）は原疾患又は合併症の影響とされ、食道静脈瘤出血（1 名）は嘔吐（嘔吐は治験薬と関連あり）が原因とされ、いずれも治験薬との因果関係は関連なしと判定された。皮下投与 Ph2/3 試験では、意識変容状態（症例報告書の記載名: 意識障害、投与中止）が 1 名に報告され、原疾患の影響とされたため因果関係は関連なしと判定された。

5.5.3　重要な有害事象

5.5.3.1　治験薬の投与中止に至った有害事象

静脈内投与 Ph2/3 試験で治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 17.1%（12/70）、投与中止に至った副作用の発現率は 7.1%（5/70）であった。投与中止に至った副作用は、譫妄が 2 名、幻覚、悪心、発熱、呼吸抑制、及び嘔吐が各 1 名であった（悪心、発熱、及び嘔吐は同一被験者）。皮下投与 Ph2/3 試験で治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 9.5%

（2/21）であり、いずれの事象も治験薬との因果関係は関連なしと判定された。静脈内投与 Ph2/3 試験で治験薬の投与中止に至った副作用のほとんどはオピオイド鎮痛薬使用時の一般的な副作用と考えられる事象であった。

5.5.3.2　重要な特定されたリスク又は重要な潜在的リスク

ヒドロモルフォンの経口剤の医薬品リスク管理計画では、重要な特定されたリスクを依存性、呼吸抑制、意識障害、イレウス、及び悪心、嘔吐とし、重要な潜在的リスクは該当なしとした。これらの重要なリスクは、経口剤の国内臨床試験成績、オピオイド鎮痛薬のクラスエフェクト、及び海外のヒドロモルフォン添付文書の重大な副作用をもとに設定した。

注射剤の国内臨床試験成績では治験薬と因果関係が関連ありと判定された重篤な有害事象は報告されなかったため、医薬品リスク管理計画で新たに重要なリスクとすべき事象はなかった。したがって、ヒドロモルフォンとしての重要なリスクは投与経路を問わず同様とし、共通の市販後の安全監視活動を行うこととした。

5.5.3.3　重要な有害事象

がん疼痛患者を対象とした 2 試験では重篤度を問わず呼吸抑制、昏迷、及び昏睡を重要な有害事象として定義した。これらに加え、ヒドロモルフォンの重要なリスクに該当する有害事象として、薬物依存、意識障害（昏迷、昏睡、錯乱、譫妄）、麻痺性イレウスの発現状況を評価した。

いずれの試験でも薬物依存と麻痺性イレウスは報告されなかった。

重要な有害事象の治験実施計画書での定義に該当する呼吸抑制は、静脈内投与 Ph2/3 試験で 2 名（軽度・関連なし 1 名、中等度・関連あり 1 名）に、皮下投与 Ph2/3 試験で 1 名（軽度・関連あり）に認められた。いずれの被験者も回復した。

意識障害（昏迷、昏睡、錯乱、譫妄）は、静脈内投与 Ph2/3 試験で譫妄が 7 名（中等度 4 名と軽度 3 名、このうち中等度 2 名と軽度 1 名が関連あり）に、皮下投与 Ph2/3 試験で意識変容状態が 1 名（重度・重篤・関連なし）に認められた。

5.6　臨床検査値

静脈内投与 Ph2/3 試験、及び皮下投与 Ph2/3 試験のいずれも、注射剤の投与前後で、血液学的検査値、血液生化学検査値の結果に、特筆すべき変化は認められなかった。また、臨床検査値に関する有害事象で特に発現率が高いものは認められなかった。

5.7 バイタルサイン及び体重

静脈内投与 Ph2/3 試験、及び皮下投与 Ph2/3 試験のいずれも、注射剤の投与前後で、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、体温、呼吸数、及び体重の測定結果に、特筆すべき変化は認められなかった。

5.8　心電図

5.8.1　心電図異常所見

静脈内投与 Ph2/3 試験で標準 12 誘導心電図所見をもとに有害事象として報告された事象は、心電図 QT 延長が 1 名、心タンポナーデと心不全が 1 名であり、いずれも治験薬との因果関係は関連なしと判定された。皮下投与 Ph2/3 試験では標準 12 誘導心電図所見からの有害事象報告はなかった。

5.8.2　QT 間隔に及ぼす影響の評価

標準 12 誘導心電図によって QT/QTc 間隔を評価した結果、静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験で QTcF 間隔に延長傾向は認められなかった。QTcF 間隔のカテゴリカル解析を実施した結果、日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）では QTcF 間隔が 480 ms を超えた被験者はいなかった。静脈内投与 Ph2/3 試験では QTcF 間隔が 480 ms を超えた被験者数は 70 名中 2 名であった。1 名は有害事象（心電図 QT 延長）として報告され、QTcF 間隔は投与開始前に 411.7 ms、Visit 2 に 517.2 ms、Visit 5 に 344.9 ms と推移した。もう 1 名の QTcF 間隔は投与開始前に 472.8 ms、Visit 2 に 512.8 ms と推移し、その後心電図は実施されず、原疾患の悪化で死亡した。皮下投与 Ph2/3 試験では QTcF 間隔が 480 ms を超えた被験者はいなかった。

