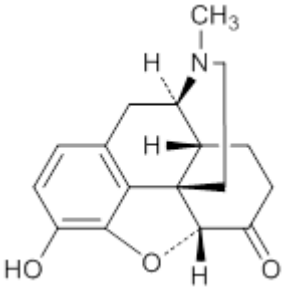
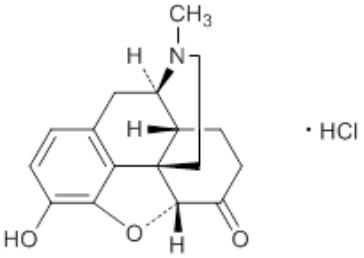
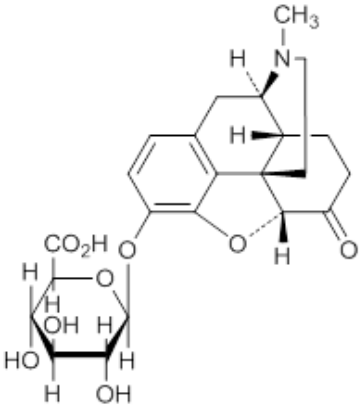
目次

1. 背景及び概観 4
1.1 臨床試験で使用した製剤 4
1.2 分析法の概観 4
1.3 バイオアベイラビリティ 7
2. 個々の試験結果の要約 7
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 7
4. 付録 8

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
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
CLss	total body clearance at steady state	定常状態における全身クリアランス
CLss/F	apparent total body clearance at steady state	定常状態における見かけの全身クリアランス
H3G	hydromorphone-3-glucuronide	ヒドロモルフォン-3-グルクロニド
LC-MS/MS	liquid chromatography tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析
r	coefficient of correlation	相関係数

化合物一覧

一般名	化学名（分子量、フリー体への換算係数）	構造式
ヒドロモルフォン	(5*R*)-4,5-Epoxy-3-hydroxy-17-methylmorphinan-6-one （分子量: 285.34）	
ヒドロモルフォン塩酸塩	(5*R*)-4,5-Epoxy-3-hydroxy-17-methylmorphinan-6-one monohydrochloride （分子量: 321.80、換算係数: 0.8867）	
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 （分子量: 461.46）	

国内の臨床試験では、ヒドロモルフォン塩酸塩の投与量及び濃度はフリー体（ヒドロモルフォン）相当量とした。

1. 背景及び概観

1.1 臨床試験で使用した製剤

ヒドロモルフォン注射剤の市販製剤には、ヒドロモルフォンを 1 mL 中に 2 mg 含有するアンプル（2 mg/1 mL 注射液）と 2 mL 中に 20 mg 含有するアンプル（20 mg/2 mL 注射液）がある。これらのアンプル製剤は、生理食塩液などの輸液で希釈して持続投与に使用される。臨床試験では、2 mg/1 mL 注射液又は 20 mg/2 mL 注射液を、生理食塩液で希釈して持続投与した。

1.2 分析法の概観

臨床試験では、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（hydromorphone-3-glucuronide: H3G）の血漿中濃度及び尿中濃度を液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析（liquid chromatography tandem mass spectrometry: LC-MS/MS）法で定量した。濃度測定を実施した臨床試験一覧を表 2.7.1.1-1 に示す。

LC-MS/MS 法によるヒドロモルフォン及び H3G の血漿中濃度測定の分析バリデーション結果を、がん疼痛患者対象の臨床試験は表 2.7.1.1-2 に、日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）は表 2.7.1.1-3 に示す。日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）の LC-MS/MS 法によるヒドロモルフォン及び H3G の尿中濃度測定の分析バリデーション結果を表 2.7.1.1-4 に示す。

血漿中濃度測定及び尿中濃度測定では、ヒドロモルフォン及び H3G でともに選択性及び直線性が確認され、定量下限の真度及び精度、日内変動及び日間変動の真度及び精度は、いずれも適合基準（定量下限では真度±20%［又は 100%±20%］以内、精度 20%以内、定量下限以外では真度±15%［又は 100%±15%］以内、精度 15%以内）を満たした。また、100 倍希釈（Covance Laboratories Limited 実施のバリデーションでは 20 倍希釈）での測定の妥当性が確認された。

表 2.7.1.1-1　濃度測定を実施した臨床試験一覧

資料番号 試験略名	測定試料	測定対象	資料区分
5.3.3.1-2 日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）	血漿 尿	ヒドロモルフォン H3G	参考
5.3.5.2-1 静脈内投与 Ph2/3 試験	血漿	ヒドロモルフォン H3G	評価
5.3.5.2-2 皮下投与 Ph2/3 試験	血漿	ヒドロモルフォン H3G	評価

H3G: ヒドロモルフォン-3-グルクロニド

表 2.7.1.1-2　国内臨床試験での LC-MS/MS 法の分析バリデーション（血漿）

	フルバリデーション		パーシャルバリデーション[a]	
測定対象	ヒドロモルフォン	H3G	ヒドロモルフォン	H3G
定量範囲（ng/mL）	0.0500 - 50.0（r: 0.9986）	0.500 - 100（r: 0.9996）	0.0500 - 50.0（r: 0.9991）	0.500 - 100（r: 0.9982）
定量下限	真度: 1.8% 精度: 15.9%	真度: 8.8% 精度: 7.4%	真度: 14.0% 精度: 16.5%	真度: −8.4% 精度: 10.5%
日内変動:				
真度（%）	−6.5 - −5.0	−9.3 - 1.0	2.5 - 13.0	−8.4 - 4.0
精度（%）	1.8 - 7.0	2.5 - 4.0	1.0 - 7.1	2.0 - 5.8
日間変動:				
真度（%）	−7.1 - −4.8	−7.9 - −5.2	−0.3 - 4.0	−3.7 - 1.0
精度（%）	3.4 - 9.3	2.8 - 9.2	4.0 - 10.6	2.5 - 7.3
安定性*: 凍結（−20°C）	497 日間	497 日間	-	-
資料番号	5.3.1.4-1		5.3.1.4-2	

本表での真度は理論値を 100%として、理論値との差を%で表示
H3G: ヒドロモルフォン-3-グルクロニド
r: coefficient of correlation
測定施設: [redacted] ([redacted])
a: モルヒネとその代謝物の存在下での変更測定法
*: 安定性は長期安定性試験を別途実施した。
- 実施せず。

表 2.7.1.1-3　英国臨床試験での LC-MS/MS 法の分析バリデーション（血漿）

	フルバリデーション	
測定対象	ヒドロモルフォン	H3G
定量範囲（ng/mL）	0.0500 - 50.0（r: 0.9983 - 0.9998）	0.500 - 500（r: 0.9981 - 0.9992）
定量下限	真度: 96.0% 精度: 8.1%	真度: 98.4% 精度: 11.1%
日内変動:		
真度（%）	93.3 - 104.0	90.8 - 102.0
精度（%）	1.1 - 4.0	2.0 - 6.7
日間変動:		
真度（%）	96.5 - 100.0	94.3 - 98.0
精度（%）	1.6 - 5.4	4.9 - 5.4
安定性: 凍結（−20°C）	107 日間	107 日間
資料番号	5.3.1.4-3	

本表での真度は理論値（100%）に対する%で表示
H3G: ヒドロモルフォン-3-グルクロニド
r: coefficient of correlation
測定施設: [redacted]

表 2.7.1.1-4　英国臨床試験での LC-MS/MS 法の分析バリデーション（尿）

	フルバリデーション		パーシャルバリデーション[a]		パーシャルバリデーション[b]	
測定対象	ヒドロモルフォン	H3G	ヒドロモルフォン	H3G	ヒドロモルフォン	H3G
定量範囲（ng/mL）	1.00 - 1000（r: 0.9986-0.9995）	1.00 - 1000（r: 0.9949-0.9983）	1.00 - 1000（r: 0.9982-0.9991）	1.00 - 1000（r: 0.9952-0.9972）	2.00 - 1000（r: 0.9969-0.9982）	10.0 - 1000（r: 0.9936-0.9994）
定量下限	真度: −1.8% 精度: 4.1%	真度: 2.0% 精度: 8.7%	真度: −18.5% 精度: 5.7%	真度: −1.2% 精度: 12.0%	真度: −9.0% 精度: 4.3%	真度: −12.3% 精度: 6.0%
日内変動: 真度（%） 精度（%）	 −8.0 - −0.9 1.1 - 4.6	 −4.3 - 12.8 1.4 - 10.2	 −6.0 - −2.6 1.2 - 5.7	 −6.8 - 2.7 0.5 - 14.9	 −5.3 - 5.4 4.1 - 6.4	 −2.3 - 0.4 4.8 - 6.5
日間変動: 真度（%） 精度（%）	 −6.0 - −2.8 2.6 - 3.5	 1.0 - 9.3 4.9 - 7.2	 -	 -	 -	 -
安定性: 凍結（−20°C）	 36 日間	 36 日間	 48 日間	 48 日間	 295 日間	 295 日間
資料番号	5.3.1.4-4					

本表での真度は理論値を 100%として、理論値との差を%で表示
H3G: ヒドロモルフォン-3-グルクロニド
r: coefficient of correlation
測定施設: [redacted]
a: 内部標準物質変更に伴う追加バリデーション
b: 検量線範囲変更に伴う追加バリデーション
-: 実施せず

1.3　バイオアベイラビリティ

絶対バイオアベイラビリティは、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 6 名を対象に 2 群 3 期のクロスオーバー法により検討した。用量及び投与方法は、ヒドロモルフォン注射剤 1 mg（塩酸塩として）単回静脈内投与、ヒドロモルフォン注射剤 1 mg（塩酸塩として）単回皮下投与、及びヒドロモルフォンカプセル 2.6 mg（塩酸塩として）単回経口投与とした。また、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 試験で得られた薬物動態の結果をもとに、ヒドロモルフォン皮下投与時のバイオアベイラビリティについて検討した。

2.　個々の試験結果の要約

静脈内投与 Ph2/3 試験の成績を 2.7.2.2.2.1 に、皮下投与 Ph2/3 試験の成績を 2.7.2.2.2.2 に、日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）（参考資料）の成績を 2.7.2.2.2.3 に要約する。

3.　全試験を通しての結果の比較と解析

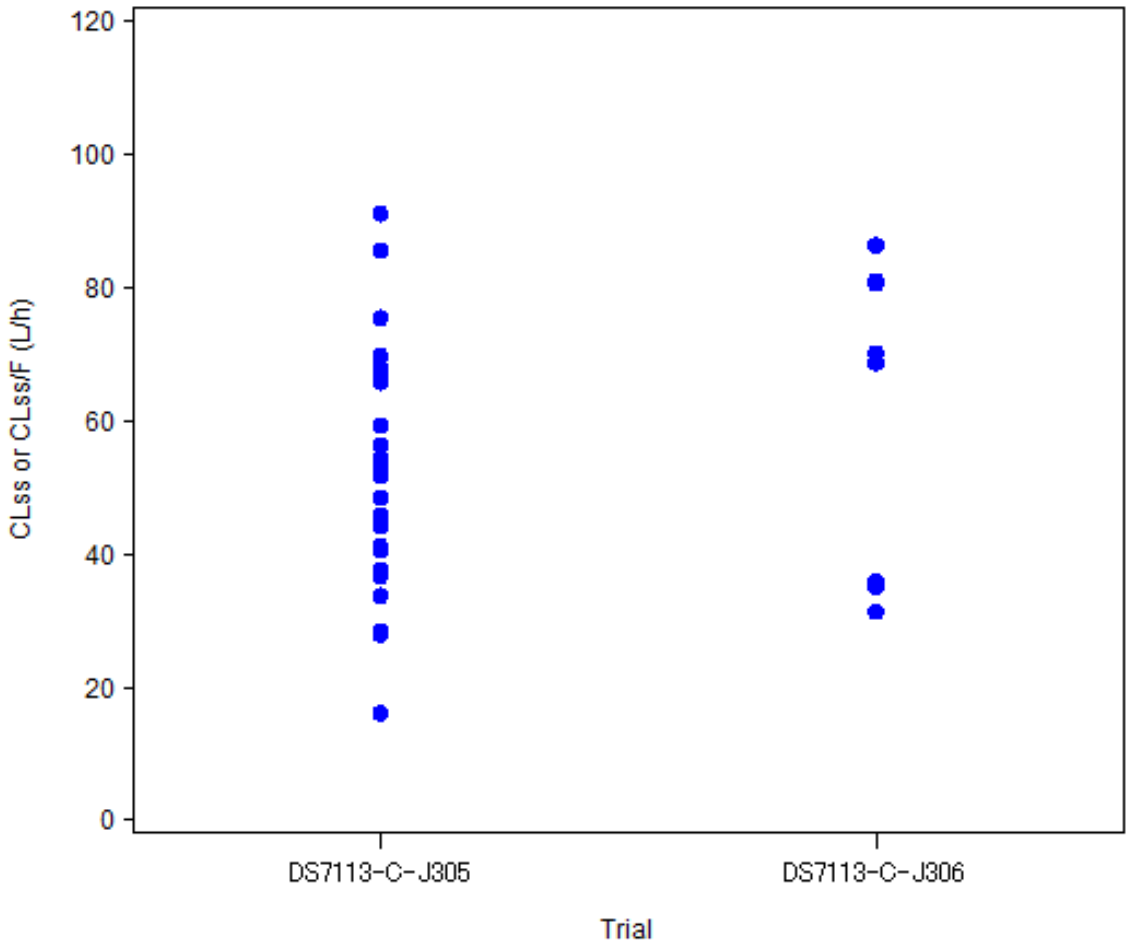
健康成人に、空腹時、ヒドロモルフォン塩酸塩 1 mg を単回急速投与したとき、静脈内投与に対する皮下投与の AUClast の幾何平均値の比は 1.18 であった。

がん疼痛患者での投与経路別の全身クリアランス又は見かけの全身クリアランスの散布図を図 2.7.1.3-1 に示す。

がん疼痛患者に対し、ヒドロモルフォンを持続静脈内投与（N = 28）した際の CLss の平均値（標準偏差）は 51.3（17.4）L/h であり、持続皮下投与（N = 8）した際の CLss/F の平均値（標準偏差）は 61.2（23.2）L/h であり、同程度であった。また、両投与経路の全身クリアランス又は見かけの全身クリアランスは概ね同じ範囲に分布していた。

以上より、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。

図 2.7.1.3-1　がん疼痛患者での全身クリアランス又は見かけの全身クリアランスの散布図



DS7113-C-J305（静脈内投与 Ph2/3 試験）は持続静脈内投与、DS7113-C-J306（皮下投与 Ph2/3 試験）は持続皮下投与
投与開始 72 時間後の CLss 又は CLss/F

4.　付録

該当なし。

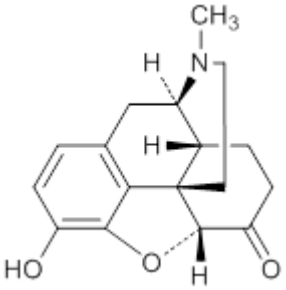
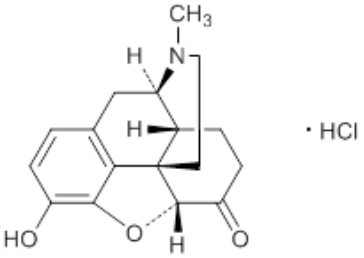
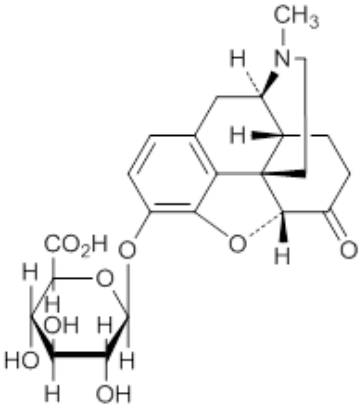
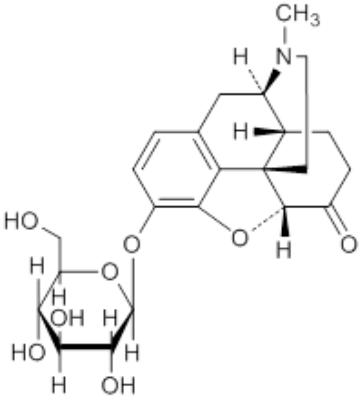
目次

1. 背景及び概観 4
1.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験 4
1.2 薬物動態を検討した試験 5
2. 個々の試験結果の要約 6
2.1 ヒト生体試料を用いた試験 6
2.1.1 血漿蛋白結合の検討（資料番号: 4.2.2.3-2［参考資料］） 6
2.1.2 代謝物の検討（資料番号: 4.2.2.4-1［参考資料］） 6
2.1.3 チトクローム P450 に対する直接的及び時間依存的阻害能の検討（資料番号: 5.3.2.2-1） 7
2.1.4 チトクローム P450 の誘導能の検討（資料番号: 5.3.2.2-2） 7
2.1.5 ［^{14}C］標識基質を用いたチトクローム P450 に対する阻害能の検討（資料番号: 5.3.2.2-3［参考資料］） 8
2.1.6 蛍光標識基質を用いたチトクローム P450 に対する阻害能の検討（資料番号: 5.3.2.2-4［参考資料］） 8
2.2 臨床薬理試験 8
2.2.1 静脈内投与 Ph2/3 試験（資料番号: 5.3.5.2-1） 8
2.2.2 皮下投与 Ph2/3 長期試験（資料番号: 5.3.5.2-2） 10
2.2.3 日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）（資料番号: 5.3.3.1-1［参考資料］） 11
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 14
3.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験結果の臨床的な意味 14
3.2 薬物動態 15
4. 特別な試験 15
4.1 QT 間隔に及ぼす影響の評価 15
5. 付録 15

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
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
CL	total body clearance	全身クリアランス
CL/F	apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
CLss	total body clearance at steady state	定常状態における全身クリアランス
CLss/F	apparent total body clearance at steady state	定常状態における見かけの全身クリアランス
Cmax	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
Fe_{0-48h}	cumulative percentage of dose excreted into urine up to time 48 hours	投与後 48 時間までの累積尿中排泄率
H3G	hydromorphone-3-glucuronide	ヒドロモルフォン-3-グルクロニド
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
LC/MS^n	liquid chromatography multi-stage mass spectrometry	液体クロマトグラフィー質量分析
mRNA	messenger ribonucleic acid	伝令 RNA（リボ核酸）
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
Vz	volume of distribution based on the terminal phase	終末相分布容積
Vz/F	apparent volume of distribution based on the terminal phase	見かけの終末相分布容積

化合物一覧

一般名	化学名（分子量、フリー体への換算係数）	構造式
ヒドロモルフォン	(5*R*)-4,5-Epoxy-3-hydroxy-17-methylmorphinan-6-one （分子量: 285.34）	
ヒドロモルフォン塩酸塩	(5*R*)-4,5-Epoxy-3-hydroxy-17-methylmorphinan-6-one monohydrochloride （分子量: 321.80、換算係数: 0.8867）	
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 （分子量: 461.46）	
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 （分子量: 447.48）	

国内の臨床試験では、ヒドロモルフォン塩酸塩の投与量及び濃度はフリー体（ヒドロモルフォン）相当量とした。

1. 背景及び概観

1.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

ヒト生体試料を用いた試験一覧を表 2.7.2.1-1 に示す。

[redacted]から、血漿蛋白結合率測定試験（資料番号［以下同様］: 4.2.2.3-2）、代謝試験（4.2.2.4-1）、及び薬物相互作用評価試験（5.3.2.2-3、5.3.2.2-4）の 4 試験の報告書を入手した（いずれも参考資料）。また、第一三共株式会社で、薬物相互作用評価試験（5.3.2.2-1）及び酵素誘導評価試験（5.3.2.2-2）を実施した。代謝試験（4.2.2.4-1、参考資料）は、ヒト肝細胞試料並びに臨床試験で得られた血漿及び尿試料を用いて代謝物を検索した。薬物相互作用評価試験（5.3.2.2-1、評価資料）では、ヒト肝ミクロソームを用いて、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（hydromorphone-3-glucuronide: H3G）のチトクローム P450（cytochrome P450: CYP）分子種の阻害能を検討した。さらに、酵素誘導評価試験（5.3.2.2-2、評価資料）では、ヒト新鮮肝細胞を用いてヒドロモルフォン及び H3G の CYP 分子種の誘導能を検討した。

表 2.7.2.1-1　ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の一覧

資料番号	試験タイトル	用いたヒト試料	試験内容	資料区分
4.2.2.3-2	Investigation of the Extent of In Vitro Binding of [^{14}C]Hydromorphone to Animal and Human Plasma Proteins	血漿	ヒト血漿に［^{14}C］標識ヒドロモルフォン塩酸塩を添加し、［^{14}C］標識ヒドロモルフォンの蛋白結合率を測定した。	参考
4.2.2.4-1	Hydromorphone Metabolites Identified by LC/MS^{n} Analysis from Different Biological Samples	血漿 尿 肝細胞	ヒドロモルフォンの臨床試験で得られたヒトの血漿及び尿を用いて、ヒドロモルフォンの代謝物プロファイルを検討した。また、ヒト肝細胞でも検討した。	参考
5.3.2.2-1	Hydromorphone and Hydromorphone-3β-O-glucuronide: Potential Inhibition of Cytochromes P450 in Human Liver Microsomes	肝ミクロソーム	ヒドロモルフォン塩酸塩又は H3G をヒト肝ミクロソームに加え、CYP 分子種に特異的な基質を添加し、ヒドロモルフォン及び H3G の CYP 分子種に対する阻害能を検討した。	評価
5.3.2.2-2	Evaluation of the Potential of Hydromorphone and Hydromorphone-3ß-D-glucuronide to Induce CYP3A4, CYP1A2 and CYP2B6 in Fresh Human Hepatocytes	新鮮肝細胞の初代培養細胞	ヒドロモルフォン塩酸塩又は H3G をヒト新鮮肝細胞に加え、CYP 分子種の mRNA 発現量及び酵素活性を検討した。	評価
5.3.2.2-3	Investigation of the Potential of Hydromorphone to Interact with Human Hepatic Cytochrome P450 (CYP450)	肝ミクロソーム	ヒト肝ミクロソームにヒドロモルフォン塩酸塩及び CYP 分子種に特異的な基質（［^{14}C］標識）を加え、ヒドロモルフォンの CYP 分子種に対する阻害能を検討した。	参考
5.3.2.2-4	Evaluation of In Vitro Drug Interaction Potential of Hydromorphone	組み換えヒト CYP 分子種	組み換えヒト CYP 分子種にヒドロモルフォン及び CYP 分子種に特異的な基質（蛍光標識）を添加し、ヒドロモルフォンの CYP 分子種に対する阻害能を検討した。	参考

1.2　薬物動態を検討した試験

薬物動態を検討した臨床試験一覧を表 2.7.2.1-2 に示す。

ヒドロモルフォンを持続投与した時の薬物動態を検討する目的で、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 試験を実施した。また、海外市販製剤を用いた日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）（参考資料）を実施し、ヒドロモルフォンを急速投与（静脈内投与及び皮下投与）した時の薬物動態を確認した。

ヒドロモルフォンの薬物動態に対する内因性の影響（民族、高齢者、腎機能低下者、肝機能低下者、及び性別）を、公表文献の成績を用いて検討した（2.5.3.2 参照）。

表 2.7.2.1-2　薬物動態を検討した臨床試験の一覧

資料番号 試験略名	試験課題名	対象被験者	資料区分
5.3.5.2-1 静脈内投与 Ph2/3 試験	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）－	がん疼痛患者	評価
5.3.5.2-2 皮下投与 Ph2/3 試験	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）－	がん疼痛患者	評価
5.3.3.1-1 日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）	A phase 1, randomised, 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	健康成人	参考

2.　個々の試験結果の要約

2.1　ヒト生体試料を用いた試験

2.1.1　血漿蛋白結合の検討（資料番号: 4.2.2.3-2［参考資料］）

ヒト血漿（n = 4）に［^{14}C］標識ヒドロモルフォン塩酸塩（最終濃度: 10～100 ng/mL）を添加し、血漿蛋白に対する結合率を求めた。また、生理的濃度のヒトアルブミン溶液（濃度: 5%）及びヒト α_1-酸性糖蛋白液（濃度: 0.07%）に、［^{14}C］標識ヒドロモルフォン塩酸塩（最終濃度: 10～100 ng/mL）を添加し、各蛋白に対する結合率を求めた。

［^{14}C］標識ヒドロモルフォンのヒト血漿蛋白への結合率はいずれの濃度でもほぼ同様であり、24%～30%であった。また、［^{14}C］標識ヒドロモルフォンのヒトアルブミンとの血漿蛋白結合率は 9.3%～15.2%、ヒト α_1-酸性糖蛋白との血漿蛋白結合率は 0.3%～3.4%であった。

2.1.2　代謝物の検討（資料番号: 4.2.2.4-1［参考資料］）

臨床試験で得られたヒドロモルフォン投与後の血漿試料及び尿試料を用いて、液体クロマトグラフィー質量分析（liquid chromatography multi-stage mass spectrometry: LC/MS^n）法により代謝物プロファイルを検討した。また、ヒドロモルフォンを加えてインキュベートしたヒト肝細胞試料での代謝物プロファイルも検討した。血漿中及び尿中の代謝物の分析結果を表 2.7.2.2-1 に示す。

ヒト血漿中に検出された代謝物は、H3G、ヒドロモルフォン-3-グルコシド、6 位の還元後のグルクロン酸抱合体（ジヒドロモルフィン-6-グルクロニド）、6 位の還元後のグルコース抱合体（ジヒドロモルフィン-6-グルコシド）、6 位還元体（ジヒドロモルフィン、ジヒドロイソモルフィン）であった。がん疼痛患者の尿及びヒト肝細胞（in vitro）でも同じ代謝物が検出された。

表 2.7.2.2-1　代謝物同定結果

	ヒドロモルフォンを 100%とした場合の相対的な含量			
	単回投与試験 [a]	反復投与試験 [b]		がん疼痛患者対象試験
代謝物	血漿	血漿（即放性製剤）	血漿（徐放性製剤）	尿
ヒドロモルフォン-3-グルクロニド	3273%	1550%	890%	290%
ジヒドロモルフィン-6-グルクロニド	1078%	290%	120%	85%
ジヒドロモルフィン	1%	1.6%	10%	1.4%
ジヒドロイソモルフィン	22%	66%	32%	17%
ヒドロモルフォン-3-グルコシド	110%	610%	450%	100%
ジヒドロモルフィン-6-グルコシド	37%	155%	67%	47%

a: 即放性製剤の単回投与試験。代謝物の量が最も多かったヒドロモルフォン投与後 0.25 時間～2 時間の分画。
b: 即放性製剤又は徐放性製剤の反復投与試験。即放性製剤、徐放性製剤ともに、代謝物の量が最も多かったヒドロモルフォン投与後 5 日目 12.25 時間～24 時間の分画。

2.1.3　チトクローム P450 に対する直接的及び時間依存的阻害能の検討（資料番号: 5.3.2.2-1）

ヒト肝ミクロソームにヒドロモルフォン塩酸塩 10 μM 又は H3G 10 μM を加え、各 CYP 分子種の特異的酵素活性に対する直接的阻害能（3 分間のプレインキュベーション）と時間依存的阻害能（30 分間のプレインキュベーション）を検討した。各 CYP 分子種に特異的な基質（CYP1A2: phenacetin、CYP2A6: coumarin、CYP2B6: bupropion、CYP2C8: amodiaquine、CYP2C9: ［^{14}C］標識 diclofenac、CYP2C19: S-mephenytoin、CYP2D6: bufuralol、CYP2E1: ［^{14}C］標識 lauric acid、CYP3A4/5: ［^{14}C］標識 testosterone 及び midazolam）を用いて、酵素活性を測定した。

ヒドロモルフォン塩酸塩 10 μM 及び H3G 10 μM の各 CYP 分子種に対する阻害の程度は、プレインキュベーションの時間に関わらず、25%を超えなかった。

2.1.4　チトクローム P450 の誘導能の検討（資料番号: 5.3.2.2-2）

ヒト新鮮肝細胞の初代培養細胞とヒドロモルフォン（0.01～1 μM）又は H3G（0.1～10 μM）を 72 時間インキュベートし、CYP1A2、CYP2B6、CYP3A4 の mRNA 量を定量的逆転写ポリメラーゼ連鎖反応法で測定するとともに、各 CYP 分子種に特異的な基質（CYP3A4: testosterone、CYP1A2: phenacetin、CYP2B6: bupropion）を用いて酵素活性を測定した。

ヒドロモルフォンはいずれの濃度でも、CYP3A4、CYP1A2、CYP2B6 の mRNA 発現量及び酵素活性を増加させなかった（ネガティブコントロールと同程度）。H3G 10 μM 添加時に、CYP2B6 の mRNA 発現量の約 2 倍の増加、酵素活性の約 3 倍の増加が認められたが、ポジティブコントロールと比較すると十分に低値であったため、誘導とは判断されなかった。しかし、H3G 10 μM 濃度での mRNA と酵素活性の増加傾向を確認するため、10 μM 濃度以上の曝

露量での反応を追加した。新たに入手したヒト新鮮肝細胞の初代培養細胞に H3G を 100 μM まで添加した（添加濃度: 1～100 μM）。その結果、CYP2B6 の mRNA 量及び酵素活性を増加させなかった（ネガティブコントロールと同程度）。

2.1.5 ［^{14}C］標識基質を用いたチトクローム P450 に対する阻害能の検討（資料番号: 5.3.2.2-3［参考資料］）

ヒト肝ミクロソームに CYP 分子種に特異的な［^{14}C］で標識した基質（CYP1A2: phenacetin、CYP2C9: tolbutamide、CYP2C19: S-mephenytoin、CYP2D6: dextromethorphan、CYP3A4: testosterone、CYP4A11: lauric acid）とヒドロモルフォン（添加濃度: 0～10000 μM）を加え、反応液中の特異的基質からの生成物を HPLC 法で測定した。

ヒドロモルフォンは 10～10000 μM の濃度域で CYP2D6 を除く分子種（CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4、CYP4A11）の活性に大きな影響を及ぼさなかった。CYP2D6 に対するヒドロモルフォンの IC_{50} は 48 μM であった。

2.1.6 蛍光標識基質を用いたチトクローム P450 に対する阻害能の検討（資料番号: 5.3.2.2-4［参考資料］）

組み換えヒト CYP 分子種発現系（CYP1A2、CYP2A6、CYP2C8、CYP2D6、CYP3A4）に、ヒドロモルフォン（添加濃度: 0～200 μM）及び各 CYP 分子種に特異的な蛍光標識された基質（CYP1A2: 7-ethoxyresorufin、CYP2A6: coumarin、CYP2C8: dibenzylfluorescein、CYP2D6: 3-[2-(*N*,*N*-diethyl-*N*-methyl-ammonium)ethyl]-7-methoxy-4- methylcoumarin、CYP3A4: 7-benzyloxyresorufin）を添加し、生成物を蛍光光度分析法により測定した。

ヒドロモルフォンの各 CYP 分子種に対する IC_{50} は、CYP2D6 では 50 μM であり、CYP2D6 を除く分子種（CYP1A2、CYP2A6、CYP2C8、CYP3A4）では 200 μM より大きかった。

2.2 臨床薬理試験

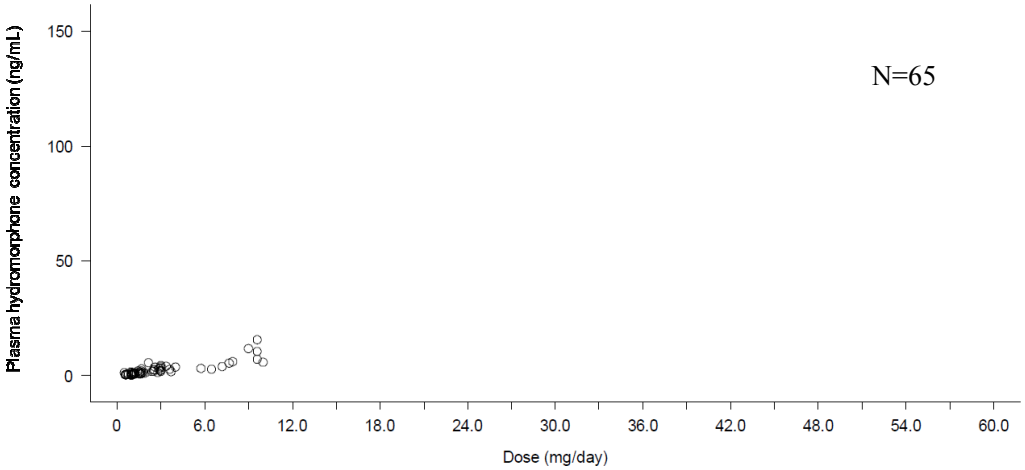
2.2.1 静脈内投与 Ph2/3 試験（資料番号: 5.3.5.2-1）

がん疼痛患者を対象にヒドロモルフォンを持続静脈内投与し、ヒドロモルフォン及び H3G の血漿中濃度を測定した。投与開始 72 時間後の投与量と血漿中ヒドロモルフォン濃度及び投与量と血漿中 H3G 濃度の散布図をそれぞれ図 2.7.2.2-1 及び図 2.7.2.2-2 に示す。また、CLss の要約統計量を表 2.7.2.2-2 に示す。

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 2.6～21.9 倍であった。

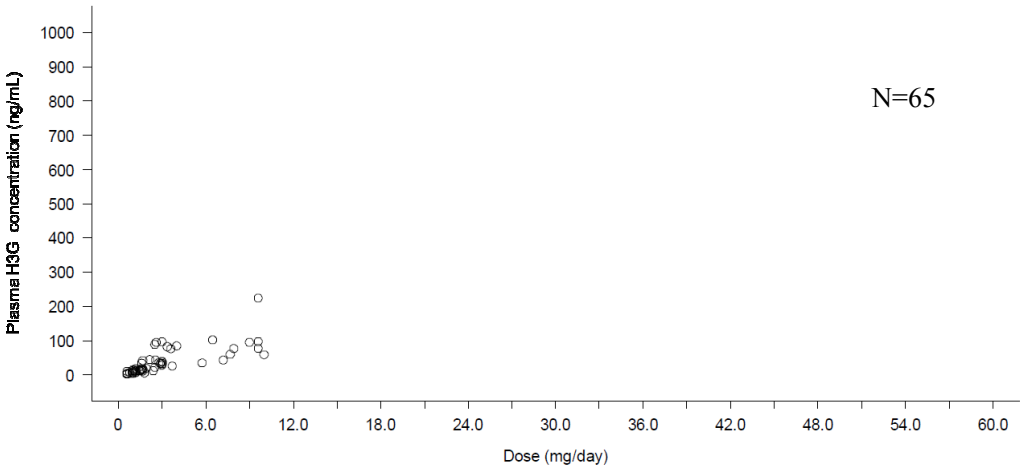
静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験での血漿中ヒドロモルフォン濃度データより、血漿中ヒドロモルフォン濃度は、投与開始 72 時間後には定常状態に達していると考えられた。投与開始 72 時間後（定常状態）の CLss の平均値（標準偏差）は、51.3（17.4）L/h であった（N = 28）。

図 2.7.2.2-1　投与量と血漿中ヒドロモルフォン濃度
（静脈内投与 Ph2/3 試験、投与開始 72 時間後）



レスキュー薬（ヒドロモルフォン注射剤）投与後 30 時間以内採血されたデータを含む。
Source: 静脈内投与 Ph2/3 試験（5.3.5.2-1）治験総括報告書 図 11.4-4

図 2.7.2.2-2　投与量と血漿中ヒドロモルフォン-3-グルクロニド濃度
（静脈内投与 Ph2/3 試験、投与開始 72 時間後）



レスキュー薬（ヒドロモルフォン注射剤）投与後 30 時間以内採血されたデータを含む。
Source: 静脈内投与 Ph2/3 試験（5.3.5.2-1）治験総括報告書 図 11.4-5

表 2.7.2.2-2　CLss の要約統計量（静脈内投与 Ph2/3 試験）

	CLss（L/h）
n	28
算術平均値	51.3
標準偏差	17.4
最小値	16.1
中央値	52.2
最大値	91.1

薬物動態用採血の 30 時間以内に投与量の変更又はレスキュー薬投与があった被験者は解析対象から除外した。
Source: 静脈内投与 Ph2/3 試験（5.3.5.2-1）治験総括報告書 表 11.4-10

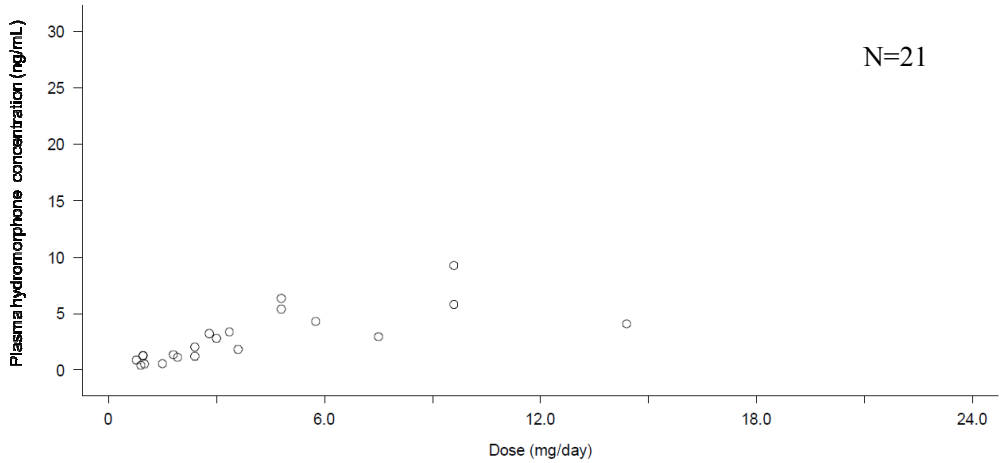
2.2.2　皮下投与 Ph2/3 長期試験（資料番号: 5.3.5.2-2）

がん疼痛患者を対象にヒドロモルフォンを持続皮下投与し、ヒドロモルフォン及び H3G の血漿中濃度を測定した。投与開始 72 時間後の投与量と血漿中ヒドロモルフォン濃度及び投与量と血漿中 H3G 濃度の散布図をそれぞれ図 2.7.2.2-3 及び図 2.7.2.2-4 に示す。また、CLss/F の要約統計量を表 2.7.2.2-3 に示す。

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、6.7～11.8 倍であった。

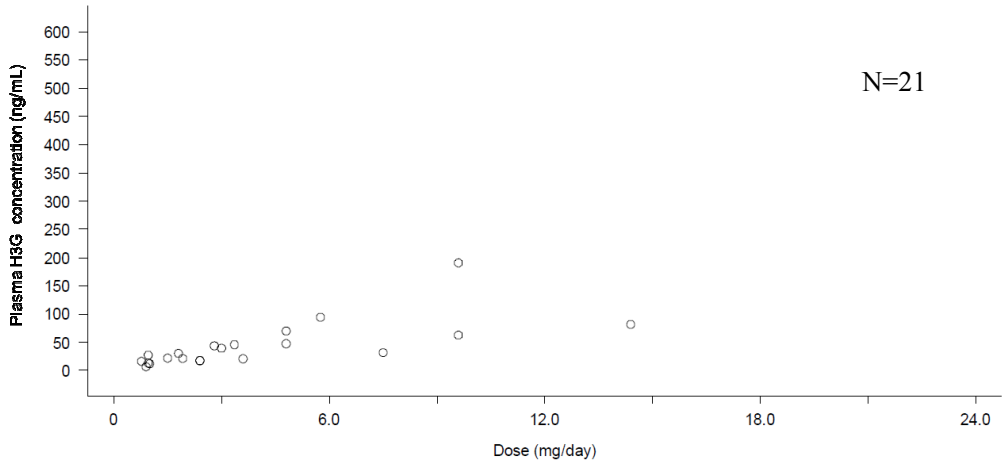
CLss/F の平均値（標準偏差）は、61.2（23.2） L/h であった（N = 8）。

図 2.7.2.2-3　投与量と血漿中ヒドロモルフォン濃度
（皮下投与 Ph2/3 試験、投与開始 72 時間後）



レスキュー薬（ヒドロモルフォン注射剤）投与後 30 時間以内採血されたデータを含む。
Source: 皮下投与 Ph2/3 試験（5.3.5.2-2）治験総括報告書 図 11.4-4

図 2.7.2.2-4　投与量と血漿中ヒドロモルフォン-3-グルクロニド濃度
（皮下投与 Ph2/3 試験、投与開始 72 時間後）



レスキュー薬（ヒドロモルフォン注射剤）投与後 30 時間以内採血されたデータを含む。
Source: 皮下投与 Ph2/3 試験（5.3.5.2-2）治験総括報告書 図 11.4-5

表 2.7.2.2-3　CLss/F の要約統計量（皮下投与）

	CLss/F（L/h）
n	8
算術平均値	61.2
標準偏差	23.2
最小値	31.4
中央値	69.5
最大値	86.4

薬物動態用採血の 30 時間以内に投与量の変更又はレスキュー薬投与があった被験者は解析対象から除外した。
Source: 皮下投与 Ph2/3 試験（5.3.5.2-2）治験総括報告書 表 11.4-10

2.2.3　日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）（資料番号: 5.3.3.1-1 [参考資料]）

海外在住日本人健康成人男女 6 名を対象に、無作為化、非盲検、2 群 3 期のクロスオーバー法で、ヒドロモルフォンカプセル剤（Palladone®、即放性製剤）2.6 mg の単回経口投与、ヒドロモルフォン注射剤（Palladone Injekt®）1 mg の単回急速静脈内投与、又は単回急速皮下投与を行った（投与量はいずれもヒドロモルフォン塩酸塩として）。また、日本人及び白人健康成人男女を対象に、無作為化、プラセボ対照、二重盲検（ヒドロモルフォン群 6 名、プラセボ群 2 名）で、ヒドロモルフォンカプセル剤（Palladone®、即放性製剤）1.3 mg（塩酸塩として）を単回経口投与したときの薬物動態及び安全性を検討した。

日本人健康成人にヒドロモルフォン塩酸塩 2.6 mg 単回経口投与、1 mg 単回急速静脈内投与、1 mg 単回急速皮下投与したときのヒドロモルフォン及び H3G の血漿中濃度推移をそれぞれ図 2.7.2.2-5 及び図 2.7.2.2-6 に、薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.2.2-4 及び表 2.7.2.2-6 に示す。ヒドロモルフォンの静脈内投与に対する皮下投与の薬物動態パラメータの比を表

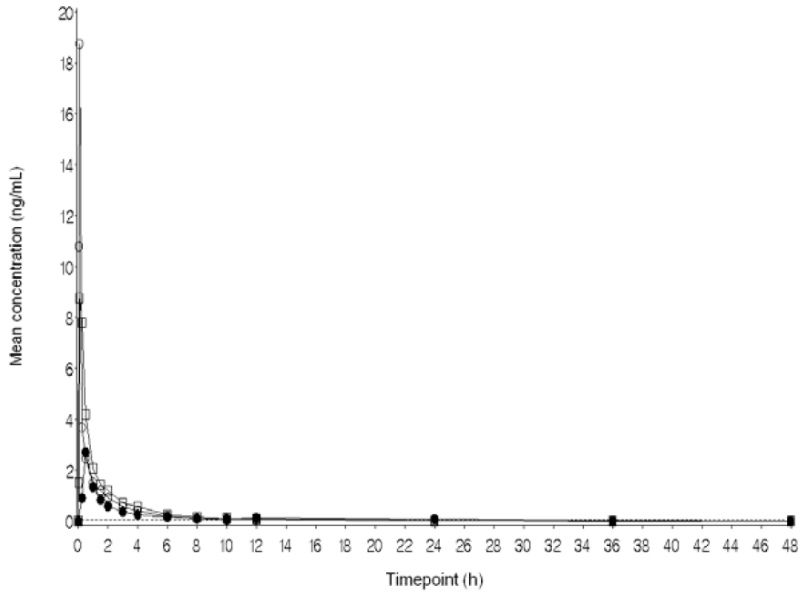
2.7.2.2-5 に示す。

単回急速静脈内投与時のヒドロモルフォンの Tmax は 0.08 時間、分布容積は 438 L、$T_{1/2}$ は 2.48 時間、投与 48 時間後までの尿中排泄率は 7.93%であった。また、H3G の Tmax は 0.50 時間、$T_{1/2}$ は 13.5 時間、投与 48 時間後までの尿中排泄率は 36.3%であった（以上、Tmax は中央値、それ以外は幾何平均値）。

単回急速皮下投与時のヒドロモルフォンの Tmax は 0.26 時間、$T_{1/2}$ は 4.32 時間、投与 48 時間後までの尿中排泄率はは 10.7%であった。また、H3G の Tmax は 1.00 時間、$T_{1/2}$ は 9.79 時間、投与 48 時間後までの尿中排泄率は 27.1%であった（以上、Tmax は中央値、それ以外は幾何平均値）。

静脈内投与時と皮下投与時を比較すると、ヒドロモルフォンの AUClast は同程度であり（AUClast の幾何平均値の比［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 の幾何平均値の比［皮下投与／静脈内投与］: 0.499）。

図 2.7.2.2-5　平均血漿中ヒドロモルフォン濃度推移



● ヒドロモルフォン塩酸塩 2.6 mg 経口投与、○ ヒドロモルフォン塩酸塩 1 mg 静脈内投与、□ヒドロモルフォン塩酸塩 1 mg 皮下投与

図中の横点線は定量下限（0.0500 ng/mL）
Source: 日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）（5.3.3.1-1）治験総括報告書　Figure 15.4.1.2.6

表 2.7.2.2-4　ヒドロモルフォン薬物動態パラメータ

パラメータ	ヒドロモルフォン塩酸塩 2.6 mg 単回経口投与	ヒドロモルフォン塩酸塩 1 mg 単回急速静脈内投与	ヒドロモルフォン塩酸塩 1 mg 単回急速皮下投与
AUClast (ng·h/mL)	5.13 (53.7) [2.50, 8.62]	8.31 (15.6) [6.82, 10.4]	9.82 (16.9) [7.56, 11.9]
AUCinf (ng·h/mL)	5.15 (63.9)[a] [3.19, 9.89]	8.19 (13.6)[b] [7.11, 9.61]	10.2 (18.7) [7.71, 12.8]
Cmax (ng/mL)	2.68 (77.2) [1.07, 4.73]	18.5 (46.3) [8.40, 27.8]	9.23 (39.5) [5.11, 14.2]
Tmax (h)	0.517 [0.250, 1.00]	0.0833 [0.0333, 0.100]	0.258 [0.0833, 0.283]
$T_{1/2}$ (h)	7.45 (74.4)[a] [4.04, 15.1]	2.48 (14.6)[b] [2.12, 2.87]	4.32 (68.6) [2.50, 10.5]
CL (L/h)[c]	505 (63.9)[a] [263, 814]	122 (13.6)[b] [104, 141]	97.7 (18.7) [78.2, 130]
Vz (L)[d]	5422 (43.1)[a] [3503, 7959]	438 (8.02)[b] [405, 476]	609 (49.7) [413, 1188]
$Fe_{0\text{-}48h}$ (%)	3.59 (43.9) [2.13, 7.45]	7.93 (28.7) [5.69, 10.8]	10.7 (17.8)[e] [8.07, 12.7]

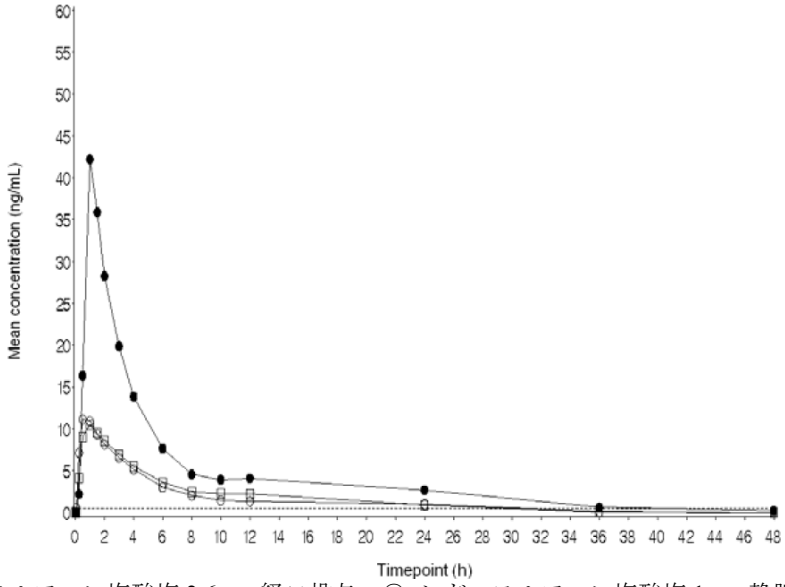
a: N = 3
b: N = 4
c: 経口投与時、皮下投与時は見かけの全身クリアランス（CL/F）
d: 経口投与時、皮下投与時は見かけの終末相分布容積（Vz/F）
e: N = 5
幾何平均値（CV%）[最小値、最大値]、Tmax は中央値[最小値、最大値]
Source: 日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）（5.3.3.1-1）治験総括報告書　Table 9-9、9-11、15.4.1.25、26

表 2.7.2.2-5　ヒドロモルフォンの静脈内投与に対する皮下投与の薬物動態パラメータの比

	ヒドロモルフォン塩酸塩 1 mg 単回急速静脈内投与		ヒドロモルフォン塩酸塩 1 mg 単回急速皮下投与		AUClast の比	Cmax の比
	AUClast (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)	AUClast (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)		
n	6	6	6	6	6	6
幾何平均値	8.31	18.5	9.82	9.23	1.18	0.499
幾何 CV(%)	15.6	46.3	16.9	39.5	13.6	53.8
最小値	6.82	8.40	7.56	5.11	1.02	0.242
中央値	8.20	20.3	10.1	9.38	1.15	0.483
最大値	10.4	27.8	11.9	14.2	1.52	1.02

Source: 日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）（5.3.3.1-1）治験総括報告書　Table 15.4.1.25

図 2.7.2.2-6　平均血漿中ヒドロモルフォン-3-グルクロニド濃度推移



● ヒドロモルフォン塩酸塩 2.6 mg 経口投与、○ ヒドロモルフォン塩酸塩 1 mg 静脈内投与、
□ヒドロモルフォン塩酸塩 1 mg 皮下投与

図中の横点線は定量下限（0.500 ng/mL）
Source: 日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）（5.3.3.1-1）治験総括報告書　Figure 15.4.1.2.6

表 2.7.2.2-6　ヒドロモルフォン-3-グルクロニド薬物動態パラメータ

パラメータ	ヒドロモルフォン塩酸塩 2.6 mg 単回経口投与	ヒドロモルフォン塩酸塩 1.0 mg 単回急速静脈内投与	ヒドロモルフォン塩酸塩 1.0 mg 単回急速皮下投与
AUClast (ng·h/mL)	203 (16.4) [166, 266]	65.2 (24.4) [52.4, 91.4]	74.2 (21.9) [60.0, 97.0]
AUCinf (ng·h/mL)	218 (14.2) [198, 282]	89.2 (27.9) [a] [65.2, 109]	85.2 (19.8) [70.0, 113]
Cmax (ng/mL)	40.9 (33.0) [26.7, 66.6]	11.4 (15.4) [10.1, 14.9]	10.4 (17.2) [8.46, 13.6]
Tmax (h)	1.00 [1.00, 1.50]	0.500 [0.500, 1.02]	1.00 [1.00, 1.00]
$T_{1/2}$ (h)	9.77 (37.1) [5.11, 14.2]	13.5 (22.0) [a] [11.1, 17.1]	9.79 (12.0) [8.54, 11.5]
$Fe_{0\text{-}48h}$ (%)	15.0 (28.8) [b] [9.89, 20.0]	36.3 (37.5) [21.0, 62.7]	27.1 (22.2) [18.9, 33.7]

幾何平均値（CV%）[最小値、最大値]、Tmax は中央値[最小値、最大値]
a: N = 3
b: N = 5
Source: 日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）（5.3.3.1-1）治験総括報告書　Table 9-12、9-14、15.4.1.28