また、安全性薬理試験でヒドロモルフォン塩酸塩は 250 ng/mL で hERG K^+電流を 15.0%抑制した（2.6.2.4.1 参照）。静脈内投与 Ph2/3 試験又は皮下投与 Ph2/3 試験で測定されたヒドロモルフォンの最大血漿中濃度は 101 ng/mL であり、ヒトにヒドロモルフォン注射剤を投与したときの曝露は 250 ng/mL を下回ると考えられる。以上より、ヒドロモルフォン注射剤の臨床使用で QT 延長作用が問題となる可能性は低いと推測した。

5.9　特別な患者集団における安全性

5.9.1　内因性要因

1)　高齢者

注射剤全体群では年齢と有害事象発現率の間に関連は認められなかった。高齢者は一般的に生理機能が低下しているため有害事象が重篤、重症化するリスクがあると考えられ、患者の状態を観察しながら慎重に投与する必要がある。

2)　低体重

注射剤全体群では体重と有害事象発現率の間に関連は認められなかった。

3)　腎機能低下者

注射剤全体群ではベースライン時のクレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満である被験者数が少なく、腎機能低下者での有害事象発現状況に一定の傾向は確認できなかった。

腎機能低下者ではヒドロモルフォンの曝露が上昇することが示されている（2.5.3.2.3 参照）。

したがって、腎機能障害のある患者では、用量調節を行い患者の状態を観察しながら慎重に投与する必要がある。

4)　肝機能低下者

静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験では、いずれも有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE）v4.0-JCOG の Grade 3 に相当する重篤な肝障害を有する患者を除外した。肝機能が低下した被験者が組み入れられなかったことから、肝機能と有害事象発現率との関係は検討できなかった。

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

5)　性別

注射剤全体群では性別と有害事象発現率の間に関連は認められなかった。

6)　妊婦、産婦及び授乳婦

ヒドロモルフォンの臨床開発では妊婦、産婦及び授乳婦に対する投与は実施しなかった。注射剤でも経口剤と同様に、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べきとし、授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせることとする。

5.10 薬物間相互作用

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

注射剤でも他のオピオイド鎮痛薬と同様に、中枢神経抑制作用を有する薬剤、抗コリン作用を有する薬剤、μ オピオイド受容体の部分アゴニスト作用を有する薬剤との併用に際して注意喚起する。

5.11 その他の安全性に関する情報

5.11.1 過量投与

静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験で、治験責任医師又は治験担当医師が意図しない投与量を過量投与された被験者はいなかった。

ヒドロモルフォン注射剤は含量及び濃度が異なる 2 製剤（20 mg/2 mL 注射液と 2 mg/1 mL 注射液）を市販予定である。両製剤の切り替え時には注入速度や注入量等の設定を慎重に行うよう、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意項で注意喚起する。あわせて添付文書の過量投与項に過量投与に伴う徴候・症状及び処置を記載する。

5.11.2 離脱症状及び反跳現象

静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験で、最長の投与期間の投与を完了したのちに他のオピオイド鎮痛薬に切り替えなかった被験者はいなかった。よって、注射剤投与終了後の離脱症状、退薬症候、及び反跳現象の発現状況は確認できなかった。

注射剤でも他のオピオイド鎮痛薬と共通の離脱症状、退薬症候の発現に関して注意喚起し、投与を中止する場合には患者の状態を観察しながら 1 日投与量を徐々に減量することなどを注意喚起する。

5.11.3 自動車運転及び機械操作に対する影響

静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験で、自動車運転及び機械操作に対する影響が考えられる有害事象として、傾眠、譫妄などの神経系障害や精神障害に分類される有害事象が認められた。注射剤でも経口剤と同様に、投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意喚起する。

5.12 経口剤との安全性の比較

経口剤（即放錠及び徐放錠）と注射剤の有害事象発現状況を比較した結果を表 2.5.5-1 に示す。

経口剤はいずれもオピオイド使用患者とオピオイド非使用患者を対象として最長 84 日間投与した即放錠 Ph3 長期試験及び徐放錠 Ph3 長期試験を比較対象とした。経口剤の 2 試験と比較して、注射剤の 2 試験は有害事象・副作用、重篤な有害事象・副作用、有害事象・副作用による治験薬投与の中止の発現率が低い傾向が認められた。重要な有害事象・副作用の発現率は経口剤の 2 試験と比較して皮下投与 Ph2/3 試験で高い傾向が認められた。重要な有害事象は、経口剤の 2 試験はいずれも呼吸抑制であり、皮下投与 Ph2/3 試験は呼吸抑制 1 名と意識変容状態 1 名（関連なし）であり、いずれもオピオイド鎮痛薬で一般的に認められる事象であった。以上より、注射剤による治療を要する場合でも、経口剤による治療と比較して臨床適用上の安全性リスクが顕著に増加する懸念はないと考えられた。

表 2.5.5-1　ヒドロモルフォンの経口剤と注射剤の有害事象及び副作用発現状況

	即放錠 Ph3 長期試験	徐放錠 Ph3 長期試験	静脈内投与 Ph2/3 試験	皮下投与 Ph2/3 試験
	N = 48	N = 51	N = 70	N = 21
有害事象	46(95.8)	49(96.1)	56(80.0)	18(85.7)
副作用	29(60.4)	25(49.0)	28(40.0)	7(33.3)
重篤な有害事象	19(39.6)	21(41.2)	9(12.9)	1(4.8)
重篤な副作用	5(10.4)	5(9.8)	0(0.0)	0(0.0)
重要な有害事象 [a]	1(2.1)	1(2.0)	2(2.9)	2(9.5)
重要な副作用	1(2.1)	1(2.0)	1(1.4)	1(4.8)
有害事象による治験薬投与の中止	16(33.3)	15(29.4)	12(17.1)	2(9.5)
副作用による治験薬投与の中止	10(20.8)	6(11.8)	5(7.1)	0(0.0)

n(%)
a: 治験実施計画書において「重要な有害事象」と定義した呼吸抑制、昏迷、及び昏睡
Source: 表 2.7.4.2.1-1

5.13 市販後の使用経験

ヒドロモルフォンは本申請時点で国内ではいずれの剤形も発売されていない。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 ベネフィット及び医療上の位置付け

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

6.1.1 強オピオイド鎮痛薬としての新たな選択肢

各種がん疼痛患者に対する注射剤の有効性及び安全性を確認する目的で、国内でがん疼痛患者を対象とした 2 つの臨床試験を実施した。

本申請の有効性評価に用いた 2 試験の成績から、中等度から高度の疼痛を伴うオピオイド鎮痛薬使用中又は非使用の患者に用いるオピオイド鎮痛薬として注射剤の有効性を確認した。オピオイド切り替え被験者では、経口トラマドール、経口モルヒネ、経口オキシコドン、フェンタニル貼付剤、モルヒネ注射剤、オキシコドン注射剤、フェンタニル注射剤などの代表的なオピオイドからのスイッチングが行われた。投与開始後 7 日目までの疼痛コントロール達成率は、静脈内投与 Ph2/3 試験が 73.9%（51/69）、皮下投与 Ph2/3 試験が 85.7%（18/21）、注射剤全体では 76.7%（69/90）、95%信頼区間は 66.6%～84.9%であった。疼痛強度は投与開始前と比較して Day 8／投与中止時でスコアの改善が認められた（Wilcoxon の符号付き順位検定で静脈内投与 Ph2/3 試験 $P < 0.001$、皮下投与 Ph2/3 試験 $P = 0.143$、注射剤全体 $P < 0.001$）。Day 8／投与中止時の VAS 値は静脈内投与 Ph2/3 試験が 21.3 mm、皮下投与 Ph2/3 試験が 16.0 mm であり、投与開始前から Day 8／投与中止時の VAS 値の変化量は静脈内投与 Ph2/3 試験−14.2 mm、皮下投与 Ph2/3 試験−14.9 mm、注射剤全体で−14.4 mm となり VAS 値の減少が認められた（対応のある t 検定で静脈内投与 Ph2/3 試験 $P < 0.001$、皮下投与 Ph2/3 試験 $P = 0.012$、注射剤全体 $P < 0.001$）。これらの結果から本剤は強オピオイド、弱オピオイド投与患者からのスイッチングに用いる WHO 三段階除痛ラダーの第三段階の強オピオイド鎮痛薬として有効であることが支持された。また、オピオイド非使用患者でヒドロモルフォン注射剤の開始用量を 0.5～1.0 mg／日としたときの有効性及び安全性の成績から、オピオイド非使用患者に対する WHO 三段階除痛ラダーの第二段階の低用量強オピオイド鎮痛薬としても有効であることが支持された。また、一時的な疼痛の増強時にレスキュー薬としてヒドロモルフォン注射剤を使用し投与 10 分後の評価を行ったところ、「多少おさまった」から「完全におさまった」被験者の割合は静脈内投与 Ph2/3 試験で 80.1%（149/186 件）、皮下投与 Ph2/3 試験では 86.8%（59/68 件）であった。