3.　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　ヒト生体試料を用いた in vitro 試験結果の臨床的な意味

ヒドロモルフォンのヒト血漿蛋白結合率は 24%～30%であり、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。

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 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。また、ヒト新鮮肝細胞を用いた検討で、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。以上より、これらの CYP 分子種が代謝に関与する併用薬に対して、ヒドロモルフォンは影響を与えないと考えられ、CYP に起因する薬物相互作用を起こす可能性は低いと考えられた。

3.2 薬物動態

健康成人に対し、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 は同程度であり（AUClast の幾何平均値の比［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 の幾何平均値の比［皮下投与／静脈内投与］: 0.499）。静脈内投与時の分布容積は 438 L、$T_{1/2}$ 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 48 時間後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%あり、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未変化体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。

がん疼痛患者に対し、ヒドロモルフォンを持続静脈内投与（N = 28）した際の CLss の平均値（標準偏差）は 51.3（17.4） L/h であり、皮下投与（N = 8）した際の CLss/F の平均値（標準偏差）は 61.2（23.2） L/h であった。

4. 特別な試験

4.1 QT 間隔に及ぼす影響の評価

ヒドロモルフォンの注射剤の QT/QTc 間隔に及ぼす影響について、日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）で、日本人健康成人 6 名に対して標準 12 誘導心電図（3 回連続測定）で QT/QTc 間隔の経時的推移を検討した結果、QTcF 間隔に明らかな延長傾向は認められなかった。

注射剤を用いた、がん疼痛患者を対象とした 2 試験で、標準 12 誘導心電図によって、心拍数、PR 間隔、RR 間隔、QRS 間隔、及び QT 間隔を評価した結果、いずれの試験でも、QTcF 間隔に明らかな延長傾向は認められなかった（2.7.4.4.2.2）。

5. 付録

該当なし。

目次

1. 背景及び概観 5
1.1 臨床試験の外観 5
1.1.1 対象被験者 7
1.1.2 試験デザイン 8
1.1.3 投与方法 8
1.1.4 評価項目 10
1.1.4.1 疼痛の測定方法 10
1.1.4.2 有効性の評価項目 10
1.1.5 統計解析 12
1.1.6 目標被験者数 13
2. 個々の試験結果の要約 14
2.1 静脈内投与 Ph2/3 試験（添付資料番号 5.3.5.2-1） 14
2.1.1 主要評価項目: 投与開始後 7 日目までの疼痛コントロール達成率 14
2.1.2 副次評価項目 15
2.2 皮下投与 Ph2/3 試験（添付資料番号 5.3.5.2-2） 19
2.2.1 有効性の評価項目 19
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 24
3.1 試験対象集団 24
3.1.1 被験者の内訳及び解析対象集団 24
3.1.2 曝露状況及び観察期間 24
3.1.3 人口統計学的及び他の基準値の特性 27
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 30
3.2.1 静脈内投与 Ph2/3 試験と皮下投与 Ph2/3 試験の比較 30
3.2.1.1 疼痛コントロール達成率 30
3.2.1.2 有効率 30
3.2.1.3 VAS 値及び VAS 値変化量 31
3.2.1.4 疼痛強度 31
3.2.2 他のオピオイド注射剤との比較 32
3.3 部分集団における結果の比較 33
3.3.1 試験別の部分集団の比較 33
3.3.1.1 疼痛コントロール達成率のサブグループ解析 33
3.3.1.2 患者群別かつ投与開始前疼痛強度別の疼痛コントロール達成率 34
3.3.1.3 患者群別の VAS 値及び VAS 値変化量 35
3.3.2 併合解析による部分集団の比較 36
3.3.2.1 注射剤全体群のサブグループ解析 36

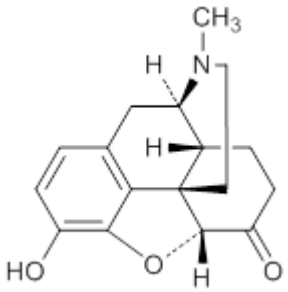
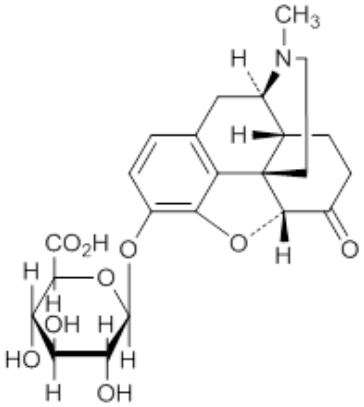
3.3.2.2 前治療オピオイド鎮痛薬が効果不十分だった被験者 37
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 38
4.1 初回投与量の設定 38
4.1.1 オピオイド使用患者での効力比 38
4.1.2 オピオイド非使用患者での初回投与量 40
4.2 定時治療に関する用法・用量での有効性 41
4.3 レスキュー薬としての用法・用量での有効性 41
5. 効果の持続、耐薬性 42
6. 付録 43

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床試験グループ
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
H3G	hydromorphone-3-glucuronide	ヒドロモルフォン-3-グルクロニド
PR	pain relief	疼痛緩和
PS	performance status	一般状態
QOL	quality of life	生活の質
SF-8	Medical Outcome Study Short-Form 8-Item Health Survey	―
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

一般名	化学名（分子量、フリー体への換算係数）	構造式
ヒドロモルフォン	(5*R*)-4,5-Epoxy-3-hydroxy-17-methylmorphinan-6-one （分子量: 285.34）	
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 （分子量: 461.46）	

1. 背景及び概観

1.1 臨床試験の外観

ヒドロモルフォン注射剤（以下、注射剤）の国内申請にあたり、有効性評価の対象とした試験の一覧を表 2.7.3.1.1-1 に示す。

表 2.7.3.1.1-1　臨床的有効性試験一覧

治験実施計画書番号 添付資料番号	試験課題名 （試験略名）	対象被験者	実施国	資料区分
DS7113-C-J305 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）－（静脈内投与 Ph2/3 試験）	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	日本	評価
DS7113-C-J306 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）－（皮下投与 Ph2/3 試験）	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	日本	評価

有効性評価の対象とした 2 試験の試験デザイン及び有効性評価項目を表 2.7.3.1.1-2 に示す。

注射剤の有効性は静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験の成績に基づき評価した。

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、オピオイド鎮痛薬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薬非使用のがん疼痛患者（以下、オピオイド非使用患者）を対象として、投与開始後 7 日目までの疼痛コントロール達成率を指標に有効性を確認した。

表 2.7.3.1.1-2　有効性評価試験の試験デザイン及び有効性評価項目

	静脈内投与 Ph2/3 試験	皮下投与 Ph2/3 試験
目的	各種がん疼痛患者を対象とした注射剤の静脈内投与時の有効性及び安全性、並びに薬物動態の検討。ヒドロモルフォン注射剤によるレスキュー薬を投与した場合の安全性及び有効性の検討。	各種がん疼痛患者を対象とした注射剤の皮下投与時の有効性、安全性、及び薬物動態の検討。ヒドロモルフォン注射剤によるレスキュー薬を投与した場合の安全性及び有効性の検討。
対象被験者	オピオイド使用患者 オピオイド非使用患者	
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験	
目標被験者数	70 名	20 名
評価スケジュール	投与期間: 最長 28 日間（投与開始後 7 日間はレスキュー薬投与調査期間） 後観察期: 1 日間	
投与方法	静脈内投与	皮下投与
投与量	持続投与: オピオイド使用患者群では、前治療のオピオイド鎮痛薬 1 日投与量に応じた用量（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 で換算［±20%］）から、オピオイド非使用患者群では 0.5～1.0 mg／日から開始、適宜増減。増量は、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。 レスキュー投与: 1 日投与量の 1/24 量を目安に、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。	
評価項目	主要評価項目 • 投与開始後 7 日目までの疼痛コントロール達成率 副次評価項目 • 評価期間ごとの有効率（切り替え改善度及び鎮痛改善度） • 疼痛強度 • VAS 値の推移 • レスキュー薬の投与状況 • 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 • QOL 評価 • 睡眠評価	• 投与開始後 7 日目までの疼痛コントロール達成率 • 評価期間ごとの有効率（切り替え改善度及び鎮痛改善度） • 疼痛強度 • VAS 値の推移 • レスキュー薬の投与状況 • 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 • QOL 評価 • 睡眠評価
薬物動態評価	ヒドロモルフォン活性本体及び H3G	
主な評価項目の統計解析	主要評価項目の主解析 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 項検定を実施。疼痛コントロール達成率の 95%信頼区間は Clopper & Pearson 信頼区間とした。 主要評価項目の副解析 • 疼痛コントロール達成までの到達日数に基づいて、Kaplan-Meier 法により達成率を推定。各時点（Day 3～Day 8）での達成率の 95%信頼区間（Greenwood 法）を算出。 • 疼痛コントロール達成被験者を対象とし、初回の疼痛コントロール達成までに要した日数の要約統計量を算出。	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統計解析 • 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及びその 95%信頼区間（Clopper & Pearson の信頼区間）を算出。 • 疼痛コントロール達成までの到達日数に基づいて、Kaplan-Meier 法によって達成率を推定、各時点（Day 3～Day 8）での達成率の 95%信頼区間（Greenwood 法）を算出。

H3G: hydromorphone-3-glucuronide（ヒドロモルフォン-3-グルクロニド）、QOL: quality of life（生活の質）、VAS: visual analogue scale（視覚的アナログ尺度）

1.1.1　対象被験者

有効性評価の対象とした 2 試験ではがん疼痛患者を対象とした。各試験の選択基準・除外基準の一覧を表 2.7.3.1.1-3 に示す。

表 2.7.3.1.1-3　選択基準・除外基準の一覧

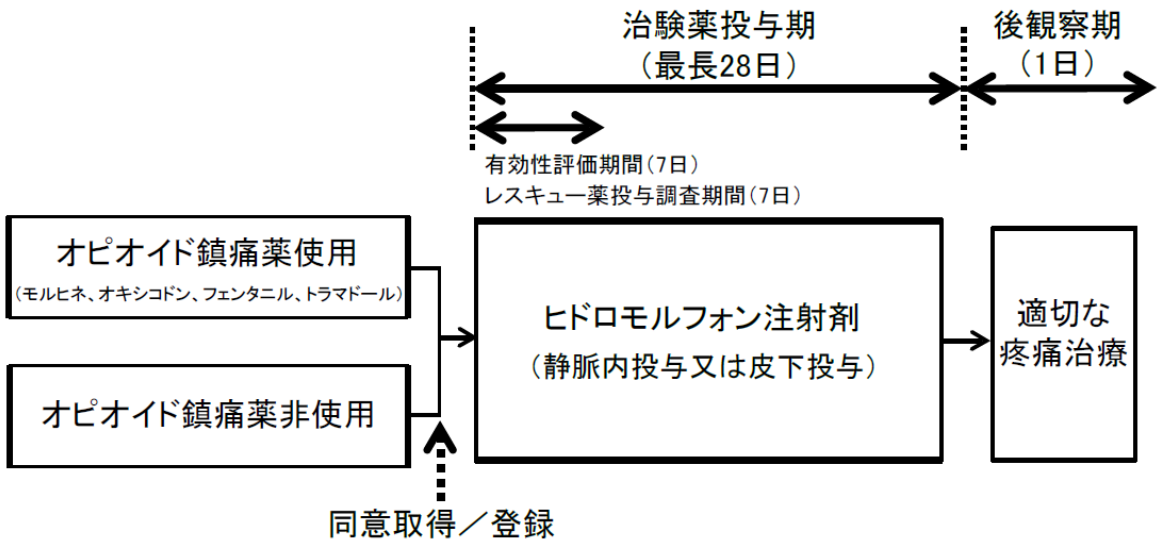
試験名	対象被験者	前治療オピオイドの使用	主な選択基準	主な除外基準
静脈内投与 Ph2/3 試験	全被験者	—	• 治験薬投与期間中入院が可能 • 静脈内投与を実施するためのルートが確保できる	—
皮下投与 Ph2/3 試験	全被験者	—	• Visit 1 投与開始時から Visit 2 まで入院が可能 • 皮下投与を実施するための注射部位が確保できる	—
両試験共通の項目	オピオイド使用患者	あり	• 登録 7 日間以上前からオピオイド鎮痛薬[a]を定時投与	—
	オピオイド非使用患者	なし	• 登録前 14 日以内のオピオイド非使用 • 登録時の疼痛強度 2. 中等度（痛い）、3. 高度（非常に痛い） • 登録時 VAS 値 ≥35 mm • 強オピオイド鎮痛薬による治療が必要と判断	—
	全被験者	—	• 各種がん診断／告知済み • ECOG PS が 3 以下 • 年齢が 20 歳以上	• モルヒネ及びオキシコドンの禁忌又は原則禁忌に該当 • 重篤な肝、腎、又は呼吸器障害 • 疼痛評価の実施が困難 • 頭蓋内圧亢進、頭部外傷、又は脳腫瘍などにより呼吸抑制を起こしやすい • 疼痛評価に影響すると判断される放射線療法、神経ブロック、経皮的椎体形成術、外科的手術、又はがんに対する新たな治療の実施

a: モルヒネ製剤、オキシコドン製剤、フェンタニル製剤、又はトラマドール。
ECOG PS: 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（Eastern Cooperative Oncology Group performance status）、VAS: visual analogue scale（視覚的アナログ尺度）

1.1.2　試験デザイン

静脈内投与 Ph2/3 試験と皮下投与 Ph2/3 試験は同じ試験デザインであり、多施設共同、非盲検、非対照試験とした（図 2.7.3.1.1-1）。投与開始後 7 日目に疼痛コントロール達成状況を確認し、最長 28 日間投与を継続した。治験薬投与を終了した被験者は適切な疼痛治療に切り替え、投与終了翌日まで後観察を行った。また、投与開始から 7 日目までをレスキュー薬投与調査期間とし、レスキュー薬としてヒドロモルフォン注射剤を使用したときの安全性及び有効性を調査した。

図 2.7.3.1.1-1　静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験の試験デザイン



1.1.3　投与方法

1)　持続投与

静脈内投与 Ph2/3 試験と皮下投与 Ph2/3 試験は同じ用量とした。初回投与量として、オピオイド使用患者群では前治療のオピオイド鎮痛薬 1 日投与量に応じ表 2.7.3.1.1-4、表 2.7.3.1.1-5、表 2.7.3.1.1-6 に示す用量（±20%）を、オピオイド非使用患者群では 0.5～1.0 mg／日を、静脈内又は皮下に持続投与した。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した。希釈が必要な場合には生理食塩水を使用した。

皮下投与 Ph2/3 試験では、1 つの注射部位からの持続注入速度の上限は 1 mL/h 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。

表 2.7.3.1.1-4　治験薬初回投与量（経口オピオイド製剤からの切り替え）

経口モルヒネ（mg／日）	-	30	60	90	120	150	180
経口オキシコドン（mg／日）	10	20	40	60	80	100	120
トラマドール（mg／日）	75	150	300	-	-	-	-
ヒドロモルフォン注射剤（mg／日）	0.6	1.2	2.4	3.6	4.8	6.0	7.2

Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）表 9.4-1、治験総括報告書（DS7113-C-J306）表 9.4-1

表 2.7.3.1.1-5　治験薬初回投与量（フェンタニル貼付剤からの切り替え）

デュロテップ MT パッチ（mg／3 日）	2.1	4.2	8.4	12.6
フェントステープ（mg／日）	1	2	4	6
ワンデュロパッチ（mg／日）	0.84	1.7	3.4	5
定常状態の平均吸収（mg／日）	0.3	0.6	1.2	1.8
ヒドロモルフォン注射剤（mg／日）	1.25	2.5	5.0	7.5

Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）表 9.4-2、治験総括報告書（DS7113-C-J306）表 9.4-2

表 2.7.3.1.1-6　治験薬初回投与量（オピオイド注射剤からの切り替え）

モルヒネ（mg／日）	20	40	60	80	100	120
フェンタニル（mg／日）	0.4	0.8	1.2	1.6	2.0	2.4
オキシコドン（mg／日）	25	50	75	100	125	150
ヒドロモルフォン注射剤（mg／日）	2.5	5.0	7.5	10.0	12.5	15.0

Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）表 9.4-3、治験総括報告書（DS7113-C-J306）表 9.4-3

治験薬の増量は、以下の 1)、2)、3)のいずれかの規定を満たした場合、治験責任医師又は治験分担医師の判断により、直前 24 時間の定時投与量の 1.25 倍～1.5 倍を目安として可能とした。増量は治験薬投与開始時刻を起点として 24 時間（±2 時間）間隔で実施した。ただし、その間に実施できない場合は前投与量の投与開始から 24 時間以上経過した後とした。

1)　過去 24 時間の疼痛強度が 2. 中等度（痛い）、3. 高度（非常に痛い）である
2)　レスキュー薬の投与が 24 時間以内に 5 回以上行われる
3)　その他、治験責任医師又は治験分担医師が必要と認めた場合

治験薬の減量は、有害事象の発現などにより治験薬の減量が必要であると治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合、可能とした。治験薬の減量後、再び治験薬の増量が必要と治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合は、増量規定に従い治験薬の増量を行うこととした。なお、0.5 mg／日よりさらに減量が必要とされる場合には、治験を中止し適切な治療へ切り替えることとした。

静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験ともに、治験薬投与期間は最長 28 日間とした。

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 試験ともに、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を行うこと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 量を目安に投与した。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。

皮下投与 Ph2/3 試験では、持続投与時同様、1 つの注射部位からの持続注入速度は 1 mL/h を上限とすることに留意し、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。なお、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／日以下とすることも考慮した。

1.1.4　評価項目

1.1.4.1　疼痛の測定方法

静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験では疼痛の測定方法として、疼痛強度及び視覚的アナログ尺度（visual analogue scale: VAS）値を用いた。Day 1 投与開始時から投与終了時（又は中止時）までの間、患者日誌又は調査票を用いて、疼痛評価（疼痛強度及び VAS 値）を調査した。

1.1.4.1.1　疼痛強度

被験者は、過去 24 時間に感じた平均の痛みのレベルを、0. なし（痛くない）、1. 軽度（少し痛い）、2. 中等度（痛い）、3. 高度（非常に痛い）の 4 段階で評価した。

1.1.4.1.2　VAS 値

被験者は患者日誌又は調査票にある 100 mm の線の左端を「痛みなし」、右端を「最悪の痛み」とした場合、過去 24 時間に感じた平均の痛みの程度を表すところに印を付けた。治験責任医師又は治験分担医師は、印の位置の左端からの長さを測定した。

1.1.4.2　有効性の評価項目

1.1.4.2.1　静脈内投与 Ph2/3 試験

静脈内投与 Ph2/3 試験では、主要評価項目として投与開始後 7 日目までの疼痛コントロール達成率を評価した。

＜評価項目の適切性＞

疼痛コントロール達成は、ヒドロモルフォン即放性製剤の臨床試験でも主要評価項目としており、他の強オピオイド注射剤の臨床試験[1]の評価項目としても用いられていることから設定した。また、これら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設定した。

副次評価項目として、評価期間ごとの有効率（切り替え改善度及び鎮痛改善度）、疼痛強度、VAS 値の推移、レスキュー薬の投与状況、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、QOL、及び睡眠状況を評価した。

1.1.4.2.2　皮下投与 Ph2/3 試験

皮下投与 Ph2/3 試験では、主要評価項目は設定しなかったが、静脈内投与 Ph2/3 試験の主要評価項目及び副次評価項目と同じ項目を評価した。

1.1.4.2.3　各評価項目の判定基準及び定義

1)　投与開始後 7 日目までの疼痛コントロール達成率

投与開始後 7 日目までに以下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。

i)　治験薬の 1 日投与量が一定
治験薬投与開始時刻を起点とし、各評価日（Day）で治験薬投与開始時刻±2 時間内に増量・減量が行われた場合、当該評価日は達成基準を満たさないものとした。また、上記時間外で増量・減量が行われた場合、次評価日は達成基準を満たさないものとした。

ii)　疼痛強度が 0. なし（痛くない）又は 1. 軽度（少し痛い）
治験薬投与開始時刻を起点とし、24 時間（±2 時間）ごとの測定値を各評価日（Day）の疼痛評価とした。

iii)　レスキュー薬の投与が 1 日 4 回以下
治験薬投与開始時刻を起点とし、24 時間ごとのレスキュー薬投与回数を各評価日（Day）のレスキュー薬投与回数とした。

なお、初回の疼痛コントロール達成基準が満たされた後に、達成基準を満たさない場合は疼痛コントロール達成として取り扱った。

疼痛コントロール達成率は、達成基準を満たす被験者の評価対象集団に対する割合とした。

2)　評価期間ごとの有効率（切り替え改善度及び鎮痛改善度）

切り替え改善度及び鎮痛改善度は、国内で承認されているがん疼痛治療薬の臨床試験で用いられている、平賀・大橋の評価方法[2]をもとに作成した表 2.7.3.1.1-7 に示す効果判定基準を用いて評価した。有効率は、治験薬投与開始前後の疼痛評価（VAS 値）より、切り替え改善度判定基準 1（コントロール改善）、2（コントロール良好）、又は鎮痛改善度判定基準 A（著明改善）、B（中等度改善）のいずれかに該当した被験者の評価対象集団に対する割合とした。

表 2.7.3.1.1-7　効果判定基準

切り替え前のVAS値（mm）	各評価時期のVAS値（mm） 0～4	5～14	15～24	25～34	35～44	45～54	55～64	65～74	75～84	85～94	95～100
0～4	2	2	2	3	3	4	5	5	5	5	5
5～14	1	2	2	2	3	4	5	5	5	5	5
15～24	1	1	2	2	3	4	5	5	5	5	5
25～34	1	1	1	2	3	4	5	5	5	5	5
35～44	A	A	B	B	D	D	E	E	E	E	E
45～54	A	A	B	B	C	D	D	E	E	E	E
55～64	A	A	B	B	C	C	D	D	E	E	E
65～74	A	A	B	B	C	C	C	D	D	E	E
75～84	A	A	A	B	B	C	C	C	D	D	E
85～94	A	A	A	A	B	B	C	C	C	D	D
95～100	A	A	A	A	A	B	B	C	C	C	D

切り替え改善度判定基準	
1	コントロール改善
2	コントロール良好
3	コントロールやや良好
4	コントロール低下
5	コントロール不良

鎮痛改善度判定基準	
A	著明改善
B	中等度改善
C	軽度改善
D	不変
E	悪化

VAS: visual analogue scale（視覚的アナログ尺度）

3)　QOL 評価

各評価日で、Medical Outcome Study Short-Form 8-Item Health Survey（SF-8）[3] を用い、被験者の QOL を全体的健康感、身体機能、日常役割機能（身体）、体の痛み、活力、社会生活機能、心の健康、及び日常役割機能（精神）の 8 つの調査項目にて評価した（全体的健康感及び体の痛みは 1～6 までの 6 段階評価、それ以外は 1～5 までの 5 段階評価）。

4)　睡眠評価

各評価日で、睡眠状況を「0. まったく眠れなかった」、「1. あまり眠れなかった」、「2. まあまあ眠れた」、又は「3. よく眠れた」の 4 段階にて評価した。

1.1.5　統計解析

有効性の主たる解析対象集団は最大の解析対象集団（full analysis set: FAS）とした。仮説検定に用いる有意水準は両側 5%、信頼区間は両側 95%とした。

静脈内投与 Ph2/3 試験では、主要評価項目の主解析として、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及びその 95%信頼区間（Clopper & Pearson の信頼区間）を算出し、達成率の閾値を 70%と設定して、これを帰無仮説とする片側 2 項検定を行った。また、副解析として、疼痛コントロール達成までの到達日数に基づいて、Kaplan-Meier 法によって達成率を推定し、その 95%信頼区間（Greenwood 法）を算出した。さらに、疼痛コントロール達成被験者を対象とし、初回の疼痛コントロール達成までに要した日数の要約統計量を算出した。

皮下投与 Ph2/3 試験では、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及びそ

の 95%信頼区間（Clopper & Pearson の信頼区間）を算出した。また、疼痛コントロール達成までの到達日数に基づいて、Kaplan-Meier 法によって達成率を推定し、その 95%信頼区間（Greenwood 法）を算出した。

また、有効性評価の対象とした 2 試験（静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験）を併合し、2 試験で注射剤を投与した被験者を注射剤全体群として、評価期間を Day 8 までに限定したときの有効性を集計した。

1.1.6 目標被験者数

1) 静脈内投与 Ph2/3 試験

目標被験者数は 70 名と設定した。

＜設定根拠＞

本治験と類似した疼痛コントロール達成の基準を用いて実施された国内類薬の強オピオイド注射剤であるオキファスト注の疼痛コントロール達成率は、静脈内投与で 81.4%（57/70 名）、皮下投与で 73.7%（14/19 名）であった。また代表的な強オピオイド製剤であるオキシコンチン錠では 69.1%（47/68 名）、90.0%（18/20 名）、91.4%（32/35 名）、オキノーム散では 92.4%（61/66 名）であった。さらに、世界保健機関（World Health Organization: WHO）方式がん疼痛治療法に則った治療戦略では 70%～90%の除痛が得られるとされており [4,5,6,7,8]、国内でも 87%の除痛が確認されたとの報告 [9] がある。これら臨床試験成績及び医学専門家の意見を参考に、本剤静脈内投与による疼痛コントロール達成率の閾値を 70%、本剤の疼痛コントロール達成率を 85%と見積もった。本治験の主たる解析である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、61 名で検出力が 80%以上となることから、脱落を見込み目標被験者数を 70 名と設定した。

2) 皮下投与 Ph2/3 試験

目標被験者数は 20 名と設定した。

＜設定根拠＞

日本人患者を対象とした皮下投与時の注射部位反応及びオピオイド鎮痛薬に特徴的な有害事象（傾眠、便秘、悪心、又は嘔吐等）を検討し、また、薬物動態を検討可能な被験者数として 10 名以上を確保することを考慮し、目標被験者数を 20 名と設定した。

2. 個々の試験結果の要約

2.1 静脈内投与 Ph2/3 試験（添付資料番号 5.3.5.2-1）

オピオイド使用患者及びオピオイド非使用患者の計 70 名を対象に、注射剤を静脈内投与したときの有効性を検討した。また、注射剤によるレスキュー薬を投与した場合の有効性を検討した。

初回投与量として、オピオイド使用患者群では前治療のオピオイド鎮痛薬 1 日投与量に応じた用量（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 で換算［±20%］）を、オピオイド非使用患者群では 0.5～1.0 mg／日を、静脈内に持続投与した。増量規定を満たした場合、治験責任医師又は治験分担医師の判断により、直前 24 時間の定時投与量の 1.25 倍～1.5 倍を目安として治験薬の増量を可能とし、治験薬投与開始時刻を起点として 24 時間（±2 時間）間隔で実施した。有害事象の発現などにより治験薬の減量が必要であると治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合、治験薬の減量を可能とした。治験薬投与期間は最長 28 日間とした。

主要評価項目は治験薬投与開始後 7 日目までの疼痛コントロール達成率とした。

本治験に登録された被験者は 71 名（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が 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が 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）であった。FAS は、登録された被験者のうち 2 名（治験薬投与なし及び有効性データなしが各 1 名）を除外した 69 名（オピオイド使用患者群 61 名、オピオイド非使用患者群 8 名）であった。

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、全体で 2.9（0.6～60.0）mg であり、5 mg 未満の被験者は約 7 割であった。各 Visit の投与量について、5 mg 未満であった被験者の割合は、Visit 1 から Visit 3 までは約 8 割であり、Visit 4 及び Visit 5 では約 6 割であった。

2.1.1 主要評価項目：投与開始後 7 日目までの疼痛コントロール達成率

投与開始後 7 日目までの疼痛コントロール達成率及びその 95%信頼区間を表 2.7.3.2.1-1 に示す。

疼痛コントロール達成率は 73.9%（51/69）であった。疼痛コントロール達成率の 95%信頼区間は 61.9%～83.7%であり、95%信頼区間の下限は設定した閾値である 70%を上回らなかった。

Kaplan-Meier 法で推定した疼痛コントロール達成率の推定値は、Day 3 に 42.0%であり、Day 7 及び Day 8 では 78.3%であった。疼痛コントロール達成被験者が、初回の疼痛コントロール達成までに要した日数の平均（標準偏差）は 4.0（1.37）日であった。

表 2.7.3.2.1-1　疼痛コントロール達成率の解析（FAS）

被験者数（名）	疼痛コントロール達成被験者数（名）	疼痛コントロール達成率 (%)	疼痛コントロール達成率の95%信頼区間 [a]	*P* 値 [b]
69	51	73.9	61.9～83.7	0.2858

a: Clopper & Pearson の信頼区間
b: 閾値を 70%と設定した片側 2 項検定
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）表 11.4-1

2.1.2　副次評価項目

1)　評価期間ごとの有効率（切り替え改善度及び鎮痛改善度）

Visit 1 から Visit 2 までの各評価日（Day 2～Day 8）、Visit 3、Visit 4、Visit 5、及び投与終了時／中止時の有効率（切り替え改善度及び鎮痛改善度）及びその 95%信頼区間を表 2.7.3.2.1-2 に示す。

有効率は、Day 8（Visit 2）で 80.0%（48/60）、Visit 3 で 79.1%（34/43）、Visit 4 で 61.9%（13/21）、Visit 5 で 80.0%（12/15）、投与終了時／中止時に 76.5%（52/68）であり、Visit 4 を除き、約 8 割であった。

表 2.7.3.2.1-2　有効率の解析（FAS）

評価時期	被験者数（名）	有効率 [a] n(%)	95%信頼区間 [b]
Day 2	68	46(67.6)	55.2～78.5
Day 3	69	45(65.2)	52.8～76.3
Day 4	68	52(76.5)	64.6～85.9
Day 5	62	47(75.8)	63.3～85.8
Day 6	62	46(74.2)	61.5～84.5
Day 7	60	45(75.0)	62.1～85.3
Day 8	60	48(80.0)	67.7～89.2
Visit 3	43	34(79.1)	64.0～90.0
Visit 4	21	13(61.9)	38.4～81.9
Visit 5	15	12(80.0)	51.9～95.7
投与終了時／中止時	68	52(76.5)	64.6～85.9

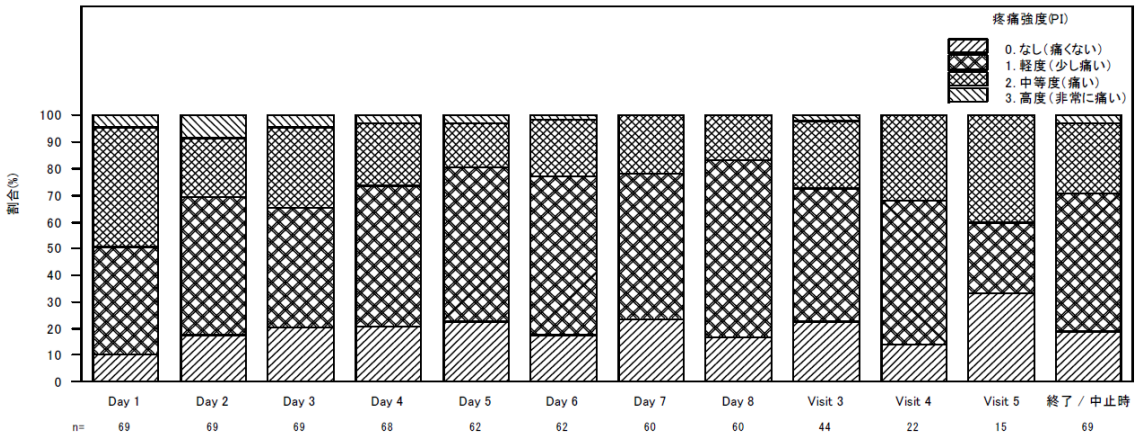
a: 切り替え改善度又は鎮痛改善度に対する有効率
b: Clopper & Pearson の信頼区間
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）表 11.4-4

2)　疼痛強度

Visit 1 から Visit 2 までの各評価日（Day 1 投与開始前、Day 2～Day 8）、Visit 3、Visit 4、Visit 5、及び投与終了時／中止時の疼痛強度の推移図を図 2.7.3.2.1-1 に示す。

疼痛強度について、0. なし（痛くない）又は 1. 軽度（少し痛い）であった被験者の割合は、投与開始前では約 5 割であり、ヒドロモルフォン注射剤投与後にはいずれの時点でも 6 割以上であった。

図 2.7.3.2.1-1　疼痛強度の推移図（FAS）



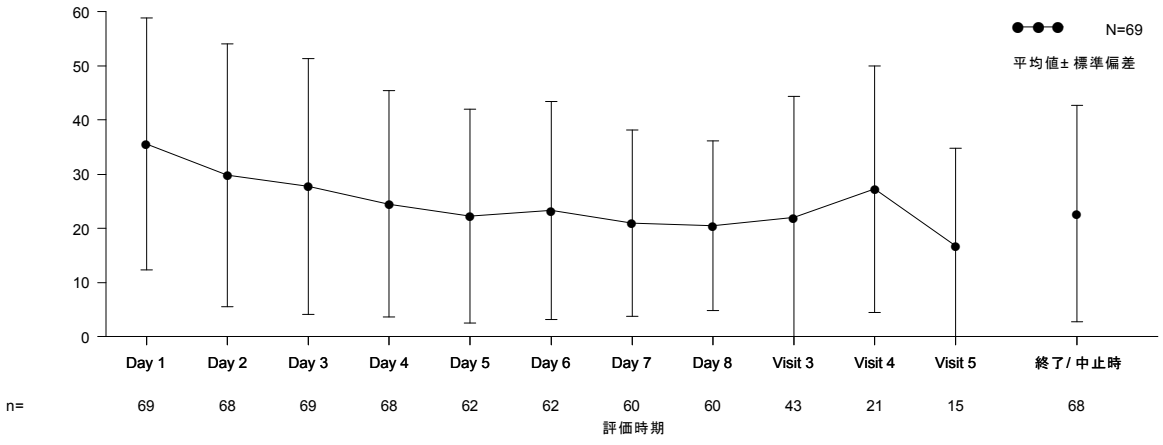
Day 1: Day 1 投与開始前
終了／中止時: 投与終了時／中止時
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）図 11.4-1

3)　VAS 値の推移

Visit 1 から Visit 2 までの各評価日（Day 1 投与開始前、Day 2～Day 8）、Visit 3、Visit 4、Visit 5、及び投与終了時／中止時の VAS 値の推移図を図 2.7.3.2.1-2 に示す。

VAS 値の平均値（以降、VAS 値）は、ヒドロモルフォン注射剤投与後、開始前と比較して低値で推移した。各時点の投与開始前からの VAS 値の変化量の平均値（以降、VAS 値の変化量）は−3.9～−14.7 mm であった。

図 2.7.3.2.1-2　VAS 値の推移図（FAS）



Day 1: Day 1 投与開始前
終了／中止時: 投与終了時／中止時
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）図 11.4-2

4)　ヒドロモルフォン注射剤によるレスキュー薬投与状況

各評価時期（Visit 1～Visit 5）のレスキュー薬の投与状況を表 2.7.3.2.1-3 に示す。

レスキュー薬の投与状況は、Visit 1 から Visit 5 まで平均 1.47 回～1.95 回、中央値 0.50 回～1.30 回であった。

表 2.7.3.2.1-3　レスキュー薬の投与状況（FAS）

評価時期	被験者数（名）	平均値（回）	標準偏差	最小値（回）	中央値（回）	最大値（回）
Visit 1	69	1.91	2.547	0.0	0.90	13.5
Visit 2	60	1.47	1.601	0.0	0.90	6.0
Visit 3	36	1.94	2.232	0.0	1.30	8.0
Visit 4	20	1.95	2.367	0.0	0.85	8.7
Visit 5	15	1.63	2.635	0.0	0.50	9.5

レスキュー薬の 1 日あたりの平均投与回数に基づき算出
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）表 11.4-5

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

レスキュー薬投与評価対象集団での、レスキュー薬投与調査期間内でのレスキュー薬投与後の疼痛緩和（pain relief: PR）の解析結果を表 2.7.3.2.1-4 に、疼痛強度測定値のレスキュー薬投与前と投与 10 分後のクロス頻度表を表 2.7.3.2.1-5 に、観察日ごと（Day 1～Day 9）のレスキュー薬投与回数（0 回、1 回～2 回、3 回～4 回、5 回～9 回、10 回以上）を表 2.7.3.2.1-6 に示す。

レスキュー薬投与の 10 分後に被験者が疼痛緩和（PR）の評価を実施した結果、「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。

表 2.7.3.2.1-4　ヒドロモルフォン注射剤によるレスキュー薬投与時の疼痛緩和の解析（レスキュー薬投与評価対象集団）

疼痛緩和（PR）スコア	解析項目	被験者数（N = 50）
スコア別集計（件）	測定総数	186
	0. 全くおさまっていない	37(19.9)
	1. 多少おさまった	75(40.3)
	2. 適度におさまった	42(22.6)
	3. かなりおさまった	24(12.9)
	4. 完全におさまった	8(4.3)

n(%)
PR: pain relief（疼痛緩和）
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）表 11.4-6

疼痛強度は、レスキュー薬投与前に 2. 中等度（痛い）が 58.1%（108/186 件）、3. 高度（非常に痛い）が 13.4%（25/186 件）であった割合が、投与 10 分後には 2. 中等度（痛い）が 31.7%（59/186 件）、3. 高度（非常に痛い）が 5.9%（11/186 件）と低くなった。

表 2.7.3.2.1-5　ヒドロモルフォン注射剤によるレスキュー薬投与時の疼痛強度の解析（レスキュー薬投与評価対象集団）

被験者数 (N = 50)	投与 10 分後				
投与前	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）	合計 n (%)
0. なし（痛くない）	0	0	0	0	0(0.0)
1. 軽度（少し痛い）	17	36	0	0	53(28.5)
2. 中等度（痛い）	1	56	51	0	108(58.1)
3. 高度（非常に痛い）	2	4	8	11	25(13.4)
合計 n (%)	20(10.8)	96(51.6)	59(31.7)	11(5.9)	186

表中の数値は件数を表す
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）表 11.4-7

レスキュー薬投与回数の最頻値は Day 1 から Day 4 までは 0 回であり、Day 5 から Day 8 までは 1 回～2 回であった。また、投与回数 4 回以下の割合は、Day 3 の 76.0%（38/50 名）を除き、Day 1 から Day 8 まで 80%以上であった。

表 2.7.3.2.1-6　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の解析（投与回数）（レスキュー薬投与評価対象集団）

観察日	被験者数 N = 50	レスキュー薬投与回数				
		0 回	1 回～2 回	3 回～4 回	5 回～9 回	10 回以上
Day 1	50	26(52.0)	16(32.0)	3(6.0)	5(10.0)	0(0.0)
Day 2	50	16(32.0)	13(26.0)	13(26.0)	6(12.0)	2(4.0)
Day 3	50	18(36.0)	14(28.0)	6(12.0)	7(14.0)	5(10.0)
Day 4	50	19(38.0)	17(34.0)	6(12.0)	7(14.0)	1(2.0)
Day 5	46	15(32.6)	17(37.0)	7(15.2)	4(8.7)	3(6.5)
Day 6	46	14(30.4)	16(34.8)	9(19.6)	5(10.9)	2(4.3)
Day 7	45	13(28.9)	18(40.0)	9(20.0)	4(8.9)	1(2.2)
Day 8	44	11(25.0)	17(38.6)	11(25.0)	5(11.4)	0(0.0)
Day 9	35	32(91.4)	1(2.9)	1(2.9)	1(2.9)	0(0.0)

n(%)
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）表 11.4-8

6)　その他（QOL、睡眠評価）

SF-8 の各評価項目の解析結果及び SF-8 サマリースコアの推移から、治験薬投与期間中の QOL は概ね維持された。

睡眠評価の解析の結果、「2. まあまあ眠れた」又は「3. よく眠れた」であった被験者の割合は、投与開始前に約 8 割であり、ヒドロモルフォン注射剤投与後も約 7 割～8 割と一定に推移した（2.7.6.2.15.2 参照）。

2.2 皮下投与 Ph2/3 試験（添付資料番号 5.3.5.2-2）

オピオイド使用患者及びオピオイド非使用患者の計 20 名を対象に、注射剤を皮下投与したときの有効性を検討した。また、注射剤によるレスキュー薬を投与した場合の有効性を検討した。

初回投与量として、オピオイド使用患者群では前治療のオピオイド鎮痛薬 1 日投与量に応じた用量（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 で換算［±20%］）を、オピオイド非使用患者群では 0.5～1.0 mg／日を、皮下に持続投与した。増量規定を満たした場合、治験責任医師又は治験分担医師の判断により、直前 24 時間の定時投与量の 1.25 倍～1.5 倍を目安として治験薬の増量を可能とし、治験薬投与開始時刻を起点として 24 時間（±2 時間）間隔で実施した。有害事象の発現などにより治験薬の減量が必要であると治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合、治験薬の減量を可能とした。治験薬投与期間は最長 28 日間とした。

主要評価項目は設定しなかった。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及び治験薬投与期（Day 1～Day 29）に問診で得た被験者による疼痛評価（疼痛強度及び VAS 値）を中心に有効性を評価した。

本治験に登録された被験者は 21 名（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が 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が 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）であった。登録された被験者全員を FAS とした。

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、全体で 3.6（1.0～19.2）mg であり、5 mg 未満の被験者は約 7 割であった。各 Visit の投与量について、5 mg 未満であった被験者の割合は、Visit 1 で約 8 割、Visit 2 で 7.5 割、Visit 3 で約 6.5 割であり、Visit 4 及び Visit 5 では 2 割であった。

2.2.1 有効性の評価項目

1) 投与開始後 7 日目までの疼痛コントロール達成率

投与開始後 7 日目までの疼痛コントロール達成率及びその 95%信頼区間を表 2.7.3.2.2-1 に示す。

疼痛コントロール達成率は 85.7%（18/21）、その 95%信頼区間は 63.7%～97.0%であった。

Kaplan-Meier 法で推定した疼痛コントロール達成率の推定値は、Day 3 は 38.1%、Day 6 以降は Day 8 まで 85.7%であった。

表 2.7.3.2.2-1 疼痛コントロール達成率の解析（FAS）

被験者数（名）	疼痛コントロール達成被験者数（名）	疼痛コントロール達成率 (%)	疼痛コントロール達成率の 95%信頼区間 [a]
21	18	85.7	63.7～97.0

a: Clopper & Pearson の信頼区間
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J306）表 11.4-1

2)　評価期間ごとの有効率（切り替え改善度及び鎮痛改善度）

Visit 1 から Visit 2 までの各評価日（Day 2～Day 8）、Visit 3、Visit 4、Visit 5、及び投与終了時／中止時の有効率（切り替え改善度及び鎮痛改善度）及びその 95%信頼区間を表 2.7.3.2.2-2 に示す。

有効率は、Day 8（Visit 2）で 90.0%（18/20）、Visit 3 で 100.0%（11/11）、Visit 4 で 100.0%（6/6）、Visit 5 で 80.0%（4/5）、投与終了時／中止時で 85.7%（18/21）であり、これらのいずれの評価時期でも 80.0%～100.0%であった。

表 2.7.3.2.2-2　有効率の解析（FAS）

評価時期	被験者数（名）	有効率 [a] n(%)	95%信頼区間 [b]
Day 2	21	11(52.4)	29.8～74.3
Day 3	21	16(76.2)	52.8～91.8
Day 4	21	17(81.0)	58.1～94.6
Day 5	20	19(95.0)	75.1～99.9
Day 6	20	19(95.0)	75.1～99.9
Day 7	20	18(90.0)	68.3～98.8
Day 8	20	18(90.0)	68.3～98.8
Visit 3	11	11(100.0)	71.5～100.0
Visit 4	6	6(100.0)	54.1～100.0
Visit 5	5	4(80.0)	28.4～99.5
投与終了時／中止時	21	18(85.7)	63.7～97.0

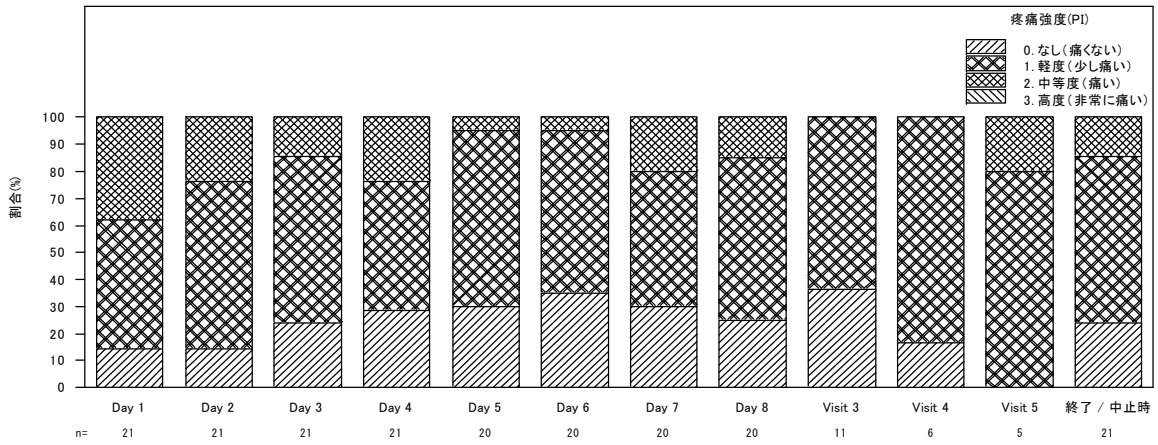
a: 切り替え改善度又は鎮痛改善度に対する有効率
b: Clopper & Pearson の信頼区間
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J306）表 11.4-3

3)　疼痛強度

Visit 1 から Visit 2 までの各評価日（Day 1 投与開始前、Day 2～Day 8）、Visit 3、Visit 4、Visit 5、及び投与終了時／中止時の疼痛強度の推移図を図 2.7.3.2.2-1 に示す。

疼痛強度について、0. なし（痛くない）又は 1. 軽度（少し痛い）であった被験者の割合は、投与開始前では約 6 割であり、ヒドロモルフォン注射剤投与後にはいずれの時点でも 7 割以上であった。

図 2.7.3.2.2-1　疼痛強度の推移図（FAS）



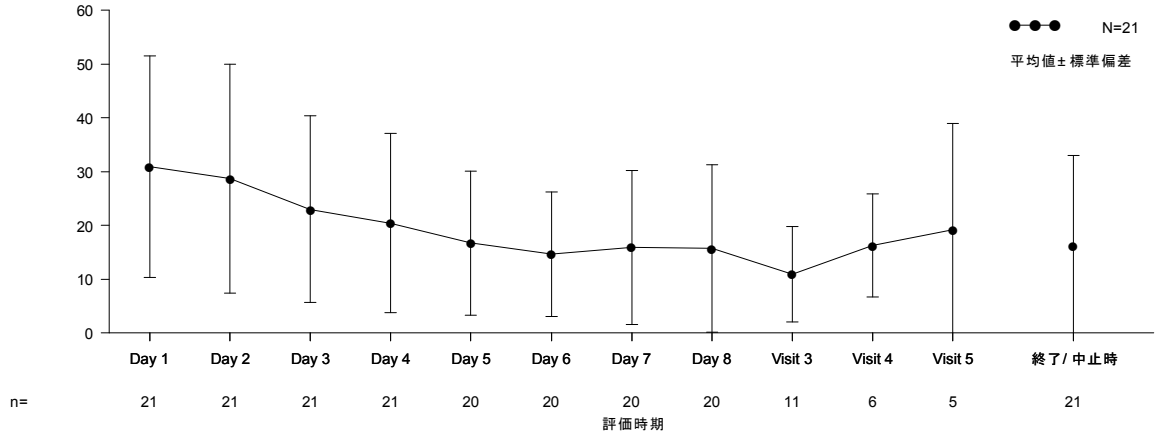
Day 1: Day 1 投与開始前
終了／中止時: 投与終了時／中止時
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J306）図 11.4-1

4)　VAS 値の推移

Visit 1 から Visit 2 までの各評価日（Day 1 投与開始前、Day 2～Day 8）、Visit 3、Visit 4、Visit 5、及び投与終了時／中止時の VAS 値の推移図を図 2.7.3.2.2-2 に示す。

VAS 値は、ヒドロモルフォン注射剤投与後、開始前と比較して低値で推移した。各時点の投与開始前からの VAS 値の変化量は−2.2～−16.5 mm であった。

図 2.7.3.2.2-2　VAS 値の推移図（FAS）



Day 1: Day 1 投与開始前
終了／中止時: 投与終了時／中止時
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J306）図 11.4-2

5)　ヒドロモルフォン注射剤によるレスキュー薬投与状況

各評価時期（Visit 1～Visit 5）のレスキュー薬の投与状況を表 2.7.3.2.2-3 に示す。

レスキュー薬の投与状況は、Visit 1 から Visit 5 まで平均 0.89 回～1.86 回、中央値 0.50 回～2.15 回であった。

表 2.7.3.2.2-3　レスキュー薬の投与状況（FAS）

評価時期	被験者数（名）	平均値（回）	標準偏差（回）	最小値（回）	中央値（回）	最大値（回）
Visit 1	21	1.86	2.413	0.0	1.10	9.3
Visit 2	20	1.04	1.368	0.0	0.50	5.0
Visit 3	9	0.89	0.980	0.0	0.70	3.0
Visit 4	6	1.65	1.343	0.0	2.15	2.9
Visit 5	5	1.50	0.866	0.0	2.00	2.0

レスキュー薬の 1 日あたりの平均投与回数に基づき算出
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J306）表 11.4-4

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

レスキュー薬投与評価対象集団での、レスキュー薬投与調査期間内でのレスキュー薬投与後の疼痛緩和（PR）の解析結果を表 2.7.3.2.2-4 に、疼痛強度測定値のレスキュー薬投与前と投与 10 分後のクロス頻度表を表 2.7.3.2.2-5 に、観察日ごと（Day 1～Day 9）のレスキュー薬投与回数（0 回、1 回～2 回、3 回～4 回、5 回～9 回、10 回以上）を表 2.7.3.2.2-6 に示す。

レスキュー薬投与の 10 分後に被験者が疼痛緩和（PR）の評価を実施した結果、「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。

表 2.7.3.2.2-4　ヒドロモルフォン注射剤によるレスキュー薬投与時の疼痛緩和の解析（レスキュー薬投与評価対象集団）

疼痛緩和（PR）スコア	解析項目	被験者数 (N = 18)
スコア別集計（件）	測定総数	68
	0. 全くおさまっていない	9(13.2)
	1. 多少おさまった	26(38.2)
	2. 適度におさまった	19(27.9)
	3. かなりおさまった	11(16.2)
	4. 完全におさまった	3(4.4)

n(%)
PR: pain relief（疼痛緩和）
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J306）表 11.4-5

疼痛強度は、レスキュー薬投与前に 2. 中等度（痛い）が 57.4%（39/68 件）、3. 高度（非常に痛い）が 25.0%（17/68 件）であった割合が、投与 10 分後には 2. 中等度（痛い）が 29.4%（20/68 件）、3. 高度（非常に痛い）が 2.9%（2/68 件）と低くなった。

表 2.7.3.2.2-5　ヒドロモルフォン注射剤によるレスキュー薬投与時の疼痛強度の解析（レスキュー薬投与評価対象集団）

被験者数 (N = 18)	投与 10 分後				
投与前	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）	合計 n(%)
0. なし（痛くない）	0	0	0	0	0(0.0)
1. 軽度（少し痛い）	4	7	1	0	12(17.6)
2. 中等度（痛い）	2	24	13	0	39(57.4)
3. 高度（非常に痛い）	2	7	6	2	17(25.0)
合計 n(%)	8(11.8)	38(55.9)	20(29.4)	2(2.9)	68

表中の数値は件数を表す
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J306）表 11.4-6

レスキュー薬投与回数の最頻値は Day 1 から Day 8 までは 0 回又は 1 回～2 回であった。また、投与回数 4 回以下の割合は、Day 3 の約 78%（14/18）を除き、Day 1 から Day 8 まで 80%以上であった。

表 2.7.3.2.2-6　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の解析（投与回数）（レスキュー薬投与評価対象集団）

観察日	被験者数 N = 18	レスキュー薬投与回数				
		0 回	1 回～2 回	3 回～4 回	5 回～9 回	10 回以上
Day 1	18	8(44.4)	6(33.3)	2(11.1)	2(11.1)	0(0.0)
Day 2	18	4(22.2)	6(33.3)	5(27.8)	2(11.1)	1(5.6)
Day 3	18	6(33.3)	8(44.4)	0(0.0)	3(16.7)	1(5.6)
Day 4	18	6(33.3)	7(38.9)	2(11.1)	1(5.6)	2(11.1)
Day 5	18	7(38.9)	7(38.9)	2(11.1)	2(11.1)	0(0.0)
Day 6	18	9(50.0)	5(27.8)	2(11.1)	1(5.6)	1(5.6)
Day 7	17	5(29.4)	7(41.2)	3(17.6)	2(11.8)	0(0.0)
Day 8	17	8(47.1)	7(41.2)	1(5.9)	1(5.9)	0(0.0)
Day 9	0	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)

n(%)
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J306）表 11.4-7

7)　その他（QOL、睡眠評価）

SF-8 の各評価項目の解析結果及び SF-8 サマリースコアの推移から、治験薬投与期間中の QOL は概ね維持された。

睡眠評価の解析の結果、「2. まあまあ眠れた」又は「3. よく眠れた」であった被験者の割合は、投与開始前に約 6 割であり、ヒドロモルフォン注射剤投与後も約 7 割以上で推移した（2.7.6.3.15.1 参照）。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 試験対象集団

3.1.1 被験者の内訳及び解析対象集団

有効性評価の対象とした 2 試験（静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験）の登録被験者数及び中止被験者の内訳を表 2.7.3.3.1-1 に示す。

いずれの試験でも治験中止の理由は、被験者からの中止の申し出が最も多く、次いで「その他」が多かった。その他の中止理由は併用禁止療法実施の予定などであった。

静脈内投与 Ph2/3 試験では、登録された被験者 71 名のうち 2 名（治験薬投与なし及び有効性データなしが各 1 名）が FAS から除外された。皮下投与 Ph2/3 試験では、登録された被験者 21 名全員が FAS に採用された。

表 2.7.3.3.1-1　登録被験者数及び中止被験者の内訳

	静脈内投与 Ph2/3 試験		皮下投与 Ph2/3 試験	
登録被験者	71		21	
治験完了被験者	15(21.1)		5(23.8)	
治験を中止した被験者	Visit 2（Day 8）までに中止	全期間	Visit 2（Day 8）までに中止	全期間
	11(15.5)	56(78.9)	1(4.8)	16(76.2)
中止理由				
被験者からの中止の申し出	5	27	0	11
有害事象	3	12	1	2
治験実施計画書からの逸脱／選択基準逸脱／除外基準抵触	1	1	0	0
死亡	0	1	0	0
その他	2	15 [a]	0	3 [b]

n(%)
a: 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
b: 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
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）表 10.1-1、付録 16.2.1 から算出、治験総括報告書（DS7113-C-J306）表 10.1-1、付録 16.2.1 から算出

3.1.2 曝露状況及び観察期間

静脈内投与 Ph2/3 試験では、投与期間の中央値は 14.0 日であり、最長投与期間は 29 日であった。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、全体で 2.9（0.6～60.0）mg であり、5 mg 未満の被験者は約 7 割であった。

各 Visit の投与量を表 2.7.3.3.1-2 に示す。各 Visit の投与量について、5 mg 未満であった被験者の割合は、Visit 1 から Visit 3 までは約 8 割であり、Visit 4 及び Visit 5 では約 6 割であった。

表 2.7.3.3.1-2　静脈内投与 Ph2/3 試験の各 Visit の投与量（FAS）

	ヒドロモルフォン投与量（レスキュー薬を含まない）	オピオイド使用患者群 N = 61	オピオイド非使用患者群 N = 8	全体 N = 69
Visit 1	被験者数	61	8	69
	<1.25 mg	25(41.0)	8(100.0)	33(47.8)
	1.25 ～ <5 mg	29(47.5)	0(0.0)	29(42.0)
	5 ～ <10 mg	6(9.8)	0(0.0)	6(8.7)
	10 ～ <15 mg	1(1.6)	0(0.0)	1(1.4)
	15 ～ <25 mg	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	≥25 mg	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Visit 2	被験者数	52	8	60
	<1.25 mg	14(26.9)	5(62.5)	19(31.7)
	1.25 ～ <5 mg	28(53.8)	2(25.0)	30(50.0)
	5 ～ <10 mg	4(7.7)	1(12.5)	5(8.3)
	10 ～ <15 mg	5(9.6)	0(0.0)	5(8.3)
	15 ～ <25 mg	1(1.9)	0(0.0)	1(1.7)
	≥25 mg	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Visit 3	被験者数	31	2	33
	<1.25 mg	8(25.8)	0(0.0)	8(24.2)
	1.25 ～ <5 mg	16(51.6)	2(100.0)	18(54.5)
	5 ～ <10 mg	2(6.5)	0(0.0)	2(6.1)
	10 ～ <15 mg	1(3.2)	0(0.0)	1(3.0)
	15 ～ <25 mg	4(12.9)	0(0.0)	4(12.1)
	≥25 mg	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Visit 4	被験者数	20	0	20
	<1.25 mg	6(30.0)	0(-)	6(30.0)
	1.25 ～ <5 mg	7(35.0)	0(-)	7(35.0)
	5 ～ <10 mg	3(15.0)	0(-)	3(15.0)
	10 ～ <15 mg	1(5.0)	0(-)	1(5.0)
	15 ～ <25 mg	2(10.0)	0(-)	2(10.0)
	≥25 mg	1(5.0)	0(-)	1(5.0)
Visit 5	被験者数	15	0	15
	<1.25 mg	5(33.3)	0(-)	5(33.3)
	1.25 ～ <5 mg	4(26.7)	0(-)	4(26.7)
	5 ～ <10 mg	2(13.3)	0(-)	2(13.3)
	10 ～ <15 mg	1(6.7)	0(-)	1(6.7)
	15 ～ <25 mg	2(13.3)	0(-)	2(13.3)
	≥25 mg	1(6.7)	0(-)	1(6.7)
投与終了時／中止時	被験者数	61	8	69
	<1.25 mg	16(26.2)	5(62.5)	21(30.4)
	1.25 ～ <5 mg	28(45.9)	2(25.0)	30(43.5)
	5 ～ <10 mg	9(14.8)	0(0.0)	9(13.0)
	10 ～ <15 mg	4(6.6)	0(0.0)	4(5.8)
	15 ～ <25 mg	3(4.9)	1(12.5)	4(5.8)
	≥25 mg	1(1.6)	0(0.0)	1(1.4)

n(%)
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）表 11.3-2

皮下投与 Ph2/3 試験では、投与期間の中央値は 10.0 日であり、最長投与期間は 30 日であった。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、全体で 3.6（1.0～19.2）mg であり、5 mg 未満の被験者は約 7 割であった。

各 Visit の投与量を表 2.7.3.3.1-3 に示す。各 Visit の投与量について、5 mg 未満であった被験者の割合は、Visit 1 で約 8 割、Visit 2 で 7.5 割、Visit 3 で約 6.5 割であり、Visit 4 及び Visit 5 では 2 割であった。

表 2.7.3.3.1-3　皮下投与 Ph2/3 試験の各 Visit の投与量（FAS）

	ヒドロモルフォン投与量（レスキュー薬を含まない）	オピオイド使用患者群 N = 19	オピオイド非使用患者群 N = 2	全体 N = 21
Visit 1	被験者数	19	2	21
	<1.25 mg	5(26.3)	2(100.0)	7(33.3)
	1.25 ～ <5 mg	10(52.6)	0(0.0)	10(47.6)
	5 ～ <10 mg	3(15.8)	0(0.0)	3(14.3)
	10 ～ <15 mg	1(5.3)	0(0.0)	1(4.8)
	15 ～ <25 mg	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	≥25 mg	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Visit 2	被験者数	18	2	20
	<1.25 mg	4(22.2)	0(0.0)	4(20.0)
	1.25 ～ <5 mg	9(50.0)	2(100.0)	11(55.0)
	5 ～ <10 mg	3(16.7)	0(0.0)	3(15.0)
	10 ～ <15 mg	2(11.1)	0(0.0)	2(10.0)
	15 ～ <25 mg	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	≥25 mg	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Visit 3	被験者数	8	1	9
	<1.25 mg	1(12.5)	0(0.0)	1(11.1)
	1.25 ～ <5 mg	4(50.0)	1(100.0)	5(55.6)
	5 ～ <10 mg	2(25.0)	0(0.0)	2(22.2)
	10 ～ <15 mg	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	15 ～ <25 mg	1(12.5)	0(0.0)	1(11.1)
	≥25 mg	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Visit 4	被験者数	5	0	5
	<1.25 mg	0(0.0)	0(-)	0(0.0)
	1.25 ～ <5 mg	1(20.0)	0(-)	1(20.0)
	5 ～ <10 mg	3(60.0)	0(-)	3(60.0)
	10 ～ <15 mg	0(0.0)	0(-)	0(0.0)
	15 ～ <25 mg	1(20.0)	0(-)	1(20.0)
	≥25 mg	0(0.0)	0(-)	0(0.0)
Visit 5	被験者数	5	0	5
	<1.25 mg	0(0.0)	0(-)	0(0.0)
	1.25 ～ <5 mg	1(20.0)	0(-)	1(20.0)
	5 ～ <10 mg	3(60.0)	0(-)	3(60.0)
	10 ～ <15 mg	0(0.0)	0(-)	0(0.0)
	15 ～ <25 mg	1(20.0)	0(-)	1(20.0)
	≥25 mg	0(0.0)	0(-)	0(0.0)
投与終了時／中止時	被験者数	19	2	21
	<1.25 mg	4(21.1)	0(0.0)	4(19.0)
	1.25 ～ <5 mg	8(42.1)	2(100.0)	10(47.6)
	5 ～ <10 mg	4(21.1)	0(0.0)	4(19.0)
	10 ～ <15 mg	2(10.5)	0(0.0)	2(9.5)
	15 ～ <25 mg	1(5.3)	0(0.0)	1(4.8)
	≥25 mg	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

n(%)
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J306）表 11.3-2

3.1.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の主な特性を表 2.7.3.3.1-4 に示す。

静脈内投与 Ph2/3 試験と皮下投与 Ph2/3 試験で、年齢の平均値、体重の平均値、クレアチニンクリアランスの平均値に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一般状態（performance status: PS）が 2 又は 3 であった被験者は、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。なお、いずれの試験でも、選択基準に年齢が 20 歳以上、及び ECOG PS が 3 以下を設定したため、20 歳未満及び PS が 4 の集団の使用経験はない。また、除外基準には重篤な肝、腎、又は呼吸器障害を設定した。

表 2.7.3.3.1-4 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

項目	要約統計量	静脈内投与 Ph2/3 試験 N = 69 n(%)	皮下投与 Ph2/3 試験 N = 21 n(%)
年齢（歳）	平均値	66.7	64.9
	標準偏差	9.27	9.58
	最小値	37	46
	中央値	67.0	65.0
	最大値	85	79
	65 歳未満	23(33.3)	8(38.1)
	65 歳以上	46(66.7)	13(61.9)
	75 歳以上	13(18.8)	4(19.0)
性別	男性	40(58.0)	14(66.7)
	女性	29(42.0)	7(33.3)
体重（kg）	平均値	49.10	52.09
	標準偏差	9.836	10.207
	最小値	29.1	25.0
	中央値	49.80	53.70
	最大値	91.4	68.1
	50 kg 以下	35(50.7)	8(38.1)
	50 kg 超	34(49.3)	13(61.9)
CLcr (mL/min)	平均値	69.90	78.00
	標準偏差	25.984	29.561
	最小値	22.8	33.8
	中央値	67.40	75.90
	最大値	145.5	157.4
	30 未満	3(4.3)	0(0.0)
	30 以上 60 未満	22(31.9)	7(33.3)
	60 以上	44(63.8)	14(66.7)
ECOG PS	0	3(4.3)	1(4.8)
	1	25(36.2)	5(23.8)
	2	19(27.5)	10(47.6)
	3	22(31.9)	5(23.8)

ECOG 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。）～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。）
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）表 11.2-1、治験総括報告書（DS7113-C-J306）表 11.2-1

いずれの試験も、原疾患の腫瘍は消化管、肺、肝・胆・膵など様々な部位が登録され、がん疼痛部位は腹部、背部などに疼痛を有する患者が登録された。

なお、疼痛評価に影響すると判断される放射線療法、神経ブロック、経皮的椎体形成術、外科的手術、又はがんに対する新たな治療の実施が必要な患者は除外した。

表 2.7.3.3.1-4　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（続き）

項目	要約統計量	静脈内投与 Ph2/3 試験 N = 69 n(%)	皮下投与 Ph2/3 試験 N = 21 n(%)
原疾患（腫瘍名）	頭頸部	3(4.3)	0(0.0)
	肺	11(15.9)	9(42.9)
	乳房	4(5.8)	1(4.8)
	消化管	25(36.2)	5(23.8)
	肝・胆・膵	17(24.6)	0(0.0)
	泌尿・生殖器	4(5.8)	2(9.5)
	その他	5(7.2)	4(19.0)
がん疼痛部位	頭頸部	4(5.8)	3(14.3)
	上肢・肩部	10(14.5)	4(19.0)
	背部	27(39.1)	10(47.6)
	胸部	18(26.1)	7(33.3)
	腹部	41(59.4)	8(38.1)
	腰部	17(24.6)	9(42.9)
	臀部	9(13.0)	2(9.5)
	下肢	10(14.5)	3(14.3)
	その他	0(0.0)	1(4.8)

Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）表 11.2-1、治験総括報告書（DS7113-C-J306）表 11.2-1

静脈内投与 Ph2/3 試験ではオピオイド使用患者 61 名、オピオイド非使用患者 8 名を対象とし、皮下投与 Ph2/3 試験ではオピオイド使用患者 19 名、オピオイド非使用患者 2 名を対象とした。

市販後にヒドロモルフォンを投与されると予想される患者は、WHO 方式がん疼痛治療法[10]の三段階除痛ラダーでの第二段階の低用量強オピオイド鎮痛薬又は第三段階の強オピオイド鎮痛薬、あるいはオピオイドスイッチングが必要な患者と考えられる。静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験ではこれらの患者を対象被験者とし、実臨床でがん疼痛患者を対象とした強オピオイド鎮痛薬の治療対象となる患者層を概ね包含した。また、オピオイド使用患者群の前治療オピオイド鎮痛薬は各薬剤で 2 試験併せて 4 名以上が含まれ、代表的なオピオイド鎮痛薬からの切り替えの使用実績が得られた。

静脈内投与 Ph2/3 試験では、投与開始前 VAS 値は 35.5 mm であり、疼痛強度は疼痛コントロールが不十分であった 2. 中等度（痛い）以上が約 5 割を占めた。皮下投与 Ph2/3 試験では、投与開始前 VAS 値は 30.9 mm であり、疼痛強度は疼痛コントロールが不十分であった 2. 中等度（痛い）以上が約 4 割を占めた。

表 2.7.3.3.1-4 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（続き）

項目	要約統計量	静脈内投与 Ph2/3 試験 N = 69 n(%)	皮下投与 Ph2/3 試験 N = 21 n(%)
前治療 オピオイド鎮痛薬	なし	8	2
	経口オキシコドン製剤	26	8
	経口モルヒネ製剤	7	0
	経口トラマドール製剤	3	2
	オキシコドン注射剤	9	3
	モルヒネ注射剤	4	0
	フェンタニル注射剤	4	0
	フェンタニル貼付剤	8	6
VAS 値 （mm）	平均値	35.5	30.9
	標準偏差	23.26	20.56
	最小値	0	0
	中央値	32.0	33.0
	最大値	95	70
疼痛強度	0. なし（痛くない）	7(10.1)	3(14.3)
	1. 軽度（少し痛い）	28(40.6)	10(47.6)
	2. 中等度（痛い）	31(44.9)	8(38.1)
	3. 高度（非常に痛い）	3(4.3)	0(0.0)
睡眠評価	0. まったく眠れなかった	0(0.0)	1(4.8)
	1. あまり眠れなかった	15(21.7)	8(38.1)
	2. まあまあ眠れた	39(56.5)	9(42.9)
	3. よく眠れた	15(21.7)	3(14.3)

Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）表 11.2-1、治験総括報告書（DS7113-C-J306）表 11.2-1

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1 静脈内投与 Ph2/3 試験と皮下投与 Ph2/3 試験の比較

3.2.1.1 疼痛コントロール達成率

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）であった。注射剤全体群の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%）であった。

3.2.1.1.1 疼痛コントロールが未達成であった被験者

疼痛コントロール未達成であった被験者を表 2.7.3.6-1 と表 2.7.3.6-2 に示す。

静脈内投与 Ph2/3 試験で疼痛コントロールが未達成であった被験者は 18 名（オピオイド使用患者 17 名、オピオイド非使用患者 1 名）であった。未達成 18 名のうち有効性評価期間の終了する Visit 2（Day 8）までに中止した被験者は 6 名であり、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。投与開始後 7 日を超えて中止した被験者は 8 名、投与期間を完了した被験者は 4 名であった。

疼痛コントロール未達成の 18 名で、疼痛コントロール達成基準の 3 項目を満たした項目数は、投与日数が 7 日以内と短い被験者ではほとんどが 1 項目以下であり、投与期間が 7 日間を超えた被験者では約 8 割が 2 項目以上であった。投与日数が 7 日以内と短い被験者では「治験薬の 1 日投与量が一定」及び「疼痛強度が 0. なし（痛くない）又は 1. 軽度（少し痛い）」を満たした被験者が少なかった。投与開始初期には増量によって至適用量への調整が行われていると考えられ、投与量が一定となり鎮痛効果が持続する状態が確認できなかった可能性が示唆された。また、投与開始後 7 日目までに疼痛コントロールが達成されなかった被験者でも長期間投与を継続している被験者が認められた。投与期間が 7 日間を超えた被験者で「治験薬の 1 日投与量が一定」を満たさなかった被験者は、用量調節を繰り返し行い疼痛コントロール治療が継続されたと考えられる。

また、疼痛コントロール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た被験者が認められた。

皮下投与 Ph2/3 試験で疼痛コントロールが未達成であった被験者は 3 名（いずれもオピオイド使用患者）であった。

3.2.1.2 有効率

切り替え改善度及び鎮痛改善度による有効率は、Day 8（Visit 2）で静脈内投与 Ph2/3 試験が 80.0%（48/60）、皮下投与 Ph2/3 試験が 90.0%（18/20）であり、投与終了時／中止時で静脈内投与 Ph2/3 試験が 76.5%（52/68）、皮下投与 Ph2/3 試験が 85.7%（18/21）であった。注射剤全体群の Day 8／投与中止時の有効率は 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。

3.2.1.3　VAS 値及び VAS 値変化量

Day 8／投与中止時 VAS 値及び VAS 値変化量を表 2.7.3.3.2-1 に示す。

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、Day 8／投与中止時の VAS 値の変化量は−14.2 mm と−14.9 mm と投与開始前値から低下が認められ、いずれの試験でも対応のある t 検定で *P* 値は 0.05 を下回った（*P* < 0.001 と *P* = 0.012）。

表 2.7.3.3.2-1　Day 8／投与中止時の VAS 値及び VAS 値変化量

	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）								
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	-	-
VAS 値の変化量（mm）								
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

a: 対応のある t 検定
評価期間を Day 8 までに限定したときの投与終了時／中止時のデータを用いて算出
Source: 表 5.3.5.3-18

3.2.1.4　疼痛強度

Day 8／投与中止時の疼痛強度の分布を表 2.7.3.3.2-2 に示す。

前治療オピオイド鎮痛薬で疼痛がコントロールが不十分であった被験者（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］）の割合は、静脈内投与 Ph2/3 試験で 5 割弱、皮下投与 Ph2/3 試験で約 4 割であった。いずれの試験でも投与開始前と比較して Day 8／投与中止時で疼痛強度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）。

表 2.7.3.3.2-2　Day 8／投与中止時の疼痛強度の分布

		疼痛強度 n(%)				
	被験者数	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						
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)	−
Day 8／投与中止時						
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

a: Wilcoxon の符号付き順位検定
評価期間を Day 8 までに限定したときの投与終了時／中止時のデータを用いて算出
Source: 表 5.3.5.3-19、治験総括報告書（DS7113-C-J305）表 15.2-9、治験総括報告書（DS7113-C-J306）表 15.2-7

3.2.2　他のオピオイド注射剤との比較

評価項目に疼痛コントロール達成率を用いたオキシコドン注射剤の臨床試験[1]との比較を参考として行った。疼痛コントロール達成の判定基準は概ね類似した基準であった。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 試験で 73.9%、皮下投与 Ph2/3 試験で 85.7%であり（2.7.3.3.2.1.1 参照）、オキシコドン注射剤の静脈内投与試験 81.4%（57/70）、皮下投与試験 73.7%（14/19）と比較して著しく低いものではなかった。

表 2.7.3.3.2-3　オキシコドン注射剤の国内臨床試験概要

	試験デザイン（投与期間）	登録時疼痛強度[a]	疼痛コントロール達成の基準[b]	患者群	被験者数	投与前疼痛強度が中等度又は高度 n(%)
静脈内投与試験（第 III 相試験）	非対照オープン（7 日間）	オピオイド非使用患者では中等度以上	• 定時投与量が一定 • 疼痛強度がなし又は軽度 • レスキュー投与が 24 時間で 2 回以下 • 併用鎮痛薬の新規追加、あるいは投与開始前日からの用法変更及び増量がない • 有害事象が忍容できる	オピオイド使用患者	58	27(46.6)
				オピオイド非使用患者	12	12(100.0)
				全体	70	39
皮下投与試験（第 III 相試験）	非対照オープン（7 日間）	オピオイド非使用患者では中等度以上	• 定時投与量が一定 • 疼痛強度がなし又は軽度 • レスキュー投与が 24 時間で 2 回以下 • 併用鎮痛薬の新規追加、あるいは投与開始前日からの用法変更及び増量がない • 有害事象が忍容できる	オピオイド使用患者	17	7(41.2)
				オピオイド非使用患者	2	2(100.0)
				全体	19	9

a: 疼痛強度（categorical scale: CAT）：なし（痛くない）、軽度（少し痛い）、中等度（痛い）、高度（非常に痛い）
b: 48 時間にわたり定義を満たした場合に疼痛コントロール達成

表 2.7.3.3.2-4　オキシコドン注射剤の疼痛コントロール達成率

試験名	患者群	疼痛コントロール達成率	95%信頼区間	投与前疼痛強度別	
				なし又は軽度	中等度又は高度
静脈内投与試験（第 III 相試験）	オピオイド使用患者	81.0%（47/58）	68.6～90.1	93.5% (29/31)	66.7% (18/27)
	オピオイド非使用患者	83.3%（10/12）	51.6～97.9	0	83.3% (10/12)
	全体	81.4%（57/70）	70.3～89.7		
皮下投与試験（第 III 相試験）	オピオイド使用患者	76.5%（13/17）	50.1～93.2	80.0% (8/10)	71.4% (5/7)
	オピオイド非使用患者	50.0%（1/2）	1.3～98.7	0	50.0% (1/2)
	全体	73.7%（14/19）	48.8～90.9		

3.3 部分集団における結果の比較

3.3.1 試験別の部分集団の比較

3.3.1.1 疼痛コントロール達成率のサブグループ解析

静脈内投与 Ph2/3 試験の疼痛コントロール達成率のサブグループ解析を表 2.7.3.3.3-1 に示す。静脈内投与 Ph2/3 試験では、投与開始前疼痛強度別の疼痛コントロール達成率は、0. なし（痛くない）又は 1. 軽度（少し痛い）の 82.9%（29/35）に対し、2. 中等度（痛い）で 71.0%（22/31）、3. 高度（非常に痛い）で 3 名全員が未達成と、2. 中等度（痛い）又は 3. 高度（非常に痛い）で低かった。投与開始前 VAS 値別の疼痛コントロール達成率は、35 mm 未満と比較して、35 mm 以上で低かった。なお、投与開始前疼痛強度が中等度又は高度の被験者で疼痛コントロール達成率が低下する傾向は、オキシコドン注射剤（表 2.7.3.3.2-4）でも認められていた。

表 2.7.3.3.3-1 疼痛コントロール達成率のサブグループ解析: 静脈内投与 Ph2/3 試験

項目	サブグループ		被験者数	疼痛コントロール達成率 n(%)	95%信頼区間 [a]
患者群	オピオイド使用患者群		61	44(72.1)	59.2～82.9
	オピオイド非使用患者群		8	7(87.5)	47.3～99.7
	前治療オピオイド鎮痛薬	経口オキシコドン製剤	26	16(61.5)	40.6～79.8
		経口モルヒネ製剤	7	6(85.7)	42.1～99.6
		経口トラマドール製剤	3	3(100.0)	29.2～100.0
		オキシコドン注射剤	9	7(77.8)	40.0～97.2
		モルヒネ注射剤	4	2(50.0)	6.8～93.2
		フェンタニル注射剤	4	4(100.0)	39.8～100.0
		フェンタニル貼付剤	8	6(75.0)	34.9～96.8
年齢	65 歳未満		23	16(69.6)	47.1～86.8
	65 歳以上		46	35(76.1)	61.2～87.4
	75 歳以上		13	10(76.9)	46.2～95.0
性別	男性		40	25(62.5)	45.8～77.3
	女性		29	26(89.7)	72.6～97.8
体重	50 kg 以下		35	30(85.7)	69.7～95.2
	50 kg 超		34	21(61.8)	43.6～77.8
ECOG PS	1 以下		28	20(71.4)	51.3～86.8
	2		19	15(78.9)	54.4～93.9
	3		22	16(72.7)	49.8～89.3
	1 以下		28	20(71.4)	51.3～86.8
	2 以上		41	31(75.6)	59.7～87.6
投与前 VAS 値	35 mm 未満		37	31(83.8)	68.0～93.8
	35 mm 以上		32	20(62.5)	43.7～78.9
投与前疼痛強度	0. なし（痛くない）又は 1. 軽度（少し痛い）		35	29(82.9)	66.4～93.4
	2. 中等度（痛い）		31	22(71.0)	52.0～85.8
	3. 高度（非常に痛い）		3	0(0.0)	0.0～70.8

a: Clopper & Pearson の信頼区間
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）表 11.4-9

皮下投与 Ph2/3 試験の疼痛コントロール達成率のサブグループ解析を表 2.7.3.3.3-2 に示す。

皮下投与 Ph2/3 試験では、患者群、年齢、性別、体重、ECOG PS、投与前 VAS 値、及び投与開始前疼痛強度のサブグループ別の疼痛コントロール達成率は、75 歳以上のサブグループの 50.0%（2/4）を除き、70.0%～100.0%であった（前治療オピオイド鎮痛薬別を除く）。

表 2.7.3.3.3-2　疼痛コントロール達成率のサブグループ解析: 皮下投与 Ph2/3 試験

項目	サブグループ		被験者数	疼痛コントロール達成率 n(%)	95%信頼区間 [a]
患者群	オピオイド使用患者群		19	16(84.2)	60.4～96.6
	オピオイド非使用患者群		2	2(100.0)	15.8～100.0
	前治療オピオイド鎮痛薬	経口オキシコドン製剤	8	6(75.0)	34.9～96.8
		経口トラマドール製剤	2	2(100.0)	15.8～100.0
		オキシコドン注射剤	3	2(66.7)	9.4～99.2
		フェンタニル貼付剤	6	6(100.0)	54.1～100.0
年齢	65 歳未満		8	8(100.0)	63.1～100.0
	65 歳以上		13	10(76.9)	46.2～95.0
	75 歳以上		4	2(50.0)	6.8～93.2
性別	男性		14	12(85.7)	57.2～98.2
	女性		7	6(85.7)	42.1～99.6
体重	50 kg 以下		8	8(100.0)	63.1～100.0
	50 kg 超		13	10(76.9)	46.2～95.0
ECOG PS	1 以下		6	6(100.0)	54.1～100.0
	2		10	7(70.0)	34.8～93.3
	3		5	5(100.0)	47.8～100.0
	1 以下		6	6(100.0)	54.1～100.0
	2 以上		15	12(80.0)	51.9～95.7
投与前 VAS 値	35 mm 未満		12	10(83.3)	51.6～97.9
	35 mm 以上		9	8(88.9)	51.8～99.7
投与前疼痛強度	0. なし（痛くない）又は 1. 軽度（少し痛い）		13	11(84.6)	54.6～98.1
	2. 中等度（痛い）		8	7(87.5)	47.3～99.7
	3. 高度（非常に痛い）		0	0(-)	-

a: Clopper & Pearson の信頼区間
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J306）表 11.4-8

3.3.1.2　患者群別かつ投与開始前疼痛強度別の疼痛コントロール達成率

患者群別投与開始前疼痛強度別の疼痛コントロール達成率を表 2.7.3.3.3-3 に示す。

オピオイド使用患者で投与開始前に他のオピオイド鎮痛薬で疼痛コントロールが不十分な状態（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］）であった被験者の割合は、静脈内投与 Ph2/3 試験で 42.6%（26/61）、皮下投与 Ph2/3 試験で 31.6%（6/19）であった。オピオイド非使用患者は全員（静脈内投与 Ph2/3 試験 8 名、皮下投与 Ph2/3 試験 2 名）が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。

静脈内投与 Ph2/3 試験のオピオイド使用患者では、投与開始前疼痛強度別の疼痛コントロール達成率は、0. なし（痛くない）又は 1. 軽度（少し痛い）の 82.9%（29/35）に対し、2. 中等度（痛い）又は 3. 高度（非常に痛い）では 57.7%（15/26）と低かった。

表 2.7.3.3.3-3　患者群別投与開始前疼痛強度別の疼痛コントロール達成率

試験名	患者群	被験者数	投与前疼痛強度別疼痛コントロール達成率	
			0. なし（痛くない）又は 1. 軽度（少し痛い）	2. 中等度（痛い）又は 3. 高度（非常に痛い）
静脈内投与 Ph2/3 試験	オピオイド使用患者	61	82.9% (29/35)	57.7% (15/26)
	オピオイド非使用患者	8	0	87.5% (7/8)
皮下投与 Ph2/3 試験	オピオイド使用患者	19	84.6% (11/13)	83.3% (5/6)
	オピオイド非使用患者	2	0	100.0% (2/2)

Source: 表 2.7.3.3.3-1 と表 2.7.3.3.3-2 から算出

3.3.1.3　患者群別の VAS 値及び VAS 値変化量

患者群別 VAS 値及び VAS 値変化量を表 2.7.3.3.3-4 に示す。

オピオイド使用患者は、静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験のいずれも投与終了時／中止時の VAS 値は約 20 mm であり、投与開始前からの VAS 値の変化量は−10.9 mm と −12.6 mm で同様であった。

オピオイド非使用患者は投与終了時／中止時の VAS 値は静脈内投与 Ph2/3 試験が 34.1 mm、皮下投与 Ph2/3 試験が 8.0 mm で、投与開始前からの VAS 値の変化量は−23.7 mm と−33.5 mm であった。

表 2.7.3.3.3-4　患者群別 VAS 値及び VAS 値変化量

		被験者数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
VAS 値（mm）							
静脈内投与 Ph2/3 試験	オピオイド使用患者	61	21.4	18.46	0	17.0	70
	オピオイド非使用患者	7	34.1	29.79	2	33.0	91
皮下投与 Ph2/3 試験	オピオイド使用患者	19	17.1	17.17	0	14.0	53
	オピオイド非使用患者	2	8.0	11.31	0	8.0	16
VAS 値の変化量（mm）							
静脈内投与 Ph2/3 試験	オピオイド使用患者	61	−10.9	21.75	−88	−9.0	33
	オピオイド非使用患者	7	−23.7	30.00	−72	−5.0	3
皮下投与 Ph2/3 試験	オピオイド使用患者	19	−12.6	22.62	−69	−4.0	18
	オピオイド非使用患者	2	−33.5	10.61	−41	−33.5	−26

Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）表 15.2-26、治験総括報告書（DS7113-C-J306）表 15.2-23

3.3.2　併合解析による部分集団の比較

3.3.2.1　注射剤全体群のサブグループ解析

注射剤全体群の疼痛コントロール達成率のサブグループ解析を表 2.7.3.3.3-5 に、有効率のサブグループ解析を表 2.7.3.3.3-6 に示す。

表 2.7.3.3.3-5　Day 8 の疼痛コントロール達成率のサブグループ解析: 併合解析

サブグループ	被験者数	疼痛コントロール達成率 n(%)	95%信頼区間 [a]
注射剤全体群	90	69(76.7)	66.6～84.9
年齢: 65 歳未満	31	24(77.4)	58.9～90.4
年齢: 65 歳以上	59	45(76.3)	63.4～86.4
年齢: 75 歳以上	17	12(70.6)	44.0～89.7
性別: 男性	54	37(68.5)	54.4～80.5
性別: 女性	36	32(88.9)	73.9～96.9
患者群: オピオイド使用患者群	80	60(75.0)	64.1～84.0
患者群: オピオイド非使用患者群	10	9(90.0)	55.5～99.7
ECOG PS: 1 以下	34	26(76.5)	58.8～89.3
ECOG PS: 2 以上	56	43(76.8)	63.6～87.0
投与前疼痛強度: 0. なし（痛くない）又は 1. 軽度（少し痛い）	48	40(83.3)	69.8～92.5
投与前疼痛強度: 2. 中等度（痛い）又は 3. 高度（非常に痛い）	42	29(69.0)	52.9～82.4
投与前 VAS 値: 35 mm 未満	49	41(83.7)	70.3～92.7
投与前 VAS 値: 35 mm 以上	41	28(68.3)	51.9～81.9

a: Clopper & Pearson の信頼区間
評価期間を Day 8 までに限定したときの投与終了時／中止時のデータを用いて算出
Source: 表 5.3.5.3-1～4、6～8

表 2.7.3.3.3-6　Day 8 の有効率のサブグループ解析: 併合解析

サブグループ	被験者数	有効率 n(%)	95%信頼区間 [a]
注射剤全体群	90	73(81.1)	71.5～88.6
年齢: 65 歳未満	31	26(83.9)	66.3～94.5
年齢: 65 歳以上	59	47(79.7)	67.2～89.0
年齢: 75 歳以上	17	12(70.6)	44.0～89.7
性別: 男性	54	42(77.8)	64.4～88.0
性別: 女性	36	31(86.1)	70.5～95.3
患者群: オピオイド使用患者群	80	66(82.5)	72.4～90.1
患者群: オピオイド非使用患者群	10	7(70.0)	34.8～93.3
ECOG PS: 1 以下	34	29(85.3)	68.9～95.0
ECOG PS: 2 以上	56	44(78.6)	65.6～88.4
投与前疼痛強度: 0. なし（痛くない）又は 1. 軽度（少し痛い）	48	40(83.3)	69.8～92.5
投与前疼痛強度: 2. 中等度（痛い）又は 3. 高度（非常に痛い）	42	33(78.6)	63.2～89.7
投与前 VAS 値: 35 mm 未満	49	43(87.8)	75.2～95.4
投与前 VAS 値: 35 mm 以上	41	30(73.2)	57.1～85.8

a: Clopper & Pearson の信頼区間
評価期間を Day 8 までに限定したときの投与終了時／中止時のデータを用いて算出
Source: 表 5.3.5.3-9～12、14～16

3.3.2.2　前治療オピオイド鎮痛薬が効果不十分だった被験者

1)　VAS 値及び VAS 値の変化量

注射剤全体群及び前治療薬で効果不十分の被験者の Day 8／投与中止時の VAS 値及び VAS 値の変化量を表 2.7.3.3.3-7 に示す。注射剤全体群のオピオイド使用患者のうち、前治療オピオイド鎮痛薬で疼痛コントロールが不十分だった被験者（投与開始前 VAS 値が 35 mm 以上）は 31 名であった。これらの被験者では Day 8／投与中止時に VAS 値の変化量は−31.3 mm と投与開始前値から低下が認められた（対応のある t 検定 $P < 0.001$）。

表 2.7.3.3.3-7　Day 8 の VAS 値及び VAS 値の変化量（前治療薬で効果不十分）

	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）								
注射剤全体群	90	20.0	16.27	0	16.0	63	-	-
前治療薬効果不十分 [b]	31	23.4	16.82	0	20.0	56	-	-
VAS 値の変化量（mm）								
注射剤全体群	90	−14.4	24.87	−93	−10.5	38	−19.6～−9.2	< 0.0001
前治療薬効果不十分 [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: 投与開始前の VAS 値が 35 mm 以上の被験者（オピオイド使用患者）
評価期間を Day 8 までに限定したときの投与終了時／中止時のデータを用いて算出
Source: 表 5.3.5.3-18、申請前相談資料

2)　疼痛強度

注射剤全体群及び前治療薬で効果不十分の被験者の疼痛強度の推移を表 2.7.3.3.3-8 に示す。注射剤全体群のオピオイド使用患者のうち前治療オピオイド鎮痛薬で疼痛コントロールが不十分だった被験者（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 32 名であった。これらの被験者では Day 8／投与中止時に 27 名で疼痛強度が 1. 軽度（少し痛い）以下になり、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 2.7.3.3.3-8　Day 8 の疼痛強度の推移（前治療薬で効果不十分）

		疼痛強度　n(%)				
	被験者数	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						
注射剤全体群	90	10(11.1)	38(42.2)	39(43.3)	3(3.3)	-
前治療薬効果不十分 [b]	32	0(0.0)	0(0.0)	30(93.8)	2(6.3)	-
Day 8／投与中止時						
注射剤全体群	90	17(18.9)	56(62.2)	16(17.8)	1(1.1)	< 0.0001
前治療薬効果不十分 [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　　b: 投与開始前の疼痛強度が 2. 中等度（痛い）又は 3. 高度（非常に痛い）の被験者（オピオイド使用患者）
評価期間を Day 8 までに限定したときの投与終了時／中止時のデータを用いて算出
Source: 表 5.3.5.3-7、19、申請前相談資料

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

注射剤の投与開始方法は、前治療の薬剤によって異なることから、用法・用量は、オピオイド鎮痛薬による前治療の有無別に規定する必要がある。

4.1 初回投与量の設定

4.1.1 オピオイド使用患者での効力比

オピオイド鎮痛薬の効力比を表 2.7.3.4.1-1 に、ヒドロモルフォン注射の効力比に関する情報を表 2.7.3.4.1-2 に示す。

ヒドロモルフォン経口剤の体内動態に人種差は認められず、オピオイド使用患者を対象としたヒドロモルフォン経口剤での第 II 相臨床試験では、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）から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 1:5 又は 1:8 を用いて検討した。第 II 相臨床試験でいずれの効力比でも前治療オピオイド鎮痛薬から切り替えたときの有効性及び安全性に重大な問題は認められず、モルヒネ経口に対するヒドロモルフォン経口の効力比は 1:5 が選択された。ヒドロモルフォンの効力比は国内外で同様と考えられたことから、日本人でのヒドロモルフォン注射剤の効力比も既存の情報をもとに設定が可能と判断した。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 とし、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、等鎮痛量から±20%した用量を初回投与量とした。また、その他の経口オピオイド製剤、フェンタニル貼付剤、オピオイド注射剤についても既存の効力比の情報から、前治療オピオイド鎮痛薬の 1 日投与量に応じたヒドロモルフォン注射の初回投与量を設定した。

表 2.7.3.4.1-1　オピオイド鎮痛薬の効力比

薬剤 1	薬剤 2	薬剤 1 に対する薬剤 2 の効力比
モルヒネ経口	オキシコドン経口 [a]	1:1.5
	フェンタニル経皮 [a]	1:100
	フェンタニル注射 [a]	1:300
	モルヒネ注射 [b]	1:3
	ヒドロモルフォン経口	1:5
	ヒドロモルフォン注射 [c]	1:25
モルヒネ注射	オキシコドン注射 [a]	1.25:1
	ヒドロモルフォン注射 [c]	1:8

a: 添付文書の換算量を比として記載
b: 医療用麻薬適正使用ガイダンス（厚生労働省医薬食品局）[11]
c: 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、ヒドロモルフォン経口に対する注射の効力比を 1:5、モルヒネ経口に対する注射の効力比を 1:3 として設定

表 2.7.3.4.1-2　ヒドロモルフォン注射の効力比に関する情報

発行年・著者等	タイトル	概要	モルヒネに対する効力比	経口-注射効力比
1986 Houde RW [12]	Clinical analgesic studies of hydromorphone	非経口モルヒネ(M) –hydromorphone hydrochloride (HM)の比は 10 mg:1.3 mg 経口と注射の比は 1:5	1:7.7	1:5
1987 Foley KM et al [13]	Analgesic drug therapy in cancer pain: principles and practice	i.m. M - HM の比は 10 mg:1.5 mg	1:6.7	
1996 Dunbar PJ et al [14]	Clinical analgesic equivalence for morphine and hydromorphone with prolonged PCA	非経口 M - HM の比は 1:3.55	1:3.55	
1996 Levy MH [15]	Pharmacologic treatment of cancer pain.	非経口 M 5 mg/4 h に対し HM 0.75～1.5 mg/4 h	1:3.3～6.7	
1997 Coda BA et al [16]	Comparative efficacy of patient-controlled administration of morphine, hydromorphone, or sufentanil for the treatment of oral mucositis pain following bone marrow transplantation	非経口 M - HM の比は 1:5	1:5	
1997 Twycross R[17]	Pain relief	M - HM の比は 1:7.5	1:7.5	
2001 Sarhill N et al [18]	Hydromorphone: pharmacology and clinical applications in cancer patients	非経口 M - HM の比は 1:5～8.5 経口と注射の比は 1:5	1:5～8.5	1:5
2001 Anderson R et al [19]	Accuracy in equianalgesic dosing: conversion dilemmas	非経口 M - HM の比は 1:7（複数の報告あり）	1: 4～8	
2010 Inturrisi CE [20]	Opioid analgesics. Chapter 78	非経口 M-HM の比は 10 mg:1.5 mg	1:6.7	
2010 Fallon M et al [21]	Opioid analgesic therapy. Section 10.1.6	M i.m. 10 mg に対し M oral 20～60 mg HM s.c. 1.5 mg HM oral 7.5 mg 経口と注射の比は 1:5	1:6.7	1:5
2012 NCCN Guidelines version 2. [22]	Opioid principles, prescribing, titration, and maintenance (4 of 9)	非経口 M 10 mg に対し HM は 1.5 mg	1:6.7	1:5
1985 Foley KM [23]	The treatment of cancer pain	非経口 M-HM の比は 10 mg:1.5 mg	1:6.7	1:5
2000 Walsh D [24]	Pharmacological management of cancer pain	非経口 M-HM の比は 10 mg:1.5 mg	1:6.7	1:5
2010 Hurley RW et al [25]	Acute pain in adults. Chapter 51	非経口 M-HM の比は 10 mg:1.5 mg	1:6.7	1:5

4.1.2　オピオイド非使用患者での初回投与量

オピオイド非使用患者でのヒドロモルフォン静脈内投与の投与量まとめを表 2.7.3.4.1-3 に、オピオイド鎮痛薬の注射剤の投与量まとめを表 2.7.3.4.1-4 に示す。

オピオイド非使用患者での初回投与量は、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。低用量での治療は、痛みの程度の強い被験者では用量が不足し痛みが残存する懸念があるが、注射剤は経口剤と比べ鎮痛効果の発現が速やかであり、疼痛の増強時には注射剤によるレスキュー薬投与によって適切な鎮痛を得ることが可能であることから、被験者に不利益を与えることはないと考えた。

表 2.7.3.4.1-3　オピオイド非使用患者でのヒドロモルフォン静脈内投与の投与量まとめ

	投与量	投与間隔	1 日量
海外添付文書			
DILAUDID® injection	0.2～1 mg	2～3 h	1.6～12 mg [a]
Palladon® injekt	0.15～0.45 mg/h	持続投与	3.6～10.8 mg [a]
海外成書			
Principles of Analgesic use in the Treatment of Acute pain and cancer pain 6th edition [26]	0.2 mg	10 分、疼痛強度が 50%減少するまで	-

a: 24 時間換算量

表 2.7.3.4.1-4　オピオイド非使用患者でのオピオイド鎮痛薬の注射剤の投与量まとめ

	投与間隔	1 日量	レスキュー量	ヒドロモルフォン注射換算 [a]
モルヒネ 国内成書				
医療用麻薬適正使用ガイダンス [11]	持続注入	5～10 mg	-	0.625～1.25 mg
がん緩和ケアガイドブック [27]	持続注入	10 mg	1 時間量	1.25 mg
ペインクリニック [28]	持続注入	10 mg	1 時間量	1.25 mg
がん疼痛緩和 [29]	持続注入	10 mg	1 mL／回	1.25 mg
3 ステップ実践緩和ケア [30]	持続注入	10 mg	1 時間量	1.25 mg
がん疼痛緩和ハンドブック [31]	持続注入	10～12 mg	0.5～1 mg／回	1.25～1.5 mg
緩和ケアエッセンシャルドラッグ [32]	持続注入	10～15 mg	1 時間量	1.25～1.875 mg
LiSA [33]	持続注入	12 mg	1 mg／回	1.5 mg
PCA 患者自己調節鎮痛法 [34]	持続注入	12～24 mg	1～2 mg／回	1.5～3 mg
オピオイド 国内添付文書				
アンペック®注（他モルヒネ注も共通）	持続注入	1 回 50～200 mg	-	6.25～25 mg
オキファスト®注	持続注入	7.5～12.5 mg	1 時間量	0.75～1.25 mg

a: 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、オキシコドン注射に対するヒドロモルフォン注射の効力比を 1:10 として換算

4.2　定時治療に関する用法・用量での有効性

1)　オピオイド使用患者

静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験のオピオイド使用患者では、前治療のオピオイド鎮痛薬 1 日投与量に応じた用量（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 で換算［±20%］）をヒドロモルフォン注射剤の初回投与量とした。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した。

静脈内投与 Ph2/3 試験のオピオイド使用患者 61 名では、実際の初回投与量（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。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。

皮下投与 Ph2/3 試験のオピオイド使用患者 19 名では、実際の初回投与量（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。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。

2)　オピオイド非使用患者

静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験のオピオイド非使用患者の注射剤の初回投与量は 0.5～1.0 mg／日とした。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 1 日投与量を増量又は減量した。

静脈内投与 Ph2/3 試験のオピオイド非使用患者 8 名では、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）であり、実際の 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、実際の 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。

4.3　レスキュー薬としての用法・用量での有効性

静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験では、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、1 回あたりの投与量は 1 日投与量の 1/24 量を目安に投与できることとした。

静脈内投与 Ph2/3 試験のレスキュー薬の投与状況は、Visit 1 から Visit 5 まで平均 1.47 回～1.95 回、中央値 0.50 回～1.30 回であり、レスキュー薬投与の 10 分後に被験者が疼痛緩和（PR）の評価を実施した結果、「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 試験のレスキュー薬の投

与状況は、Visit 1 から Visit 5 まで平均 0.89 回～1.86 回、中央値 0.50 回～2.15 回であり、レスキュー薬投与の 10 分後に被験者が疼痛緩和（PR）の評価を実施した結果、「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。

5. 効果の持続、耐薬性

静脈内投与 Ph2/3 試験の時期別治験薬投与継続被験者数を表 2.7.3.5-1 に、皮下投与 Ph2/3 試験の時期別治験薬投与継続被験者数を表 2.7.3.5-2 に示す。

静脈内投与 Ph2/3 試験の FAS 全体での継続割合は、Day 8 から Day 14 では 87.0%（60/69）、Day 15 から Day 21 では 47.8%（33/69）、Day 22 以降では 29.0%（20/69）であった。

皮下投与 Ph2/3 試験の FAS 全体での継続割合は、Day 8 から Day 14 では 95.2%（20/21）、Day 15 から Day 21 では 42.9%（9/21）、Day 22 以降では 23.8%（5/21）であった。

表 2.7.3.5-1　時期別治験薬投与継続被験者数（FAS）：静脈内投与 Ph2/3 試験

	被験者数	完了被験者数	中止被験者数	治験薬投与継続被験者 [a]			
				Day 1 ～ Day 7	Day 8 ～ Day 14	Day 15 ～ Day 21	Day 22～
オピオイド使用患者群	61	15(24.6)	46(75.4)	61(100.0)	52(85.2)	31(50.8)	20(32.8)
オピオイド非使用患者群	8	0(0.0)	8(100.0)	8(100.0)	8(100.0)	2(25.0)	0(0.0)
全体	69	15(21.7)	54(78.3)	69(100.0)	60(87.0)	33(47.8)	20(29.0)

n(%)
a: 治験薬投与終了日 － 治験薬投与開始日 ＋1 まで治験薬投与が継続したものとして集計
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）表 15.1-19

表 2.7.3.5-2　時期別治験薬投与継続被験者数（FAS）：皮下投与 Ph2/3 試験

	被験者数	完了被験者数	中止被験者数	治験薬投与継続被験者 [a]			
				Day 1 ～ Day 7	Day 8 ～ Day 14	Day 15 ～ Day 21	Day 22～
オピオイド使用患者群	19	5(26.3)	14(73.7)	19(100.0)	18(94.7)	8(42.1)	5(26.3)
オピオイド非使用患者群	2	0(0.0)	2(100.0)	2(100.0)	2(100.0)	1(50.0)	0(0.0)
全体	21	5(23.8)	16(76.2)	21(100.0)	20(95.2)	9(42.9)	5(23.8)

n(%)
a: 治験薬投与終了日 － 治験薬投与開始日 ＋1 まで治験薬投与が継続したものとして集計
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J306）表 15.1-19

いずれの試験でも治験中止の理由は、被験者からの中止の申し出が最も多く、次いで「その他」が多かった。効果不十分による中止はなかった（表 2.7.3.3.1-1）。

いずれの試験でも、VAS 値はヒドロモルフォン注射剤投与後、開始前と比較して低値で推移しており、疼痛強度が増加するような傾向は認められなかった。また、レスキュー薬の投与回数が長期投与にともなって増えることはなかった。