以上より、注射剤はオピオイド鎮痛薬非使用のがん疼痛患者及びオピオイド鎮痛薬使用中のがん疼痛患者に対する定時鎮痛薬及びレスキュー薬として有効であることが示された。

6.1.2 注射製剤としての位置付け

がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014 年版[6]では、「あるオピオイドの経口投与又は貼付剤で適切な鎮痛効果が得られない患者において、オピオイド持続静注・持続皮下注に変更することは、痛みを緩和する可能性がある」とされている。

海外のガイドライン[9,10,11]でも同様に、経口・経皮投与で十分な鎮痛効果が得られない場合は投与経路を持続静注・持続皮下注に変更することが推奨されている。オピオイド注射剤へのスイッチングは、他剤が無効の高度の痛みを持つ患者に加え、身体状態の悪化などにより経口投与の継続が不可能となった患者に対する代替的な投与経路として選択される場合があり、既存治療が困難な状態となった患者へのオピオイド鎮痛治療を継続するために必要とされる剤形である。経口剤のみで単一成分の注射剤が未発売であったオキシコドンは、日本緩和医療学会の要望により厚生労働省の未承認薬使用問題検討会議を経て注射剤の開発に着手しており、経口剤と同成分の注射剤は医療上の必要性が高いものといえる。本剤は当初より経口剤と注射剤を同時に開発する計画とし、即放錠、徐放錠、注射剤を同時期に臨床使用に供することを目標とした。これら 3 剤形が揃うことでヒドロモルフォンはモルヒネ、オキシコドン、フェンタニルと同様に効果的ながん疼痛治療が可能となり、国内のがん疼痛治療戦略の充実に貢献できるものと考える。

6.2　リスク

がん疼痛患者を対象とした 2 試験の有害事象､副作用の発現率はそれぞれ静脈内投与 Ph2/3 試験で 80.0%（56/70）、40.0%（28/70）、皮下投与 Ph2/3 試験で 85.7%（18/21）、33.3%（7/21）で試験間で同程度であった。注射剤全体の有害事象発現率は 81.3%（74/91）、副作用発現率は 38.5%（35/91）であった。有害事象及び副作用で比較的よくみられたものは傾眠、悪心、嘔吐、便秘など、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対する事象であった。また、ヒドロモルフォン経口剤の長期投与 2 試験との比較では、注射剤の 2 試験は有害事象・副作用発現率、重篤な有害事象・副作用発現率、有害事象・副作用による治験薬投与の中止の割合は高くなかった。そのため、注射剤による治療を要する場合でも、経口剤による治療と比較して臨床適用上の安全性リスクが顕著に増加する懸念はないと考えられた。したがって、注射剤はヒドロモルフォン経口剤（即放錠、徐放錠）や他の強オピオイド鎮痛薬と同様の注意喚起によって副作用発現のリスク及び重篤化のリスクを最小化することが可能と考えた。

注射剤の医薬品リスク管理計画はヒドロモルフォン錠（即放錠、徐放錠）と共通とした。重大な副作用の添付文書での注意喚起や管理方法はヒドロモルフォン錠（即放錠、徐放錠）と同一とした。

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

6.3　ベネフィットとリスクのバランス

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

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

6.4　推奨される効能・効果（案）及び用法・用量（案）

6.4.1　効能・効果（案）

効能・効果（案）は以下のとおりの設定が適切と判断した。

効能・効果（案）
• 中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛

6.4.2　用法・用量（案）

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

用法・用量（案）
• 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。

【用法・用量に関連する使用上の注意（案)】

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 0.5～1.0 mg 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 日用量の目安とすること。

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。

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、直ちに本剤の臨時追加投与を行い鎮痛を図ること。臨時追加投与は 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。

7. 参考文献

1) 厚生労働省. 第 2 部 現下の政策課題への対応 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

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) World Health Organization. Cancer Pain Relief: with a guide to opioid availability. 2nd ed; 1996.

5) Zech DF, Grond S, Lynch J, et al. Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. Pain. 1995;63(1):65-76.

6) 日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン委員会編. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014 年版. 金原出版; 2014.

7) 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.

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

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.

10) Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, et al. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2012;23 Suppl 7:vii139-54.

11) National Comprehensive Cancer Network. Adult Cancer Pain. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) version 2; 2016.

12) 並木昭義, 表圭一編. オピオイド. 克誠堂出版; 2007. p. 126-7.

13) Radominska-Pandya A, Czernik PJ, Little JM, et al. Structural and functional studies of UDP-glucuronosyltransferases. Drug Metab Rev. 1999;31(4):817-99.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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].