6. 付録

表 2.7.3.6-1 疼痛コントロール未達成被験者: 静脈内投与 Ph2/3 試験

被験者番号	前治療オピオイド鎮痛薬 (1 日用量 [mg])	PS	投与日数 (日)	7 日目までの中止理由	時期	投与量変更	レスキュー回数	疼痛強度	VAS 値 (mm)	Day 8／投与中止時までの有害事象
E0102	経口オキシコドン製剤 (30)	1	3	被験者から中止の申し出	Day 1			1. 軽度(少し痛い)	33	倦怠感
					Day 2	無	2	3. 高度(非常に痛い)	78	食欲減退
					Day 3	有	3	2. 中等度(痛い)	50	
					達成状況 [a]		達成			
E0101	経口オキシコドン製剤 (80)	1	4	被験者から中止の申し出	Day 1			1. 軽度(少し痛い)	14	不眠症
					Day 2	有	15	2. 中等度(痛い)	31	食欲減退
					Day 3	無	28	2. 中等度(痛い)	38	悪心、嘔吐
					Day 4	有	11	2. 中等度(痛い)	31	髄膜転移
					達成状況 [a]					
E3402	経口オキシコドン製剤 (130)	2	4	被験者から中止の申し出	Day 1			2. 中等度(痛い)	51	
					Day 2	有	5	3. 高度(非常に痛い)	81	
					Day 3	有	2	3. 高度(非常に痛い)	86	
					Day 4	無	1	2. 中等度(痛い)	70	
					達成状況 [a]		達成			
E3501	モルヒネ注射剤 (28.8)	3	4	有害事象	Day 1			2. 中等度(痛い)	52	
					Day 2	有	7	3. 高度(非常に痛い)	-	肝機能異常
					Day 3	無	13	2. 中等度(痛い)	48	
					Day 4	無	10	2. 中等度(痛い)	44	
					達成状況 [a]	達成				

a: 投与開始後 7 日目までの疼痛コントロール達成の 3 条件 (2.7.3.1.1.4.2.3) の状況

表 2.7.3.6-1 疼痛コントロール未達成被験者: 静脈内投与 Ph2/3 試験（続き）

被験者番号	前治療オピオイド鎮痛薬（1 日用量［mg］）	PS	投与日数（日）	7 日目までの中止理由	時期	投与量変更	レスキュー回数	疼痛強度	VAS 値 (mm)	Day 8／投与中止時までの有害事象
E1601	オキシコドン注射剤（24）	3	5	被験者から中止の申し出	Day 1			1. 軽度(少し痛い)	27	
					Day 2	無	2	1. 軽度(少し痛い)	18	
					Day 3	有	3	1. 軽度(少し痛い)	11	
					Day 4	無	1	2. 中等度(痛い)	25	
					Day 5	無	2	2. 中等度(痛い)	33	肺炎
					達成状況 [a]		達成	達成		
E0601	フェンタニル貼付剤（8）	2	6	有害事象	Day 1			3. 高度(非常に痛い)	86	
					Day 2	無	1	2. 中等度(痛い)	88	悪心、嘔吐
					Day 3	無	0	1. 軽度(少し痛い)	13	
					Day 4	有	0	1. 軽度(少し痛い)	24	発熱
					Day 5	有	0	-	-	食道静脈瘤出血
					Day 6	有	0	0. なし(痛くない)	1	
					達成状況 [a]	達成	達成	達成		
E1002	経口オキシコドン製剤（30）	0	8	-	Day 1			2. 中等度(痛い)	59	
					Day 2	有	5	2. 中等度(痛い)	58	注射部位反応
					Day 3	有	8	1. 軽度(少し痛い)	30	構語障害、浮動性めまい
					Day 4	有	10	1. 軽度(少し痛い)	25	
					Day 5	無	8	1. 軽度(少し痛い)	22	
					Day 6	有	15	2. 中等度(痛い)	49	悪心
					Day 7	有	6	1. 軽度(少し痛い)	24	傾眠
					Day 8	無	6	1. 軽度(少し痛い)	26	
					達成状況 [a]			達成		

a: 投与開始後 7 日目までの疼痛コントロール達成の 3 条件（2.7.3.1.1.4.2.3）の状況

表 2.7.3.6-1　疼痛コントロール未達成被験者: 静脈内投与 Ph2/3 試験（続き）

被験者番号	前治療オピオイド鎮痛薬（1 日用量［mg］）	PS	投与日数（日）	7 日目までの中止理由	時期	投与量変更	レスキュー回数	疼痛強度	VAS 値 (mm)	Day 8／投与中止時までの有害事象
E1004	経口オキシコドン製剤（30）	3	8	-	Day 1			2. 中等度(痛い)	52	
					Day 2	有	1	2. 中等度(痛い)	41	
					Day 3	有	2	3. 高度(非常に痛い)	72	
					Day 4	有	2	2. 中等度(痛い)	27	
					Day 5	有	3	3. 高度(非常に痛い)	79	
					Day 6	有	3	2. 中等度(痛い)	62	
					Day 7	有	0	2. 中等度(痛い)	48	
					Day 8	無	0	1. 軽度(少し痛い)	27	腎機能障害
					達成状況 [a]		達成			
E2302	経口オキシコドン製剤（120）	3	8	-	Day 1			2. 中等度(痛い)	47	
					Day 2	有	9	1. 軽度(少し痛い)	28	
					Day 3	無	7	1. 軽度(少し痛い)	27	口渇
					Day 4	無	8	1. 軽度(少し痛い)	27	
					Day 5	無	11	2. 中等度(痛い)	41	
					Day 6	有	11	2. 中等度(痛い)	46	
					Day 7	無	11	2. 中等度(痛い)	44	
					Day 8	無	14	1. 軽度(少し痛い)	20	呼吸抑制
					達成状況 [a]	達成		達成		
E3101	経口オキシコドン製剤（20）	2	10	-	Day 1			1. 軽度(少し痛い)	13	
					Day 2	有	0	1. 軽度(少し痛い)	22	
					Day 3	有	0	1. 軽度(少し痛い)	9	
					Day 4	有	1	1. 軽度(少し痛い)	10	
					Day 5	無	0	1. 軽度(少し痛い)	9	不眠症
					Day 6	有	2	2. 中等度(痛い)	37	
					Day 7	無	0	2. 中等度(痛い)	18	
					Day 8	無	0	2. 中等度(痛い)	35	骨転移
					達成状況 [a]	達成	達成	達成		

a: 投与開始後 7 日目までの疼痛コントロール達成の 3 条件（2.7.3.1.1.4.2.3）の状況

表 2.7.3.6-1　疼痛コントロール未達成被験者: 静脈内投与 Ph2/3 試験（続き）

被験者番号	前治療オピオイド鎮痛薬（1 日用量［mg］）	PS	投与日数（日）	7 日目までの中止理由	時期	投与量変更	レスキュー回数	疼痛強度	VAS 値 (mm)	Day 8／投与中止時までの有害事象
E2903	オピオイド非使用患者群	1	14	-	Day 1			3. 高度(非常に痛い)	88	
					Day 2	有	2	2. 中等度(痛い)	67	
					Day 3	有	6	3. 高度(非常に痛い)	90	
					Day 4	有	4	2. 中等度(痛い)	62	
					Day 5	有	5	2. 中等度(痛い)	73	
					Day 6	有	4	1. 軽度(少し痛い)	38	
					Day 7	有	3	1. 軽度(少し痛い)	35	
					Day 8	有	4	2. 中等度(痛い)	63	
					達成状況 [a]		達成	達成		
E2703	モルヒネ注射剤（20）	1	15	-	Day 1			3. 高度(非常に痛い)	95	
					Day 2	無	0	1. 軽度(少し痛い)	12	
					Day 3	有	10	2. 中等度(痛い)	89	
					Day 4	有	7	2. 中等度(痛い)	26	傾眠
					Day 5	有	1	1. 軽度(少し痛い)	2	
					Day 6	有	3	2. 中等度(痛い)	42	
					Day 7	無	2	2. 中等度(痛い)	29	
					Day 8	無	2	1. 軽度(少し痛い)	2	
					達成状況 [a]	達成	達成			
E0602	経口オキシコドン製剤（80）	1	16	-	Day 1			2. 中等度(痛い)	73	
					Day 2	有	2	2. 中等度(痛い)	61	
					Day 3	無	1	1. 軽度(少し痛い)	41	悪心
					Day 4	有	4	2. 中等度(痛い)	52	
					Day 5	有	6	3. 高度(非常に痛い)	63	
					Day 6	有	5	2. 中等度(痛い)	49	
					Day 7	有	4	1. 軽度(少し痛い)	28	
					Day 8	有	2	1. 軽度(少し痛い)	30	
					達成状況 [a]		達成	達成		

a: 投与開始後 7 日目までの疼痛コントロール達成の 3 条件（2.7.3.1.1.4.2.3）の状況

表 2.7.3.6-1 疼痛コントロール未達成被験者: 静脈内投与 Ph2/3 試験（続き）

被験者番号	前治療オピオイド鎮痛薬（1 日用量［mg］）	PS	投与日数（日）	7 日目までの中止理由	時期	投与量変更	レスキュー回数	疼痛強度	VAS 値 (mm)	Day 8／投与中止時までの有害事象
E1302	経口オキシコドン製剤（30）	3	16	-	Day 1			2. 中等度(痛い)	72	傾眠
					Day 2	有	4	2. 中等度(痛い)	72	悪心
					Day 3	無	4	2. 中等度(痛い)	40	
					Day 4	無	5	2. 中等度(痛い)	62	
					Day 5	無	4	1. 軽度(少し痛い)	43	
					Day 6	有	6	2. 中等度(痛い)	67	
					Day 7	無	5	1. 軽度(少し痛い)	36	血管穿刺部位そう痒感
					Day 8	無	4	1. 軽度(少し痛い)	18	
					達成状況 [a]	達成	達成	達成		
E1001	経口モルヒネ製剤（40）	3	29	-	Day 1			2. 中等度(痛い)	35	
					Day 2	無	1	2. 中等度(痛い)	31	
					Day 3	無	2	2. 中等度(痛い)	47	
					Day 4	有	4	2. 中等度(痛い)	43	
					Day 5	有	14	2. 中等度(痛い)	51	
					Day 6	有	18	3. 高度(非常に痛い)	100	
					Day 7	有	12	2. 中等度(痛い)	67	
					Day 8	有	5	2. 中等度(痛い)	49	
					達成状況 [a]	達成	達成			
E1202	フェンタニル貼付剤（6）	2	29	-	Day 1			2. 中等度(痛い)	66	
					Day 2	有	12	2. 中等度(痛い)	59	
					Day 3	無	6	2. 中等度(痛い)	55	
					Day 4	有	12	2. 中等度(痛い)	58	
					Day 5	無	0	1. 軽度(少し痛い)	38	
					Day 6	無	5	2. 中等度(痛い)	56	
					Day 7	有	4	2. 中等度(痛い)	50	
					Day 8	無	2	2. 中等度(痛い)	53	
					達成状況 [a]	達成	達成			

a: 投与開始後 7 日目までの疼痛コントロール達成の 3 条件（2.7.3.1.1.4.2.3）の状況

表 2.7.3.6-1 疼痛コントロール未達成被験者: 静脈内投与 Ph2/3 試験（続き）

被験者番号	前治療オピオイド鎮痛薬（1 日用量［mg］）	PS	投与日数（日）	7 日目までの中止理由	時期	投与量変更	レスキュー回数	疼痛強度	VAS 値 (mm)	Day 8／投与中止時までの有害事象
E1303	経口オキシコドン製剤（20）	1	29	-	Day 1			1. 軽度(少し痛い)	31	
					Day 2	無	3	2. 中等度(痛い)	51	
					Day 3	有	4	2. 中等度(痛い)	39	
					Day 4	有	6	1. 軽度(少し痛い)	12	
					Day 5	有	6	2. 中等度(痛い)	40	
					Day 6	無	3	1. 軽度(少し痛い)	16	発熱
					Day 7	有	4	1. 軽度(少し痛い)	43	
					Day 8	無	4	1. 軽度(少し痛い)	30	
					達成状況 [a]		達成	達成		
E1501	オキシコドン注射剤（49.92）	1	29	-	Day 1			0. なし(痛くない)	14	無呼吸
					Day 2	有	11	2. 中等度(痛い)	45	咽頭炎、肺炎
					Day 3	無	0	2. 中等度(痛い)	67	
					Day 4	無	5	2. 中等度(痛い)	46	
					Day 5	有	4	2. 中等度(痛い)	30	
					Day 6	有	3	2. 中等度(痛い)	25	
					Day 7	無	3	1. 軽度(少し痛い)	27	
					Day 8	無	7	1. 軽度(少し痛い)	15	
					達成状況 [a]	達成	達成	達成		

a: 投与開始後 7 日目までの疼痛コントロール達成の 3 条件（2.7.3.1.1.4.2.3）の状況
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）付録 16.2.1、付録 16.2.4-2、4、付録 16.2.5-1、付録 16.2.6-1、4、付録 16.2.7-1、治験相談資料

表 2.7.3.6-2 疼痛コントロール未達成被験者: 皮下投与 Ph2/3 試験

被験者番号	前治療オピオイド鎮痛薬（1 日用量［mg］）	PS	投与日数（日）	7 日目までの中止理由	時期	投与量変更	レスキュー回数	疼痛強度	VAS 値 (mm)	Day 8／投与中止時までの有害事象
F0101	オキシコドン注射剤（84）	2	6	有害事象	Day 1			1. 軽度(少し痛い)	34	
					Day 2	無	9	1. 軽度(少し痛い)	36	
					Day 3	有	7	1. 軽度(少し痛い)	27	
					Day 4	無	10	1. 軽度(少し痛い)	5	
					Day 5	有	8	1. 軽度(少し痛い)	21	
					Day 6	無	4	-	-	意識変容状態、高アンモニア血症、低血糖
					達成状況 [a]			達成		
F0903	経口オキシコドン製剤（40）	2	8	-	Day 1			2. 中等度(痛い)	50	
					Day 2	有	14	2. 中等度(痛い)	53	
					Day 3	有	18	2. 中等度(痛い)	62	
					Day 4	有	10	2. 中等度(痛い)	47	傾眠
					Day 5	有	11	-	-	
					Day 6	有	6	1. 軽度(少し痛い)	22	
					Day 7	無	6	1. 軽度(少し痛い)	3	嘔吐
					Day 8	無	0	1. 軽度(少し痛い)	3	
					達成状況 [a]			達成		
F1006	経口オキシコドン製剤（10）	2	8	-	Day 1			1. 軽度(少し痛い)	31	
					Day 2	有	2	2. 中等度(痛い)	77	
					Day 3	無	3	1. 軽度(少し痛い)	44	
					Day 4	無	9	2. 中等度(痛い)	42	
					Day 5	無	6	1. 軽度(少し痛い)	28	
					Day 6	無	7	1. 軽度(少し痛い)	15	低酸素症
					Day 7	無	10	1. 軽度(少し痛い)	36	蕁麻疹
					Day 8	無	9	-	-	
					達成状況 [a]	達成	達成	達成		

a: 投与開始後 7 日目までの疼痛コントロール達成の 3 条件（2.7.3.1.1.4.2.3）の状況
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J306）付録 16.2.1、付録 16.2.4-2、4、付録 16.2.5-1、付録 16.2.6-1、4、付録 16.2.7-1、治験相談資料

表 2.7.3.6-3　臨床的有効性及び安全性試験の要約（評価資料）

添付資料番号 試験計画番号	試験期間 ／登録 目標数	デザイン 対照の種類	用法・用量	試験の目的	登録数／投与完了数	投与期間	男性／女性 年齢の中央値（範囲）	診断 選択基準	主要評価項目
5.3.5.2-1 DS7113-C-J305	2015 年 1 月 29 日～2016 年 1 月 15 日 ／70 名	多施設共同 非盲検 非対照 対照薬: なし	• オピオイド使用患者群では、前治療のオピオイド鎮痛薬 1 日投与量に応じた用量（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 で換算［±20%］）から、オピオイド非使用患者群では 0.5～1.0 mg／日から投与開始、適宜増減 • レスキュー投与は、1 日投与量の 1/24 量を目安に、投与間隔は原則として 10 分以上	静脈内投与時の有効性、安全性、及び薬物動態の検討	71 名／15 名	28 日間	FAS: 40 名／29 名 67.0（37～85）歳	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	投与開始後 7 日目までの疼痛コントロール達成率
5.3.5.2-2 DS7113-C-J306	2015 年 1 月 23 日～2016 年 2 月 23 日 ／20 名	多施設共同 非盲検 非対照 対照薬: なし	• オピオイド使用患者群では、前治療のオピオイド鎮痛薬 1 日投与量に応じた用量（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 で換算［±20%］）から、オピオイド非使用患者群では 0.5～1.0 mg／日から投与開始、適宜増減 • レスキュー投与は、1 日投与量の 1/24 量を目安に、投与間隔は原則として 10 分以上	皮下投与時の有効性、安全性、及び薬物動態の検討	21 名／5 名	28 日間	FAS: 14 名／7 名 65.0（46～79）歳	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	設定せず

表 2.7.3.6-4　有効性試験の結果（評価資料）

試験計画番号	被験者数	評価項目	
		投与開始後 7 日目までの疼痛コントロール達成率 [a] 95%信頼区間 [b]	有効率 [c]
DS7113-C-J305	69	73.9%（51/69） 61.9%～83.7%	Day 2: 67.6%（46/68） Day 3: 65.2%（45/69） Day 4: 76.5%（52/68） Day 5: 75.8%（47/62） Day 6: 74.2%（46/62） Day 7: 75.0%（45/60） Day 8: 80.0%（48/60） Visit 3: 79.1%（34/43） Visit 4: 61.9%（13/21） Visit 5: 80.0%（12/15） 投与終了時／中止時: 76.5%（52/68）
DS7113-C-J306	21	85.7%（18/21） 63.7%～97.0%	Day 2: 52.4%（11/21） Day 3: 76.2%（16/21） Day 4: 81.0%（17/21） Day 5: 95.0%（19/20） Day 6: 95.0%（19/20） Day 7: 90.0%（18/20） Day 8: 90.0%（18/20） Visit 3: 100.0%（11/11） Visit 4: 100.0%（6/6） Visit 5: 80.0%（4/5） 投与終了時／中止時: 85.7%（18/21）

a: 投与開始後 7 日目までに以下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。疼痛コントロール達成率は、達成基準を満たす被験者の評価対象集団に対する割合とした。
　i)　治験薬の 1 日投与量が一定
　ii)　疼痛強度が 0. なし（痛くない）又は 1. 軽度（少し痛い）
　iii)　レスキュー薬の投与が 1 日 4 回以下
b: Clopper & Pearson の信頼区間
c: 切り替え改善度及び鎮痛改善度は、効果判定基準を用いて評価した。有効率は、治験薬投与開始前後の疼痛評価（VAS 値）より、切り替え改善度判定基準 1（コントロール改善）、2（コントロール良好）、又は鎮痛改善度判定基準 A（著明改善）、B（中等度改善）のいずれかに該当した被験者の評価対象集団に対する割合とした。

目次

1. 医薬品への曝露 6
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 6
1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験の概観 6
1.1.2 安全性の評価方法 9
1.1.2.1 有害事象の定義 9
1.1.2.2 重要な有害事象の定義 9
1.1.2.3 重症度及び因果関係の判定基準 9
1.1.2.4 安全性データの収集方法 10
1.1.2.5 併合解析 10
1.1.3 データの提示方法 10
1.2 全般的な曝露状況 11
1.2.1 安全性解析対象集団の内訳 11
1.2.2 試験ごとの曝露状況 12
1.2.2.1 静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験（評価試験） 12
1.2.2.2 日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）（参考試験） 12
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 13
2. 有害事象 14
2.1 有害事象の解析 14
2.1.1 比較的よく見られる有害事象 14
2.1.1.1 有害事象及び副作用発現被験者数 14
2.1.1.2 有害事象及び副作用の発現状況 15
2.1.1.3 重症度別有害事象発現被験者数 17
2.1.1.4 投与量別の安全性 18
2.1.1.5 新規発現時期別の有害事象発現被験者数 20
2.1.1.6 ヒドロモルフォン注射剤のレスキュー薬としての安全性 21
2.1.2 死亡 22
2.1.3 その他の重篤な有害事象 23
2.1.3.1 重篤な有害事象（死亡を含む）の発現状況 23
2.1.4 その他の重要な有害事象 24
2.1.4.1 治験薬投与中止に至った有害事象 25
2.1.4.2 依存性 26
2.1.4.3 呼吸抑制 26
2.1.4.4 意識障害（昏迷、昏睡、錯乱、譫妄） 26
2.1.4.5 麻痺性イレウス 27
2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 27

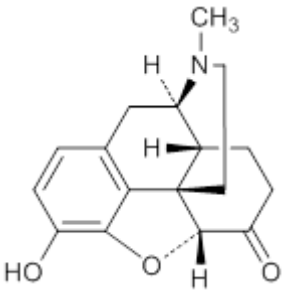
2.1.5.1 注射剤全体群 27
2.1.5.2 試験ごとの結果 28
2.2 個別有害事象の文章による説明 29
3. 臨床検査値の評価 29
3.1 臨床検査値の推移 29
3.2 臨床検査値の異常変動による有害事象 30
4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 30
4.1 バイタルサイン 30
4.2 心電図 30
4.2.1 心電図異常所見 30
4.2.2 QT 間隔に及ぼす影響の評価 31
4.2.2.1 静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験（評価試験） 31
4.2.2.2 日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）（参考試験） 33
5. 特別な患者集団及び状況下における安全性 34
5.1 内因性要因 34
5.1.1 高齢者 34
5.1.1.1 年齢別有害事象発現被験者数 34
5.1.1.2 年齢別事象別有害事象及び副作用発現被験者数 34
5.1.2 低体重 35
5.1.2.1 体重別有害事象発現被験者数 35
5.1.2.2 体重別事象別有害事象及び副作用発現被験者数 36
5.1.3 腎機能低下者 37
5.1.3.1 腎機能別有害事象発現被験者数 37
5.1.3.2 腎機能別事象別有害事象及び副作用発現被験者数 37
5.1.4 肝機能低下者 38
5.1.5 性別 38
5.1.5.1 男女別有害事象発現被験者数 38
5.1.5.2 男女別事象別有害事象及び副作用発現被験者数 39
5.1.6 ECOG PS 別 40
5.1.6.1 ECOG PS 別有害事象発現被験者数 40
5.1.6.2 ECOG PS 別事象別有害事象及び副作用発現被験者数 40
5.2 外因性要因 40
5.2.1 前治療オピオイド鎮痛薬の有無 40
5.2.1.1 前治療オピオイド鎮痛薬の有無別有害事象発現被験者数 40
5.2.1.2 前治療オピオイド鎮痛薬の有無別事象別有害事象及び副作用発現被験者数 43
5.3 薬物相互作用 43
5.4 妊娠及び授乳時の使用 43

5.5 過量投与 44
5.6 薬物乱用 44
5.7 離脱症状及び反跳現象 44
5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 44
6. 市販後データ 45

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床試験グループ
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
JCOG	Japan Clinical Oncology Group	日本臨床腫瘍研究グループ
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
PS	performance status	一般状態
PT	preferred term	MedDRA の基本語
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
SOC	system organ class	MedDRA の器官別大分類

化合物一覧

一般名	化学名（分子量、フリー体への換算係数）	構造式
ヒドロモルフォン	(5*R*)-4,5-Epoxy-3-hydroxy-17-methylmorphinan-6-one （分子量: 285.34）	

1. 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験の概観

ヒドロモルフォン注射剤（以下、注射剤）の国内申請にあたり、安全性評価の対象とした評価試験 2 試験（静脈内投与 Ph2/3 試験、皮下投与 Ph2/3 試験）及び参考試験 1 試験（日本人 Ph1 単回・反復投与試験［英国］）の一覧を表 2.7.4.1.1-1 に、個々の試験の安全性結果を 2.7.6.1～2.7.6.3 に示す。評価試験及び参考試験の概要を表 2.7.4.1.1-2 に示す。

注射剤の主たる安全性は、評価試験及び参考試験の個々の結果、及び評価試験を併合解析した結果から評価した。

表 2.7.4.1.1-1　安全性評価の対象とした評価試験及び参考試験の一覧

治験実施計画書番号 添付資料番号	試験略名	対象被験者	実施国	資料区分
DS7113-C-J305 5.3.5.2-1	静脈内投与 Ph2/3 試験	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	日本	評価
DS7113-C-J306 5.3.5.2-2	皮下投与 Ph2/3 試験	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	日本	評価
DS7113-A-E101 5.3.3.1-1	日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）	健康成人男女	英国	参考

表 2.7.4.1.1-2　評価試験及び参考試験の試験デザイン及び安全性評価方法

	静脈内投与 Ph2/3 試験（DS7113-C-J305） 皮下投与 Ph2/3 試験（DS7113-C-J306）	日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国） （DS7113-A-E101）
治験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験	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
用法・用量／投与期間（治験薬及び副作用予防薬）	持続投与: 初回投与量として、オピオイド使用患者群では前治療のオピオイド鎮痛薬 1 日投与量に応じた用量（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 で換算［±20%］）を、オピオイド非使用患者群では 0.5～1.0 mg／日を、静脈内（静脈内投与 Ph2/3 試験）又は皮下（皮下投与 Ph2/3 試験）に持続投与した。治験薬投与期間は最長 28 日間とした。 治験薬の増量は、増量規定を満たした場合、治験責任医師又は治験分担医師の判断により、直前 24 時間の定時投与量の 1.25 倍～1.5 倍を目安として可能とした。増量は治験薬投与開始時刻を起点として 24 時間（±2 時間）間隔で実施した。ただし、その間に実施できない場合は前投与量の投与開始から 24 時間以上経過した後とした。 治験薬の減量は、有害事象の発現などにより治験薬の減量が必要であると治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合、可能とした。 レスキュー投与: 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を行うこと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 量を目安に投与した。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。 皮下投与時の注入速度（皮下投与 Ph2/3 試験のみ）: 1 つの注射部位からの持続注入速度の上限は 1 mL/h 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。	Part A: ヒドロモルフォン塩酸塩カプセル剤（1.3 mg）又はプラセボを単回経口投与した。 Part B: ヒドロモルフォン塩酸塩カプセル剤（1.3 mg）又はプラセボを 6 時間ごとに計 5 回反復経口投与した。被験者の安全性を考慮し、ヒドロモルフォン塩酸塩の初回投与 12 時間前、12 時間後、及び 36 時間後にナルトレキソン塩酸塩をそれぞれ 25 mg、50 mg、及び 50 mg 投与した。 Part C*: sequence 1: 経口投与、静脈内投与、皮下投与 sequence 2: 静脈内投与、経口投与、皮下投与 （一部クロスオーバー） *: いずれの sequence もヒドロモルフォン塩酸塩 2.6 mg の単回経口投与、1 mg の単回静脈内投与、又は 1 mg の単回皮下投与をそれぞれ受け、各投与の間には 4 日以上の休薬期間をおいた。被験者の安全性を考慮し、各投与期でヒドロモルフォン塩酸塩の投与 12 時間前及び投与 12 時間後にナルトレキソン塩酸塩をそれぞれ 25 mg 及び 50 mg 投与した。

表 2.7.4.1.1-2　評価試験及び参考試験の試験デザイン及び安全性評価方法（続き）

	静脈内投与 Ph2/3 試験（DS7113-C-J305） 皮下投与 Ph2/3 試験（DS7113-C-J306）	日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国） （DS7113-A-E101）
対象	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	健康成人男女
対照薬	−	プラセボ
有害事象の収集期間	投与開始後から投与終了 1〜3 日後まで、又は治験中止時まで	Part A 及び Part C: 投与開始後から投与終了 5〜7 日後まで、又は治験中止時まで Part B: 投与開始後から投与終了 4〜6 日後まで、又は治験中止時まで
安全性評価項目	有害事象 バイタルサイン 臨床検査値 12 誘導心電図	有害事象 バイタルサイン 臨床検査値 12 誘導心電図
安全性解析対象集団	治験に登録された被験者のうち、重大な GCP 違反のある被験者（同意取得違反、治験手続き上の重大な違反）、治験薬の投与が全く行われなかった被験者、及び治験薬投与開始後に安全性データが全く収集されなかった被験者を除いた被験者	ヒドロモルフォン塩酸塩又はプラセボを 1 回以上投与された被験者

−: 該当なし

1.1.2　安全性の評価方法

1.1.2.1　有害事象の定義

静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験での有害事象は、治験薬投与開始後から試験ごとに規定する期間までに起こったあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値、バイタルサインの異常を含む）、症状、又は病気のことであり、治験薬との因果関係の有無は問わないものとした。治験薬投与前より発現している症状や疾病は、有害事象とはしなかった。ただし、治験薬投与中に悪化した場合、有害事象として取り扱い、悪化が確認された日をその有害事象の発現日とした。

1.1.2.2　重要な有害事象の定義

静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験では、重篤性に関わらず、表 2.7.4.1.1-3 に規定する呼吸抑制、昏迷、及び昏睡を重要な有害事象と定義した。

表 2.7.4.1.1-3　重要な有害事象の定義（静脈内投与 Ph2/3 試験、皮下投与 Ph2/3 試験）

事象名	定義
呼吸抑制	1 分間あたりの呼吸数が 8 回未満
昏迷	刺激すると覚醒する状態 痛みの刺激を加えつつ呼びかけを繰り返すと辛うじて開眼する
昏睡	刺激をしても覚醒しない状態 痛み刺激で少し手足を動かしたり顔をしかめる

なお、CTD「2.5.5 臨床に関する概括評価　安全性の概括評価」及び「2.7.4 臨床的安全性の概要」では、重要な有害事象として、各試験の治験実施計画書で重要な有害事象と定義した事象、各試験で治験薬の投与中止に至った有害事象、並びに海外ヒドロモルフォン添付文書及び国内類薬の添付文書で注意喚起がなされている錯乱、譫妄、依存性、及び麻痺性イレウスを評価した。

1.1.2.3　重症度及び因果関係の判定基準

1)　重症度

静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験の有害事象の重症度判定基準を表 2.7.4.1.1-4 に示す。有害事象の重症度は、治験責任医師又は治験分担医師が「軽度、中等度、重度」の 3 段階で判定した。

表 2.7.4.1.1-4　重症度判定基準

重症度	判定基準
軽度	日常活動に支障なく、耐え得る程度
中等度	日常活動に支障を生じる程度
重度	日常活動を不可能にする程度

2)　因果関係

静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験の有害事象と治験薬の因果関係の判定基準を表 2.7.4.1.1-5 に示す。有害事象と治験薬との因果関係は、治験責任医師又は治験分担医師が「関連あり、関連なし」の 2 段階で判定し、「関連あり」と判定された有害事象を副作用とした。

表 2.7.4.1.1-5　因果関係判定基準

区分	判定基準
関連あり	• 有害事象発現と治験薬投与に合理的な時間的相関があり、被験者の状態や治験薬以外の要因（原疾患、合併症、併用薬など）によると判断することが妥当ではなく、治験薬との関連性を否定できない場合 • 有害事象発現と治験薬投与に合理的な時間的相関があり、治験薬又は類似化合物で知られている反応ないし、薬理作用として説明できる場合
関連なし	• 有害事象発現と治験薬投与に合理的な時間的相関がない場合、又は有害事象発現が被験者の状態や治験薬以外の要因（原疾患、合併症、併用薬など）によると判断することが妥当であり、治験薬との関連性を否定できる場合

1.1.2.4　安全性データの収集方法

静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験の安全性データは、被験者に発現した有害事象、バイタルサイン、臨床検査値、12 誘導心電図、及び体重から収集した。有害事象は、治験責任医師又は治験分担医師が被験者に全般的な質問をして収集した。その際、特定の症状に関して質問しないよう治験実施計画書に規定した。12 誘導心電図、バイタルサイン、及び体重は、各医療機関にて測定された結果を利用した。なお、心電図所見は、「正常」、「正常ではないが臨床的に有意な異常なし」、又は「臨床的に有意な異常あり」の分類で、治験責任医師又は治験分担医師が評価したデータを使用した。臨床検査値は、中央測定された結果を用いた。

1.1.2.5　併合解析

静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験は、投与法は異なるものの、投与量、投与期間、有害事象の評価方法、及び患者集団などの試験デザインが類似しており、安全性評価項目が同じであることから、安全性評価のため併合解析を実施した。ただし、試験ごとの結果で評価可能と判断した項目では、併合解析を行わず、試験ごとの結果をもとに評価した。

1.1.3　データの提示方法

静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験の治験総括報告書（CTD 第 5 部「臨床試験報告書」）では、いずれも有害事象名を各試験データ固定時期の最新バージョン ICH 国際医薬用語集日本版（MedDRA/J version 18.1）を用いて読み替えて使用した。CTD「2.5.5 臨床に関する概括評価　安全性の概括評価」、「2.7.4 臨床的安全性の概要」、及び「2.7.6 個々の試験のまとめ」では、各治験総括報告書で使用した有害事象名を用いて記載した。

器官分類には MedDRA の器官別大分類（system organ class: SOC）を、有害事象名には基本

語（preferred term: PT）を用いて集計した。

有害事象及び副作用の集計結果は、本文中では発現率（百分率% = 発現被験者数／安全性評価被験者数 × 100）と括弧内にそれぞれの被験者数を示した。各試験の被験者数が少なかったため、各試験で比較的よく見られる有害事象は発現率 5%以上の有害事象と設定した。また、試験ごとのデータを示す表では、大部分の事象別有害事象が有害事象ごとに 1～2 名にしか発現しなかったため、発現率の下限値を設定せず、すべての有害事象を掲載した。

静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験を併合したデータを 5.3.5.3 に示す。注射剤を投与した被験者全体を、注射剤全体群として提示し、注射剤全体群で比較的よく見られる有害事象は、発現率 2%以上の有害事象と設定した。なお、「5. 特別な患者集団及び状況下における安全性」は、注射剤全体群での発現率が 5%以上の有害事象（PT）を対象として検討した。また、注射剤全体群の表では、有害事象を発現した被験者数が少なかったため、発現率の下限値を設定せず、すべての事象を掲載した。重症度別有害事象は、同一被験者に異なる重症度の同一事象が発現した場合、最も重症度が高いものを集計した。

1.2　全般的な曝露状況

1.2.1　安全性解析対象集団の内訳

安全性解析対象集団の内訳を表 2.7.4.1.2-1 に示す。

静脈内投与 Ph2/3 試験では、治験に登録された被験者のうち、治験薬が投与されなかった 1 名を除いた被験者を安全性解析対象集団とした。皮下投与 Ph2/3 試験及び日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）の Part C では、治験に登録された被験者全員を安全性解析対象集団とした。静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験での注射剤の評価対象被験者を合計した、注射剤全体群の安全性解析対象集団は 91 名となった。

表 2.7.4.1.2-1　安全性解析対象集団の内訳

安全性解析対象集団		登録被験者	評価除外	評価対象
評価試験				
静脈内投与 Ph2/3 試験	オピオイド使用患者群	63	1	62
	オピオイド非使用患者群	8	0	8
	合計	71	1	70
皮下投与 Ph2/3 試験	オピオイド使用患者群	19	0	19
	オピオイド非使用患者群	2	0	2
	合計	21	0	21
注射剤全体群		92	1	91
参考試験				
日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）（Part C）		6	0	6

Source: 表 2.7.6.2.12-1、表 2.7.6.3.12-1、2.7.6.1.12

1.2.2　試験ごとの曝露状況

1.2.2.1　静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験（評価試験）

静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験での投与量と曝露状況のまとめを表 2.7.4.1.2-2 に示す。

静脈内投与 Ph2/3 試験の全体では、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 であり、投与期間の中央値は 14.0 日であった。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 であった。各 Visit での投与量が 5 mg 未満であった被験者の割合は、Visit 1 から Visit 3 までは約 8 割、Visit 4 及び Visit 5 では約 6～7 割であった。治験薬投与の継続割合は、Day 8 から Day 14 では 85.7%（60/70）、Day 15 から Day 21 では 47.1%（33/70）、Day 22 以降では 28.6%（20/70）であった。

皮下投与 Ph2/3 試験の全体では、総投与量（レスキュー薬を含む）の中央値（最小値～最大値）は 24.8（6.9～552.0） mg であり、投与期間の中央値は 10.0 日であった。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 3.8（1.0～21.6） mg であった。各 Visit での投与量が 5 mg 未満であった被験者の割合は、Visit 1 及び Visit 2 では約 8 割、Visit 3 では約 7 割、Visit 4 及び Visit 5 では 2 割であった。治験薬投与の継続割合は、Day 8 から Day 14 では 95.2%（20/21）、Day 15 から Day 21 では 42.9%（9/21）、Day 22 以降では 23.8%（5/21）であった。

表 2.7.4.1.2-2　投与量と曝露状況（評価試験）（安全性解析対象集団）

		静脈内投与 Ph2/3 試験			皮下投与 Ph2/3 試験		
		オピオイド使用患者群 N = 62	オピオイド非使用患者群 N = 8	全体 N = 70	オピオイド使用患者群 N = 19	オピオイド非使用患者群 N = 2	全体 N = 21
総投与量（レスキュー薬含む）（mg）	平均値	74.517	25.574	68.924	95.515	15.664	87.910
	標準偏差	142.0328	33.8194	134.8940	135.7780	4.9803	131.0352
	最小値	2.11	4.09	2.11	6.86	12.14	6.86
	中央値	34.150	8.669	31.448	44.450	15.664	24.798
	最大値	846.56	102.20	846.56	552.00	19.19	552.00
投与期間（日）	平均値	15.5	12.8	15.2	15.4	12.0	15.0
	標準偏差	9.16	4.50	8.78	9.23	4.24	8.87
	最小値	1	8	1	6	9	6
	中央値	14.5	12.0	14.0	10.0	12.0	10.0
	最大値	29	19	29	30	15	30

Source: 表 2.7.6.2.14-1、表 2.7.6.3.14-1

1.2.2.2　日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）（参考試験）

日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）の Part C では、6 名の被験者それぞれが 2.6 mg ヒドロモルフォン塩酸塩の単回経口投与、1 mg ヒドロモルフォン塩酸塩の単回急速静脈内投与、及び 1 mg ヒドロモルフォン塩酸塩の単回皮下投与を受けた。

1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験の人口統計学的特性及びその他の基準値の特性を表 2.7.4.1.3-1 に示す。日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）の人口統計学的特性及びその他の基準値の特性を表 2.7.6.1.13-1 に示す。

静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験では、被験者のがん疼痛部位が特定の部位に偏ることはなく、各種のがん疼痛患者が登録された。米国東海岸癌臨床試験グループ（Eastern Cooperative Oncology Group: ECOG）一般状態（performance status: PS）は、静脈内投与 Ph2/3 試験では 2 が 27.1%（19/70）、3 が 31.4%（22/70）であり、皮下投与 Ph2/3 試験では 2 が 47.6%（10/21）、3 が 23.8%（5/21）であった。

表 2.7.4.1.3-1　人口統計学的特性及びその他の基準値の特性（評価試験）
（安全性解析対象集団）

		静脈内投与 Ph2/3 試験 N = 70	皮下投与 Ph2/3 試験 N = 21
年齢（歳）	平均値	66.6	64.9
	標準偏差	9.23	9.58
	最小値	37	46
	中央値	66.5	65.0
	最大値	85	79
	65 歳未満	24(34.3)	8(38.1)
	65 歳以上	46(65.7)	13(61.9)
	75 歳以上	13(18.6)	4(19.0)
体重（kg）	平均値	49.13	52.09
	標準偏差	9.769	10.207
	最小値	29.1	25.0
	中央値	49.95	53.70
	最大値	91.4	68.1
	50 kg 以下	35(50.0)	8(38.1)
	50 kg 超	35(50.0)	13(61.9)
性別	男性	40(57.1)	14(66.7)
	女性	30(42.9)	7(33.3)
オピオイド使用歴	なし	8	2
	あり	62	19
がん疼痛部位	頭頸部	4(5.7)	3(14.3)
	上肢･肩部	10(14.3)	4(19.0)
	背部	27(38.6)	10(47.6)
	胸部	18(25.7)	7(33.3)
	腹部	42(60.0)	8(38.1)
	腰部	18(25.7)	9(42.9)
	臀部	9(12.9)	2(9.5)
	下肢	10(14.3)	3(14.3)
	その他	0(0.0)	1(4.8)

Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）表 15.1-11、治験総括報告書（DS7113-C-J306）表 15.1-11

表 2.7.4.1.3-1　人口統計学的特性及びその他の基準値の特性（評価試験）（安全性解析対象集団）（続き）

		静脈内投与 Ph2/3 試験 N = 70	皮下投与 Ph2/3 試験 N = 21
ECOG PS	0	3(4.3)	1(4.8)
	1	26(37.1)	5(23.8)
	2	19(27.1)	10(47.6)
	3	22(31.4)	5(23.8)
CLcr（mL/min）	平均値	68.97	78.00
	標準偏差	26.957	29.561
	最小値	4.4	33.8
	中央値	67.25	75.90
	最大値	145.5	157.4
	30 未満	4(5.7)	0(0.0)
	30 以上 60 未満	22(31.4)	7(33.3)
	60 以上	44(62.9)	14(66.7)

Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）表 15.1-11、治験総括報告書（DS7113-C-J306）表 15.1-11

なお、静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験では、以下を除外基準に設定したため、該当する集団の使用経験はない。

- モルヒネ塩酸塩注射剤及びオキシコドン塩酸塩注射剤の添付文書の禁忌又は原則禁忌に該当する症状又は所見※1 を有する者
  ※1: 気管支喘息発作中、慢性肺疾患に続発する心不全、痙攣状態（てんかん重積症、破傷風、ストリキニーネ中毒）、麻痺性イレウス、急性アルコール中毒、アヘンアルカロイドに対する過敏症、出血性大腸炎（腸管出血性大腸菌［O-157］や赤痢菌などの細菌性下痢）
- 有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE）v4.0-JCOG※2 で Grade 3 に相当する重篤な肝、腎、又は呼吸器障害を有する者
  ※2: Japan Clinical Oncology Group（日本臨床腫瘍研究グループ）
- 頭蓋内圧亢進、頭部外傷、又は脳腫瘍などにより呼吸抑制を起こしやすい者
- 妊娠中又は授乳中の女性
- 放射線療法、神経ブロック、経皮的椎体形成術、外科的手術、又はがんに対する新たな治療（がん化学療法や免疫療法など）が実施され、治験で規定した疼痛評価に影響を及ぼすと治験責任医師又は治験分担医師が判断した者

2.　有害事象

2.1　有害事象の解析

2.1.1　比較的よく見られる有害事象

2.1.1.1　有害事象及び副作用発現被験者数

静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験の有害事象及び副作用発現被験者数のまとめを表 2.7.4.2.1-1 に示す。日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）の有害事象及び副作用発現被験者数を表 2.7.6.1.16-1 に示す。

静脈内投与 Ph2/3 試験では、有害事象発現率は 80.0%（56/70）であり、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）であり、副作用発現率は 33.3%（7/21）であった。

日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）の Part C では、静脈内投与での有害事象発現率は 66.7%（4/6）、皮下投与での有害事象発現率は 16.7%（1/6）であった。静脈内投与で発現した有害事象はいずれも副作用と判定され、皮下投与で発現した有害事象は治験薬との因果関係は関連なしと判定された。

表 2.7.4.2.1-1　有害事象及び副作用発現被験者数（評価試験）（安全性解析対象集団）

	静脈内投与 Ph2/3 試験 N = 70	皮下投与 Ph2/3 試験 N = 21
有害事象	56(80.0)	18(85.7)
副作用	28(40.0)	7(33.3)
重篤な有害事象	9(12.9)	1(4.8)
重篤な副作用	0(0.0)	0(0.0)
重要な有害事象 [a]	2(2.9)	2(9.5)
重要な副作用	1(1.4)	1(4.8)
重度の有害事象	7(10.0)	1(4.8)
重度の副作用	0(0.0)	0(0.0)
有害事象による治験薬投与の中止	12(17.1)	2(9.5)
副作用による治験薬投与の中止	5(7.1)	0(0.0)
有害事象による治験の中止	12(17.1)	2(9.5)

n(%)
a: 静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験の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、及び昏睡を指す（1.1.2.2 参照）。
Source: 表 2.7.6.2.17-1、表 2.7.6.3.17-1

2.1.1.2　有害事象及び副作用の発現状況

注射剤全体群及び試験ごとの有害事象及び副作用の発現状況について以下に記載する。

2.1.1.2.1　注射剤全体群

注射剤全体群の事象別有害事象発現被験者数を表 5.3.5.3-21 に、事象別副作用発現被験者数を表 5.3.5.3-22 に、比較的よく見られる有害事象（発現率が 2%以上）とその有害事象発現率及び副作用発現率の抜粋を表 2.7.4.2.1-2 に示す。

比較的よく見られる有害事象には、オピオイド鎮痛薬で一般的に認められる傾眠（23.1%）、譫妄（7.7%）、呼吸抑制（4.4%）といった中枢系の有害事象や、悪心（14.3%）、嘔吐（11.0%）、便秘（9.9%）、下痢（4.4%）といった消化器系の有害事象が多く含まれた。

表 2.7.4.2.1-2　比較的よく見られる有害事象の発現状況（注射剤全体群）

		注射剤全体群 N = 91	
SOC	PT	有害事象	副作用
発現被験者数		74(81.3)	35(38.5)
感染症および寄生虫症	感染	2(2.2)	0(0.0)
	肺炎	2(2.2)	0(0.0)
	尿路感染	3(3.3)	0(0.0)
	細菌感染	2(2.2)	0(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	胃癌	2(2.2)	0(0.0)
血液およびリンパ系障害	貧血	3(3.3)	0(0.0)
代謝および栄養障害	食欲減退	3(3.3)	2(2.2)
精神障害	譫妄	7(7.7)	3(3.3)
	不眠症	3(3.3)	1(1.1)
	落ち着きのなさ	2(2.2)	0(0.0)
神経系障害	傾眠	21(23.1)	20(22.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	無呼吸	2(2.2)	1(1.1)
	呼吸困難	3(3.3)	0(0.0)
	低酸素症	2(2.2)	0(0.0)
	呼吸抑制	4(4.4)	3(3.3)
胃腸障害	便秘	9(9.9)	6(6.6)
	下痢	4(4.4)	1(1.1)
	悪心	13(14.3)	8(8.8)
	嘔吐	10(11.0)	6(6.6)
肝胆道系障害	肝機能異常	7(7.7)	1(1.1)
皮膚および皮下組織障害	脱毛症	2(2.2)	0(0.0)
	褥瘡性潰瘍	3(3.3)	0(0.0)
	紅斑	2(2.2)	0(0.0)
腎および尿路障害	排尿困難	2(2.2)	1(1.1)
	腎機能障害	4(4.4)	1(1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位紅斑	4(4.4)	0(0.0)
	注射部位反応	2(2.2)	0(0.0)
	倦怠感	4(4.4)	1(1.1)
	浮腫	2(2.2)	0(0.0)
	末梢性浮腫	2(2.2)	0(0.0)
	発熱	7(7.7)	1(1.1)
	口渇	2(2.2)	0(0.0)
	穿刺部位疼痛	5(5.5)	0(0.0)
	穿刺部位腫脹	2(2.2)	0(0.0)
臨床検査	酸素飽和度低下	3(3.3)	1(1.1)
傷害、中毒および処置合併症	転倒	3(3.3)	0(0.0)
	挫傷	2(2.2)	0(0.0)

MedDRA/J V.18.1、n(%)
Source: 表 5.3.5.3-21、表 5.3.5.3-22

2.1.1.2.2　試験ごとの結果

1)　静脈内投与 Ph2/3 試験

静脈内投与 Ph2/3 試験の有害事象発現状況を表 2.7.6.2.17-2 に、副作用発現状況を表 2.7.6.2.17-3 に示す。

発現率が 5%以上の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。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。

発現率が 5%以上の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、いずれの事象も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。

2) 皮下投与 Ph2/3 試験

皮下投与 Ph2/3 試験の有害事象発現状況を表 2.7.6.3.17-2 に、副作用発現状況を表 2.7.6.3.17-3 に示す。

発現率が 5%以上の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）、肝機能異常 14.3%（3/21）、低酸素症 9.5%（2/21）、便秘 9.5%（2/21）、嘔吐 9.5%（2/21）、発熱 9.5%（2/21）、穿刺部位疼痛 9.5%（2/21）、及び挫傷 9.5%（2/21）であった。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。

発現率が 5%以上の副作用とその発現率は、傾眠 28.6%（6/21）のみであり、その他の副作用は、呼吸抑制 4.8%（1/21）、便秘 4.8%（1/21）、悪心 4.8%（1/21）、嘔吐 4.8%（1/21）、肝機能異常 4.8%（1/21）、及び皮下出血 4.8%（1/21）であった。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。

3) 日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）

日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）の有害事象発現状況を表 2.7.6.1.16-1 に、副作用発現状況を表 2.7.6.1.16-2 に示す。

日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）の Part C で、静脈内投与された被験者 6 名のうち 4 名に発現した有害事象は、下痢、カテーテル留置部位関連反応、食欲減退、及び頭痛が各 1 名であり、いずれも副作用と判定された。皮下投与された被験者 6 名のうち 1 名に発現した有害事象は、頭痛であり、治験薬との因果関係は関連なしと判定された。

2.1.1.3 重症度別有害事象発現被験者数

試験ごとの重症度別有害事象発現被験者数について以下に記載する。

1) 静脈内投与 Ph2/3 試験

静脈内投与 Ph2/3 試験の重症度別有害事象発現被験者数を表 2.7.4.7-1 に、重症度別副作用発現被験者数を表 2.7.4.7-2 に示す。重度の有害事象発現被験者数を表 2.7.6.2.17-4 に示す。

重症度別の有害事象は、軽度が 35.7%（25/70）、中等度が 34.3%（24/70）、重度が 10.0%（7/70）の被験者に認められた。

重度の有害事象を発現した 7 名の内訳は、胃癌が 2 名、結腸癌、食道静脈瘤出血、誤嚥性肺炎、呼吸不全、及び細菌感染が各 1 名であった。これらの有害事象は、いずれも治験薬と

の因果関係は関連なしと判定された。

中等度で 3 名以上の被験者に発現した事象は、譫妄 5.7%（4/70）、嘔吐 5.7%（4/70）、及び悪心 4.3%（3/70）であった。

2)　皮下投与 Ph2/3 試験

皮下投与 Ph2/3 試験の重症度別有害事象発現被験者数を表 2.7.4.7-3 に、重症度別副作用発現被験者数を表 2.7.4.7-4 に示す。

重症度別の有害事象は、軽度が 14 名、中等度が 3 名、重度が 1 名に認められた。

重度の有害事象は、意識変容状態であり、治験薬との因果関係は関連なしと判定された。中等度の有害事象を発現した被験者の内訳は、高アンモニア血症及び低血糖が同一被験者 1 名、腎機能障害、高尿酸血症、及び低カリウム血症が同一被験者 1 名、感覚鈍麻及び筋力低下が同一被験者 1 名、中枢神経系転移が 1 名であった。

3)　日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）

静脈内投与された被験者 6 名のうち 4 名に発現した有害事象は、頭痛が中等度であり、その他は軽度であった。皮下投与された被験者 6 名のうち 1 名に発現した有害事象は、軽度であった。

2.1.1.4　投与量別の安全性

2.1.1.4.1　1 日投与量 25 mg を超えるヒドロモルフォンを投与した場合の安全性

類薬の添付文書の用法・用量を参照し、注射剤の添付文書案には用法・用量の上限の目安として 25 mg／日と記載した。静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験では、1 日投与量 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 試験の 1 名（オピオイド使用患者群）のみであった。本被験者は、1.6 mg から投与を開始し、投与 16 日目に 27 mg、投与 18 日目に 40 mg、投与 21 日目に 60 mg に増量された。投与 22 日目に下痢、投与 25 日目に穿刺部位腫脹（いずれも軽度、非重篤、治験薬との因果関係は関連なし）を発現したが、治験薬の投与中止又は減量をすることなく回復した。

2.1.1.4.2　治験薬を 5 回以上増量した場合の安全性

静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験では、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 倍～1.5 倍を目安として増量できることとした。治験薬を 5 回以上増量した被験者は、静脈内投与 Ph2/3 試験の 10 名、皮下投与 Ph2/3 試験の 2 名であり、これらの被験者すべてで最初の増量以降に有害事象が発現した（ただし、静脈内投与 Ph2/3 試験の 1 名は増量前［投与開始日］にも有害事象を発現）。このうち、最初の増量以降に有害事象により投与中止となった被験者は静脈内投与 Ph2/3 試験の 1 名（オピオイド使用患者群）、治験薬の減量が必要となった被験者は静脈内投与 Ph2/3 試験の 1 名（オピオイド非使用患者群）であった。投与中止に至った有害事象は幻覚（軽度、非重篤）であり、治験薬との因果関係

は関連ありと判定され、投与中止後に回復した。本被験者は 1.54 mg から投与を開始した後、有害事象発現までに 5 回増量され、1 日最大投与量は 6.14 mg であった。減量の理由となった有害事象は傾眠（軽度、非重篤）であり、治験薬減量後に回復し、副作用と判定された。本被験者は 0.5 mg から投与を開始した後、有害事象発現までに 10 回増量され、1 日最大投与量は 18 mg であった。

2.1.1.4.3　　レスキュー薬を 1 日 6 回以上投与した場合の安全性

静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験では、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 1 日投与量の 1/24 量を目安に投与できることとした。

レスキュー薬調査期間（Visit 2 まで）にレスキュー薬を 1 日 6 回以上投与した被験者は、静脈内投与 Ph2/3 試験の 19 名 、皮下投与 Ph2/3 試験の 4 名 であった。Visit 2 までにレスキュー薬を 1 日 6 回以上投与した日数は、1 日が 11 名、2 日が 3 名、3 日が 2 名、4 日が 2 名、5 日が 2 名、6 日が 3 名であった。Visit 2 までのレスキュー薬を 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 9 名であり、発現した事象（発現日のレスキュー回数）は、食欲減退（28 回）、悪心と嘔吐（22 回）、注射部位反応（6 回）、構語障害と浮動性めまい（10 回）、悪心（10 回）、傾眠（1 名は 6 回、1 名は 12 回）、肺炎と咽頭炎（6 回）、排尿困難（7 回）、口渇（7 回）、脱水と腸閉塞（9 回）、肝機能異常（7 回）、低酸素症（10 回）、蕁麻疹（9 回）であった。このうち、因果関係が関連ありと判定された事象は、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。肝機能異常 1 名（関連なし）は治験薬の持続投与が中止されたものの、その他の被験者では投与が継続された。

Visit 2 以降（Visit 2 以降は Visit 3、Visit 4、及び Visit 5［又は中止時］）にレスキュー薬を 1 日 6 回以上投与した被験者は、静脈内投与 Ph2/3 試験の 10 名、皮下投与 Ph2/3 試験の 2 名であった。Visit 2 以降にレスキュー薬を 1 日 6 回以上投与した日数は、1 日が 4 名、2 日が 2 名、3 日が 2 名、4 日、6 日、9 日、及び 13 日が各 1 名であった。Visit 2 以降のレスキュー薬を 1 日 6 回以上投与した日及びその 3 日後までに有害事象が発現した被験者は 10 名であり、その内訳（発現日）は譫妄が 2 名（1 名は 6 回投与翌日、1 名は 11 回投与当日）、胆管癌（6 回投与 2 日後）、下痢（7 回投与 3 日後）、肝機能異常（11 回投与 2 日後）、幻覚（8 回投与 3 日後、7 回投与翌日）、尿路感染（7 回投与 3 日後）、気胸（6 回投与当日）、チアノーゼ（8 回投与翌日）、転倒（8 回投与 2 日後）、発熱（9 回投与 3 日後、11 回投与 2 日後、8 回投与翌日、7 回投与当日）、イレウス（7 回投与 2 日後かつ 6 回投与当日）、胃癌（11 回投与翌日、9 回投与当日）、及び筋力低下（7 回投与当日）が各 1 名であった。このうち、譫妄、胆管癌、及び幻覚の各 1 名（いずれもオピオイド使用患者群、譫妄は 6 回投与翌日に発現した被験者）では治験薬の持続投与が中止された。幻覚が認められた被験者は、治験薬を 5 回増量し、最初の増量以降に有害事象により投与中止となった被験者であった。持続投与の減量に至った有害事象はなかった。

2.1.1.5　新規発現時期別の有害事象発現被験者数

新規発現時期別の有害事象発現率は、静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験で検討した。

1)　静脈内投与 Ph2/3 試験

静脈内投与 Ph2/3 試験の発現率 5%以上の有害事象の時期別事象別有害事象新規発現被験者数（同一被験者で同一症状の場合は初発時期のみで集計）を表 2.7.6.2.17-5 に、すべての有害事象の時期別事象別有害事象新規発現被験者数を表 2.7.4.7-5 に、時期別事象別副作用新規発現被験者数を表 2.7.4.7-6 に示す。

時期別の新規有害事象発現率は、Day 1 から Day 7 で 62.9%（44/70）、Day 8 から Day 14 で 45.0%（27/60）、Day 15 から Day 21 で 36.4%（12/33）、Day 22 以降で 60.0%（12/20）であり、新規有害事象発現と投与後経過時期との間に特定の傾向は認められなかった。時期別の新規副作用発現率は、Day 1 から Day 7 で 31.4%（22/70）、Day 8 から Day 14 で 13.3%（8/60）、Day 15 から Day 21 で 6.1%（2/33）、Day 22 以降で 0.0%（0/20）であり、投与開始初期に高かった。

発現率 5%以上の有害事象のうち、傾眠の Day 1 から Day 7 での発現率 15.7%（11/70）は、Day 8 以降の 0.0%～5.0%と比較して高く、発熱（Day 1～Day 7 の発現率は 5.7%（4/70）で、Day 8 以降は 0.0%～1.7%）及び嘔吐（Day 1～Day 7 の発現率は 10.0%（7/70）で、Day 8 以降は 0.0%～1.7%）も Day 1 から Day 7 での発現率が Day 8 以降での発現率よりも高かった。一方、個別の事象で投与継続によって明らかに新規発現が増加するものは認められなかった。

2)　皮下投与 Ph2/3 試験

皮下投与 Ph2/3 試験の時期別事象別有害事象新規発現被験者数（同一被験者で同一症状の場合は初発時期のみで集計）を表 2.7.6.3.17-4 に、時期別事象別副作用新規発現被験者数を表 2.7.4.7-7 に示す。

時期別の新規発現有害事象発現率は、Day 1 から Day 7 で 71.4%（15/21）、Day 8 から Day 14 で 50.0%（10/20）、Day 15 から Day 21 で 44.4%（4/9）、Day 22 以降で 80.0%（4/5）であり、新規有害事象発現と投与後経過時間との間に特定の傾向は認められなかった。時期別の新規発現副作用発現率は、Day 1 から Day 7 で 28.6%（6/21）、Day 8 から Day 14 で 15.0%（3/20）、Day 15 から Day 21 で 0.0%（0/9）、Day 22 以降で 20.0%（1/5）であり、投与開始初期に高かった。

発現率 5%以上の有害事象のうち、傾眠及び穿刺部位疼痛の Day 1 から Day 7 での有害事象発現率 28.6%（6/21）及び 9.5%（2/21）は、Day 8 以降の 0.0%と比較して高かった。一方、個別の事象で投与継続によって明らかに新規発現が増加するものは認められなかった。

2.1.1.6　ヒドロモルフォン注射剤のレスキュー薬としての安全性

ヒドロモルフォン注射剤のレスキュー薬としての安全性は、静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験で検討した。

1)　静脈内投与 Ph2/3 試験

静脈内投与 Ph2/3 試験のレスキュー薬投与調査期間の有害事象発現被験者数（レスキュー薬投与の有無別）を表 2.7.6.2.17-10 に、事象別有害事象発現被験者数を表 2.7.4.7-8 に示す。

安全性解析対象集団のうち、レスキュー薬投与調査期間にヒドロモルフォン注射剤によるレスキュー投与があった被験者は 60 名、なかった被験者は 10 名であり、安全性解析対象集団の 85%以上がレスキュー薬の投与を受けた。レスキュー薬投与なし群の有害事象発現率は 30.0%（3/10）であり、いずれも軽度であった。レスキュー薬投与あり群の有害事象発現率は 68.3%（41/60）であり、重症度別では軽度が 38.3%（23/60）、中等度が 26.7%（16/60）、重度が 3.3%（2/60）であった。

2)　皮下投与 Ph2/3 試験

皮下投与 Ph2/3 試験のレスキュー薬投与調査期間の有害事象発現被験者数（レスキュー薬投与の有無別）を表 2.7.6.3.17-9 に、事象別有害事象発現被験者数を表 2.7.4.7-9 に示す。

安全性解析対象集団のうち、レスキュー薬投与調査期間にヒドロモルフォン注射剤によるレスキュー薬投与があった被験者は 19 名、なかった被験者は 2 名であり、安全性解析対象集団の 90%以上がレスキュー薬の投与を受けた。レスキュー薬投与あり群の有害事象発現率は 73.7%（14/19）、副作用発現率は 31.6%（6/19）であり、レスキュー薬投与なし群では 2 名中 1 名に有害事象が発現したが、副作用の発現は認められなかった。

認められた有害事象の多くは、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。

2.1.2　死亡

死亡被験者の一覧を表 2.7.4.2.1-3 に示す。死亡の叙述は表 2.7.4.7-10 に記載した。

静脈内投与 Ph2/3 試験では、死亡は 3 名（胃癌 2 名、結腸癌 1 名）に認められた。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。皮下投与 Ph2/3 試験及び日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）の Part C では、死亡は認められなかった。

表 2.7.4.2.1-3　死亡被験者の一覧

試験略名	投与群 被験者番号 年齢、性別	投与期間	PT[a] 有害事象名	発現日	重症度	治験薬投与に関する処置 その他の処置	転帰（転帰確認日） 治験薬との因果関係 因果関係の判定理由
静脈内投与 Ph2/3 試験	オピオイド使用患者群 E0201 75 歳、男性	9 日間	結腸癌 大腸がんの悪化	投与 9 日目	重度	投与中止 入院又は入院期間の延長	死亡（投与中止翌日） 関連なし 治験開始前の CT 検査にて肝転移の増大が著明であったことから原疾患の悪化と判断されるため治験薬との因果関係は関連なしと判断した。
	オピオイド使用患者群 E1101 74 歳、女性	6 日間	胃癌 原疾患（胃癌）の悪化	投与 5 日目	重度	投与量変更せず 投薬、その他	死亡（投与中止 3 日後） 関連なし 原疾患によるものであり因果関係は否定できる。
	オピオイド非使用患者群 E2601 63 歳、女性	19 日間	胃癌 原疾患（胃癌）の悪化	投与 18 日目	重度	投与量変更せず その他	死亡（投与中止日） 関連なし 腹膜播種によって生じた腸閉塞の悪化に伴い全身状態の悪化のため。

a: MedDRA/J version 18.1
Source: 表 2.7.6.2.17-11

2.1.3　その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.2.1-4 に示す。その他の重篤な有害事象の叙述は表 2.7.4.7-11 に記載した。

表 2.7.4.2.1-4　その他の重篤な有害事象の一覧

試験略名	投与群 被験者番号 年齢、性別	投与期間	PT[a] 有害事象名	発現日	重症度	治験薬投与に関する処置 その他の処置	転帰（転帰確認日） 治験薬との因果関係
静脈内投与 Ph2/3 試験	オピオイド使用患者群 E0101 37 歳、男性	4 日間	髄膜転移 癌性髄膜炎	投与 4 日目	中等度	投与量変更せず 入院又は入院期間の延長	未回復（投与中止 11 日後） 関連なし
	オピオイド使用患者群 E0601 63 歳、男性	6 日間	食道静脈瘤出血 食道静脈瘤出血	投与 5 日目	重度	投与中断 投薬、入院又は入院期間の延長、その他	軽快（投与中止 5 日後） 関連なし
	オピオイド使用患者群 E1402 78 歳、男性	15 日間	呼吸不全 呼吸不全	投与 10 日目	重度	投与量変更せず 投薬	未回復（投与中止翌日） 関連なし
	オピオイド使用患者群 E1601 64 歳、男性	5 日間	肺炎 肺炎	投与 5 日目	中等度	投与量変更せず 投薬、入院又は入院期間の延長	未回復（投与中止 19 日後） 関連なし
	オピオイド使用患者群 E1602 71 歳、男性	17 日間	細菌感染 細菌感染症	投与 10 日目	重度	投与中止 投薬	軽快（投与中止 4 日後） 関連なし
	オピオイド使用患者群 E3004 71 歳、男性	29 日間	誤嚥性肺炎 誤嚥性肺炎	投与 26 日目	重度	投与量変更せず 投薬、入院又は入院期間の延長、その他	回復（投与終了 9 日後） 関連なし
皮下投与 Ph2/3 試験	オピオイド使用患者群 F0101 66 歳、男性	6 日間	意識変容状態 意識障害	投与 6 日目	重度	投与中止	未回復（投与中止 7 日後） 関連なし

a: MedDRA/J version 18.1
Source: 表 2.7.4.7-11

2.1.3.1　重篤な有害事象（死亡を含む）の発現状況

注射剤全体群及び試験ごとの事象別の重篤な有害事象（死亡を含む）の発現状況について以下に記載する。

2.1.3.1.1　注射剤全体群

注射剤全体群の重篤な有害事象発現状況（死亡を含む）を表 2.7.4.2.1-5 に示す。注射剤全体群の重篤な有害事象（死亡を含む）の発現率は 11.0%（10/91）であった。なお、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。

表 2.7.4.2.1-5　事象別重篤な有害事象発現被験者数（注射剤全体群）

SOC PT	注射剤全体群 N = 91
	有害事象
発現被験者数	10(11.0)
感染症および寄生虫症	2(2.2)
肺炎	1(1.1)
細菌感染	1(1.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4(4.4)
結腸癌	1(1.1)
胃癌	2(2.2)
髄膜転移	1(1.1)
神経系障害	1(1.1)
意識変容状態	1(1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2(2.2)
誤嚥性肺炎	1(1.1)
呼吸不全	1(1.1)
胃腸障害	1(1.1)
食道静脈瘤出血	1(1.1)

MedDRA/J V.18.1、n(%)
Source: 表 5.3.5.3-23

2.1.3.1.2　試験ごとの結果

1)　静脈内投与 Ph2/3 試験

静脈内投与 Ph2/3 試験では、重篤な有害事象（死亡を含む）の発現率は 12.9%（9/70）であった。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。

複数の被験者に認められた重篤な有害事象は、胃癌が 2 名のみであり、その他の事象（肺炎、細菌感染、結腸癌、髄膜転移、誤嚥性肺炎、呼吸不全、食道静脈瘤出血）の発現被験者数は各 1 名であった。

2)　皮下投与 Ph2/3 試験

皮下投与 Ph2/3 試験では、重篤な有害事象（死亡を含む）の発現率は 4.8%（1/21）であった。認められた重篤な有害事象は意識変容状態であり、治験薬との因果関係は関連なしと判定された。

3)　日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）

日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）の Part C では、重篤な有害事象（死亡を含む）の発現は認められなかった。

2.1.4　その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象として、治験薬の投与中止に至った有害事象、依存性、呼吸抑制、意識障害（昏迷、昏睡、錯乱、譫妄）、及び麻痺性イレウスについて以下に記載する。

2.1.4.1　治験薬投与中止に至った有害事象

注射剤全体群及び試験ごとの治験薬投与中止に至った有害事象の発現状況について以下に記載する。

2.1.4.1.1　注射剤全体群

注射剤全体群の治験薬投与中止に至った有害事象の発現状況を表 5.3.5.3-24 に、治験薬投与中止に至った副作用の発現状況を表 5.3.5.3-25 に示し、その抜粋を表 2.7.4.2.1-6 に示す。

注射剤全体群で治験薬投与中止に至った有害事象及びその発現率は、譫妄が 3.3%（3/91）、細菌感染、胆管癌、結腸癌、中枢神経系転移、幻覚、落ち着きのなさ、意識変容状態、呼吸困難、呼吸抑制、悪心、嘔吐、肝機能異常、発熱が各 1.1%（1/91）であった。注射剤全体群で治験薬投与中止に至った副作用及びその発現率は、譫妄が 2.2%（2/91）、幻覚、呼吸抑制、悪心、嘔吐、発熱が各 1.1%（1/91）であった。

表 2.7.4.2.1-6　事象別治験薬投与中止に至った有害事象及び副作用発現被験者数（注射剤全体群）

SOC PT	注射剤全体群 N = 91	
	有害事象	副作用
発現被験者数	14(15.4)	5(5.5)
感染症および寄生虫症	1(1.1)	0(0.0)
細菌感染	1(1.1)	0(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3(3.3)	0(0.0)
胆管癌	1(1.1)	0(0.0)
結腸癌	1(1.1)	0(0.0)
中枢神経系転移	1(1.1)	0(0.0)
精神障害	5(5.5)	3(3.3)
譫妄	3(3.3)	2(2.2)
幻覚	1(1.1)	1(1.1)
落ち着きのなさ	1(1.1)	0(0.0)
神経系障害	1(1.1)	0(0.0)
意識変容状態	1(1.1)	0(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2(2.2)	1(1.1)
呼吸困難	1(1.1)	0(0.0)
呼吸抑制	1(1.1)	1(1.1)
胃腸障害	1(1.1)	1(1.1)
悪心	1(1.1)	1(1.1)
嘔吐	1(1.1)	1(1.1)
肝胆道系障害	1(1.1)	0(0.0)
肝機能異常	1(1.1)	0(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1(1.1)	1(1.1)
発熱	1(1.1)	1(1.1)

MedDRA/J V.18.1、n(%)
Source: 表 5.3.5.3-24、表 5.3.5.3-25

2.1.4.1.2　試験ごとの結果

静脈内投与 Ph2/3 試験で治験薬投与中止に至った事象別有害事象発現被験者数を表 2.7.4.7-12、治験薬投与中止に至った事象別副作用発現被験者数を表 2.7.4.7-13 に示す。治験薬投与中止に至った有害事象の発現率は 17.1%（12/70）、副作用の発現率は 7.1%（5/70）であった。投与中止に至った有害事象は、譫妄が 3 名、細菌感染、胆管癌、結腸癌、幻覚、落ち着きのなさ、呼吸困難、呼吸抑制、悪心、嘔吐、肝機能異常、及び発熱が各 1 名（悪心、嘔吐、及び発熱は同一被験者）であった。このうち副作用と判定された事象は、譫妄の 2 名、幻覚、悪心、発熱、呼吸抑制、及び嘔吐の各 1 名であった。

皮下投与 Ph2/3 試験で治験薬投与中止に至った事象別有害事象発現被験者数を表 2.7.4.7-14、治験薬投与中止に至った事象別副作用発現被験者数を表 2.7.4.7-15 に示す。治験薬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。投与中止に至った有害事象は、意識変容状態及び中枢神経系転移が各 1 名であった。

日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）の Part C では、治験薬投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2.1.4.2　依存性

いずれの試験でも、有害事象として薬物依存は認められなかった。

2.1.4.3　呼吸抑制

静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験では、4 名の被験者が呼吸抑制を発現した。上記 2 試験では、1 分間あたりの呼吸数が 8 回未満の呼吸抑制を重要な有害事象と定義しており、この定義に該当する呼吸抑制を発現した被験者は 3 名（静脈内投与 Ph2/3 試験の 2 名、皮下投与 Ph2/3 試験の 1 名）であった。

静脈内投与 Ph2/3 試験で認められた呼吸抑制は、いずれも非重篤であり、1 名は軽度、治験薬との因果関係は関連なしと判定され、もう 1 名は中等度、治験薬による反応であり、副作用と判定された。いずれの被験者も回復した。

皮下投与 Ph2/3 試験で認められた呼吸抑制は、軽度、非重篤な副作用と判定され、被験者は回復した。

2.1.4.4　意識障害（昏迷、昏睡、錯乱、譫妄）

意識障害は、譫妄が 7 名（いずれも静脈内投与 Ph2/3 試験）に、意識変容状態が 1 名（皮下投与 Ph2/3 試験）に認められた。

譫妄は、いずれも非重篤であり、中等度が 4 名、軽度が 3 名であった。このうち中等度の 2 名及び軽度の 1 名が副作用と判定され、転帰は中等度の 2 名がそれぞれ回復又は軽快、軽度の 1 名が未回復であった。

意識変容状態は、重度、重篤であり、治験薬との因果関係は関連なしと判定された。

2.1.4.5　麻痺性イレウス

麻痺性イレウスは報告されなかった。報告事象名は麻痺性イレウスではないものの、腸閉塞及びイレウスを発現した被験者について以下に記載する。

腸閉塞及びイレウスは静脈内投与 Ph2/3 試験の各 1 名に認められ、いずれも中等度、非重篤であり、治験薬との因果関係は関連なしと判定された。

2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

注射剤全体群及び試験ごとの器官別又は症候群別有害事象の解析について以下に記載する。

2.1.5.1　注射剤全体群

注射剤全体群の SOC ごとの有害事象発現被験者数を表 2.7.4.2.1-7 に示す。有害事象発現率が 10%以上であった SOC は、胃腸障害が 40.7%（37/91）、一般・全身障害および投与部位の状態が 30.8%（28/91）、神経系障害が 26.4%（24/91）、呼吸器、胸郭および縦隔障害が 15.4%（14/91）、感染症および寄生虫症、精神障害、皮膚および皮下組織障害が各 13.2%（12/91）であった。なお、臨床検査で 2 名以上に発現した有害事象（PT）は、酸素飽和度低下（3 名に発現）のみであった。

副作用発現率が 10%以上であった SOC は、神経系障害が 22.0%（20/91）、胃腸障害が 18.7%（17/91）であった。

表 2.7.4.2.1-7　注射剤全体群の SOC ごとの有害事象発現被験者数（注射剤全体群）

	注射剤全体群 N = 91	
SOC	有害事象	副作用
発現被験者数	74(81.3)	35(38.5)
感染症および寄生虫症	12(13.2)	0(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	9(9.9)	0(0.0)
血液およびリンパ系障害	4(4.4)	0(0.0)
代謝および栄養障害	7(7.7)	2(2.2)
精神障害	12(13.2)	5(5.5)
神経系障害	24(26.4)	20(22.0)
眼障害	1(1.1)	0(0.0)
心臓障害	2(2.2)	0(0.0)
血管障害	3(3.3)	0(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14(15.4)	4(4.4)
胃腸障害	37(40.7)	17(18.7)
肝胆道系障害	9(9.9)	1(1.1)
皮膚および皮下組織障害	12(13.2)	1(1.1)
筋骨格系および結合組織障害	4(4.4)	0(0.0)
腎および尿路障害	8(8.8)	3(3.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	28(30.8)	2(2.2)
臨床検査	8(8.8)	1(1.1)
傷害、中毒および処置合併症	6(6.6)	0(0.0)

MedDRA/J V.18.1、n(%)
Source: 表 5.3.5.3-21、表 5.3.5.3-22

2.1.5.2　試験ごとの結果

1)　静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験（評価試験）

静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験での SOC ごとの有害事象発現被験者数を表 2.7.4.2.1-8 に、副作用発現被験者数を表 2.7.4.2.1-9 に示す。

静脈内投与 Ph2/3 試験で有害事象発現率が 10%以上であった SOC は、胃腸障害が 40.0%（28/70）、一般・全身障害および投与部位の状態が 30.0%（21/70）、神経系障害が 22.9%（16/70）、精神障害が 17.1%（12/70）、感染症および寄生虫症が 12.9%（9/70）、呼吸器、胸郭および縦隔障害が 12.9%（9/70）、良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）が 11.4%（8/70）、皮膚および皮下組織障害が 10.0%（7/70）、腎および尿路障害が 10.0%（7/70）であった。

皮下投与 Ph2/3 試験で有害事象発現率が 10%以上であった SOC は、胃腸障害が 42.9%（9/21）、神経系障害が 38.1%（8/21）、一般・全身障害および投与部位の状態が 33.3%（7/21）、呼吸器、胸郭および縦隔障害が 23.8%（5/21）、皮膚および皮下組織障害が 23.8%（5/21）、感染症および寄生虫症が 14.3%（3/21）、肝胆道系障害が 14.3%（3/21）であった。

表 2.7.4.2.1-8　SOC ごとの有害事象発現被験者数（評価試験）（安全性解析対象集団）

SOC	静脈内投与 Ph2/3 試験 N = 70	皮下投与 Ph2/3 試験 N = 21
有害事象発現被験者数	56(80.0)	18(85.7)
感染症および寄生虫症	9(12.9)	3(14.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	8(11.4)	1(4.8)
血液およびリンパ系障害	3(4.3)	1(4.8)
代謝および栄養障害	5(7.1)	2(9.5)
精神障害	12(17.1)	0(0.0)
神経系障害	16(22.9)	8(38.1)
眼障害	0(0.0)	1(4.8)
心臓障害	2(2.9)	0(0.0)
血管障害	2(2.9)	1(4.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9(12.9)	5(23.8)
胃腸障害	28(40.0)	9(42.9)
肝胆道系障害	6(8.6)	3(14.3)
皮膚および皮下組織障害	7(10.0)	5(23.8)
筋骨格系および結合組織障害	2(2.9)	2(9.5)
腎および尿路障害	7(10.0)	1(4.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	21(30.0)	7(33.3)
臨床検査	6(8.6)	2(9.5)
傷害、中毒および処置合併症	4(5.7)	2(9.5)

MedDRA /J version 18.1
n(%)
Source: 表 2.7.6.2.17-2、表 2.7.6.3.17-2

静脈内投与 Ph2/3 試験で副作用発現率が 10%以上であった SOC は、神経系障害が 20.0%（14/70）、胃腸障害が 20.0%（14/70）であった。

皮下投与 Ph2/3 試験で副作用発現率が 10%以上であった SOC は、神経系障害が 28.6%（6/21）、胃腸障害が 14.3%（3/21）であった。

表 2.7.4.2.1-9　SOC ごとの副作用発現被験者数（評価試験）（安全性解析対象集団）

SOC	静脈内投与 Ph2/3 試験 N = 70	皮下投与 Ph2/3 試験 N = 21
副作用発現被験者数	28(40.0)	7(33.3)
代謝および栄養障害	2(2.9)	0(0.0)
精神障害	5(7.1)	0(0.0)
神経系障害	14(20.0)	6(28.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3(4.3)	1(4.8)
胃腸障害	14(20.0)	3(14.3)
肝胆道系障害	0(0.0)	1(4.8)
皮膚および皮下組織障害	0(0.0)	1(4.8)
腎および尿路障害	3(4.3)	0(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2(2.9)	0(0.0)
臨床検査	1(1.4)	0(0.0)

MedDRA /J version 18.1
n(%)
Source: 表 2.7.6.2.17-3、表 2.7.6.3.17-3

2)　日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）（参考試験）

日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）の Part C で、静脈内投与された被験者 6 名のうち 4 名に発現した有害事象の SOC は胃腸障害、一般・全身障害および投与部位の状態、代謝および栄養障害、神経系障害が各 1 名であった。皮下投与された被験者 6 名のうち 1 名に発現した有害事象の SOC は神経系障害であった。

2.2　個別有害事象の文章による説明

全試験の重篤な有害事象一覧表は 5.3.7.3 に、全試験の副作用一覧表は 5.3.7.2 に示す。

死亡の叙述は表 2.7.4.7-10 に、重篤な有害事象（死亡を除く）の叙述は表 2.7.4.7-11 に記載した。

3.　臨床検査値の評価

注射剤全体群及び試験ごとの臨床検査値の評価を以下に記載する。

3.1　臨床検査値の推移

注射剤全体群での投与前及び投与終了時／中止時の血液学的検査のボックスプロットを図 5.3.7.5-1 に、血液生化学検査のボックスプロットを図 5.3.7.5-2 に、血液学的検査の散布図を図 5.3.7.5-3 に、血液生化学検査の散布図を図 5.3.7.5-4 に示す。

注射剤全体群の血液学的検査、血液生化学検査の結果に特に問題と思われる変化及び傾向は認められなかった。

いずれの試験でも、注射剤投与前後で、血液学的検査、血液生化学検査、及び尿検査の結果に個々の異常値は散見されたものの、全体の分布範囲は概ね投与前値の分布範囲と重なっており、明らかな変動の傾向は認められなかった。

3.2　臨床検査値の異常変動による有害事象

いずれの試験でも、臨床検査値の異常変動による有害事象で、特に発現率が高いものは認められなかった。

静脈内投与 Ph2/3 試験では、臨床検査値に関する有害事象の発現率は 8.6%（6/70）、副作用の発現率は 1.4%（1/70）であった。いずれの事象も軽度、非重篤であり、投与中止に至った有害事象はなかった。

皮下投与 Ph2/3 試験では、臨床検査値に関する有害事象の発現率は 9.5%（2/21）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。いずれの事象も軽度、非重篤であり、投与中止に至った有害事象はなかった。

日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）の Part C では、臨床検査値に関する有害事象は認められなかった。

4.　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.1　バイタルサイン

いずれの試験でも、注射剤投与前後で、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、体温、呼吸数、及び体重に特に問題と思われる変化は認められなかった。

注射剤全体群での投与前及び投与終了時／中止時のバイタルサインと体重のボックスプロットを図 5.3.7.5-5 に、バイタルサインと体重の散布図を図 5.3.7.5-6 に示す。注射剤全体群のバイタルサイン、身体的所見及び安全性に明らかな変動は認められなかった。

4.2　心電図

4.2.1　心電図異常所見

静脈内投与 Ph2/3 試験では、治験薬投与開始前に 12 誘導心電図の結果が「正常」で治験薬投与期間中に「臨床的に有意な異常あり」と判定された被験者は 2 名であり、有害事象として、1 名には心電図 QT 延長が、もう 1 名には心タンポナーデと心不全が報告された。いずれの事象も原疾患又は合併症に伴うものと判定され、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、治験薬投与開始前に 12 誘導心電図の結果が「正常」で、治験薬投与期間中に「臨床的に有意な異常あり」と判定された被験者はいなかった。

日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）の Part C では、治験責任医師又は治験分担医師による評価は行わなかった。

4.2.2　QT 間隔に及ぼす影響の評価

QT 間隔は Bazett と Fridericia 補正式で心拍数補正を行ったが、本申請資料では、心拍数補正方法として、Bazett 補正よりも適切であると考えられている Fridericia 補正（$QTcF = QT/RR^{1/3}$ で算出）による QTc 間隔について記載した。

4.2.2.1　静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験（評価試験）

静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験では、安全性評価項目として 12 誘導心電図を設定し、心拍数、PR 間隔、RR 間隔、QRS 間隔、及び QT 間隔を評価した。

以下の時点で 12 誘導心電図検査を行った。

- 投与開始前（Visit 1）
- Visit 2（Day 8～9）
- 投与終了時（Visit 5: Day 28～30）又は投与中止時

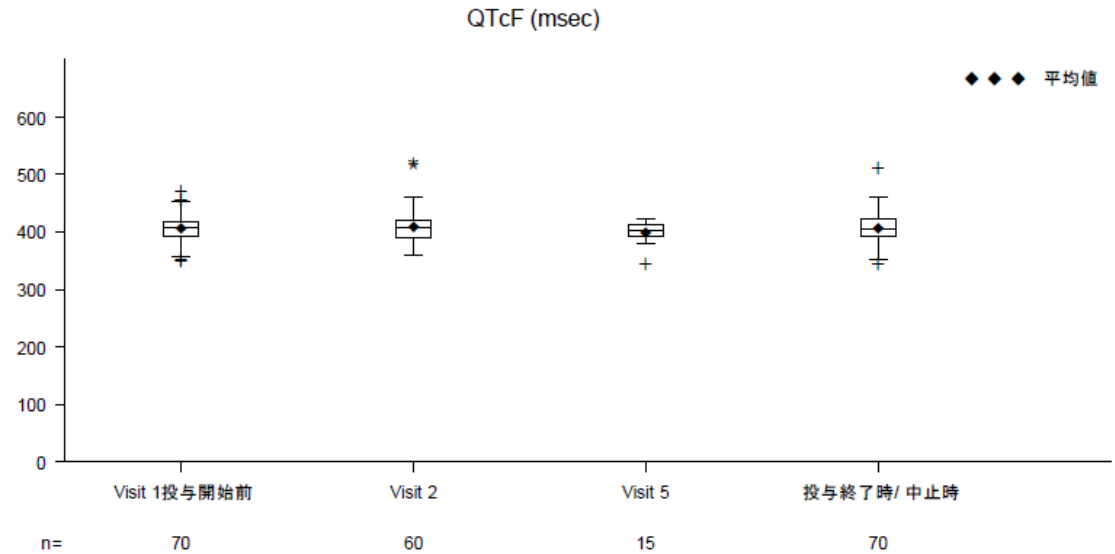
4.2.2.1.1　静脈内投与 Ph2/3 試験

1)　QTcF の推移

QTcF のボックスプロット（静脈内投与 Ph2/3 試験）を図 2.7.4.4.2-1 に示す。

QTcF の要約統計量に明らかな延長傾向は認められなかった。

図 2.7.4.4.2-1　QTcF のボックスプロット（静脈内投与 Ph2/3 試験）



Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）図 15.3.4-6

2)　QTcF の外れ値のカテゴリカル解析

QTcF の外れ値のカテゴリカル解析（静脈内投与 Ph2/3 試験）を表 2.7.4.4.2-1 に示す。

投与開始前、Visit 2、Visit 5、投与終了時／中止時の各時点で QTcF が 480 ms を超え 500 ms 以下の被験者はいなかったが、QTcF が 500 ms を超えていた被験者は、Visit 2 に 2 名、投与

終了時／中止時に 1 名認められた。QTcF の投与前からの変化量が 60 ms を超えていた被験者は、Visit 2 に 1 名認められた。

表 2.7.4.4.2-1　QTcF の外れ値のカテゴリカル解析（静脈内投与 Ph2/3 試験）

		投与開始前	Visit 2	Visit 5	投与終了時／中止時
被験者数		70	60	15	70
QTcF (ms)	≤450	65(92.9)	55(91.7)	15(100.0)	67(95.7)
	>450,≤480	5(7.1)	3(5.0)	0(0.0)	2(2.9)
	>480,≤500	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	>500	0(0.0)	2(3.3)	0(0.0)	1(1.4)
	欠測値	0	0	0	0
QTcF の投与前値に対する変化量 (ms)	≤30	−	57(95.0)	15(100.0)	67(95.7)
	>30,≤60	−	2(3.3)	0(0.0)	3(4.3)
	>60	−	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)
	欠測値	−	0	0	0

n(%)
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）表 15.3.4-17、表 15.3.4-18

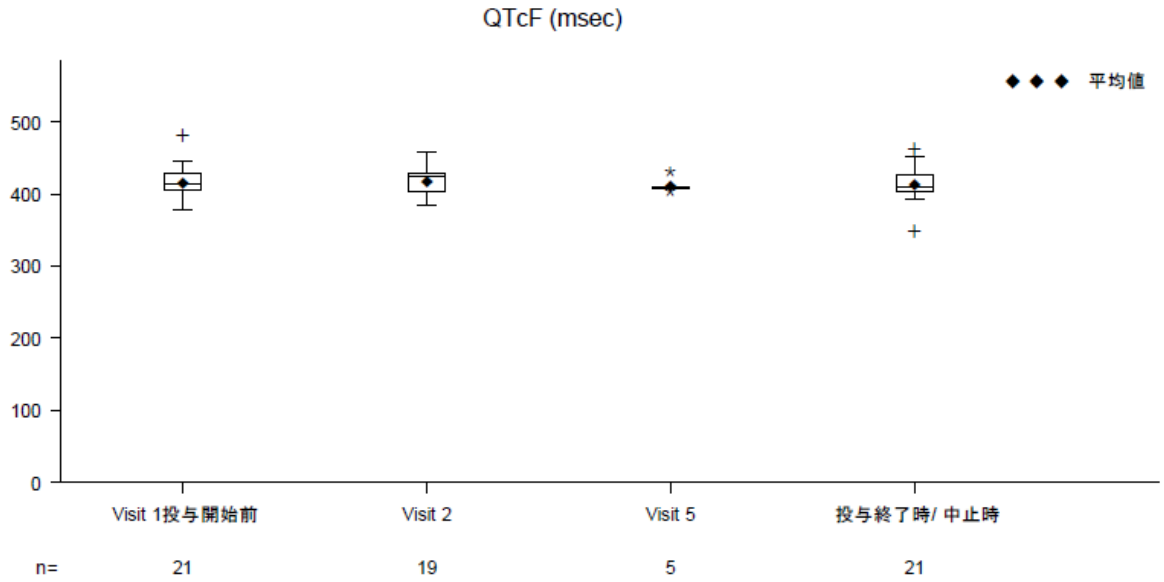
4.2.2.1.2　皮下投与 Ph2/3 試験

1)　QTcF の推移

QTcF のボックスプロット（皮下投与 Ph2/3 試験）を図 2.7.4.4.2-2 に示す。

QTcF の要約統計量に明らかな延長傾向は認められなかった。

図 2.7.4.4.2-2　QTcF のボックスプロット（皮下投与 Ph2/3 試験）



Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J306）図 15.3.4-6

2)　QTcF の外れ値のカテゴリカル解析

QTcF の外れ値のカテゴリカル解析（皮下投与 Ph2/3 試験）を表 2.7.4.4.2-2 に示す。

投与開始前、Visit 2、Visit 5、投与終了時／中止時の各時点で QTcF が 500 ms を超えていた被験者はいなかったが、480 ms を超え 500 ms 以下の被験者は投与開始前に 1 名認められた。Visit 2、Visit 5、又は投与終了時／中止時に QTcF の投与前からの変化量が 60 ms を超えていた被験者はいなかった。

表 2.7.4.4.2-2　QTcF の外れ値のカテゴリカル解析（皮下投与 Ph2/3 試験）

		投与開始前	Visit 2	Visit 5	投与終了時／中止時
被験者数		21	19	5	21
QTcF (ms)	≤450	20(95.2)	18(94.7)	5(100.0)	19(90.5)
	>450,≤480	0(0.0)	1(5.3)	0(0.0)	2(9.5)
	>480,≤500	1(4.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	>500	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	欠測値	0	0	0	0
QTcF の投与前値に対する変化量 (ms)	≤30	−	19(100.0)	5(100.0)	21(100.0)
	>30,≤60	−	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	>60	−	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	欠測値	−	0	0	0

n(%)
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J306）表 15.3.4-17、表 15.3.4-18

4.2.2.2　日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）（参考試験）

日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）では、安全性評価項目として 12 誘導心電図を設定し、心拍数、PR 間隔、RR 間隔、QRS 間隔、及び QT 間隔を評価した。

以下の時点で 12 誘導心電図検査を行った。

- スクリーニング時
- 投与前日（Day −1）
- 投与前（1 時間以内）、投与 0.5、1.5、24 時間後（Day 1）
- 投与翌日（Day 2）
- 事後検査時（Day 6〜8）

時点ごとに以下の基準値の範囲にある被験者数と割合を算出した。

1)　測定値が、≤450 ms、>450 ms から≤480 ms、>480 ms から≤500 ms、>500 ms

2)　ベースライン値に対する変化量が、<30 ms、≥30 ms から<60 ms、≥60 ms

QTcF の絶対値はすべて 480 ms 未満であり、個々の被験者のベースライン値に対する変化量はすべて 60 ms 未満であった。

5. 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 内因性要因

注射剤全体群を対象として、年齢別、体重別、腎機能別、男女別、及び ECOG PS 別に有害事象発現被験者数を集計した。また、表 2.7.4.2.1-2 から、注射剤全体群で発現率が 5%以上であった有害事象及び副作用の PT をそれぞれ抽出して事象別有害事象発現被験者数を集計し、試験ごとのサブグループ解析結果と併せて内因性要因における安全性を検討した。

5.1.1 高齢者

5.1.1.1 年齢別有害事象発現被験者数

注射剤全体群の年齢別有害事象及び副作用発現被験者数を表 5.3.5.3-30 に、その抜粋を表 2.7.4.5.1-1 に示す。

注射剤全体群では、75 歳以上群の有害事象発現率は 100.0%（17/17）であったが、65 歳未満と 65 歳以上では、明確な差は認められなかった。

表 2.7.4.5.1-1 年齢別有害事象及び副作用発現被験者数（注射剤全体群）

	注射剤全体群 N = 91		
	65 歳未満 N = 32	65 歳以上 N = 59	75 歳以上 N = 17
有害事象	27(84.4)	47(79.7)	17(100.0)
副作用	12(37.5)	23(39.0)	7(41.2)

n(%)
Source: 表 5.3.5.3-30

試験ごとのサブグループ解析の結果として、静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験の年齢別有害事象発現被験者数をそれぞれ表 2.7.6.2.17-7 及び表 2.7.6.3.17-6 に示す。

静脈内投与 Ph2/3 試験では、75 歳以上群の有害事象発現率は 100.0%（13/13）であった。皮下投与 Ph2/3 試験では、年齢と有害事象発現率の間に関連は認められなかった。

5.1.1.2 年齢別事象別有害事象及び副作用発現被験者数

注射剤全体群の年齢別事象別有害事象発現被験者数を表 5.3.5.3-35 に、年齢別事象別副作用発現被験者数を表 5.3.5.3-41 に示し、このうち注射剤全体群で発現率が 5%以上であった有害事象（PT）の抜粋を表 2.7.4.5.1-2 に、発現率が 5%以上であった副作用（PT）の抜粋を表 2.7.4.5.1-3 に示す。

表中に示した事象のうち、高齢者に特に多く発現した事象はなかった。

表 2.7.4.5.1-2　年齢別事象別有害事象発現被験者数（注射剤全体群）

		注射剤全体群 N = 91		
SOC	PT	65 歳未満 N = 32	65 歳以上 N = 59	75 歳以上 N = 17
精神障害	譫妄	1(3.1)	6(10.2)	5(29.4)
神経系障害	傾眠	8(25.0)	13(22.0)	5(29.4)
胃腸障害	便秘	4(12.5)	5(8.5)	3(17.6)
	悪心	10(31.3)	3(5.1)	0(0.0)
	嘔吐	4(12.5)	6(10.2)	4(23.5)
肝胆道系障害	肝機能異常	4(12.5)	3(5.1)	1(5.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	3(9.4)	4(6.8)	0(0.0)
	穿刺部位疼痛	4(12.5)	1(1.7)	1(5.9)

MedDRA/J V.18.1、n(%)
Source: 表 5.3.5.3-35

表 2.7.4.5.1-3　年齢別事象別副作用発現被験者数（注射剤全体群）

		注射剤全体群 N = 91		
SOC	PT	65 歳未満 N = 32	65 歳以上 N = 59	75 歳以上 N = 17
神経系障害	傾眠	8(25.0)	12(20.3)	5(29.4)
胃腸障害	便秘	4(12.5)	2(3.4)	2(11.8)
	悪心	7(21.9)	1(1.7)	0(0.0)
	嘔吐	3(9.4)	3(5.1)	2(11.8)

MedDRA/J V.18.1、n(%)
Source: 表 5.3.5.3-41

試験ごとのサブグループ解析の結果として、静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験の年齢別事象別有害事象発現被験者数をそれぞれ表 2.7.4.7-16 及び表 2.7.4.7-17 に示す。

試験ごとの結果からは、年齢と事象ごとの発現率の間に関連は認められなかった。

5.1.2　低体重

5.1.2.1　体重別有害事象発現被験者数

注射剤全体群の体重別有害事象発現被験者数を表 5.3.5.3-31 に、その抜粋を表 2.7.4.5.1-4 に示す。

注射剤全体群では、体重 50 kg 以下及び 50 kg 超での有害事象及び副作用発現率は同程度であり、体重と有害事象発現率の間に関連は認められなかった。

表 2.7.4.5.1-4　体重別有害事象及び副作用発現被験者数（注射剤全体群）

	注射剤全体群 N = 91	
	50 kg 以下 N = 43	50 kg 超 N = 48
有害事象	37(86.0)	37(77.1)
副作用	14(32.6)	21(43.8)

n(%)
Source: 表 5.3.5.3-31

試験ごとのサブグループ解析の結果として、静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験の体重別有害事象発現被験者数をそれぞれ表 2.7.6.2.17-8 及び表 2.7.6.3.17-7 に示す。

試験ごとの結果からは、体重と事象ごとの発現率の間に関連は認められなかった。

5.1.2.2　体重別事象別有害事象及び副作用発現被験者数

注射剤全体群の体重別事象別有害事象発現被験者数を表 5.3.5.3-36 に、体重別事象別副作用発現被験者数を表 5.3.5.3-42 に示し、このうち注射剤全体群で発現被験者数が 5%以上であった有害事象（PT）の抜粋を表 2.7.4.5.1-5 に、発現被験者数が 5%以上であった副作用（PT）の抜粋を表 2.7.4.5.1-6 に示す。

表中に示した有害事象のうち、譫妄を発現した被験者 7 名は全員体重 50 kg 以下であった。その他の事象では、体重と有害事象発現率の間に関連は認められなかった。

表 2.7.4.5.1-5　体重別事象別有害事象発現被験者数（注射剤全体群）

		注射剤全体群 N = 91	
		50 kg 以下	50 kg 超
SOC	PT	N = 43	N = 48
精神障害	譫妄	7(16.3)	0(0.0)
神経系障害	傾眠	9(20.9)	12(25.0)
胃腸障害	便秘	5(11.6)	4(8.3)
	悪心	5(11.6)	8(16.7)
	嘔吐	5(11.6)	5(10.4)
肝胆道系障害	肝機能異常	2(4.7)	5(10.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	3(7.0)	4(8.3)
	穿刺部位疼痛	2(4.7)	3(6.3)

MedDRA/J V.18.1、n(%)
Source: 表 5.3.5.3-36

表 2.7.4.5.1-6　体重別事象別副作用発現被験者数（注射剤全体群）

		注射剤全体群 N = 91	
		50 kg 以下	50 kg 超
SOC	PT	N = 43	N = 48
神経系障害	傾眠	9(20.9)	11(22.9)
胃腸障害	便秘	3(7.0)	3(6.3)
	悪心	4(9.3)	4(8.3)
	嘔吐	2(4.7)	4(8.3)

MedDRA/J V.18.1、n(%)
Source: 表 5.3.5.3-42

試験ごとのサブグループ解析の結果として、静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験の体重別事象別有害事象発現被験者数をそれぞれ表 2.7.4.7-16 及び表 2.7.4.7-17 に示す。

静脈内投与 Ph2/3 試験では、譫妄は体重 50 kg 以下群のみに認められた（50 kg 以下群: 20.0%［7/35］、50 kg 超群: 0.0%［0/35］）。皮下投与 Ph2/3 試験では、体重と事象ごとの発現率の間に関連は認められなかった。

5.1.3　腎機能低下者

5.1.3.1　腎機能別有害事象発現被験者数

注射剤全体群のクレアチニンクリアランス（creatinine clearance: CLcr）別有害事象発現被験者数を表 5.3.5.3-34 に、その抜粋を表 2.7.4.5.1-7 に示す。なお、静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験のいずれも、CTCAE v4.0-JCOG で Grade 3 に相当する重篤な腎障害を有する者を除外とした。

CLcr（mL/min）30 未満の被験者数は少なく、他のサブグループとの比較は困難であった。CLcr（mL/min）30 以上 60 未満及び 60 以上での有害事象の発現率は同程度であった。有害事象による治験の中止率は、CLcr（mL/min）60 以上では 8.6%（5/58）、CLcr（mL/min）30 以上 60 未満では 27.6%（8/29）であり、CLcr（mL/min）30 以上 60 未満の方が高かった。

表 2.7.4.5.1-7　CLcr（mL/min）別有害事象発現被験者数（注射剤全体群）

	注射剤全体群 N = 91		
	30 未満 N = 4	30 以上 60 未満 N = 29	60 以上 N = 58
有害事象	3(75.0)	22(75.9)	49(84.5)
副作用	1(25.0)	10(34.5)	24(41.4)
有害事象による治験の中止	1(25.0)	8(27.6)	5(8.6)

n(%)
Source: 表 5.3.5.3-34

試験ごとのサブグループ解析の結果として、静脈内投与 Ph2/3 試験の推算糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate: eGFR）及び CLcr 別有害事象発現被験者数を表 2.7.6.2.17-9 に、皮下投与 Ph2/3 試験の eGFR 及び CLcr 別有害事象発現被験者数を表 2.7.6.3.17-8 に示す。

静脈内投与 Ph2/3 試験では、CLcr（mL/min）30 以上 60 未満及び 60 以上での有害事象の発現率はそれぞれ 72.7%（16/22）、84.1%（37/44）と同程度であった。有害事象による治験の中止率は CLcr（mL/min）60 以上では 9.1%（4/44）、CLcr（mL/min）30 以上 60 未満では 31.8%（7/22）であり、CLcr（mL/min）30 以上 60 未満の方が高かった。

5.1.3.2　腎機能別事象別有害事象及び副作用発現被験者数

注射剤全体群の CLcr 別事象別有害事象発現被験者数を表 5.3.5.3-39 に、CLcr 別事象別副作用発現被験者数を表 5.3.5.3-45 に示し、このうち注射剤全体群で発現率が 5%以上であった有害事象（PT）の抜粋を表 2.7.4.5.1-8 に、発現率が 5%以上であった副作用（PT）の抜粋を表 2.7.4.5.1-9 に示す。

CLcr（mL/min）30 未満の被験者は少なく、他のサブグループとの比較は困難であった。表中に示した事象のうち、CLcr（mL/min）60 以上よりも 30 以上 60 未満の被験者に特に多く発現した事象はなかった。

表 2.7.4.5.1-8　CLcr 別事象別有害事象発現被験者数（注射剤全体群）

		注射剤全体群 N = 91		
SOC	PT	30 未満 N = 4	30 以上 60 未満 N = 29	60 以上 N = 58
精神障害	譫妄	1(25.0)	4(13.8)	2(3.4)
神経系障害	傾眠	1(25.0)	6(20.7)	14(24.1)
胃腸障害	便秘	0(0.0)	2(6.9)	7(12.1)
	悪心	0(0.0)	1(3.4)	12(20.7)
	嘔吐	0(0.0)	4(13.8)	6(10.3)
肝胆道系障害	肝機能異常	0(0.0)	1(3.4)	6(10.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	0(0.0)	2(6.9)	5(8.6)
	穿刺部位疼痛	0(0.0)	0(0.0)	5(8.6)

MedDRA/J V.18.1、n(%)
Source: 表 5.3.5.3-39

表 2.7.4.5.1-9　CLcr 別事象別副作用発現被験者数（注射剤全体群）

		注射剤全体群 N = 91		
SOC	PT	30 未満 N = 4	30 以上 60 未満 N = 29	60 以上 N = 58
神経系障害	傾眠	1(25.0)	6(20.7)	13(22.4)
胃腸障害	便秘	0(0.0)	2(6.9)	4(6.9)
	悪心	0(0.0)	1(3.4)	7(12.1)
	嘔吐	0(0.0)	1(3.4)	5(8.6)

MedDRA/J V.18.1、n(%)
Source: 表 5.3.5.3-45

試験ごとのサブグループ解析の結果として、静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験の eGFR 及び CLcr 別事象別有害事象発現被験者数をそれぞれ表 2.7.4.7-16 及び表 2.7.4.7-17 に示す。

試験ごとの結果からは、eGFR 及び CLcr と事象ごとの発現率の間に関連は認められなかった。

5.1.4　肝機能低下者

静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験のいずれも、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とした。肝機能が低下した被験者が組み入れられなかったことから、肝機能と有害事象発現率との関係を検討することは困難であった。

5.1.5　性別

5.1.5.1　男女別有害事象発現被験者数

注射剤全体群の男女別有害事象発現被験者数を表 5.3.5.3-32 に、その抜粋を表 2.7.4.5.1-10 に示す。試験ごとでは、性別でサブグループ解析を実施しなかった。

注射剤全体群では、男性と女性の有害事象発現率は同程度であった。副作用発現率は男性の方が女性よりもやや高かった。

表 2.7.4.5.1-10　男女別有害事象発現被験者数（注射剤全体群）

	注射剤全体群 N = 91	
	男性 N = 54	女性 N = 37
有害事象	44(81.5)	30(81.1)
副作用	25(46.3)	10(27.0)

n(%)
Source: 表 5.3.5.3-32

5.1.5.2　男女別事象別有害事象及び副作用発現被験者数

注射剤全体群の男女別事象別有害事象発現被験者数を表 5.3.5.3-37 に、男女別事象別副作用発現被験者数を表 5.3.5.3-43 に示し、このうち注射剤全体群で発現率が 5%以上であった有害事象（PT）の抜粋を表 2.7.4.5.1-11 に、発現率が 5%以上であった副作用（PT）の抜粋を表 2.7.4.5.1-12 に示す。

有害事象のうち、譫妄、発熱、及び穿刺部位疼痛の発現率は女性の方が男性より高く、傾眠の発現率は男性の方が女性よりもやや高かった。副作用のうち、傾眠及び悪心の発現率は、男性の方が女性より高かった。

表 2.7.4.5.1-11　男女別事象別有害事象発現被験者数（注射剤全体群）

		注射剤全体群 N = 91	
SOC	PT	男性 N = 54	女性 N = 37
精神障害	譫妄	3(5.6)	4(10.8)
神経系障害	傾眠	15(27.8)	6(16.2)
胃腸障害	便秘	5(9.3)	4(10.8)
	悪心	7(13.0)	6(16.2)
	嘔吐	6(11.1)	4(10.8)
肝胆道系障害	肝機能異常	4(7.4)	3(8.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	2(3.7)	5(13.5)
	穿刺部位疼痛	0(0.0)	5(13.5)

MedDRA/J V.18.1、n(%)
Source: 表 5.3.5.3-37

表 2.7.4.5.1-12　男女別事象別副作用発現被験者数（注射剤全体群）

		注射剤全体群 N = 91	
SOC	PT	男性 N = 54	女性 N = 37
神経系障害	傾眠	15(27.8)	5(13.5)
胃腸障害	便秘	4(7.4)	2(5.4)
	悪心	6(11.1)	2(5.4)
	嘔吐	4(7.4)	2(5.4)

MedDRA/J V.18.1、n(%)
Source: 表 5.3.5.3-43

5.1.6　ECOG PS 別

5.1.6.1　　ECOG PS 別有害事象発現被験者数

試験ごとのサブグループ解析の結果として、静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験の ECOG PS 別有害事象発現被験者数をそれぞれ表 2.7.6.2.17-8 及び表 2.7.6.3.17-7 に示す。

静脈内投与 Ph2/3 試験では、登録時の ECOG PS が高くなるにつれて、有害事象発現率、重篤な有害事象発現率、重度の有害事象発現率、及び有害事象による治験の中止率が上昇する傾向が認められた。皮下投与 Ph2/3 試験では、ECOG PS と有害事象発現率の間に関連は認められなかった。

5.1.6.2　　ECOG PS 別事象別有害事象及び副作用発現被験者数

試験ごとのサブグループ解析の結果として、静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験の ECOG PS 別事象別有害事象発現被験者数をそれぞれ表 2.7.4.7-16 及び表 2.7.4.7-17 に示す。静脈内投与 Ph2/3 試験では、ECOG PS のスコアが高くなるにつれて譫妄の発現率が高くなる傾向（ECOG 1 以下群: 0.0% [0/29]、ECOG 2 群: 15.8% [3/19]、ECOG 3 群 18.2% [4/22]）が認められた。皮下投与 Ph2/3 試験では、ECOG PS と事象ごとの発現率の間に関連は認められなかった。

5.2　外因性要因

前治療オピオイド鎮痛薬の有無別、及び前治療オピオイド鎮痛薬の種類別有害事象発現被験者数から、外因性要因における安全性を検討した。

5.2.1　前治療オピオイド鎮痛薬の有無

5.2.1.1　　前治療オピオイド鎮痛薬の有無別有害事象発現被験者数

注射剤全体群の前治療オピオイド鎮痛薬の有無別有害事象発現被験者数を表 5.3.5.3-33 に、その抜粋を表 2.7.4.5.2-1 に示す。

注射剤全体群では、オピオイド使用患者群、オピオイド非使用患者群で有害事象発現率は同程度であった。副作用発現率は、オピオイド非使用患者群の場合 60.0%（6/10）であり、オピオイド使用患者群の場合の 35.8%（29/81）よりもやや高かった。

表 2.7.4.5.2-1　前治療オピオイド鎮痛薬の有無別有害事象発現被験者数（注射剤全体群）

	注射剤全体群 N = 91	
	オピオイド使用患者群 N = 81	オピオイド非使用患者群 N = 10
有害事象	65(80.2)	9(90.0)
副作用	29(35.8)	6(60.0)

n(%)
Source: 表 5.3.5.3-33

試験ごとのサブグループ解析結果として、静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験の患者群（前治療オピオイド鎮痛薬を含む）別有害事象発現被験者数をそれぞれ表 2.7.4.5.2-2 及び表 2.7.4.5.2-3 に示す。

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）であった。オピオイド使用患者群の前治療オピオイド鎮痛薬別の有害事象発現率には、明確な差はなかった。皮下投与 Ph2/3 試験でも同様に、オピオイド使用患者群の前治療オピオイド鎮痛薬別の有害事象発現率には、明確な差はなかった。

表 2.7.4.5.2-2　患者群別有害事象発現被験者数（静脈内投与 Ph2/3 試験）

	オピオイド使用患者群							オピオイド使用患者全体	オピオイド非使用患者群
	経口オキシコドン製剤 N = 26	経口モルヒネ製剤 N = 7	経口トラマドール製剤 N = 3	オキシコドン注射剤 N = 9	モルヒネ注射剤 N = 4	フェンタニル注射剤 N = 4	フェンタニル貼付剤 N = 9	N = 62	N = 8
有害事象	19(73.1)	4(57.1)	2(66.7)	8(88.9)	4(100.0)	3(75.0)	8(88.9)	48(77.4)	8(100.0)
有害事象（関連あり）	11(42.3)	2(28.6)	1(33.3)	2(22.2)	1(25.0)	2(50.0)	4(44.4)	23(37.1)	5(62.5)
重篤な有害事象	2(7.7)	0(0.0)	0(0.0)	2(22.2)	0(0.0)	1(25.0)	3(33.3)	8(12.9)	1(12.5)
重篤な有害事象（関連あり）	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
重要な有害事象	1(3.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(25.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.2)	0(0.0)
重要な有害事象（関連あり）	1(3.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)
重度の有害事象	1(3.8)	0(0.0)	0(0.0)	1(11.1)	0(0.0)	1(25.0)	3(33.3)	6(9.7)	1(12.5)
重度の有害事象（関連あり）	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
有害事象による治験薬投与の中止	1(3.8)	3(42.9)	0(0.0)	3(33.3)	2(50.0)	1(25.0)	1(11.1)	11(17.7)	1(12.5)
有害事象による治験薬投与の中止（関連あり）	1(3.8)	1(14.3)	0(0.0)	1(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(11.1)	4(6.5)	1(12.5)
有害事象による治験の中止	1(3.8)	3(42.9)	0(0.0)	3(33.3)	2(50.0)	1(25.0)	1(11.1)	11(17.7)	1(12.5)

n(%)
Source: 表 2.7.6.2.17-6

表 2.7.4.5.2-3　患者群別有害事象発現被験者数（皮下投与 Ph2/3 試験）

	オピオイド使用患者群					
	経口オキシコドン製剤 N = 8	経口トラマドール製剤 N = 2	オキシコドン注射剤 N = 3	フェンタニル貼付剤 N = 6	オピオイド使用患者全体 N = 19	オピオイド非使用患者群 N = 2
有害事象	8(100.0)	2(100.0)	3(100.0)	4(66.7)	17(89.5)	1(50.0)
有害事象（関連あり）	3(37.5)	0(0.0)	0(0.0)	3(50.0)	6(31.6)	1(50.0)
重篤な有害事象	0(0.0)	0(0.0)	1(33.3)	0(0.0)	1(5.3)	0(0.0)
重篤な有害事象（関連あり）	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
重要な有害事象	0(0.0)	0(0.0)	1(33.3)	1(16.7)	2(10.5)	0(0.0)
重要な有害事象（関連あり）	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(16.7)	1(5.3)	0(0.0)
重度の有害事象	0(0.0)	0(0.0)	1(33.3)	0(0.0)	1(5.3)	0(0.0)
重度の有害事象（関連あり）	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
有害事象による治験薬投与の中止	1(12.5)	0(0.0)	1(33.3)	0(0.0)	2(10.5)	0(0.0)
有害事象による治験薬投与の中止（関連あり）	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
有害事象による治験の中止	1(12.5)	0(0.0)	1(33.3)	0(0.0)	2(10.5)	0(0.0)

n(%)
Source: 表 2.7.6.3.17-5

5.2.1.2　前治療オピオイド鎮痛薬の有無別事象別有害事象及び副作用発現被験者数

注射剤全体群の前治療オピオイド鎮痛薬の有無別事象別有害事象発現被験者数を表 5.3.5.3-38 に、前治療オピオイド鎮痛薬の有無別事象別副作用発現被験者数を表 5.3.5.3-44 に示し、このうち注射剤全体群で発現率が 5%以上であった有害事象（PT）の抜粋を表 2.7.4.5.2-4 に、発現率が 5%以上であった副作用（PT）の抜粋を表 2.7.4.5.2-5 に示す。

前治療オピオイド鎮痛薬を使用、非使用いずれの患者群でも、傾眠の発現が最も多かった。

表 2.7.4.5.2-4　前治療オピオイド鎮痛薬の有無別事象別有害事象発現被験者数（注射剤全体群）

		注射剤全体群 N = 91	
		オピオイド使用患者群	オピオイド非使用患者群
SOC	PT	N = 81	N = 10
精神障害	譫妄	5(6.2)	2(20.0)
神経系障害	傾眠	16(19.8)	5(50.0)
胃腸障害	便秘	6(7.4)	3(30.0)
	悪心	13(16.0)	0(0.0)
	嘔吐	8(9.9)	2(20.0)
肝胆道系障害	肝機能異常	6(7.4)	1(10.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	7(8.6)	0(0.0)
	穿刺部位疼痛	3(3.7)	2(20.0)

MedDRA/J V.18.1、n(%)
Source: 表 5.3.5.3-38

表 2.7.4.5.2-5　前治療オピオイド鎮痛薬の有無別事象別副作用発現被験者数（注射剤全体群）

		注射剤全体群 N = 91	
		オピオイド使用患者群	オピオイド非使用患者群
SOC	PT	N = 81	N = 10
神経系障害	傾眠	15(18.5)	5(50.0)
胃腸障害	便秘	4(4.9)	2(20.0)
	悪心	8(9.9)	0(0.0)
	嘔吐	4(4.9)	2(20.0)

MedDRA/J V.18.1、n(%)
Source: 表 5.3.5.3-44

5.3　薬物相互作用

注射剤の臨床開発では、薬物間相互作用の検討を目的とする臨床試験を行わなかった。なお、静脈内投与 Ph2/3 試験、皮下投与 Ph2/3 試験、及び日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）で薬物相互作用の報告はなかった。

5.4　妊娠及び授乳時の使用

注射剤の臨床開発では、妊娠中又は授乳中の女性を試験の対象としておらず、使用経験はない。

5.5　過量投与

静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験では、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。

5.6　薬物乱用

静脈内投与 Ph2/3 試験及び皮下投与 Ph2/3 試験では、治験責任医師又は治験担当医師によって、薬物乱用に該当すると判断された事例は認められなかった。

5.7　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、後観察期に使用した併用薬の確認が可能な、治験を完了した被験者（20 名）は全員、治験薬投与終了後に他のオピオイド鎮痛薬に切り替えていた。このため、本薬の治験終了後に他のオピオイド鎮痛薬に切り替えなかった被験者を対象に反跳現象及び退薬症状を評価することはできなかった。

5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

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、眠気、錯乱などの神経系障害及び精神障害が挙げられる。

注射剤全体群でこれらの有害事象の発現状況を検討した結果、SOC 別有害事象発現率は、神経系障害が 26.4%（24/91）及び精神障害が 13.2%（12/91）であり、PT 別有害事象発現率は、傾眠が 23.1%（21/91）、譫妄が 7.7%（7/91）、不眠症が 3.3%（3/91）、落ち着きのなさが 2.2%（2/91）、アカシジア、意識変容状態、浮動性めまい、標語障害、頭痛、感覚鈍麻、幻覚が各 1.1%（1/91）であった（表 5.3.5.3-21）。

同様に、神経系障害及び精神障害の SOC 別副作用発現率は、神経系障害が 22.0%（20/91）及び精神障害が 5.5%（5/91）であり、PT 別では、傾眠が 22.0%（20/91）、譫妄が 3.3%（3/91）浮動性めまい、構語障害、頭痛、幻覚、不眠症が各 1.1%（1/91）であった（表 5.3.5.3-22）。

6. 市販後データ

現在、ヒドロモルフォン製剤は国内では市販されていない。

米国及び英国のヒドロモルフォン添付文書（即放性製剤、徐放性製剤、及び注射剤）では、重要な副作用として表 2.7.4.6-1 に示す事象が記載されている。

表 2.7.4.6-1　海外の添付文書に記載の重要な副作用一覧

器官大分類	副作用
免疫系障害	過敏症反応（口腔咽頭腫脹を含む）、アナフィラキシー反応
代謝および栄養障害	食欲減退
精神障害	薬物乱用、薬物依存、嗜癖、不安、錯乱状態、不眠症、激越、うつ病、多幸気分、幻覚、悪夢、不快気分
神経系障害	痙攣発作、浮動性めまい、傾眠、頭痛、振戦、ミオクローヌス、錯感覚、鎮静、嗜眠、痙攣、ジスキネジア、痛覚過敏、セロトニン作動薬との併用におけるセロトニン症候群
眼障害	視力障害、縮瞳
心臓障害	循環抑制、心停止、徐脈、動悸、頻脈
血管障害	ショック、重度の低血圧、潮紅
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸抑制、無呼吸、呼吸停止、呼吸困難、気管支痙攣
胃腸障害	胃腸系副作用、麻痺性イレウス、便秘、悪心、腹痛、口内乾燥、嘔吐、消化不良、下痢、味覚異常
肝胆道系障害	肝酵素上昇、膵酵素上昇
皮膚および皮下組織障害	そう痒症、多汗症、発疹、蕁麻疹
腎および尿路障害	尿意切迫、尿閉
生殖系および乳房障害	リビドー減退、勃起不全
一般・全身障害および投与部位の状態	新生児オピオイド離脱症候群、ベンゾジアゼピン系又は他の中枢神経抑制薬との相互作用、無力症、注射部位反応、薬剤離脱症候群（激越、不安、神経過敏、不眠症、運動過多、振戦、胃腸症状を含む）、疲労、倦怠感、末梢性浮腫、注射部位硬結（特に皮下反復投与後）、薬物耐性
傷害、中毒および処置合併症	過量投与、誤用
内分泌障害	副腎機能不全、アンドロゲン欠乏症

Source: 米国添付文書の「serious adverse reactions」及び「adverse reactions, major hazards」、英国添付文書の「Undesirable effects」

目次

2.7.1 で引用した参考文献 2
2.7.2 で引用した参考文献 2
2.7.3 で引用した参考文献 2
2.7.4 で引用した参考文献 3

2.7.1 で引用した参考文献

該当なし

2.7.2 で引用した参考文献

該当なし

2.7.3 で引用した参考文献

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].
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.
3) 福原俊一, 鈴鴨よしみ. 健康関連 QOL 尺度－SF-8 と SF-36. 医学の歩み. 2005;213(2):133-6.
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) 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.
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.
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.
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.
9) 武田文和. WHO Cancer Pain Relief Programme について. J Pain Clinic. 1984;5(4):335-42.
10) World Health Organization. Cancer Pain Relief: with a guide to opioid availability. 2nd ed; 1996.
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.
12) Houde RW. Clinical analgesic studies of hydromorphone. Advances in Pain Research and Therapy. 1986;8:129-35.
13) Foley KM, Inturrisi CE. Analgesic drug therapy in cancer pain: principles and practice. Med Clin North Am. 1987;71(2):207-32.
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.

15) Levy MH. Pharmacologic treatment of cancer pain. N Engl J Med. 1996;335(15):1124-32.
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.
17) Twycross R. Pain relief. In: Symptom management in advanced cancer. 2nd ed; 1997. p. 13-59.
18) Sarhill N, Walsh D, Nelson KA. Hydromorphone: pharmacology and clinical applications in cancer patients. Support Care Cancer. 2001;9(2):84-96.
19) Anderson R, Saiers JH, Abram S, et al. Accuracy in equianalgesic dosing: conversion dilemmas. J Pain Symptom Manage. 2001;21(5):397-406.
20) Inturrisi CE, Lipman AG. Opioid analgesics. Chapter 78. In: Bonica's Management of Pain. 4th ed; 2010. p. 1172-5.
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.
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.
23) Foley KM. The treatment of cancer pain. N Engl J Med. 1985;313(2):84-95.
24) Walsh D. Pharmacological management of cancer pain. Semin Oncol. 2000;27(1):45-63.
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.
26) American Pain Society. Principles of analgesic use in the treatment of acute pain and cancer pain. 6th ed; 2009. p. 40-5.
27) 日本医師会監修. がん緩和ケアガイドブック. 青海社; 2012.
28) 小川節郎編. ペインクリニック. 2010;31 別冊春号.
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.
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.
31) 槇田浩史監修, 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.
32) 恒藤暁, 岡本禎晃. 緩和ケア エッセンシャルドラッグ 第 2 版. 医学書院; 2011.
33) LiSA. メディカル・サイエンス・インターナショナル. 2012;19(8).
34) 山蔭道明監修, 山内正憲編. PCA 患者自己調節鎮痛法. 克誠堂出版; 2011.

2.7.4 で引用した参考文献

該当なし

目次

1. DS-7113b 第 I 相試験－日本人及び白人健康成人を対象とした臨床薬理試験－ 9
1.1 治験の目的 9
1.2 治験期間 9
1.3 治験デザイン 9
1.4 対象 9
1.4.1 選択基準 9
1.4.2 除外基準 10
1.5 治験薬 11
1.5.1 用法・用量及び併用療法 11
1.5.1.1 用法・用量 11
1.6 計画された被験者数 12
1.7 投与群及び割付方法 12
1.8 評価スケジュール 13
1.9 評価項目 17
1.9.1 薬物動態評価項目 17
1.9.2 安全性評価項目 17
1.10 統計解析手法 17
1.10.1 薬物動態の解析 17
1.10.2 安全性の解析 17
1.11 被験者の内訳 18
1.12 解析対象集団 18
1.13 被験者背景 18
1.14 投与量と曝露状況 19
1.15 薬物動態の結果 20
1.15.1 Part A: ヒドロモルフォン塩酸塩カプセル剤（1.3 mg）単回経口投与時 20
1.15.2 Part B: ヒドロモルフォン塩酸塩カプセル剤（1.3 mg）反復経口投与時 24
1.15.3 Part C: ヒドロモルフォン塩酸塩の単回経口投与時（2.6 mg）、単回静脈内投与時（1 mg）、又は単回皮下投与時（1 mg） 28
1.16 安全性の結果 29
1.16.1 有害事象発現率 29
1.16.2 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象 31
1.16.3 臨床検査及びバイタルサイン 31
1.16.4 心電図 31
1.17 結論 32

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（静脈内投与）－ 33
2.1 治験の目的 33
2.2 治験期間 33
2.3 治験デザイン 33
2.4 対象 33
2.4.1 選択基準 33
2.4.2 除外基準 34
2.5 治験薬 34
2.5.1 用法・用量及び併用療法 34
2.5.1.1 持続投与 34
2.5.1.2 レスキュー薬の投与 36
2.6 計画された被験者数 36
2.7 投与群及び割付方法 37
2.8 評価スケジュール 37
2.9 評価項目 38
2.9.1 有効性評価項目 38
2.9.2 安全性評価項目 39
2.9.3 薬物動態評価項目 39
2.10 統計解析手法 39
2.10.1 有効性の解析 39
2.10.2 安全性の解析 41
2.10.3 薬物動態の解析 42
2.11 被験者の内訳 42
2.12 解析対象集団 43
2.13 被験者背景 44
2.14 投与量と曝露状況 48
2.15 有効性の結果 51
2.15.1 主要評価項目: 疼痛コントロール達成率 51
2.15.1.1 主解析 51
2.15.1.2 副解析 52
2.15.2 副次評価項目 52
2.15.3 サブグループ解析 56
2.16 薬物動態の結果 61
2.17 安全性の結果 63
2.17.1 有害事象発現率の概要 63
2.17.2 有害事象発現状況 63

2.17.3　副作用発現状況 65
2.17.4　重症度別の有害事象 66
2.17.5　時期別事象別の有害事象 66
2.17.6　サブグループ解析 68
2.17.7　レスキュー薬投与調査期間 70
2.17.8　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象 71
2.17.8.1　死亡 71
2.17.8.2　重篤な有害事象 72
2.17.8.3　重要な有害事象 72
2.17.8.4　治験薬投与中止に至った有害事象 72
2.17.9　安全性に関連する他の観察項目 73
2.18　結論 73
3.　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）－ 74
3.1　治験の目的 74
3.2　治験期間 74
3.3　治験デザイン 74
3.4　対象 74
3.4.1　選択基準 74
3.4.2　除外基準 75
3.5　治験薬 75
3.5.1　用法・用量及び併用療法 75
3.5.1.1　持続投与 75
3.5.1.2　レスキュー薬の投与 77
3.6　計画された被験者数 77
3.7　投与群及び割付方法 77
3.8　評価スケジュール 78
3.9　評価項目 79
3.9.1　有効性評価項目 79
3.9.2　安全性評価項目 80
3.9.3　薬物動態評価項目 80
3.10　統計解析手法 80
3.10.1　有効性の解析 80
3.10.2　安全性の解析 82
3.10.3　薬物動態の解析 83
3.11　被験者の内訳 83
3.12　解析対象集団 84

3.13 被験者背景 85
3.14 投与量と曝露状況 88
3.15 有効性の結果 91
3.15.1 有効性の評価項目 91
3.15.2 サブグループ解析 95
3.16 薬物動態の結果 100
3.17 安全性の結果 102
3.17.1 有害事象発現率の概要 102
3.17.2 有害事象発現状況 102
3.17.3 副作用発現状況 103
3.17.4 重症度別の有害事象 104
3.17.5 時期別事象別の有害事象 104
3.17.6 サブグループ解析 107
3.17.7 レスキュー薬投与調査期間 109
3.17.8 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象 110
3.17.8.1 重篤な有害事象 110
3.17.8.2 重要な有害事象 110
3.17.8.3 治験薬投与中止に至った有害事象 110
3.17.9 安全性に関連する他の観察項目 111
3.18 結論 111

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
BMI	body mass index	体格指数
CI	confidence interval	信頼区間
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
ECG	electrocardiography	心電図検査
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床試験グループ
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FSH	follicle stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
iv	intravenous	静脈内
JCOG	Japan Clinical Oncology Group	日本臨床腫瘍研究グループ
LS	least squares	最小二乗
MAO	monoamine oxidase	モノアミン酸化酵素
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NC	not calculated	算出せず
PI	pain intensity	疼痛強度
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PR	pain relief	疼痛緩和
PS	performance status	一般状態
PT	preferred term	MedDRA の基本語
QOL	quality of life	生活の質
QTcB	Bazett-corrected QT	Bazett 法により補正した QT 間隔
QTcF	Fridericia-corrected QT	Fridericia 法により補正した QT 間隔
sc	subcutaneous	皮下
SF-8	Medical Outcome Study Short-Form 8-Item Health Survey	―
SOC	system organ class	MedDRA の器官別大分類
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

薬物動態略号一覧

略号	省略していない表現	
	英語	日本語
Ae	cumulative amount of compound excreted unchanged into urine	尿中排泄量
$Ae_{0\text{-}48h}$	amount of compound excreted into urine up to 48 hours	投与後 48 時間までの累積尿中排泄量
Ae,ss	amount of compound excreted unchanged into urine at steady state	定常状態での尿中排泄量
Ae,tau	amount of compound excreted into urine during dosing interval	投与間隔ごとの尿中排泄量
AUCextr	percentage of extrapolated portion of AUCinf	AUC 外挿部分の比率
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
$AUC_{0\text{-}6h}$	area under the plasma concentration-time curve up to 6 hours	投与後 6 時間までの血漿（血液）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
AUCtau	area under the plasma concentration-time curve during dosing interval	投与間隔ごとの血漿中濃度－時間曲線下面積
CL	total body clearance	全身クリアランス
CL/F	apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
CLss	total body clearance at steady state	定常状態における全身クリアランス
CLss/F	apparent total body clearance at steady state	定常状態における見かけの全身クリアランス
CLr	renal clearance	腎クリアランス
$CLr_{0\text{-}48}$	renal clearance up to 48 hours	投与後 48 時間までの腎クリアランス
CLr,ss	renal clearance at steady state	定常状態での腎クリアランス
Cmax	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
Cmax,ss	maximum plasma concentration at steady state	定常状態での最高血漿中濃度
Fe	fraction of dose excreted in urine	尿中排泄率
$Fe_{0\text{-}48h}$	percentage of dose excreted unchanged in urine up to 48 hours	投与後 48 時間までの累積尿中排泄率
Fe,ss	percentage of dose excreted unchanged in urine at steady state	定常状態での尿中排泄率
Fe,tau	percentage of dose excreted unchanged in urine during dosing interval	投与間隔ごとの尿中排泄率
λz	elimination rate constant associated with the terminal phase	終末相における消失速度定数
λz,ss	elimination rate constant at steady state	定常状態での消失速度定数
Robs	observed cumulative coefficient	累積係数
$Robs_{,Cmax}$	observed cumulative coefficient of Cmax	最高血漿中濃度の累積係数
$T_{1/2}$	terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
$T_{1/2}$,ss	terminal elimination half-life at steady state	定常状態での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
Tmax,ss	time to reach maximum plasma concentration at steady state	定常状態での最高血漿中濃度到達時間
Vz	volume of distribution based on the terminal phase	終末相分布容積
Vz/F	apparent volume of distribution based on the terminal phase	見かけの終末相分布容積
Vz/F,ss	apparent volume of distribution based on the terminal phase at steady state	定常状態での見かけの終末相分布容積

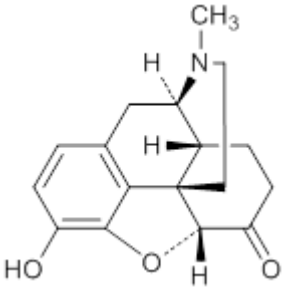
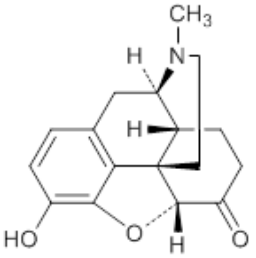
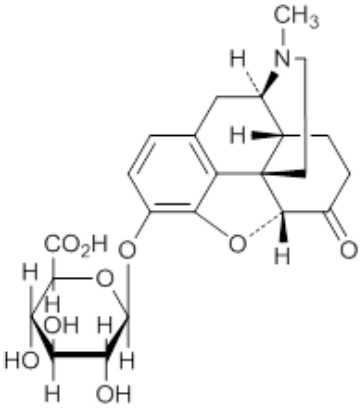
専門用語の一覧

専門用語	定義
DS-7113b	原薬、hydromorphone hydrochloride
H3G	ヒドロモルフォンの代謝物、hydromorphone-3-glucuronide

臨床試験一覧

試験計画番号	課題名	添付資料番号	試験略名
DS7113-A-E101	DS-7113b 第 I 相試験－日本人及び白人健康成人を対象とした臨床薬理試験－	5.3.3.1-1	日本人 Ph1 単回・反復投与試験（英国）
DS7113-C-J305	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）－	5.3.5.2-1	静脈内投与 Ph2/3 試験
DS7113-C-J306	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）－	5.3.5.2-2	皮下投与 Ph2/3 試験

化合物一覧

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	 ・HCl
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	

薬物動態の結果で示すヒドロモルフォン濃度は、フリー体（ヒドロモルフォン）相当量とした。

1. DS-7113b 第 I 相試験－日本人及び白人健康成人を対象とした臨床薬理試験－

添付資料番号 5.3.3.1-1

1.1 治験の目的

主目的:

- 日本人健康成人に、ヒドロモルフォン塩酸塩（1.3 mg）を単回経口投与したときの安全性、忍容性、及び薬物動態を検討する。
- 以下について、ナルトレキソン塩酸塩*投与後にヒドロモルフォン塩酸塩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。
  a. 単回経口投与（2.6 mg）
  b. 単回静脈内投与（1 mg）
  c. 反復経口投与（1.3 mg × 5 回）

副次目的:

- 日本人及び白人健康成人に、ヒドロモルフォン塩酸塩（1.3 mg）を単回経口投与したときの安全性、忍容性、及び薬物動態を比較する。
- ナルトレキソン塩酸塩*投与後にヒドロモルフォン塩酸塩（1 mg）を日本人健康成人に皮下投与したときの安全性、忍容性、及び薬物動態を検討する。
- ヒドロモルフォン塩酸塩を日本人健康成人に経口もしくは皮下投与したときの生物学的利用率を検討する。

探索的目的:

- 日本人及び白人健康成人での血漿中及び尿中ヒドロモルフォン代謝物の薬物動態を検討する。

*: 被験者の安全性を考慮し、中枢性の有害事象発生を極力回避するため麻薬拮抗薬であるナルトレキソン塩酸塩を前投与した。

1.2 治験期間

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の初回来院日）～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最終観察日）

1.3 治験デザイン

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

1.4 対象

健康成人男女

（Part A: 日本人及び白人、Part B 及び Part C: 日本人）

1.4.1 選択基準

1) 満年齢が 20 歳以上 45 歳以下の日本人及び白人健康成人。両親及び 4 名の祖父母が民

族的に日本人又は白人である者。日本人は 5 年超海外在住の者を除く

2) 適正な避妊を行う意思がある男性。スクリーニング時及び各試験期間の Day-1 での妊娠検査が陰性であり、適正な避妊を行う意思がある妊娠可能な女性。スクリーニング時に卵胞刺激ホルモン（follicle stimulating hormone: FSH）濃度が 40 mIU/mL 以上である閉経後の女性
3) 体格指数（body mass index: BMI）が 18.0 以上 30.0 以下の者
4) 体重が 50 kg 以上の者
5) 治験の性質及び治験参加のリスクを理解する十分な知性があり、治験責任医師と治験参加について十分に意思疎通する能力があり、治験全般の要件を満たす者
6) 治験責任医師又は治験分担医師による治験参加についての説明後、文書で治験参加への同意が得られた者
7) The Overvolunteering Prevention System（TOPS）に個人情報を入力することへの同意が得られた者
8) 登録前に既往歴、健康診断、臨床検査成績、及び心電図から臨床的に有意な問題がないことが確認された健康な者

1.4.2　除外基準

1) 妊娠又は授乳中の女性、又は性的に活動的であり、信頼できる避妊方法で避妊する意思のない妊娠可能な女性、又は性的に活動的であり、信頼できる避妊方法で避妊する意思のない男性
2) 既往歴、身体的徴候、心電図、又は治験前のスクリーニング時の臨床検査値に臨床的に関連する異常が認められ、治験の目的又は被験者自身の安全に影響を及ぼす可能性のある者
3) 被験者の治験への参加が無効になる、もしくは被験者の治験への参加が必要以上に危険になると考えられる急性又は慢性の疾患を有する、又は慢性疾患の既往歴を有する者
4) 内分泌、甲状腺、肝機能、呼吸器、又は腎機能に障害があり、糖尿病、冠動脈性心疾患、又は鬱病、自殺念慮又は自殺傾向を含む精神疾患の既往歴を有する者
5) 薬剤の吸収に影響する可能性がある外科的処置下（例: 胃のバイパス手術）又は薬剤の吸収に影響する健康状態下にある者
6) 血液学的、臨床化学的、尿検査、バイタルサイン、又は 12 誘導心電図データで臨床的に有意な異常値が認められる者
7) 臨床的に有意な低血圧の既往がある者
8) 何らかの薬剤に対して重度の有害反応、もしくはオピオイド又はオピオイド拮抗薬に対して過敏症を示す又は示したことがある者
9) 治験薬の初回投与前の 28 日以内に処方薬（避妊用ホルモン剤を除く）を使用した者、治験薬の初回投与前の 7 日以内にアセトアミノフェン（paracetamol）を除く一般用医

薬品を使用した者

10) 直近の 3 ヵ月の間に他の新規化学成分又は処方薬の治験に参加した者
11) 直近の 5 年の間に薬物依存症又はアルコール依存症になった又はなったことがある者
12) 尿検査で薬物依存症であることが証明された者
13) B 型肝炎、C 型肝炎、HIV 1、又は HIV 2 検査で陽性であった者
14) 治験前の 3 ヵ月で 400 mL 超の血液を失った者（例: 輸血ドナー）
15) スクリーニング検査時の座位での血圧が収縮期 90～140 mmHg、拡張期 40～90 mmHg の範囲外であり、心拍数が 40～100 拍／分の範囲外である者
16) 治験計画書の要件に対し非協力的である可能性がある者
17) 医学的背景からかかりつけ医が治験参加に反対する者

1.5　治験薬

被験薬（商品名、ロット番号）:

1.3 mg hydromorphone HCl（1.3 mg Palladone® oral capsule、164960）

2.6 mg hydromorphone HCl（2.6 mg Palladone oral capsule、165350）

1 mg hydromorphone HCl（2 mg Palladon Injekt®、10068011）

25 mg and 50 mg naltrexone HCl（50 mg Nalorex® oral tablets、2A74606）

被験薬プラセボ（ロット番号）:

Gelatin capsule containing starch（IN513764）

1.5.1　用法・用量及び併用療法

1.5.1.1　用法・用量

Part A: ヒドロモルフォン塩酸塩カプセル剤（1.3 mg）又はプラセボを単回経口投与した。

Part B: ヒドロモルフォン塩酸塩カプセル剤（1.3 mg）又はプラセボを 6 時間ごとに計 5 回反復経口投与した。被験者の安全性を考慮し、ヒドロモルフォン塩酸塩の初回投与 12 時間前、12 時間後、及び 36 時間後にナルトレキソン塩酸塩をそれぞれ 25 mg、50 mg、及び 50 mg 投与した。

Part C*: sequence 1: 経口投与、静脈内投与、皮下投与
sequence 2: 静脈内投与、経口投与、皮下投与
（一部クロスオーバー）

*: いずれの sequence もヒドロモルフォン塩酸塩 2.6 mg の単回経口投与、1 mg の単回静脈内投与、又は 1 mg の単回皮下投与をそれぞれ受け、各投与の間には 4 日以上の休薬期間をおいた。被験者の安全性を考慮し、各投与期でヒドロモルフォン塩酸塩の投与 12 時間前及び投与 12 時間後にナルトレキソン塩酸塩をそれぞれ 25 mg 及び 50 mg 投与した。

用法・用量の設定根拠

Part A のヒドロモルフォン塩酸塩の投与量 1.3 mg は、1.3 mg がヒドロモルフォン塩酸塩の

標準的治療用量及び治療開始用量であり、ナルトレキソン塩酸塩前投与による保護がない場合でもヒドロモルフォン塩酸塩の安全性及び忍容性を評価することが可能な用量であることから設定した。

Part B の経口投与レジメンは、英国国民医薬品集で推奨されている開始用量レジメン（4 時間ごとに 1.3 mg 投与し、痛みの強さにより、必要に応じて増量が可能）に準じて設定した。

Part C の投与量は標準的な治療用量から設定した。ヒドロモルフォン経口投与の生物学的利用率を約 50%とすると、2.6 mg ヒドロモルフォン塩酸塩の経口投与後の血中濃度は、1 mg 静脈内投与と同等であると推測された。

なお、ヒドロモルフォン塩酸塩 1.3 mg 及び 2.6 mg はモルヒネ 10 mg 及び 20 mg とそれぞれ同等である。

Part B 及び Part C で使用するナルトレキソン塩酸塩の用量は、臨床診療で日常的に使用される代表的な開始用量であり、忍容性が良いと推測され、ヒドロモルフォンによる有害事象を明らかに減少させる効果が認められる用量であることから設定した。

1.6　計画された被験者数

22 名～30 名

（Part A: 日本人 8 名、白人 8 名、Part B: 日本人 8 名［このうち最大 8 名は Part A 参加被験者］、Part C: 日本人 6 名）

被験者数の設定根拠

1 投与群につき 6 名の被験者が本治験の目的を満たすのに十分であると考えた。治験の被検者集団のサイズが小さい場合、治験薬の一般的な副作用しか検出できないと考えられるが、ヒドロモルフォンの副作用は文献等で十分に裏付けられている。被験者数が少ないことで必然的に研究の統計的検出力は制限されるが、本治験の目的に合う十分なデータが得られると考えた。

1.7　投与群及び割付方法

被験者は初回投与期間の初回投与時に被験者番号を付与された。Part A 及び Part B の両方に参加する日本人被験者は、Part B の Day 1 に新しい被験者番号を付与された。被験者番号は、無作為化スケジュールに従い、治験薬群又はプラセボ群（Part A 及び Part B）、又は sequence 群（Part C）に割り付けられた。

1.8　評価スケジュール

調査、観察スケジュールを表 2.7.6.1.8-1 及び表 2.7.6.1.8-2 に示す。

表 2.7.6.1.8-1　Part A 及び Part C の評価スケジュール

Events	**Screening**[a]	**In-clinic**				**Follow-up**
Day	**–22 to –2**	**-1 (Baseline)**	**1**	**2**	**3**	**7 (±1)**
Admission to the ward		X[b]				
Discharge from the ward					X[c]	
Informed consent	X					
Medical & surgical history and concomitant medication check	X	X				
Demographic information	X					
Physical & neurological examination	X	X			X	X
Height	X					
Weight	X	X			X	
Vital signs (including respiratory function)[d]	X	X	X	X	X	X
12-lead ECG[e]	X	X	X	X	X	X
Safety tests of blood & urine (fasting)	X	X	X[f]	X[f]	X	X
Pregnancy test	X	X[g]				X
FSH Level[h]	X					
Urine drugs of abuse	X	X				
Breath test for alcohol	X	X				
Hepatitis B & C; HIV 1 & 2	X					
Hydromorphone HCl administration			X			
Naltrexone HCl administration[i]		X	X			
PK Sampling[j]		X	X	X	X	
AE Reporting	X	X	X	X	X	X

a. Screening occurred within 21 days prior to Day -1 of first treatment period.
b. Subjects were admitted to the clinic at about 0800 h on Day -1.
c. Or upon early withdrawal.
d. Vital signs were measured at Screening, on Day -1, before (within 1 hour) administration of hydromorphone HCl/placebo, at 6 and 12 hours after hydromorphone HCl/placebo on Day 1, on Day 2 (at 24 hours after hydromorphone HCl/placebo), and before discharge on Day 3. Oxygen saturation was monitored continuously for 24 hours after administration of hydromorphone HCl/placebo on Day 1 (when subjects were not ambulatory). Oxygen saturation measurements and respiratory rate were recorded with each vital signs measurement (but not at follow-up), and additionally at 2 hours after administration.
e. Triplicate ECG recordings were taken approximately 2 minutes apart. ECGs were recorded within 1 hour prior to administration of hydromorphone HCl/placebo, and at 0.5, 1.5, and 24 hours after hydromorphone HCl/placebo on Day 1.

f. Fasting safety tests of blood and urine were done before administration of hydromorphone HCl/placebo on Day 1, and on Day 2 (at 24 hours after hydromorphone HCl/placebo).
g. Serum pregnancy test on admission to the ward in each treatment period.
h. Follicle-stimulating hormone (FSH) test only for women reporting natural postmenopausal status.
i. In Part C only, naltrexone HCl was administered after dinner on Day -1 (at about 12 hours before administration of hydromorphone HCl/placebo), and at 12 hours after hydromorphone HCl/placebo on Day 1.
j. Plasma PK samples were collected before, and at 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 36, and 48 hours after, administration of oral hydromorphone HCl/placebo. For iv and sc administration, plasma PK samples were collected before, and at 2, 5, 15, and 30 minutes, and at 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 36 and 48 hours after the start of the injection. Additionally, a PK sample was collected 1 hour after the first dose of naltrexone HCl in Part C, Period 1 only. Urine PK samples were collected before hydromorphone HCl or placebo was administered, and at 0–6, 6–12, 12–24, 24–36 and 36–48 hours after hydromorphone HCl/placebo.
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-E101） Table 6-3

表 2.7.6.1.8-2 Part B の評価スケジュール

Events	**Screening[a]**	**In-clinic**					**Follow-up**
Day	**–22 to –2**	**-1 (Baseline)**	**1**	**2**	**3**	**4**	**6–8**
Admission to the ward		X[b]					
Discharge from the ward						X[c]	
Informed consent	X						
Medical & surgical history and concomitant medication check	X	X					
Demographic information	X						
Physical & neurological examination	X	X				X	X
Height	X						
Weight	X	X				X	
Vital signs (including respiratory function)[d]	X	X	X	X	X	X	X
12-lead ECG[e]	X	X	X	X	X	X	X
Safety tests of blood & urine (fasting)	X	X	X[f]	X[f]	X[f]	X	X
Pregnancy test	X	X[g]					X
FSH Level[h]	X						
Urine drugs of abuse	X	X					
Breath test for alcohol	X	X					
Hepatitis B & C; HIV 1 & 2	X						
Hydromorphone HCl administration[i]			X	X			
Naltrexone HCl administration[j]		X	X	X			
PK Sampling[k]		X	X	X	X	X	
AE Reporting	X	X	X	X	X	X	X

a. Screening occurred within 21 days prior to Day -1.
b. Subjects were admitted to the clinic at approximately 0800 hours on Day -1.
c. Or upon early withdrawal.
d. Vital signs were measured at Screening, on Day -1, before (within 1 hour) the first and fifth doses of hydromorphone HCl/placebo (in the morning on Days 1 and 2), at 6 and 12 hours after the first dose on Day 1, on Day 3 (at 48 hours after the first dose of hydromorphone HCl/placebo), at discharge, and at follow-up. Oxygen saturation was monitored continuously for 48 hours after administration of hydromorphone HCl/placebo on the morning of Day 1 (when subjects were not ambulatory). Oxygen saturation measurements and respiratory rate were recorded with each vital signs measurement (but not at follow-up), and additionally at 2 hours after first and last administrations of hydromorphone HCl.
e. Triplicate ECG recordings were taken about 2 minutes apart. ECGs were recorded within 1 hour before, and at 0.5, 1.5, and 24 hours after the first and fifth doses of hydromorphone HCl/placebo (in the morning on Days 1 and 2).
f. Fasting safety tests of blood and urine were done before the first and fifth doses of hydromorphone HCl (in the morning on Days 1 and 2), and on Day 3 (at 48 hours after the first dose).
g. Serum pregnancy test on admission to the ward.
h. Follicle-stimulating hormone (FSH) test only for women reporting natural postmenopausal status.
i. Hydromorphone HCl/placebo was administered every 6 hours (ie at 0, 6, and 12 hours (Day 1) and at 18 and 24 hours (Day 2)).

j. Naltrexone HCl was administered after the evening meal on Day -1 (at approximately 12 hours before the first dose of hydromorphone HCl/placebo on Day 1), and at 12 and 36 hours after the first dose of hydromorphone HCl/placebo.
k. Plasma PK samples were collected 1 hour after the first dose of naltrexone HCl, before, and at 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 12, and 18 hours after the first dose of hydromorphone HCl/placebo (in the morning on Day 1) and before, and at 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 36, and 48 hours after the fifth dose of hydromorphone HCl/placebo (in the morning on Day 2). Urine PK samples were collected before the first dose of hydromorphone HCl/placebo (in the morning on Day 1), and at 0–6, 6-12, 12–18, 18–24, 24–30, 30–36, 36–48, 48–60, and 60-72 hours after that dose.
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-E101） Table 6-4

1.9　評価項目

1.9.1　薬物動態評価項目

薬物動態の評価項目として、血漿中及び尿中のヒドロモルフォン及び代謝物（ヒドロモルフォン-3-グルクロニド［hydromorphone-3-glucuronide: H3G］）濃度から、モデルに依存しない方法によって以下の薬物動態パラメータを算出した。ただし、Vz/F、CL/F、Vz、CL、CLss/F、Vz/F,ss については、ヒドロモルフォンについてのみ算出した。Part C では、投与量を標準化した AUClast 及び Cmax も算出した。

Part A 及び Part C: Cmax、λz、$T_{1/2}$、Tmax、AUCinf、AUCextr、$AUC_{0\text{-}6h}$、AUClast、Vz/F、Vz、CL/F、CL、Ae、$Ae_{0\text{-}t}$、CLr、Fe、$Fe_{0\text{-}t}$

Part B（After the first dose）: Cmax、$AUC_{0\text{-}6h}$、Tmax

Part B（After the last dose）: Cmax,ss、Tmax,ss、λz,ss、$T_{1/2}$,ss、AUCtau、Vz/F,ss、CLss/F、Robs、$Robs_{,Cmax}$、Ae,ss、Ae,tau、CLr,ss、Fe,ss、Fe,tau

1.9.2　安全性評価項目

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図（PR 間隔、RR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTcB 間隔、QTcF 間隔）

1.10 統計解析手法

1.10.1 薬物動態の解析

薬物動態評価項目は、薬物動態解析対象集団を対象に解析した。

全薬物動態データを各 Part の投与群ごと、人種ごとに要約統計量で集計した。Part A では、AUClast、AUCinf、及び Cmax の自然対数変換値について、幾何平均値の比（日本人:白人）の点推定及び 90%信頼区間を算出した。

Part C では、経口及び静脈内投与後の AUClast 及び Cmax（いずれも実測値及び投与量を標準化した値）の自然対数変換値について、線形混合効果モデルを用いて解析した。クロスオーバー部分では、線形混合効果モデル（投与群、sequence、及び治験期間を固定効果、被験者を変量効果とした）を用いて幾何平均値の比（経口投与:静脈内投与）の点推定及び 90%信頼区間を算出した。

1.10.2 安全性の解析

安全性の解析には安全性解析対象集団を用いた。

全安全性データを各 Part の投与群ごと、人種ごとに要約統計量で集計した。有害事象名は MedDRA Version 15.0 を用いて読み替えた。

また、QT 間隔、QTcB 間隔、及び QTcF 間隔について、投与群ごとに測定時点ごとの測定値及び投与日のベースラインに対する変化量の要約統計量を算出し、以下の頻度表を作成した。

- 測定値が、>450 msec、>480 msec、>500 msec となった被験者数と割合

- ベースライン値に対する変化量が、>30 msec、>60 msec となった被験者数と割合

1.11 被験者の内訳

全パートを通して 22 名の健康被験者が治験に登録され、21 名が治験を完了した。8 名の日本人及び 8 名の白人の計 16 名が無作為化され、治験薬の投与を受け、Part A を完了した。Part A を完了した 8 名の日本人被験者全員が Part B にも参加し、そのうち 7 名の被験者が Part B を完了した。Part B の 1 名の被験者（1.3 mg ヒドロモルフォン塩酸塩を 6 時間ごとに投与[Q6H]）は 3 回目の治験薬投与後、有害事象（頭痛、悪心）が理由で治験を中止した。Part C には他の 6 名の日本人被験者が参加した。6 名全員が Part C の 3 期間すべてを完了した。

1.12 解析対象集団

登録された被験者全員を安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団に採用した。

1.13 被験者背景

Part A、Part B、及び Part C の被験者背景をそれぞれ表 2.7.6.1.13-1、表 2.7.6.1.13-2、及び表 2.7.6.1.13-3 に示す。

Part A の被験者は 20～43 歳であり、被験者の平均年齢に群間差はなかった。平均体重、平均身長、及び BMI は日本人被験者では白人被験者に比べてわずかに低かった。

Part B の被験者は全員日本人であり、8 名中 7 名が女性であり、1 名が男性であった。被験者は 20～43 歳であり、BMI は 19.1～26.7 kg/m^2 であった。

表 2.7.6.1.13-1 被験者背景（Part A）

	Caucasian			Japanese		
	Placebo (N = 2)	1.3 mg Oral Hydromorphone HCl (N = 6)	Overall (N = 8)	Placebo (N = 2)	1.3 mg Oral Hydromorphone HCl (N = 6)	Overall (N = 8)
Age (years)	26.0 (22, 30)	27.0 (20, 43)	26.8 (20, 43)	30.5 (25, 36)	28.8 (20, 43)	29.3 (20, 43)
Male Female	1 (50.0%) 1 (50.0%)	3 (50.0%) 3 (50.0%)	4 (50.0%) 4 (50.0%)	0 2 (100%)	1 (16.7%) 5 (83.3%)	1 (12.5%) 7 (87.5%)
Weight (kg)	69.30 (66.1, 72.5)	73.75 (58.3, 88.7)	72.64 (58.3, 88.7)	58.25 (53.7, 62.8)	59.77 (50.8, 79.8)	59.39 (50.8, 79.8)
Height (cm)	171.0 (164, 178)	174.5 (167, 183)	173.6 (164, 183)	159.5 (157, 162)	161.7 (155, 175)	161.1 (155, 175)
BMI (kg/m^2)	23.70 (22.9, 24.5)	24.10 (19.6, 27.8)	24.00 (19.6, 27.8)	22.95 (21.7, 24.2)	22.75 (19.1, 26.7)	22.80 (19.1, 26.7)

Number (percentage) of subjects is presented for sex
Mean (min, max) are presented for age, weight, height, and BMI
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-E101）Table 7-1

表 2.7.6.1.13-2　被験者背景（Part B）

	Placebo Q6H (N = 2)	1.3 mg Oral Hydromorphone HCl Q6H (N = 6)
Age (years)	28.0 (26, 30)	29.7 (20, 43)
Male Female	0 2 (100%)	1 (16.7%) 5 (83.3%)
Weight (kg)	58.80 (51.8, 65.8)	59.77 (50.0, 79.7)
Height (cm)	160.5 (157, 164)	161.3 (155, 175)
BMI (kg/m^2)	22.90 (19.1, 26.7)	22.77 (20.6, 26.0)

Number (percentage) of subjects is presented for sex
Mean (min, max) are presented for age, weight, height, and BMI
Q6H: every 6 hours
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-E101）Table 7-2

表 2.7.6.1.13-3　被験者背景（Part C）

	Overall (N = 6)
Age (years)	29.0 (20, 36)
Male	4 (66.7%)
Female	2 (33.3%)
Weight (kg)	57.90 (52.0, 65.8)
Height (cm)	165.7 (153, 178)
BMI (kg/m^2)	21.15 (19.5, 22.6)

Number (percentage) of subjects is presented for sex
Mean (min, max) are presented for age, weight, height, and BMI
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-E101）Table 7-3

1.14 投与量と曝露状況

Part A 及び Part B のヒドロモルフォン塩酸塩の曝露状況を表 2.7.6.1.14-1 に示す。

16 名の被験者が Part A を完了した。4 名の被験者（日本人 2 名及び白人 2 名）はプラセボを単回経口投与され、12 名の被験者は 1.3 mg ヒドロモルフォン塩酸塩を単回経口投与された。Part A に参加した日本人被験者は Part B にも参加し、Part B では 1.3 mg ヒドロモルフォン塩酸塩又はプラセボを計 5 回経口投与された。

Part C では、6 名の被験者それぞれが 2.6 mg ヒドロモルフォン塩酸塩の単回経口投与、1 mg ヒドロモルフォン塩酸塩の単回静脈内投与、及び 1 mg ヒドロモルフォン塩酸塩の単回皮下投与を受けた。

なお、Part B 及び Part C の被験者は、それぞれナルトレキソン塩酸塩を総投与量として 125 mg 及び 225 mg 投与された。

表 2.7.6.1.14-1　投与量と曝露状況（Part A 及び Part B）

Subject number	Treatment in Part A	Treatment in Part B	Total hydromorphone HCl dose received	Number of Subjects
0004, 0007	Placebo	NA	NA	2
0001, 0002, 0003, 0005, 0006, 0008	1.3 mg Hydromorphone HCl	NA	1.3 mg	6
0011 (0021) 0013 (0027)	1.3 mg Hydromorphone HCl	Placebo	1.3 mg	2
0012 (0026)[a]	1.3 mg Hydromorphone HCl	3 × 1.3 mg Hydromorphone HCl	5.2 mg	1
0014 (0023) 0016 (0024)	Placebo	5 × 1.3 mg Hydromorphone HCl	6.5 mg	2
0017 (0022) 0015 (0025) 0018 (0028)	1.3 mg Hydromorphone HCl	5 × 1.3 mg Hydromorphone HCl	7.8 mg	3

Part A (Part B) subject number presented for subjects who participated in both parts
a: subject discontinued
NA: not applicable
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-E101）Table 10-1

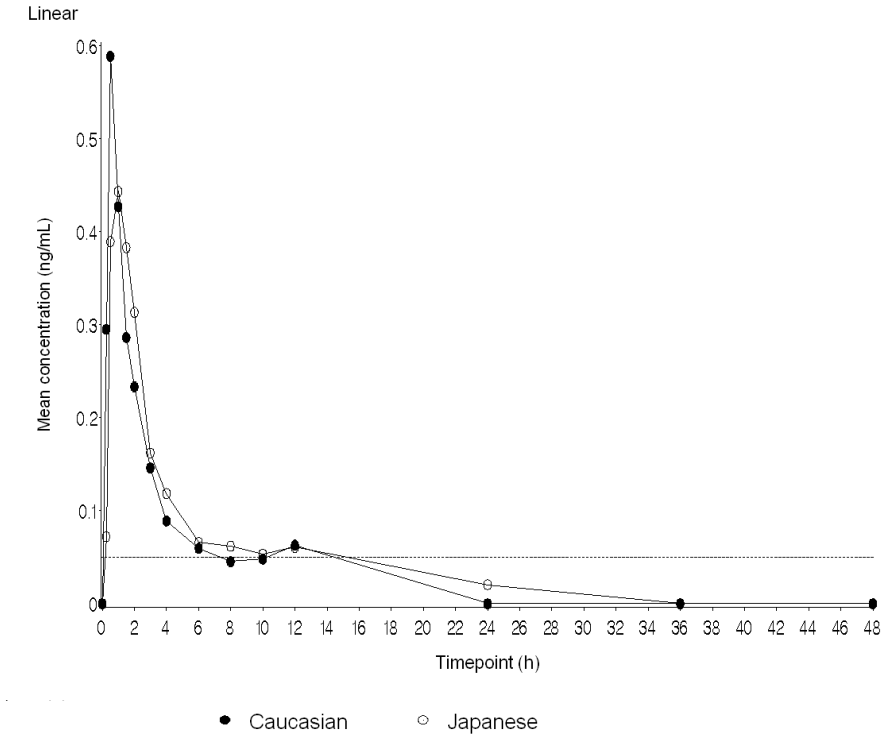
1.15 薬物動態の結果

1.15.1 Part A: ヒドロモルフォン塩酸塩カプセル剤（1.3 mg）単回経口投与時

日本人又は白人健康成人にヒドロモルフォン塩酸塩カプセル剤 1.3 mg を単回経口投与したときのヒドロモルフォンの血漿中濃度推移、薬物動態パラメータ、尿中排泄率をそれぞれ図 2.7.6.1.15-1、表 2.7.6.1.15-1、及び表 2.7.6.1.15-2 に、H3G の血漿中濃度推移、薬物動態パラメータ、尿中排泄率をそれぞれ及び図 2.7.6.1.15-2、表 2.7.6.1.15-3、及び表 2.7.6.1.15-4 に示す。

日本人及び白人健康成人ともに、投与後の血漿中ヒドロモルフォン濃度は速やかに上昇し、Tmax の中央値は日本人で 0.508 時間、白人で 0.567 時間であった。$T_{1/2}$ の幾何平均値は日本人で 5.51 時間、白人で 3.92 時間であった。H3G の Tmax の中央値は、日本人で 1.75 時間、白人で 1.00 時間、$T_{1/2}$ の幾何平均値は日本人で 12.4 時間、白人で 11.5 時間であった。

図 2.7.6.1.15-1　日本人及び白人の平均血漿中ヒドロモルフォン濃度推移
（1.3 mg 単回投与）（Part A）



Source: 治験総括報告書（DS7113-A-E101）Figure 9-1

表 2.7.6.1.15-1　日本人及び白人のヒドロモルフォン薬物動態パラメータ（1.3 mg 単回投与）（Part A）

Parameter	1.3 mg Hydromorphone HCl		Ratio of LS Mean (90% CI)
	Caucasian (N = 6)	Japanese (N = 6)	
AUClast (h·ng/mL)	1.35 (42.7) [0.816, 2.62]	1.59 (74.7) [0.684, 4.09]	1.18 (0.66, 2.11)
AUClast (norm)	1.64 (55.8) [0.792, 3.53]	1.56 (56.5) [0.910, 3.48]	NC
$AUC_{0\text{-}6h}$ (h·ng/mL)	1.08 (39.8) [0.658, 2.07]	1.15 (36.5) [0.745, 1.91]	NC
AUCinf (h·ng/mL)	1.78 (51.2)[a] [1.34, 3.11]	1.93 (132)[a] [0.858, 5.93]	1.08 (0.27, 4.26)
AUCinf (norm)	2.25 (59.7)[a] [1.47, 4.20]	2.06 (92.9)[a] [1.14, 5.05]	NC
Cmax (ng/mL)	0.525 (60.7) [0.307, 1.53]	0.557 (48.9) [0.277, 1.07]	1.06 (0.62, 1.82)
Cmax (norm)	0.638 (68.2) [0.380, 2.06]	0.548 (44.5) [0.299, 0.911]	NC
Tmax (h)	0.567 [0.450, 1.00]	0.508 [0.500, 1.50]	NC
$T_{1/2}$ (h)	3.92 (53.9)[a] [2.21, 5.72]	5.51 (148)[a] [2.03, 17.3]	NC
Vz/F (L)	4118 (43.6)[a] [3055, 6630]	5361 (18.4)[a] [4428, 6372]	NC
CL/F (L/h)	729 (51.2)[a] [418, 967]	675 (132)[a] [219, 1515]	NC

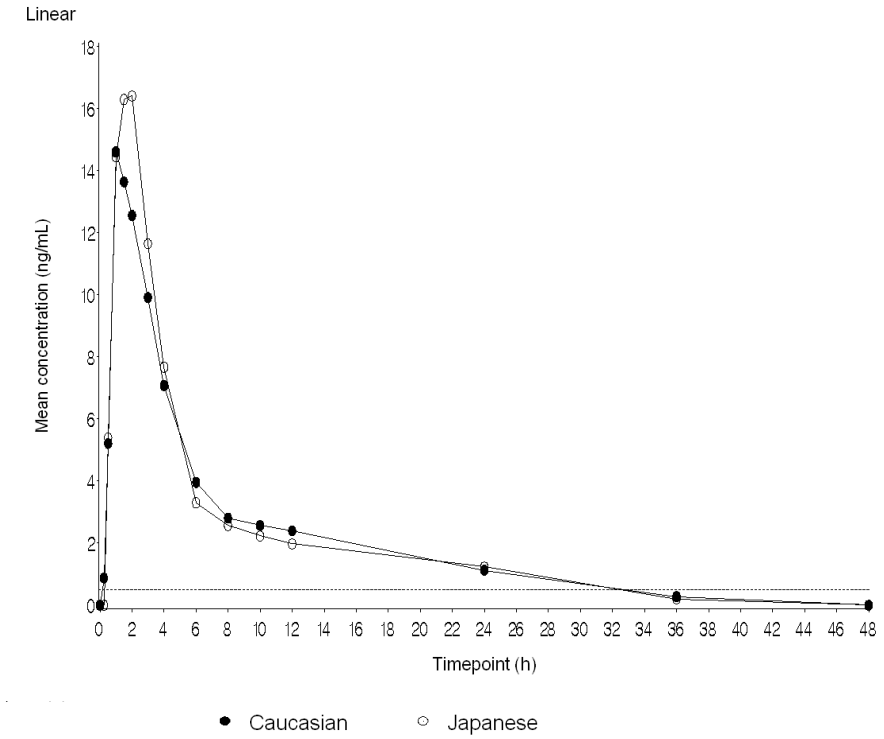
a: N = 3
Geometric mean (geometric CV%) [min, max] are presented
Median [min, max] are presented for Tmax
CI: confidence interval; LS: least squares; NC: not calculated; norm: normalised to 60 kg
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-E101）Table 9-1

表 2.7.6.1.15-2　日本人及び白人のヒドロモルフォン尿中排泄率（1.3 mg 単回投与）（Part A）

Parameter	1.3 mg Hydromorphone	
	Caucasian (N = 6)	Japanese (N = 6)
$Ae_{0\text{-}48h}$ (μg)	38.5 (19.9)	37.6 (40.1)
CLr (mL/min)	343 (62.2)[a]	389 (39.6)[a]
$Fe_{0\text{-}48h}$ (%)	2.96 (19.9)	2.89 (40.1)

a: N = 3
Geometric mean (geometric CV%) values are presented
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-E101）Table 9-2

図 2.7.6.1.15-2　日本人及び白人の平均血漿中 H3G 濃度推移（1.3 mg 単回投与）（Part A）



Source: 治験総括報告書（DS7113-A-E101）Figure 9-2

表 2.7.6.1.15-3　日本人及び白人の H3G 薬物動態パラメータ（1.3 mg 単回投与）

Parameter	1.3 mg Hydromorphone HCl		Ratio of LS Mean (90% CI)
	Caucasian (N = 6)	Japanese (N = 6)	
AUClast (h·ng/mL)	91.4 (26.2) [65.2, 112]	90.8 (31.2) [51.8, 125]	0.99 (0.74, 1.34)
AUClast (norm)	111 (19.8) [89.2, 150]	89.2 (19.7) [68.9, 116]	NC
$AUC_{0\text{-}6h}$ (h·ng/mL)	49.6 (25.4) [34.7, 62.5]	55.0 (23.7) [36.7, 69.5]	NC
AUCinf (h·ng/mL)	107 (26.6) [76.0, 134]	117 (10.3) [107, 136][a]	1.09 (0.84, 1.41)
AUCinf (norm)	131 (16.5) [107, 159]	104 (9.66) [95.4, 117][a]	NC
Cmax (ng/mL)	15.6 (28.4) [10.7, 20.4]	18.2 (18.4) [14.8, 25.3]	1.17 (0.91, 1.49)
Cmax (norm)	18.9 (19.0) [14.6, 24.7]	17.9 (17.3) [13.6, 21.9]	NC
Tmax (h)	1.00 [1.00, 3.00]	1.75 [1.00, 2.00][a]	NC
$T_{1/2}$ (h)	11.5 (49.2) [6.00, 20.9]	12.4 (10.6) [11.3, 14.4][a]	NC

a: N = 4
Geometric mean (geometric CV%) [min, max] are presented
Median [min, max] are presented for Tmax
CI: confidence interval; LS: least squares; NC: not calculated; norm: normalised to 60 kg
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-E101）Table 9-3

表 2.7.6.1.15-4　日本人及び白人の H3G 尿中排泄率（1.3 mg 単回投与）

	1.3 mg Hydromorphone	
Parameter	Caucasian (N = 6)	Japanese (N = 6)
$Ae_{0\text{-}48h}$ (μg)	433 (20.7)	338 (13.1)
CLr (mL/min)	74.6 (32.5)	53.7 (19.5)[a]
$Fe_{0\text{-}48h}$ (%)	33.3 (20.7)	26.0 (13.1)

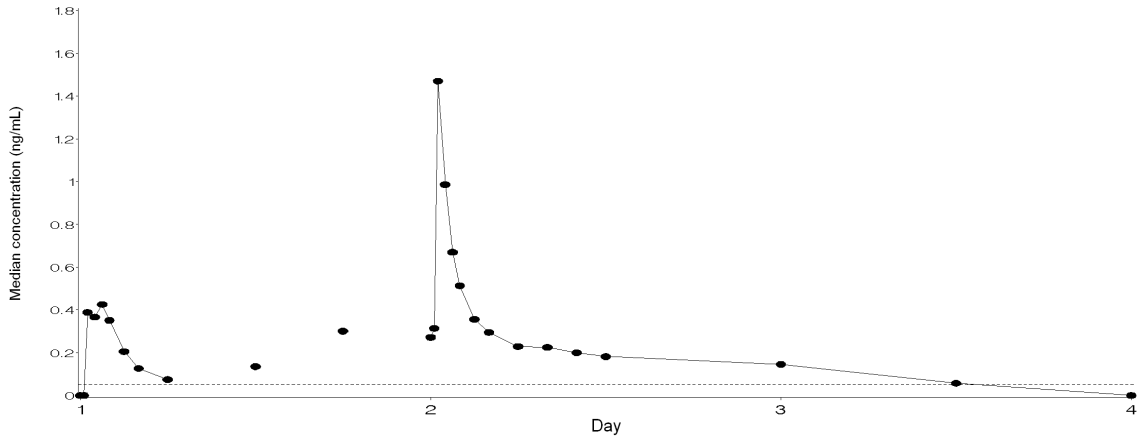
a: N = 4
Geometric mean (geometric CV%) values are presented
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-E101）Table 9-4

1.15.2 Part B: ヒドロモルフォン塩酸塩カプセル剤（1.3 mg）反復経口投与時

日本人にヒドロモルフォン塩酸塩カプセル剤 1.3 mg を 6 時間間隔で 5 回反復経口投与したときのヒドロモルフォンの血漿中濃度推移、1 回目投与後（Day 1）及び 5 回目投与後（Day 2）の血漿中濃度推移、薬物動態パラメータ、及び尿中排泄率をそれぞれ図 2.7.6.1.15-3、図 2.7.6.1.15-4、表 2.7.6.1.15-5、及び表 2.7.6.1.15-6 に、H3G の 1 回目（Day 1）及び 5 回目投与後（Day 2）の血漿中濃度推移、薬物動態パラメータ、及び尿中排泄率をそれぞれ図 2.7.6.1.15-5、表 2.7.6.1.15-7、及び表 2.7.6.1.15-8 に示す。

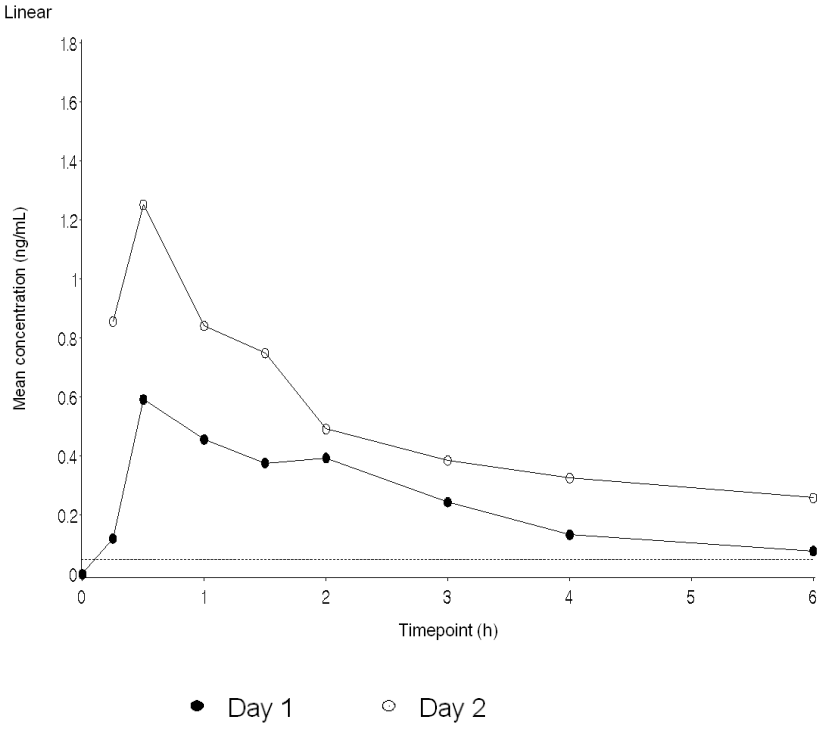
投与後の血漿中ヒドロモルフォン濃度は速やかに上昇し、Tmax の中央値は 1 回目投与後で 1.0 時間、5 回目投与後で 0.65 時間であった。血漿中ヒドロモルフォン濃度推移より、5 回投与後には定常状態に達していると考えられた。ヒドロモルフォン及び H3G で Day 1 の Cmax、$AUC_{0\text{-}6h}$ と比較して Day 2 の Cmax,ss、AUCtau は約 2 倍高かった。また、定常状態での尿中排泄率は、ヒドロモルフォンが 6.34%、H3G が 31.5%であった。

図 2.7.6.1.15-3　反復経口投与後の血漿中ヒドロモルフォン濃度中央値の推移
（1.3 mg を 6 時間ごと反復投与）（Part B）



Source: 治験総括報告書（DS7113-A-E101）Figure 9-3

図 2.7.6.1.15-4 反復経口投与後の平均血漿中ヒドロモルフォン濃度推移
（1.3 mg を 6 時間ごと反復投与）（Part B）



Source: 治験総括報告書（DS7113-A-E101）Figure 9-4

表 2.7.6.1.15-5　反復経口投与後のヒドロモルフォン薬物動態パラメータ
（1.3 mg を 6 時間ごと反復投与）（Part B）

Parameter	1.3 mg Hydromorphone HCl Q6H	
	First dose (N = 6)	Fifth dose (N = 5)
$AUC_{0\text{-}6h}$ (h·ng/mL)	1.42 (35.1) [0.822, 2.03]	NC
Cmax (ng/mL)	0.737 (70.3) [0.239, 1.40]	NC
Tmax (h)	1.00 [0.500, 3.00]	NC
AUCtau (h·ng/mL)	NC	2.72 (42.3) [1.52, 4.51]
Cmax,ss (ng/mL)	NC	1.32 (66.7) [0.571, 3.07]
Tmax,ss (h)	NC	0.650 [0.250, 1.52]
$T_{1/2}$,ss (h)	NC	13.0 (27.7) [9.04, 16.4] [a]
Vz/F,ss (L)	NC	7716 (51.0) [3756, 10087] [a]
CLss/F (L/h)	NC	478 (42.3) [288, 857]
Robs	NC	2.06 (11.4) [1.84, 2.42]
$Robs_{,Cmax}$	NC	2.03 (18.6) [1.52, 2.39]

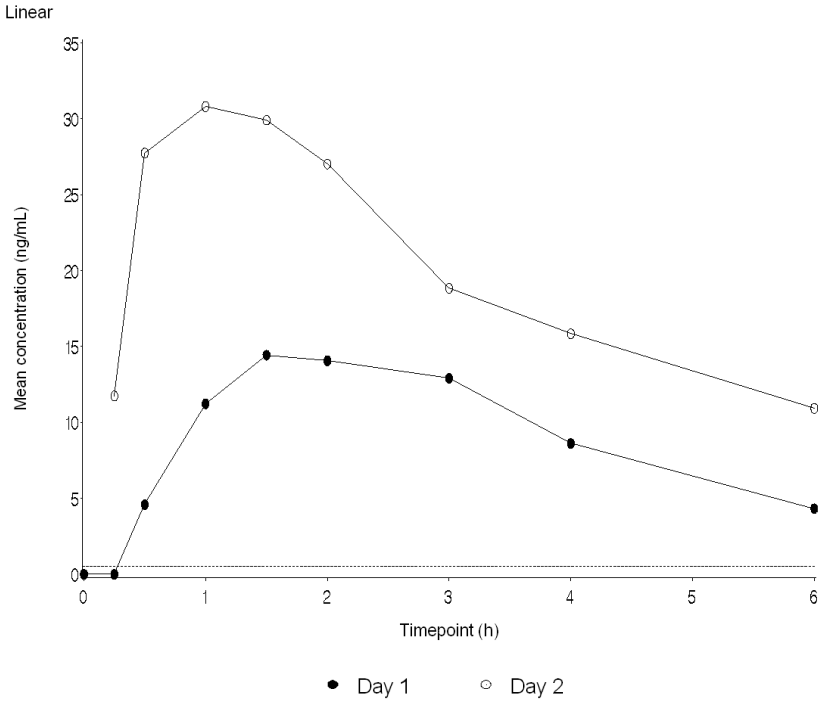
a: N = 4
Geometric mean (geometric CV%) [min, max] are presented
Median [min, max] are presented for Tmax
NC: not calculated; Q6H: every 6 hours
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-E101）Table 9-5

表 2.7.6.1.15-6　反復経口投与後のヒドロモルフォン尿中排泄率
（1.3 mg を 6 時間ごと反復投与）（Part B）

Parameter	1.3 mg Hydromorphone HCl Q6H (N = 5)
Ae,ss (µg)	82.5 (35.4)
Ae,tau (µg)	30.0 (55.2)
CLr,ss (mL/min)	195 (23.6)[a]
Fe,ss (%)	6.34 (35.4)
Fe,tau (%)	2.31 (55.2)

a: N = 4
Geometric mean (geometric CV%) values are presented
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-E101）Table 9-6

図 2.7.6.1.15-5　反復経口投与後の平均血漿中 H3G 濃度推移
（1.3 mg を 6 時間ごと反復投与）（Part B）



Source: 治験総括報告書（DS7113-A-E101）Figure 9-5

表 2.7.6.1.15-7　反復経口投与後の H3G 薬物動態パラメータ
（1.3 mg を 6 時間ごと反復投与）（Part B）

Parameter	1.3 mg Hydromorphone HCl Q6H	
	First dose (N = 6)	Fifth dose (N = 5)
$AUC_{0\text{-}6h}$ (h·ng/mL)	52.8 (31.3) [33.6, 83.2]	NC
Cmax (ng/mL)	19.2 (36.2) [11.2, 32.1]	NC
Tmax (h)	1.25 [1.00, 3.00]	NC
AUCtau (h·ng/mL)	NC	112 (26.6) [72.3, 146]
Cmax,ss (ng/mL)	NC	32.0 (23.9) [21.8, 40.6]
Tmax,ss (h)	NC	1.00 [0.533, 1.52]
$T_{1/2}$,ss (h)	NC	12.4 (14.4) [10.2, 14.4]
Robs	NC	2.06 (12.5) [1.75, 2.47]
$Robs_{,Cmax}$	NC	1.66 (19.5) [1.26, 2.06]

Geometric mean (geometric CV%) [min, max] are presented
Median [min, max] are presented for Tmax
NC: not calculated; Q6H: every 6 hours
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-E101）Table 9-7

表 2.7.6.1.15-8　反復経口投与後の H3G 尿中排泄率（1.3 mg を 6 時間ごと反復投与）

Parameter	1.3 mg Hydromorphone HCl Q6H (N = 5)
Ae,ss (µg)	410 (12.4)[a]
Ae,tau (µg)	124 (34.1)
CLr,ss (mL/min)	26.5 (32.4)[a]
Fe,ss (%)	31.5 (12.4)[a]
Fe,tau (%)	9.55 (34.1)

a: N = 3
Geometric mean (geometric CV%) values are presented
Q6H: every 6 hours
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-E101）Table 9-8

1.15.3 Part C: ヒドロモルフォン塩酸塩の単回経口投与時（2.6 mg）、単回静脈内投与時（1 mg）、又は単回皮下投与時（1 mg）

日本人健康成人を対象にナルトレキソン塩酸塩投与後にヒドロモルフォン塩酸塩 2.6 mg を単回経口投与、ヒドロモルフォン塩酸塩 1 mg を単回静脈内投与、ヒドロモルフォン塩酸塩 1 mg を単回皮下投与したときのヒドロモルフォンの薬物動態パラメータ、幾何学的平均値の比（経口投与:静脈内投与）、及び尿中排泄率をそれぞれ表 2.7.6.1.15-9、表 2.7.6.1.15-10、及び表 2.7.6.1.15-11 に示す。

ヒドロモルフォン塩酸塩 2.6 mg 単回経口投与後の絶対生物学的利用率は 24%（90%信頼区間: 17%～33%）であった。投与 48 時間後までのヒドロモルフォンの尿中排泄率は、2.6 mg 単回経口投与、1 mg 単回静脈内投与、及び 1 mg 単回皮下投与でそれぞれ 3.6%、7.9%、及び 10.7%であった。静脈内投与時と皮下投与時を比較すると AUClast の幾何平均値の比（皮下投与／静脈内投与）は 1.18 であり、皮下投与時の Cmax は静脈内投与時の約 0.5 倍であった。

表 2.7.6.1.15-9　ヒドロモルフォンの薬物動態パラメータ（Part C）

Parameter	2.6 mg Oral Hydromorphone HCl (N = 6)	1 mg iv Hydromorphone HCl (N = 6)	1 mg sc Hydromorphone HCl (N = 6)
AUClast (h·ng/mL)	5.13 (53.7) [2.50, 8.62]	8.31 (15.6) [6.82, 10.4]	9.82 (16.9) [7.56, 11.9]
$AUC_{0\text{-}6h}$ (h·ng/mL)	3.44 (43.3) [1.96, 5.37]	7.54 (12.1) [6.58, 8.60]	8.64 (12.5) [6.99, 9.57]
AUCinf (h·ng/mL)	5.15 (63.9) [3.19, 9.89][a]	8.19 (13.6) [7.11, 9.61][b]	10.2 (18.7) [7.71, 12.8]
Cmax (ng/mL)	2.68 (77.2) [1.07, 4.73]	18.5 (46.3) [8.40, 27.8]	9.23 (39.5) [5.11, 14.2]
$T_{1/2}$ (h)	7.45 (74.4) [4.04, 15.1][a]	2.48 (14.6) [2.12, 2.87][b]	4.32 (68.6) [2.50, 10.5]
Tmax (h)	0.517 [0.250, 1.00]	0.0833 [0.0333, 0.100]	0.258 [0.0833, 0.283]
Vz/F (L)	5422 (43.1) [3503, 7959][a]	438 (8.02) [405, 476][b]	609 (49.7) [413, 1188]
CL/F (L/h)	505 (63.9) [263, 814][a]	122 (13.6) [104, 141][b]	97.7 (18.7) [78.2, 130]

a: N = 3; b: N = 4
Geometric mean (geometric CV%) [min, max] are presented
Median [min, max] are presented for Tmax
iv: intravenous; sc: subcutaneous
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-E101）Table 9-9

表 2.7.6.1.15-10　ヒドロモルフォン薬物動態パラメータの幾何学的平均値の比（経口投与:静脈内投与）（Part C）

Parameter	Treatment	Geometric LS Means	Ratio of LS Means (90% CIs)
AUClast	2.6 mg oral hydromorphone HCl 1 mg iv hydromorphone HCl	5.126 8.311	0.62 (0.44, 0.87)
Cmax	2.6 mg oral hydromorphone HCl 1 mg iv hydromorphone HCl	2.685 18.514	0.15 (0.08, 0.25)
AUClast (norm)	2.6 mg oral hydromorphone HCl 1 mg iv hydromorphone HCl	1.972 8.311	0.24 (0.17, 0.33)
Cmax (norm)	2.6 mg oral hydromorphone HCl 1 mg iv hydromorphone HCl	1.033 18.514	0.06 (0.03, 0.10)

CI: confidence interval; LS: least squares; norm: dose normalised; iv: intravenous
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-E101）Table 9-10

表 2.7.6.1.15-11　ヒドロモルフォンの尿中排泄率（Part C）

Parameter	2.6 mg Oral Hydromorphone HCl (N = 6)	1 mg iv Hydromorphone HCl (N = 6)	1 mg sc Hydromorphone HCl (N = 5)
$Ae_{0\text{-}48h}$ (μg)	93.3 (43.9)	79.3 (28.7)	107 (17.8)
$Fe_{0\text{-}48h}$ (%)	3.59 (43.9)	7.93 (28.7)	10.7 (17.8)
$CLr_{0\text{-}48h}$ (mL/min)	270 (82.8)[a]	139 (29.4)[b]	180 (31.5)

a: N = 3; b: N = 3
Geometric mean (geometric CV%) values are presented
iv: intravenous; sc: subcutaneous
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-E101）Table 9-11

1.16 安全性の結果

1.16.1 有害事象発現率

有害事象及び副作用一覧をそれぞれ表 2.7.6.1.16-1 及び表 2.7.6.1.16-2 に示す。

Part A: 日本人では、ヒドロモルフォン塩酸塩（1.3 mg 単回経口）投与群で 6 名中 1 名に、プラセボ投与群で 2 名中 1 名に有害事象が認められたが、いずれも軽度であった。白人では、ヒドロモルフォン塩酸塩投与群で 6 名中 1 名に有害事象が認められた。中等度の有害事象としては、白人のヒドロモルフォン塩酸塩投与群で失神寸前の状態が 1 件認められたものの治験責任医師により、治験薬との因果関係は関連なしと判定された。

Part B: ヒドロモルフォン塩酸塩（1.3 mg 反復経口）投与群で 6 名中 5 名に、プラセボ投与群で 2 名中 2 名に有害事象が認められたが、いずれも軽度又は中等度であった。中等度の有害事象としては、ヒドロモルフォン塩酸塩投与群で悪心及び頭痛が各 1 件（同一被験者）、プラセボ投与群で悪心が 1 件認められた。そのうち、ヒドロモルフォン塩酸塩投与群で認められた中等度の悪心及び頭痛（1 名、同一被験者）は、治験責任医師により、副作用と判定された。本被験者はこれらの有害事象発現により治験薬投与を中止したが、いずれの事象も処置薬投与により発現日翌日には回復した。

Part C: 6 名中 5 名に有害事象が認められた。各投与期では、ヒドロモルフォン塩酸塩 2.6 mg 経口投与で 6 名中 3 名に、1.0 mg 静脈内投与で 6 名中 4 名に、1.0 mg 皮下投与で 6 名中 1 名に有害事象が認められたが、いずれも軽度又は中等度であった。中等度の有害事象としては、経口投与及び静脈内投与で中等度の頭痛が各 1 件（同一被験者）認められ、治験責任医師に

よって静脈内投与での 1 件が副作用と判定されたが、忍容性に問題はなかった。

表 2.7.6.1.16-1　日本人及び白人健康成人にヒドロモルフォン塩酸塩を単回又は反復投与したときの有害事象一覧

SOC [a]	Part A				Part B		Part C		
	ヒドロモルフォン塩酸塩 1.3 mg 経口投与		Placebo		ヒドロモルフォン塩酸塩 1.3 mg × 5 回 経口投与	Placebo	ヒドロモルフォン塩酸塩 2.6 mg 経口投与	ヒドロモルフォン塩酸塩 1 mg 静脈内投与	ヒドロモルフォン塩酸塩 1 mg 皮下投与
PT [a]	日本人 n = 6	白人 n = 6	日本人 n = 2	白人 n = 2	日本人 n = 6	日本人 n = 2	日本人 n = 6	日本人 n = 6	日本人 n = 6
発現被験者数 (%)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (50.0)	0	5 (83.3)	2 (100)	3 (50.0)	4 (66.7)	1 (16.7)
胃腸障害									
腹痛	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
悪心	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)	1 (50.0)	0	0	0
下痢	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態									
疲労	0	0	0	0	2 (33.3)	1 (50.0)	0	0	0
カテーテル留置部位関連反応	0	0	0	0	0	0	0	1(16.7)	0
代謝および栄養障害									
食欲減退	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0
神経系障害									
浮動性めまい	0	0	0	0	2 (33.3)	0	0	0	0
頭痛	0	0	1 (50.0)	0	2 (33.3)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)
頭部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0
失神寸前の状態	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0
傾眠	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0

発現被験者数
a: MedDRA/J ver.15.0
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-E101）Table 10-2, Table 10-3, Table 10-4, Table 10-5, Table 10-6, Table 10-7

表 2.7.6.1.16-2　日本人及び白人健康成人にヒドロモルフォン塩酸塩を単回又は反復投与したときの副作用一覧

SOC [a]	Part A				Part B		Part C		
	ヒドロモルフォン塩酸塩 1.3 mg 経口投与		Placebo		ヒドロモルフォン塩酸塩 1.3 mg × 5 回 経口投与	Placebo	ヒドロモルフォン塩酸塩 2.6 mg 経口投与	ヒドロモルフォン塩酸塩 1 mg 静脈内投与	ヒドロモルフォン塩酸塩 1 mg 皮下投与
PT [a]	日本人 n = 6	白人 n = 6	日本人 n = 2	白人 n = 2	日本人 n = 6	日本人 n = 2	日本人 n = 6	日本人 n = 6	日本人 n = 6
発現被験者数 (%)	1 (16.7)	0	1 (50.0)	0	3(50.0)	2 (100)	2 (33.3)	4 (66.7)	0
胃腸障害									
腹痛	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
悪心	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)	1 (50.0)	0	0	0
下痢	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態									
疲労	0	0	0	0	2 (33.3)	1 (50.0)	0	0	0
カテーテル留置部位関連反応	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0
代謝および栄養障害									
食欲減退	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0
神経系障害									
頭痛	0	0	1 (50.0)	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0
頭部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0
失神寸前の状態	0	0	0	0	0	0	0	0	0
傾眠	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0

発現被験者数
a: MedDRA/J ver.15.0
Source: 治験総括報告書（DS7113-A-E101）Table 10-2, Table 10-3, Table 10-4, Table 10-9, Table 10-10, Table 10-11

1.16.2 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

有害事象による治験薬投与の中止は、Part B で 1 名に認められ、ヒドロモルフォン塩酸塩の 2 回目投与後約 2.5～3 時間後に中等度の頭痛及び悪心が認められ、3 回目投与後に治験を中止した。頭痛及び悪心は処置薬により約 12 時間後に回復した。

1.16.3 臨床検査及びバイタルサイン

臨床検査及びバイタルサインで、安全性上問題となる所見は認められなかった。

1.16.4 心電図

Part A、B、又は C の心電図の結果に、投与群ごとの傾向は認められなかった。

QT 間隔、QTcB 間隔、及び QTcF 間隔の絶対値はすべて 480 msec 未満であり、個々の被験者のベースライン値に対する変化量はすべて 60 msec 未満であった。

1.17 結論

日本人健康成人を対象に、ヒドロモルフォン塩酸塩の単回経口投与（1.3 mg）及び反復経口投与（1.3 mg を 6 時間間隔で計 5 回投与）時の薬物動態と安全性を検討した。単回投与では白人も対象に加えた。また、クロスオーバーによる静脈内投与（1 mg）及び経口投与（2.6 mg）の後、皮下投与（1 mg）を行い、各投与時の薬物動態と安全性を検討した。

薬物動態では、単回経口投与後の日本人のヒドロモルフォン及び H3G の血漿中濃度は、白人と類似した推移を示した。反復経口投与における累積係数は、約 2 であった。ヒドロモルフォン塩酸塩 2.6 mg 単回経口投与後の絶対生物学的利用率は 24%（90%信頼区間: 17%～33%）であった。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。

安全性では、それぞれの投与において頭痛、疲労、悪心、浮動性めまい等の有害事象が認められた。いずれも軽度又は中等度で重篤なものはなく、忍容性に問題はなかった。

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（静脈内投与）－

添付資料番号 5.3.5.2-1

2.1 治験の目的

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する。

また、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投与した場合の安全性及び有効性を検討する。

2.2 治験期間

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の同意取得日）～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最終観察日）

2.3 治験デザイン

多施設共同、非盲検、非対照試験

2.4 対象

オピオイド鎮痛薬使用中のがん疼痛患者（オピオイド使用患者）及びオピオイド鎮痛薬非使用のがん疼痛患者（オピオイド非使用患者）を対象とした。

2.4.1 選択基準

1) がんの診断がなされており、かつ告知済みの者
2) 治験薬投与期間中入院が可能、かつ静脈内投与を実施するためのルートが確保できる者
3) 以下のいずれかの疼痛治療を実施中の者
   - オピオイド使用患者群
     被験者登録 7 日間以上前からがん疼痛に対しオピオイド鎮痛薬（モルヒネ製剤、オキシコドン製剤、フェンタニル製剤、トラマドール）が定時投与されている者
   - オピオイド非使用患者群
     被験者登録前 14 日以内にがん疼痛に対しオピオイド鎮痛薬を使用しておらず、被験者登録時の疼痛強度（pain intensity: PI）が「2. 中等度（痛い）」、「3. 高度（非常に痛い）」かつ視覚的アナログ尺度（visual analogue scale: VAS）が 35 mm 以上で、治験責任医師又は治験分担医師が強オピオイド鎮痛薬での治療を必要と判断した者
4) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の者
5) 被験者登録時の米国東海岸癌臨床試験グループ（Eastern Cooperative Oncology Group: ECOG）一般状態（performance status: PS）が 3 以下の者

2.4.2 除外基準

1) モルヒネ塩酸塩注射剤及びオキシコドン塩酸塩注射剤の添付文書の禁忌又は原則禁忌に該当する症状又は所見[※1]を有する者
   ※1: 気管支喘息発作中、慢性肺疾患に続発する心不全、痙攣状態（てんかん重積症、破傷風、ストリキニーネ中毒）、麻痺性イレウス、急性アルコール中毒、アヘンアルカロイドに対する過敏症、出血性大腸炎（腸管出血性大腸菌［O-157］や赤痢菌などの細菌性下痢）
2) 有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events : CTCAE）v4.0-JCOG[※2]で Grade 3 に相当する重篤な肝、腎、又は呼吸器障害を有する者
   ※2: Japan Clinical Oncology Group（日本臨床腫瘍研究グループ）
3) 頭蓋内圧亢進、頭部外傷、又は脳腫瘍などにより呼吸抑制を起こしやすい者
4) 本治験で規定した疼痛評価及び患者日誌への記録を実施することが困難と治験責任医師又は治験分担医師が判断した者
5) 放射線療法、神経ブロック、経皮的椎体形成術、外科的手術、又はがんに対する新たな治療（がん化学療法や免疫療法など）が実施され、本治験で規定した疼痛評価に影響を及ぼすと治験責任医師又は治験分担医師が判断した者
6) 被験者登録前 14 日以内にモノアミン酸化酵素（monoamine oxidase: MAO）阻害剤の投与を受けた者
7) 被験者登録前 28 日以内に他の治験に参加した者
8) 過去にヒドロモルフォン製剤の投与を受けたことがある者
9) 妊娠中又は授乳中の女性、治験期間中にコンドーム、経口避妊薬、子宮内避妊具などを用いた適切な避妊を行う意思のない者
10) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験参加に不適当と判断した者

2.5 治験薬

被験薬（ロット番号）:

DS-7113b 注射液 2 mg/1 mL（D7113I1H14M01A）

DS-7113b 注射液 20 mg/2 mL（D7113I1H14M04A）

2.5.1 用法・用量及び併用療法

2.5.1.1 持続投与

初回投与量として、オピオイド使用患者群では前治療のオピオイド鎮痛薬 1 日投与量に応じ表 2.7.6.2.5-1、表 2.7.6.2.5-2、表 2.7.6.2.5-3 に示す用量（±20%）を、オピオイド非使用患者群では 0.5～1.0 mg／日を、静脈内に持続投与した。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した。希釈が必要な場合には生理食塩水を使用した。

表 2.7.6.2.5-1　治験薬初回投与量（経口オピオイド製剤からの切り替え）

経口モルヒネ（mg／日）	-	30	60	90	120	150	180
経口オキシコドン（mg／日）	10	20	40	60	80	100	120
トラマドール（mg／日）	75	150	300	-	-	-	-
ヒドロモルフォン注射剤（mg／日）	0.6	1.2	2.4	3.6	4.8	6.0	7.2

Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）表 9.4-1

表 2.7.6.2.5-2　治験薬初回投与量（フェンタニル貼付剤からの切り替え）

デュロテップ MT パッチ(mg／3 日)	2.1	4.2	8.4	12.6
フェントステープ（mg／日）	1	2	4	6
ワンデュロパッチ（mg／日）	0.84	1.7	3.4	5
定常状態の平均吸収（mg／日）	0.3	0.6	1.2	1.8
ヒドロモルフォン注射剤（mg／日）	1.25	2.5	5.0	7.5

Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）表 9.4-2

表 2.7.6.2.5-3　治験薬初回投与量（オピオイド注射剤からの切り替え）

モルヒネ（mg／日）	20	40	60	80	100	120
フェンタニル（mg／日）	0.4	0.8	1.2	1.6	2.0	2.4
オキシコドン（mg／日）	25	50	75	100	125	150
ヒドロモルフォン注射剤（mg／日）	2.5	5.0	7.5	10.0	12.5	15.0

Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）表 9.4-3

治験薬の増量は、以下の 1)、2)、3)のいずれかの規定を満たした場合、治験責任医師又は治験分担医師の判断により、直前 24 時間の定時投与量の 1.25 倍～1.5 倍を目安として可能とした。増量は治験薬投与開始時刻を起点として 24 時間（±2 時間）間隔で実施した。ただし、その間に実施できない場合は前投与量の投与開始から 24 時間以上経過した後とした。

1) 過去 24 時間の疼痛強度（PI）が「2. 中等度（痛い）」、「3. 高度（非常に痛い）」である
2) レスキュー薬の投与が 24 時間以内に 5 回以上行われる
3) その他、治験責任医師又は治験分担医師が必要と認めた場合

治験薬の減量は、有害事象の発現などにより治験薬の減量が必要であると治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合、可能とした。治験薬の減量後、再び治験薬の増量が必要と治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合は、増量規定に従い治験薬の増量を行うこととした。なお、0.5 mg／日よりさらに減量が必要とされる場合には、治験を中止し適切な治療へ切り替えることとした。

治験薬投与期間は最長 28 日間とした。投与終了後は治験責任医師又は治験分担医師が適切と判断する疼痛治療／適当と判断する鎮痛薬への切り替えを行った。投与終了後に疼痛治療を行わない場合の治験薬投与の終了方法は、治験責任医師又は治験分担医師の判断に基づい

た。

用法・用量の設定根拠

オピオイド使用患者群では、各オピオイド鎮痛薬の国内添付文書及び海外論文等をもとにヒドロモルフォン注射剤との効力比を計算し、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設定した。さらに、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。オピオイド非使用患者では、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の国内添付文書等の投与量を参考に、その中で最も低用量となる 0.5～1.0 mg／日を設定した。

本試験の治験薬投与期間は、患者の負担及び臨床現場での使用状況を配慮し、他の強オピオイド注射剤の臨床試験での平均投与日数を参考に最長 28 日間とした。

2.5.1.2　レスキュー薬の投与

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を行うこと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 量を目安に投与した。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。

2.6　計画された被験者数

70 名

被験者数の設定根拠

本試験と類似した疼痛コントロール達成の基準を用いて実施された国内類薬の強オピオイド注射剤であるオキファスト注の疼痛コントロール達成率は、静脈内投与で 81.4%（57/70 名）、皮下投与で 73.7%（14/19 名）であった。また代表的な強オピオイド製剤であるオキシコンチン錠では 69.1%（47/68 名）、90.0%（18/20 名）、91.4%（32/35 名）、オキノーム散では 92.4%（61/66 名）であった。さらに、世界保健機関（World Health Organization: WHO）方式がん疼痛治療法に則った治療戦略では 70%～90%の除痛が得られるとされており、国内でも 87%の除痛が確認されたとの報告がある。これら臨床試験成績及び医学専門家の意見を参考に、ヒドロモルフォン注射剤静脈内投与による疼痛コントロール達成率の閾値を 70%、ヒドロモルフォン注射剤の疼痛コントロール達成率を 85%と見積もった。本試験の主たる解析である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、61 名で検出力が 80%以上となることから、脱落を見込み目標被験者数を 70 名と設定した。

2.7　投与群及び割付方法

本試験は、オピオイド使用患者群及びオピオイド非使用患者群を対象としているが、群間比較を目的とした試験ではなく非対照試験であるため、無作為化は行わなかった。

2.8　評価スケジュール

調査、観察スケジュールを表 2.7.6.2.8-1 に示す。

表 2.7.6.2.8-1　調査・観察・検査・試料採取スケジュール

	スクリーニング時	治験薬投与期					後観察期		中止時	規定外受診時
規定 Visit	Visit 1: 投与開始前	Visit 1: 投与開始時	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5: 投与終了時	Visit 6: 後観察終了時			
規定日（カレンダー日）	Day 1	Day 1	Day 8	Day 15	Day 22	Day 29	Day 30			
許容範囲	Day 0-1	-	Day 8-9	Day 14-16	Day 21-23	Day 28-30	Visit 5 +1-3 day			
同意取得	●[a]									
選択基準・除外基準の確認 被験者登録	●									
被験者背景の調査	●									
併用薬及び併用療法の確認	●		●	●	●	●	●		●	●
疼痛評価 (PI)	●	←→[b]		●	●	●			●	●[c]
疼痛評価 (VAS)	●	←→[b]		●	●	●			●	
ヒドロモルフォン注射剤によるレスキュー薬調査		←→								
睡眠評価	●	←→[b]		●	●	●			●	
QOL 評価	●		●			●			●	
体重・バイタルサイン	●	●[d]	●	●	●	●			●	
12 誘導心電図	●		●			●			●	
臨床検査（採血・採尿）	●		●	●	●	●			●	
薬物動態解析用採血[e]		←→[f]		●	●	●[g]			●[h]	
治験薬の投与		←	—	—	—	→				
投与状況の確認（レスキュー薬を含む）		←	—	—	—	→			●	
有害事象の調査		←	—	—	—	—	→		●	
患者日誌の交付・回収		● (交付)	● (回収)						● (回収)	
治験薬増量・減量の判断[c]		←	—	—	—	→				

a: 投与開始 7 日前から同意取得可能とした。
b: 患者日誌を用い、Day 8 まで記載することとし、許容範囲は設けなかった。
c: 必要に応じ、治験薬増量の判断のための疼痛評価（PI）を実施した。
d: 治験薬投与開始 4 時間以降にバイタルサインのみ実施した。
e: 治験薬の投与量を増量又は減量する場合は、増量又は減量前に採血を実施することとした。
f: 治験薬投与開始 24 時間（±2 時間）後、72 時間（±2 時間）後、及び Visit 2 に採血を実施した。
g: 投与終了時（±15 分）に採血を実施した。
h: 可能な限り、中止時（±1 時間）に採血を実施することとした。
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）表 9.5-1

2.9　評価項目

2.9.1　有効性評価項目

1)　主要評価項目

投与開始後 7 日目までの疼痛コントロール達成率

疼痛コントロールの達成基準及び達成率の定義

投与開始後 7 日目までに以下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。

i)　治験薬の 1 日投与量が一定
ii)　疼痛強度（PI）が「0.なし」又は「1.軽度」
iii)　レスキュー薬の投与が 1 日 4 回以下

なお、初回の疼痛コントロール達成基準が満たされた後に、達成基準を満たさない場合は疼痛コントロール達成として取り扱った。

達成率は、達成基準を満たす被験者の評価対象集団に対する割合とした。

2)　副次評価項目

i)　評価期間ごとの有効率（切り替え改善度及び鎮痛改善度）
ii)　疼痛強度（PI）
iii)　VAS 値の推移
iv)　レスキュー薬の投与状況
v)　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（レスキュー薬投与直前の疼痛強度［PI］、レスキュー薬投与 10 分後の疼痛強度［PI］、疼痛緩和［pain relief: PR］、投与量、及び投与回数）
vi)　QOL 評価
vii)　睡眠評価

切り替え改善度及び鎮痛改善度の判定基準、並びに有効率の定義

切り替え改善度及び鎮痛改善度は、国内で承認されているがん疼痛治療薬の臨床試験で用いられている、平賀・大橋の評価方法をもとに作成した表 2.7.6.2.9-1 に示す効果判定基準を用いて評価した。有効率は、治験薬投与開始前後の疼痛評価（VAS 値）より、切り替え改善度判定基準 1（コントロール改善）、2（コントロール良好）、又は鎮痛改善度判定基準 A（著明改善）、B（中等度改善）のいずれかに該当した被験者の評価対象集団に対する割合とした。

表 2.7.6.2.9-1　効果判定基準

切り替え前のVAS値（mm）	各評価時期のVAS値（mm）										
	0～4	5～14	15～24	25～34	35～44	45～54	55～64	65～74	75～84	85～94	95～100
0～4	2	2	2	3	3	4	5	5	5	5	5
5～14	1	2	2	2	3	4	5	5	5	5	5
15～24	1	1	2	2	3	4	5	5	5	5	5
25～34	1	1	1	2	3	4	5	5	5	5	5
35～44	A	A	B	B	D	D	E	E	E	E	E
45～54	A	A	B	B	C	D	D	E	E	E	E
55～64	A	A	B	B	C	C	D	D	E	E	E
65～74	A	A	B	B	C	C	C	D	D	E	E
75～84	A	A	A	B	B	C	C	C	D	D	E
85～94	A	A	A	A	B	B	C	C	C	D	D
95～100	A	A	A	A	A	B	B	C	C	C	D

切り替え改善度判定基準	
1	コントロール改善
2	コントロール良好
3	コントロールやや良好
4	コントロール低下
5	コントロール不良

鎮痛改善度判定基準	
A	著明改善
B	中等度改善
C	軽度改善
D	不変
E	悪化

VAS: visual analogue scale（視覚的アナログ尺度）
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）表 9.5-5

2.9.2 安全性評価項目

有害事象、臨床検査値、体重、バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数、呼吸数）、及び 12 誘導心電図（心拍数、PR 間隔、RR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTcB、QTcF）

2.9.3 薬物動態評価項目

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（hydromorphone-3-glucuronide: H3G）の血漿中濃度

2.10 統計解析手法

2.10.1 有効性の解析

有効性の主たる解析対象集団は最大の解析対象集団（full analysis set: FAS）とした。

1)　有効性の主要評価項目に対する解析

i)　主解析

有効性の主たる解析として、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。なお、疼痛コントロール達成率の 95%信頼区間は Clopper & Pearson 信頼区間とした。

ii)　副解析

- 疼痛コントロール達成までの到達日数に基づいて、Kaplan-Meier 法により達成率を推定した。各時点（Day 3～Day 8）での達成率の 95%信頼区間（Greenwood 法）を算出した。

- 疼痛コントロール達成被験者を対象とし、初回の疼痛コントロール達成までに要した日数の要約統計量を算出した。

2)　有効性の副次評価項目に対する解析

i)　評価期間ごとの有効率（切り替え改善度及び鎮痛改善度）

Visit 1 から Visit 2 の各評価日（Day 2～Day 8）、Visit 3、Visit 4、Visit 5、及び投与終了時／中止時の有効率（切り替え改善度及び鎮痛改善度）について、時点ごとに頻度集計を行い、有効率及びその 95%信頼区間（Clopper & Pearson の信頼区間）を算出した。

ii)　疼痛強度（PI）

Visit 1 から Visit 2 の各評価日（Day 1 投与開始前、Day 2～Day 8）、Visit 3、Visit 4、Visit 5、及び投与終了時／中止時の疼痛強度（PI）（「0. なし（痛くない）」、「1. 軽度（少し痛い）」、「2. 中等度（痛い）」、「3. 高度（非常に痛い）」の 4 段階）について、時点ごとに頻度集計を行い、度数及び割合について累積棒グラフを用いた推移図を作成した。

iii)　VAS 値の推移

Visit 1 から Visit 2 の各評価日（Day 1 投与開始前、Day 2～Day 8）、Visit 3、Visit 4、Visit 5、及び投与終了時／中止時の VAS 値の要約統計量を時点ごとに算出し、推移図を作成した。

iv)　レスキュー薬投与状況

被験者ごとに各評価時期（Visit 1～Visit 5）の採用範囲内で投与されたレスキュー薬の 1 日あたりの平均投与回数（四捨五入して小数点第 1 位）に基づき、各評価時期の要約統計量を算出した。

v)　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

レスキュー薬投与評価対象集団について、レスキュー薬投与調査期間内において以下の集計を行った。

- 疼痛緩和（PR）の全測定値について頻度表を作成した。
- 疼痛強度（PI）の全測定値についてレスキュー薬投与前と投与 10 分後のクロス頻度表を作成した。
- 観察日ごと（Day 1～Day 9）にレスキュー薬の投与回数（0 回、1 回～2 回、3 回～4 回、5 回～9 回、10 回以上）を集計した。

vi)　QOL 評価

- 評価時期ごと（Visit 1 投与開始前、Visit 2、Visit 5、及び投与終了時／中止時）に、Medical Outcome Study Short-Form 8-Item Health Survey（SF-8）の 8 つの評価項目（全体的健康感、身体機能、日常役割機能［身体］、体の痛み、活力、社会生活機能、心の

健康、及び日常役割機能［精神］）について、要約統計量を算出し、頻度表を作成した。

- 評価時期ごと（Visit 1 投与開始前、Visit 2、Visit 5、及び投与終了時／中止時）に、SF-8 のサマリースコア（身体的サマリースコア、精神的サマリースコア）及び投与開始前からの変化量の要約統計量を算出した。

vii)　睡眠評価

Visit 1 から Visit 2 の各評価日（Day 1 投与開始前、Day 2～Day 8）、Visit 3、Visit 4、Visit 5、及び投与終了時／中止時の睡眠評価（「0. まったく眠れなかった」、「1. あまり眠れなかった」、「2. まあまあ眠れた」、又は「3. よく眠れた」の 4 段階）について、時点ごとに頻度集計を行った。

3)　サブグループ解析

FAS を対象とし、表 2.7.6.2.10-1 に示すサブグループについて、主要評価項目の主解析及び副解析、副次評価項目（有効率［切り替え改善度及び鎮痛改善度］、疼痛強度［PI］、VAS 値の推移）と同様の解析を行い、結果の一様性について検討した。なお、前治療オピオイド鎮痛薬は、オピオイド使用患者群を対象に実施した。

表 2.7.6.2.10-1　部分集団を検討する項目とサブグループ

項目	サブグループ
患者群	オピオイド使用患者群、オピオイド非使用患者群
前治療オピオイド鎮痛薬	経口オキシコドン製剤、経口モルヒネ製剤、経口トラマドール製剤、オキシコドン注射剤、モルヒネ注射剤、フェンタニル注射剤、フェンタニル貼付剤
年齢（歳）	<65、≥65
	≥75
性別	男性、女性
体重（kg）	≤50、>50
ECOG PS	≤1、2、3
	≤1、≥2
投与前 VAS 値（mm）	<35、≥35
投与前疼痛強度（PI）	0. なし（痛くない）又は 1. 軽度（少し痛い）、2. 中等度（痛い）、3. 高度（非常に痛い）

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group（米国東海岸癌臨床試験グループ）、PS: performance status、VAS: visual analogue scale（視覚的アナログ尺度）、PI: pain intensity（疼痛強度）
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）表 9.7-11

2.10.2　安全性の解析

特に断りのない限り、安全性の解析には安全性解析対象集団を用いた。

有害事象の発現について頻度表を作成した。

有害事象の事象別に以下の分類で時期別（初回投与～1 週［Day 1～Day 7］、1 週後～2 週［Day 8～Day 14］、2 週後～3 週［Day 15～Day 21］、3 週以降［Day 22 以降］）で頻度表を作成した。時期別新規発現（同一被験者で同一症状の場合は初発時期のみで集計）及び時期別

発現（同一被験者で時期区分を超えて継続・再発した場合は、各時期で集計）の 2 通りで集計した。時期別新規発現の集計を行う際、割合は各評価期間で治験薬投与が継続している被験者を分母とした。時期別発現の集計を行う際、割合は安全性解析対象集団を分母とした。

また、表 2.7.6.2.10-2 に示すサブグループごとに有害事象の発現について頻度表を作成した。

表 2.7.6.2.10-2　部分集団を検討する項目とサブグループ

項目	サブグループ
患者群	オピオイド使用患者群、オピオイド非使用患者群
前治療オピオイド鎮痛薬	経口オキシコドン製剤、経口モルヒネ製剤、経口トラマドール製剤、オキシコドン注射剤、モルヒネ注射剤、フェンタニル注射剤、フェンタニル貼付剤
年齢（歳）	<65、≥65
	≥75
体重（kg）	≤50、>50
ECOG PS	≤1、2、3
	≤1、≥2
eGFR (mL/min/1.73 m^2)	<30、≥30 かつ<60、≥60
CLcr (mL/min)	<30、≥30 かつ<60、≥60

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group（米国東海岸癌臨床試験グループ）、PS: performance status、eGFR: estimated glomerular filtration rate（推算糸球体濾過量）、CLcr: creatinine clearance（クレアチニンクリアランス）
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）表 9.7-13

以下のサブグループでレスキュー薬投与調査期間（Day 1～Day 7）に発現した有害事象について頻度表を作成した。

- ヒドロモルフォン注射剤によるレスキュー薬投与あり
- ヒドロモルフォン注射剤によるレスキュー薬投与なし

臨床検査、体重、バイタルサイン、12 誘導心電図についてカテゴリカルデータは時点ごとに頻度表を作成し、定量データは要約統計量を算出した。

2.10.3 薬物動態の解析

薬物動態解析は、薬物動態解析対象集団を対象に行った。

各被験者の定常状態における全身クリアランス（total body clearance at steady state: CLss）に対して要約統計量を算出した。また、血漿中ヒドロモルフォン濃度及び血漿中 H3G 濃度について、採血時点ごとに用量を X 軸、血漿中薬物濃度を Y 軸にした散布図を作成した。

2.11 被験者の内訳

治験完了被験者数及び治験を中止した被験者数と中止理由の内訳（治験に登録された被験者）を表 2.7.6.2.11-1 に示す。

本試験の登録被験者は 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が 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が 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。有害事象のため中止した被験者は 16.9%（12/71）であり、死亡による中止は 1.4%（1/71）であった。

表 2.7.6.2.11-1　被験者の内訳（治験に登録された被験者）

	オピオイド使用患者群	オピオイド非使用患者群	全体
登録被験者	63	8	71
治験完了被験者	15(23.8)	0(0.0)	15(21.1)
治験を中止した被験者	48(76.2)	8(100.0)	56(78.9)
中止理由			
被験者から中止の申し出	26(41.3)	1(12.5)	27(38.0)
有害事象	11(17.5)	1(12.5)	12(16.9)
規定の治験薬用量を超えた減量が必要	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
治験実施計画書からの逸脱／選択基準逸脱／除外基準抵触	1(1.6)	0(0.0)	1(1.4)
併用禁止薬の投与又は併用禁止療法の施行がなされ、治験継続が好ましくないと判断	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
被験者来院せず	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
死亡	0(0.0)	1(12.5)	1(1.4)
治験依頼者による治験の中止	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
その他	10(15.9)	5(62.5)	15(21.1)

n(%)
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）表 10.1-1

2.12 解析対象集団

解析対象集団の内訳及び不採用の理由を表 2.7.6.2.12-1 に示す。

本試験に登録された被験者は 71 名（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。安全性解析対象集団は、登録された被験者のうち、治験薬投与なしの 1 名を除外した 70 名（オピオイド使用患者群 62 名、オピオイド非使用患者群 8 名）であった。FAS は、登録された被験者のうち、治験薬投与なし及び有効性データなしの各 1 名を除外した 69 名（オピオイド使用患者群 61 名、オピオイド非使用患者群 8 名）であった。

治験実施計画書に適合した対象集団（per protocol set: PPS）は、FAS のうち、併用禁止薬／併用禁止療法違反 8 名及びその他重要な逸脱 4 名（うち 1 名は併用禁止薬／併用禁止療法違反と重複）を除外した 58 名（オピオイド使用患者群 51 名、オピオイド非使用患者群 7 名）であった。

レスキュー薬投与評価対象集団は、FAS のうち、ヒドロモルフォン注射剤がレスキュー薬として投与されていない 7 名及びレスキュー薬投与時の評価データがない 12 名を除外した

50 名（オピオイド使用患者群 43 名、オピオイド非使用患者群 7 名）であった。薬物動態解析対象集団は、FAS から除外された被験者はなく 69 名であった。

表 2.7.6.2.12-1　解析対象集団への不採用理由の内訳（治験に登録された被験者）

	オピオイド使用患者群 N = 63 n(%)	オピオイド非使用患者群 N = 8 n(%)	全体 N = 71 n(%)
安全性解析対象被験者数	62(98.4)	8(100.0)	70(98.6)
安全性解析不採用被験者数	1(1.6)	0(0.0)	1(1.4)
不採用理由			
治験薬投与なし	1(1.6)	0(0.0)	1(1.4)
FAS 採用被験者数	61(96.8)	8(100.0)	69(97.2)
FAS 不採用被験者数	2(3.2)	0(0.0)	2(2.8)
不採用理由			
治験薬投与なし	1(1.6)	0(0.0)	1(1.4)
有効性データなし	1(1.6)	0(0.0)	1(1.4)
PPS 採用被験者数 [a]	51(83.6)	7(87.5)	58(84.1)
PPS 不採用被験者数 [a]	10(16.4)	1(12.5)	11(15.9)
不採用理由 [a]			
併用禁止薬／併用禁止療法違反	7(11.5)[b]	1(12.5)	8(11.6)[b]
その他重要な逸脱	4(6.6)[b]	0(0.0)	4(5.8)[b]

a: 割合は FAS 採用被験者数を分母として算出
b: 1 名の被験者で重複して該当
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）表 11.1-1、表 15.1-3、表 15.1-5

2.13 被験者背景

人口統計学的及びその他の基準値の特性（FAS）を表 2.7.6.2.13-1 に示す。

ECOG PS は 0 又は 1 が 40.6%（28/69）、2 又は 3 が 59.4%（41/69）であり、全身状態の悪化している 2 以上の割合が高かった。

疼痛強度（PI）は「0. なし」が 10.1%（7/69）、「1. 軽度」が 40.6%（28/69）、「2. 中等度」が 44.9%（31/69）、「3. 高度」が 4.3%（3/69）であり、疼痛コントロールが不十分な「2. 中等度」以上が約 5 割を占めた。

表 2.7.6.2.13-1　人口統計学的及びベースライン値の特性（FAS）

		オピオイド使用患者群 N = 61	オピオイド非使用患者群 N = 8	全体 N = 69
年齢（歳）				
	平均値	66.0	72.0	66.7
	標準偏差	8.99	10.31	9.27
	最小値	37	53	37
	中央値	66.0	76.5	67.0
	最大値	85	83	85
	65 歳未満	21(34.4)	2(25.0)	23(33.3)
	65 歳以上	40(65.6)	6(75.0)	46(66.7)
	75 歳以上	8(13.1)	5(62.5)	13(18.8)
性別				
	男性	37(60.7)	3(37.5)	40(58.0)
	女性	24(39.3)	5(62.5)	29(42.0)
体重 (kg)				
	平均値	48.60	52.89	49.10
	標準偏差	8.396	17.805	9.836
	最小値	29.1	36.4	29.1
	中央値	50.10	45.05	49.80
	最大値	70.0	91.4	91.4
	50 kg 以下	30(49.2)	5(62.5)	35(50.7)
	50 kg 超	31(50.8)	3(37.5)	34(49.3)
原疾患（腫瘍名）				
	頭頸部	3(4.9)	0(0.0)	3(4.3)
	肺	10(16.4)	1(12.5)	11(15.9)
	乳房	3(4.9)	1(12.5)	4(5.8)
	消化管	23(37.7)	2(25.0)	25(36.2)
	肝・胆・膵	15(24.6)	2(25.0)	17(24.6)
	泌尿・生殖器	4(6.6)	0(0.0)	4(5.8)
	その他	3(4.9)	2(25.0)	5(7.2)
	欠測値	0	0	0

n(%)
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group（米国東海岸癌臨床試験グループ）、PS: performance status、VAS: visual analogue scale（視覚的アナログ尺度）、PI: pain intensity（疼痛強度）、CLcr: creatinine clearance（クレアチニンクリアランス）
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）表 11.2-1

表 2.7.6.2.13-1　人口統計学的及びベースライン値の特性（FAS）（続き）

	オピオイド使用患者群 N = 61	オピオイド非使用患者群 N = 8	全体 N = 69
転移部位			
なし	8(13.1)	0(0.0)	8(11.6)
あり	53(86.9)	8(100.0)	61(88.4)
頭頸部	1(1.9)	0(0.0)	1(1.6)
肺	19(35.8)	4(50.0)	23(37.7)
乳房	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
消化管	7(13.2)	1(12.5)	8(13.1)
肝・胆・膵	20(37.7)	2(25.0)	22(36.1)
泌尿・生殖器	1(1.9)	1(12.5)	2(3.3)
その他	38(71.7)	6(75.0)	44(72.1)
がん疼痛部位			
頭頸部	3(4.9)	1(12.5)	4(5.8)
上肢· 肩部	10(16.4)	0(0.0)	10(14.5)
背部	26(42.6)	1(12.5)	27(39.1)
胸部	16(26.2)	2(25.0)	18(26.1)
腹部	37(60.7)	4(50.0)	41(59.4)
腰部	15(24.6)	2(25.0)	17(24.6)
臀部	8(13.1)	1(12.5)	9(13.0)
下肢	9(14.8)	1(12.5)	10(14.5)
その他	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ECOG PS			
0	3(4.9)	0(0.0)	3(4.3)
1	22(36.1)	3(37.5)	25(36.2)
2	16(26.2)	3(37.5)	19(27.5)
3	20(32.8)	2(25.0)	22(31.9)
4	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
前治療オピオイド鎮痛薬 (N = 61)			
経口オキシコドン製剤	26(42.6)	-	26(42.6)
経口モルヒネ製剤	7(11.5)	-	7(11.5)
経口トラマドール製剤	3(4.9)	-	3(4.9)
オキシコドン注射剤	9(14.8)	-	9(14.8)
モルヒネ注射剤	4(6.6)	-	4(6.6)
フェンタニル注射剤	4(6.6)	-	4(6.6)
フェンタニル貼付剤	8(13.1)	-	8(13.1)
既往歴、合併症の有無			
なし	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
あり	61(100.0)	8(100.0)	69(100.0)

n(%)
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group（米国東海岸癌臨床試験グループ）、PS: performance status、VAS: visual analogue scale（視覚的アナログ尺度）、PI: pain intensity（疼痛強度）、CLcr: creatinine clearance（クレアチニンクリアランス）
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）表 11.2-1

表 2.7.6.2.13-1　人口統計学的及びベースライン値の特性（FAS）（続き）

	オピオイド使用患者群 N = 61	オピオイド非使用患者群 N = 8	全体 N = 69
VAS 値 (mm)			
平均値	32.4	59.5	35.5
標準偏差	22.01	18.92	23.26
最小値	0	38	0
中央値	27.0	61.0	32.0
最大値	95	88	95
0 mm 以上 4 mm 以下	4(6.6)	0(0.0)	4(5.8)
5 mm 以上 14 mm 以下	11(18.0)	0(0.0)	11(15.9)
15 mm 以上 24 mm 以下	10(16.4)	0(0.0)	10(14.5)
25 mm 以上 34 mm 以下	12(19.7)	0(0.0)	12(17.4)
35 mm 以上 44 mm 以下	5(8.2)	3(37.5)	8(11.6)
45 mm 以上 54 mm 以下	10(16.4)	1(12.5)	11(15.9)
55 mm 以上 64 mm 以下	4(6.6)	0(0.0)	4(5.8)
65 mm 以上 74 mm 以下	3(4.9)	2(25.0)	5(7.2)
75 mm 以上 84 mm 以下	0(0.0)	1(12.5)	1(1.4)
85 mm 以上 94 mm 以下	1(1.6)	1(12.5)	2(2.9)
95 mm 以上 100 mm 以下	1(1.6)	0(0.0)	1(1.4)
疼痛強度 (PI)			
0. なし（痛くない）	7(11.5)	0(0.0)	7(10.1)
1. 軽度（少し痛い）	28(45.9)	0(0.0)	28(40.6)
2. 中等度（痛い）	24(39.3)	7(87.5)	31(44.9)
3. 高度（非常に痛い）	2(3.3)	1(12.5)	3(4.3)
睡眠評価			
0. まったく眠れなかった	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
1. あまり眠れなかった	12(19.7)	3(37.5)	15(21.7)
2. まあまあ眠れた	35(57.4)	4(50.0)	39(56.5)
3. よく眠れた	14(23.0)	1(12.5)	15(21.7)
CLcr (mL/min)			
平均値	71.20	59.99	69.90
標準偏差	26.215	23.260	25.984
最小値	22.8	27.5	22.8
中央値	69.00	58.50	67.40
最大値	145.5	106.7	145.5
30 未満	2(3.3)	1(12.5)	3(4.3)
30 以上 60 未満	19(31.1)	3(37.5)	22(31.9)
60 以上	40(65.6)	4(50.0)	44(63.8)

n(%)
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group（米国東海岸癌臨床試験グループ）、PS: performance status、VAS: visual analogue scale（視覚的アナログ尺度）、PI: pain intensity（疼痛強度）、CLcr: creatinine clearance（クレアチニンクリアランス）
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）表 11.2-1

2.14 投与量と曝露状況

投与量と曝露状況（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2.14-1 に示す。

ヒドロモルフォン総投与量（レスキュー薬を含む）の中央値（最小値～最大値）は、全体で 31.4（2.1～846.6） mg、オピオイド使用患者群 34.2（2.1～846.6） mg、オピオイド非使用患者群 8.7（4.1～102.2） mg であった。ヒドロモルフォン投与期間の中央値は、全体で 14.0 日、オピオイド使用患者群 14.5 日、オピオイド非使用患者群 12.0 日であった。

表 2.7.6.2.14-1　投与量と曝露状況（安全性解析対象集団）

	オピオイド使用患者群 N = 62	オピオイド非使用患者群 N = 8	全体 N = 70
ヒドロモルフォン総投与量（レスキュー薬含む）(mg)			
平均値	74.517	25.574	68.924
標準偏差	142.0328	33.8194	134.8940
最小値	2.11	4.09	2.11
中央値	34.150	8.669	31.448
最大値	846.56	102.20	846.56
ヒドロモルフォン投与期間 (Day)			
平均値	15.5	12.8	15.2
標準偏差	9.16	4.50	8.78
最小値	1	8	1
中央値	14.5	12.0	14.0
最大値	29	19	29

Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）表 12.1-1

最大投与量の集計（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2.14-2 に示す。

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、全体で 3.1（0.6～66.7） mg、オピオイド使用患者群 3.2（0.6～66.7） mg、オピオイド非使用患者群 1.2（0.6～19.1） mg であった。

表 2.7.6.2.14-2　最大投与量の集計（安全性解析対象集団）

ヒドロモルフォン 1 日最大投与量（レスキュー薬含む）(mg)	オピオイド使用患者群 N = 62	オピオイド非使用患者群 N = 8	全体 N = 70
要約統計量			
平均値	6.825	3.943	6.495
標準偏差	10.1934	6.3728	9.8403
最小値	0.63	0.60	0.60
中央値	3.230	1.160	3.130
最大値	66.68	19.08	66.68
被験者数 n(%)			
<1.25 mg	11(17.7)	5(62.5)	16(22.9)
1.25～<5 mg	30(48.4)	1(12.5)	31(44.3)
5～<10 mg	8(12.9)	1(12.5)	9(12.9)
10～<15 mg	6(9.7)	0(0.0)	6(8.6)
15～<25 mg	4(6.5)	1(12.5)	5(7.1)
≥25 mg	3(4.8)	0(0.0)	3(4.3)
欠測値	0	0	0

Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）表 12.1-2

各 Visit の投与量（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2.14-3 に示す。

各 Visit の投与量は、5 mg 未満が Visit 1 から Visit 3 までは約 8 割であり、Visit 4 及び Visit 5 では約 6～7 割であった。

表 2.7.6.2.14-3　各 Visit の投与量（安全性解析対象集団）

	ヒドロモルフォン投与量（レスキュー薬は含まない）	オピオイド使用患者群 N = 62	オピオイド非使用患者群 N = 8	全体 N = 70
Visit 1	被験者数	62	8	70
	<1.25 mg	25(40.3)	8(100.0)	33(47.1)
	1.25～<5 mg	30(48.4)	0(0.0)	30(42.9)
	5～<10 mg	6(9.7)	0(0.0)	6(8.6)
	10～<15 mg	1(1.6)	0(0.0)	1(1.4)
	15～<25 mg	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	≥25 mg	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Visit 2	被験者数	52	8	60
	<1.25 mg	14(26.9)	5(62.5)	19(31.7)
	1.25～<5 mg	28(53.8)	2(25.0)	30(50.0)
	5～<10 mg	4(7.7)	1(12.5)	5(8.3)
	10～<15 mg	5(9.6)	0(0.0)	5(8.3)
	15～<25 mg	1(1.9)	0(0.0)	1(1.7)
	≥25 mg	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

n(%)
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）表 12.1-3

表 2.7.6.2.14-3　各 Visit の投与量（安全性解析対象集団）（続き）

	ヒドロモルフォン投与量（レスキュー薬は含まない）	オピオイド使用患者群 N = 62	オピオイド非使用患者群 N = 8	全体 N = 70
Visit 3	被験者数	31	2	33
	<1.25 mg	8(25.8)	0(0.0)	8(24.2)
	1.25～<5 mg	16(51.6)	2(100.0)	18(54.5)
	5～<10 mg	2(6.5)	0(0.0)	2(6.1)
	10～<15 mg	1(3.2)	0(0.0)	1(3.0)
	15～<25 mg	4(12.9)	0(0.0)	4(12.1)
	≥25 mg	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Visit 4	被験者数	20	0	20
	<1.25 mg	6(30.0)	0(-)	6(30.0)
	1.25～<5 mg	7(35.0)	0(-)	7(35.0)
	5～<10 mg	3(15.0)	0(-)	3(15.0)
	10～<15 mg	1(5.0)	0(-)	1(5.0)
	15～<25 mg	2(10.0)	0(-)	2(10.0)
	≥25 mg	1(5.0)	0(-)	1(5.0)
Visit 5	被験者数	15	0	15
	<1.25 mg	5(33.3)	0(-)	5(33.3)
	1.25～<5 mg	4(26.7)	0(-)	4(26.7)
	5～<10 mg	2(13.3)	0(-)	2(13.3)
	10～<15 mg	1(6.7)	0(-)	1(6.7)
	15～<25 mg	2(13.3)	0(-)	2(13.3)
	≥25 mg	1(6.7)	0(-)	1(6.7)
投与終了時／中止時	被験者数	62	8	70
	<1.25 mg	16(25.8)	5(62.5)	21(30.0)
	1.25～<5 mg	29(46.8)	2(25.0)	31(44.3)
	5～<10 mg	9(14.5)	0(0.0)	9(12.9)
	10～<15 mg	4(6.5)	0(0.0)	4(5.7)
	15～<25 mg	3(4.8)	1(12.5)	4(5.7)
	≥25 mg	1(1.6)	0(0.0)	1(1.4)

n(%)
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）表 12.1-3

時期別治験薬投与継続被験者数の集計（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2.14-4 に示す。

安全性解析対象集団のうち15名で治験薬投与が完了し、55名で治験薬投与が中止された。全体での継続割合は、Day 8 から Day 14 では 85.7%（60/70）、Day 15 から Day 21 では 47.1%（33/70）、Day 22 以降では 28.6%（20/70）であった。

表 2.7.6.2.14-4　時期別治験薬投与継続被験者数の集計（安全性解析対象集団）

	被験者数	完了被験者数	中止被験者数	治験薬投与継続被験者 [a]			
				Day 1 ～ Day 7	Day 8 ～ Day 14	Day 15 ～ Day 21	Day 22 以降
オピオイド使用患者群	62	15(24.2)	47(75.8)	62(100.0)	52(83.9)	31(50.0)	20(32.3)
オピオイド非使用患者群	8	0(0.0)	8(100.0)	8(100.0)	8(100.0)	2(25.0)	0(0.0)
全体	70	15(21.4)	55(78.6)	70(100.0)	60(85.7)	33(47.1)	20(28.6)

n(%)
a: 治験薬投与終了日 － 治験薬投与開始日 ＋1 まで治験薬投与が継続したものとして集計
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）表 12.1-4

2.15 有効性の結果

2.15.1 主要評価項目: 疼痛コントロール達成率

2.15.1.1 主解析

FAS での投与開始後 7 日目までの疼痛コントロール達成率及びその 95%信頼区間を表 2.7.6.2.15-1 に示す。

疼痛コントロール達成率は 73.9%（51/69）であった。疼痛コントロール達成率の 95%信頼区間は 61.9%～83.7%であり、95%信頼区間の下限は設定した閾値である 70%を上回らなかった。

表 2.7.6.2.15-1　疼痛コントロール達成率の解析（FAS）

被験者数（名）	疼痛コントロール達成被験者数（名）	疼痛コントロール達成率 (%)	疼痛コントロール達成率の95%信頼区間 (%)[a]	*P* 値 [b]
69	51	73.9	61.9～83.7	0.2858

a: Clopper & Pearson の信頼区間
b: 閾値を 70%と設定した片側 2 項検定
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）表 11.4-1

2.15.1.2　副解析

FAS を対象に、疼痛コントロール達成までの到達日数に基づき Kaplan-Meier 法で推定した各時点（Day 3～Day 8）での達成率の推定値及びその 95%信頼区間を表 2.7.6.2.15-2 に示す。

疼痛コントロール達成率は、Day 3 に 42.0%であり、Day 7 及び Day 8 では 78.3%であった。

表 2.7.6.2.15-2　疼痛コントロール達成までの到達日数の解析（FAS）

	被験者数（名）	疼痛コントロール達成被験者数（名）	疼痛コントロール達成率 (%)	疼痛コントロール達成率の95%信頼区間 (%)[a]
Day 3	69	29	42.0	31.4～54.5
Day 4	39	4	48.0	37.0～60.4
Day 5	32	9	62.6	51.1～74.2
Day 6	22	5	71.1	59.7～81.7
Day 7	16	4	78.3	67.3～87.7
Day 8	12	0	78.3	67.3～87.7

a: Greenwood 法によって算出した信頼区間
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）表 11.4-2

FAS での疼痛コントロール達成までに要した日数の要約統計量を表 2.7.6.2.15-3 に示す。

疼痛コントロール達成被験者が、初回の疼痛コントロール達成までに要した日数の平均値（標準偏差）は 4.0（1.37）日であった。

表 2.7.6.2.15-3　初回疼痛コントロール達成までの日数（FAS）

被験者数（名）	疼痛コントロール達成被験者数（名）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
69	51	4.0	1.37	3	3.0	7

Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）表 11.4-3

2.15.2　副次評価項目

1)　評価期間ごとの有効率（切り替え改善度及び鎮痛改善度）

FAS での Visit 1 から Visit 2 までの各評価日（Day 2～Day 8）、Visit 3、Visit 4、Visit 5、及び投与終了時／中止時の有効率（切り替え改善度及び鎮痛改善度）及びその 95%信頼区間を表 2.7.6.2.15-4 に示す。

有効率は、Day 8（Visit 2）で 80.0%（48/60）、Visit 3 で 79.1%（34/43）、Visit 4 で 61.9%（13/21）、Visit 5 で 80.0%（12/15）、投与終了時／中止時に 76.5%（52/68）であり、Visit 4 を除き、約 8 割であった。

表 2.7.6.2.15-4　有効率の解析（FAS）

評価時期	被験者数（名）	有効率 [a] n(%)	95%信頼区間 (%)[b]
Day 2	68	46(67.6)	55.2～78.5
Day 3	69	45(65.2)	52.8～76.3
Day 4	68	52(76.5)	64.6～85.9
Day 5	62	47(75.8)	63.3～85.8
Day 6	62	46(74.2)	61.5～84.5
Day 7	60	45(75.0)	62.1～85.3
Day 8	60	48(80.0)	67.7～89.2
Visit 3	43	34(79.1)	64.0～90.0
Visit 4	21	13(61.9)	38.4～81.9
Visit 5	15	12(80.0)	51.9～95.7
投与終了時／中止時	68	52(76.5)	64.6～85.9

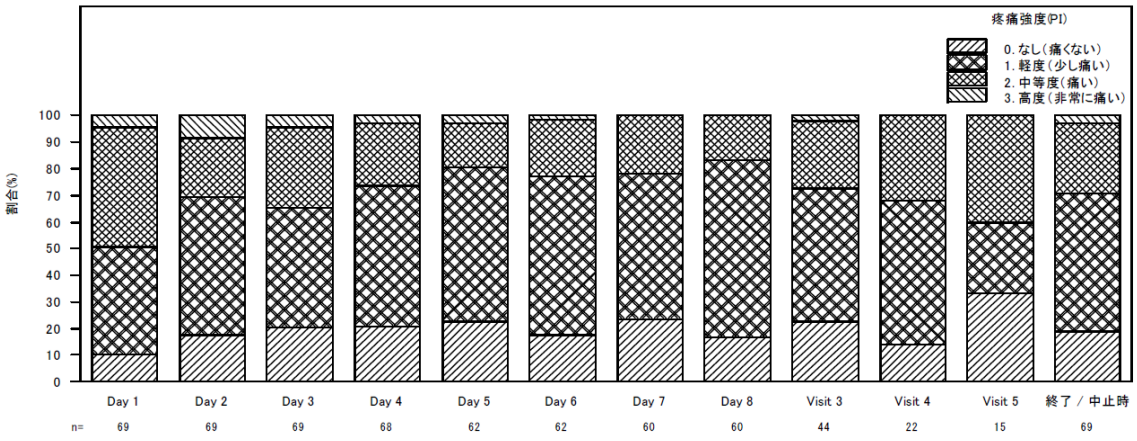
a: 切り替え改善度又は鎮痛改善度に対する有効率
b: Clopper & Pearson の信頼区間
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）表 11.4-4

2)　疼痛強度（PI）

FAS での Visit 1 から Visit 2 までの各評価日（Day 1 投与開始前、Day 2～Day 8）、Visit 3、Visit 4、Visit 5、及び投与終了時／中止時の疼痛強度の推移図を図 2.7.6.2.15-1 に示す。

疼痛強度について、「0. なし」又は「1. 軽度」であった被験者の割合は投与開始前では約 5 割であり、ヒドロモルフォン注射剤投与後にはいずれの時点でも 6 割以上であった。

図 2.7.6.2.15-1　疼痛強度（PI）の推移図（FAS）



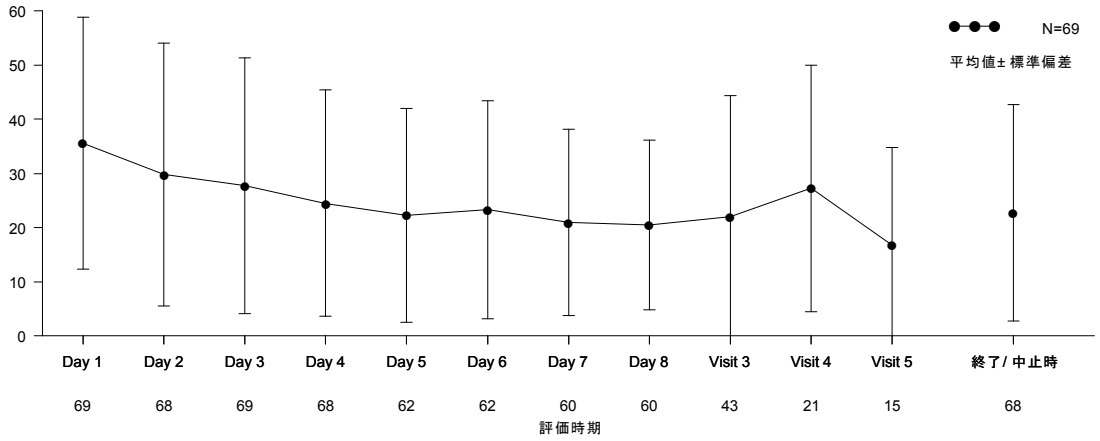
Day 1: Day 1 投与開始前
終了／中止時: 投与終了時／中止時
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）図 11.4-1

3)　VAS 値の推移

FAS での Visit 1 から Visit 2 までの各評価日（Day 1 投与開始前、Day 2～Day 8）、Visit 3、Visit 4、Visit 5、及び投与終了時／中止時の VAS 値の推移図を図 2.7.6.2.15-2 に示す。

VAS の平均値は、ヒドロモルフォン注射剤投与後、開始前と比較して低値で推移した。各時点における Day 1 投与開始前からの変化量の平均値は−3.9～−14.7 mm であった。

図 2.7.6.2.15-2　VAS 値の推移図（FAS）



Day 1: Day 1 投与開始前
終了／中止時: 投与終了時／中止時
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）図 11.4-2

4)　ヒドロモルフォン注射剤によるレスキュー薬の投与状況

FAS での各評価時期（Visit 1～Visit 5）のレスキュー薬の投与状況を表 2.7.6.2.15-5 に示す。

レスキュー薬の投与状況は、Visit 1 から Visit 5 まで平均値 1.47 回～1.95 回、中央値 0.50 回～1.30 回であった。

表 2.7.6.2.15-5　レスキュー薬の投与状況（FAS）

評価時期	被験者数（名）	平均値（回）	標準偏差	最小値（回）	中央値（回）	最大値（回）
Visit 1	69	1.91	2.547	0.0	0.90	13.5
Visit 2	60	1.47	1.601	0.0	0.90	6.0
Visit 3	36	1.94	2.232	0.0	1.30	8.0
Visit 4	20	1.95	2.367	0.0	0.85	8.7
Visit 5	15	1.63	2.635	0.0	0.50	9.5

レスキュー薬の 1 日あたりの平均投与回数に基づき算出
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）表 11.4-5

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

レスキュー薬投与評価対象集団での、レスキュー薬投与調査期間内でのレスキュー薬投与後の疼痛緩和（PR）の解析結果を表 2.7.6.2.15-6 に、疼痛強度（PI）測定値のレスキュー薬投与前と投与 10 分後のクロス頻度表を表 2.7.6.2.15-7 に、観察日ごと（Day 1～Day 9）のレスキュー薬投与回数（0 回、1 回～2 回、3 回～4 回、5 回～9 回、10 回以上）を表 2.7.6.2.15-8 に示す。

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、「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。

表 2.7.6.2.15-6　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の解析（疼痛緩和）（レスキュー薬投与評価対象集団）

疼痛緩和 (PR) スコア	解析項目	被験者数 (N = 50)
スコア別集計（件）	測定総数	186
	0. 全くおさまっていない	37(19.9)
	1. 多少おさまった	75(40.3)
	2. 適度におさまった	42(22.6)
	3. かなりおさまった	24(12.9)
	4. 完全におさまった	8(4.3)

n(%)
PR: pain relief（疼痛緩和）
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）表 11.4-6

疼痛強度（PI）は、レスキュー薬投与前に「2. 中等度（痛い）」58.1%（108/186 件）、「3. 高度（非常に痛い）」13.4%（25/186 件）であった割合が、投与 10 分後には「2. 中等度（痛い）」31.7%（59/186 件）、「3. 高度（非常に痛い）」5.9%（11/186 件）と低くなった。

表 2.7.6.2.15-7　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の解析（疼痛強度）（レスキュー薬投与評価対象集団）

被験者数 (N = 50)	投与 10 分後				
投与前	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）	合計 n (%)
0. なし（痛くない）	0	0	0	0	0(0.0)
1. 軽度（少し痛い）	17	36	0	0	53(28.5)
2. 中等度（痛い）	1	56	51	0	108(58.1)
3. 高度（非常に痛い）	2	4	8	11	25(13.4)
合計 n (%)	20(10.8)	96(51.6)	59(31.7)	11(5.9)	186

表中の数値は件数を表す
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）表 11.4-7

レスキュー薬投与回数の最頻値は Day 1 から Day 4 までは 0 回であり、Day 5 から Day 8 までは 1 回～2 回であった。また、投与回数 4 回以下の割合は、Day 3 の 76.0%（38/50 名）を除き、Day 1 から Day 8 まで 80%以上であった。

表 2.7.6.2.15-8　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の解析（投与回数）（レスキュー薬投与評価対象集団）

観察日	被験者数 N = 50	レスキュー薬投与回数				
		0 回	1 回～2 回	3 回～4 回	5 回～9 回	10 回以上
Day 1	50	26(52.0)	16(32.0)	3(6.0)	5(10.0)	0(0.0)
Day 2	50	16(32.0)	13(26.0)	13(26.0)	6(12.0)	2(4.0)
Day 3	50	18(36.0)	14(28.0)	6(12.0)	7(14.0)	5(10.0)
Day 4	50	19(38.0)	17(34.0)	6(12.0)	7(14.0)	1(2.0)
Day 5	46	15(32.6)	17(37.0)	7(15.2)	4(8.7)	3(6.5)
Day 6	46	14(30.4)	16(34.8)	9(19.6)	5(10.9)	2(4.3)
Day 7	45	13(28.9)	18(40.0)	9(20.0)	4(8.9)	1(2.2)
Day 8	44	11(25.0)	17(38.6)	11(25.0)	5(11.4)	0(0.0)
Day 9	35	32(91.4)	1(2.9)	1(2.9)	1(2.9)	0(0.0)

n(%)
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）表 11.4-8

6)　QOL 評価

FAS での SF-8 の各評価項目の解析結果及び SF-8 サマリースコアの推移から、治験薬投与期間中の QOL は概ね維持された。

7)　睡眠評価

FAS での睡眠評価の解析の結果、「2. まあまあ眠れた」又は「3. よく眠れた」であった被験者の割合は、投与開始前に約 8 割であり、ヒドロモルフォン注射剤投与後も約 7 割～8 割と一定に推移した。

2.15.3　サブグループ解析

FAS を対象に、サブグループ別の投与開始後 7 日目までの疼痛コントロール達成率及びその 95%信頼区間を表 2.7.6.2.15-9 に、VAS 値の推移図を図 2.7.6.2.15-3 に示す。

患者群、年齢、性別、体重、ECOG PS、投与前 VAS 値、及び投与前疼痛強度（PI）のサブグループ別の疼痛コントロール達成率は、投与前疼痛強度「3. 高度」群の 0.0%（0/3）を除き、61.8%～89.7%であり、疼痛コントロール達成までの到達日数にサブグループ間で差はなかった。また、VAS の平均値はいずれのサブグループでも投与開始前値と同程度以下で推移した。

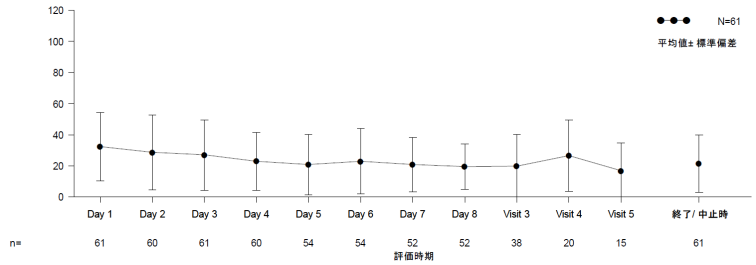
表 2.7.6.2.15-9　疼痛コントロール達成率の解析（サブグループ解析）（FAS）

項目	サブグループ		被験者数	疼痛コントロール達成率 n(%)	疼痛コントロール達成率の 95%信頼区間 (%)[a]
患者群	オピオイド使用患者群		61	44(72.1)	59.2～82.9
	オピオイド非使用患者群		8	7(87.5)	47.3～99.7
	前治療オピオイド鎮痛薬	経口オキシコドン製剤	26	16(61.5)	40.6～79.8
		経口モルヒネ製剤	7	6(85.7)	42.1～99.6
		経口トラマドール製剤	3	3(100.0)	29.2～100.0
		オキシコドン注射剤	9	7(77.8)	40.0～97.2
		モルヒネ注射剤	4	2(50.0)	6.8～93.2
		フェンタニル注射剤	4	4(100.0)	39.8～100.0
		フェンタニル貼付剤	8	6(75.0)	34.9～96.8
年齢	65 歳未満		23	16(69.6)	47.1～86.8
	65 歳以上		46	35(76.1)	61.2～87.4
	75 歳以上		13	10(76.9)	46.2～95.0
性別	男性		40	25(62.5)	45.8～77.3
	女性		29	26(89.7)	72.6～97.8
体重	50 kg 以下		35	30(85.7)	69.7～95.2
	50 kg 超		34	21(61.8)	43.6～77.8
ECOG PS	1 以下		28	20(71.4)	51.3～86.8
	2		19	15(78.9)	54.4～93.9
	3		22	16(72.7)	49.8～89.3
	1 以下		28	20(71.4)	51.3～86.8
	2 以上		41	31(75.6)	59.7～87.6
投与前 VAS 値	35 mm 未満		37	31(83.8)	68.0～93.8
	35 mm 以上		32	20(62.5)	43.7～78.9
投与前疼痛強度 (PI)	0. なし（痛くない）又は 1. 軽度（少し痛い）		35	29(82.9)	66.4～93.4
	2. 中等度（痛い）		31	22(71.0)	52.0～85.8
	3. 高度（非常に痛い）		3	0(0.0)	0.0～70.8

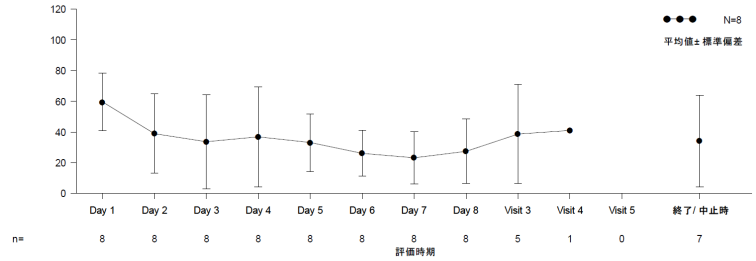
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group（米国東海岸癌臨床試験グループ）、PS: performance status、VAS: visual analogue scale（視覚的アナログ尺度）、PI: pain intensity（疼痛強度）
a: Clopper & Pearson の信頼区間
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）表 11.4-9

図 2.7.6.2.15-3　VAS 値の推移図（サブグループ解析）（FAS）

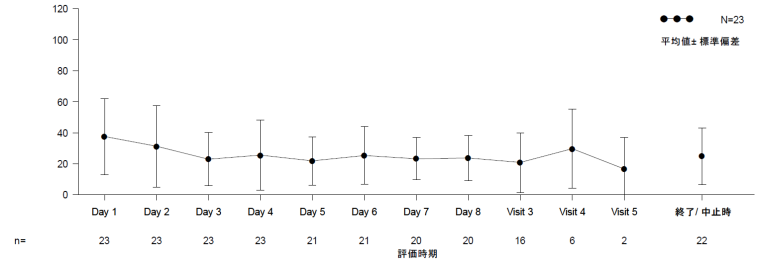
患者群: オピオイド使用患者群



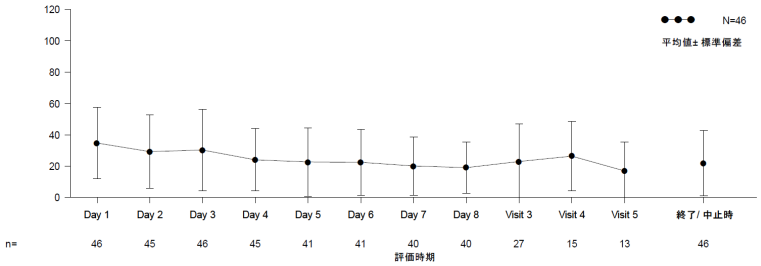
患者群: オピオイド非使用患者群



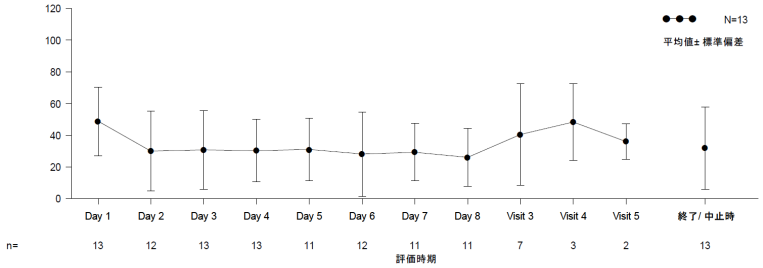
年齢: 65 歳未満



年齢: 65 歳以上



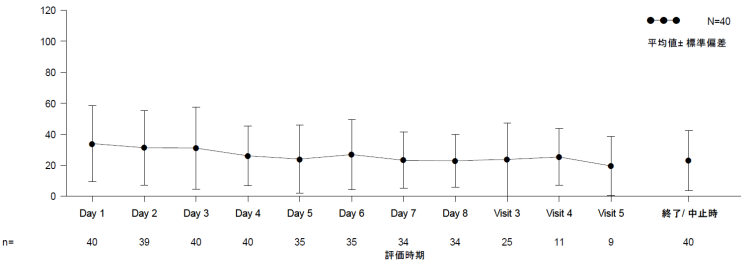
年齢: 75 歳以上



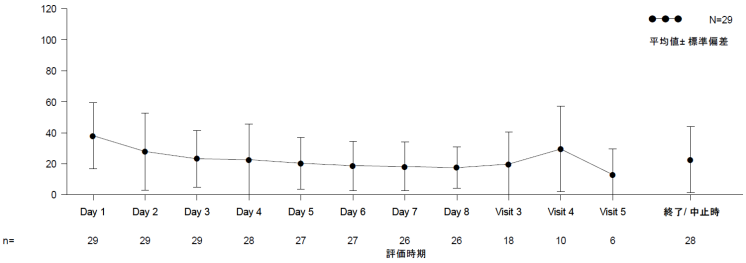
Day 1: Day 1 投与開始前、終了／中止時: 投与終了時／中止時
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）図 11.4-3

図 2.7.6.2.15-3　VAS 値の推移図（サブグループ解析）（FAS）（続き）

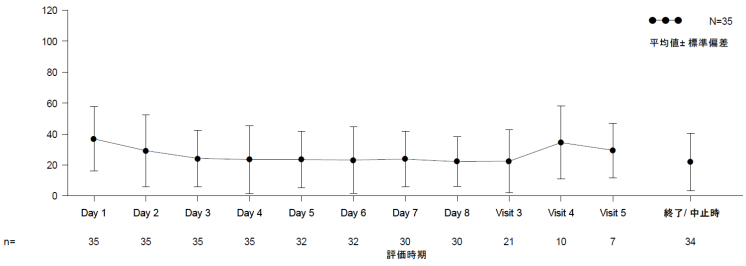
性別: 男性



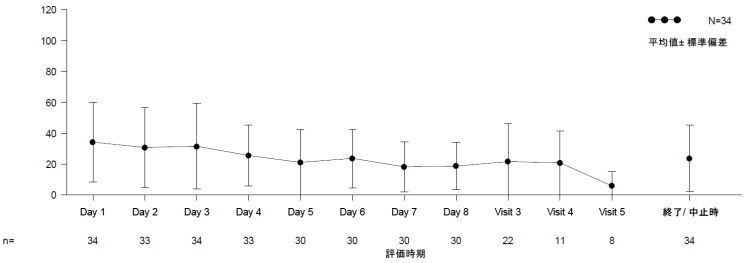
性別: 女性



体重: 50 kg 以下



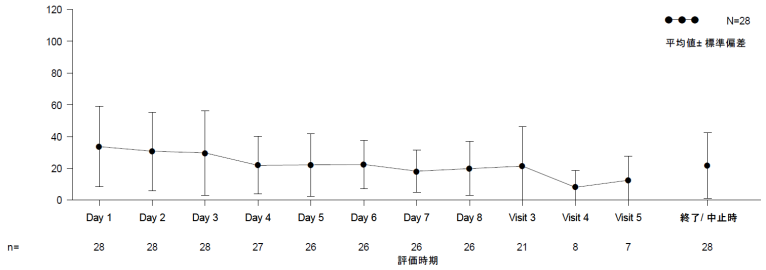
体重: 50 kg 超



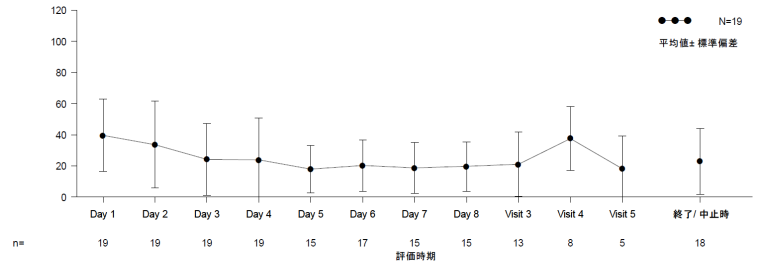
Day 1: Day 1 投与開始前、終了／中止時: 投与終了時／中止時
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）図 11.4-3

図 2.7.6.2.15-3　VAS 値の推移図（サブグループ解析）（FAS）（続き）

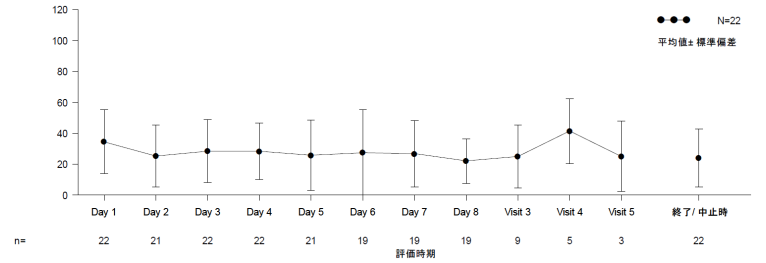
ECOG PS: 1 以下



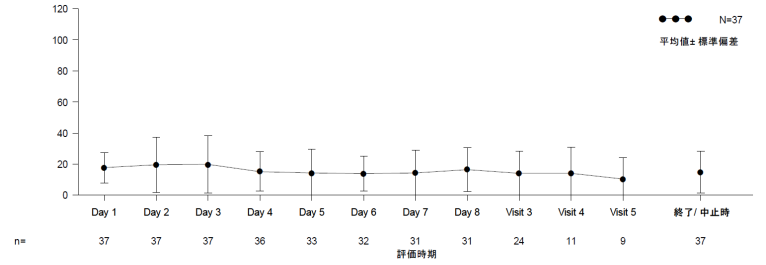
ECOG PS: 2



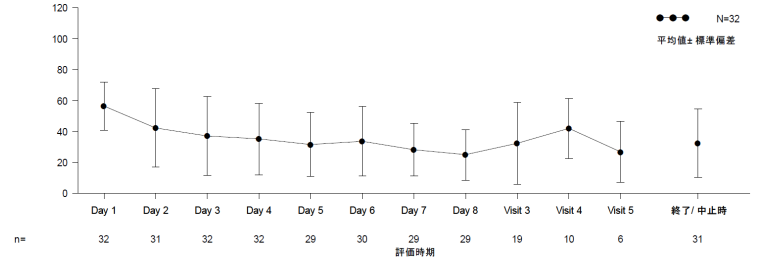
ECOG PS: 3



投与前 VAS 値: 35 mm 未満



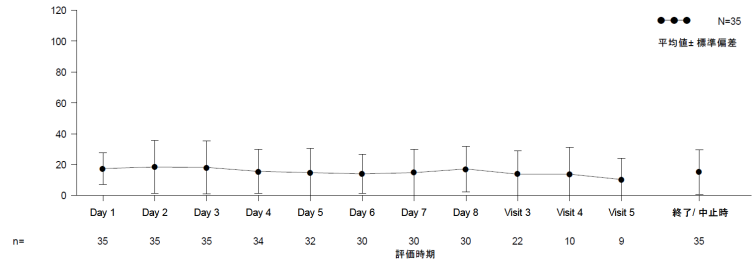
投与前 VAS 値: 35 mm 以上



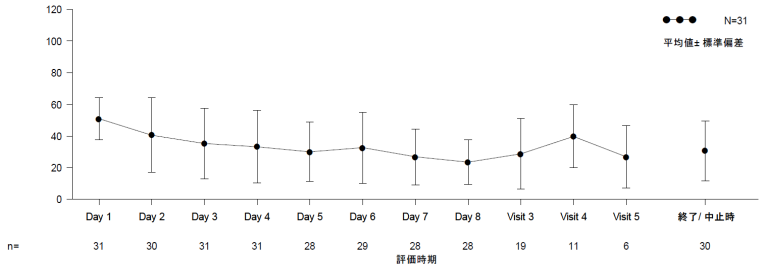
Day 1: Day 1 投与開始前、終了／中止時: 投与終了時／中止時
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）図 11.4-3

図 2.7.6.2.15-3　VAS 値の推移図（サブグループ解析）（FAS）（続き）

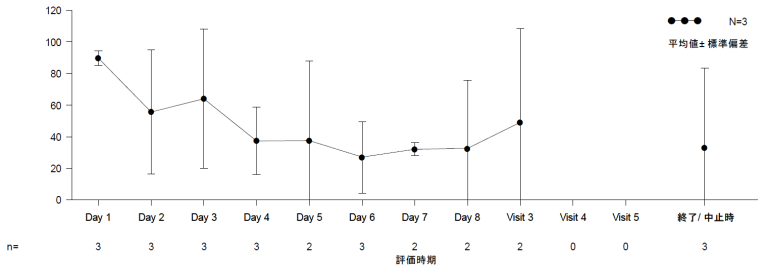
投与前疼痛強度（PI）：「0. なし」又は「1. 軽度」



投与前疼痛強度（PI）：「2. 中等度」



投与前疼痛強度（PI）：「3. 高度」



Day 1: Day 1 投与開始前、終了／中止時: 投与終了時／中止時
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）図 11.4-3

2.16 薬物動態の結果

投与開始 72 時間後の CLss の全体及び患者群別の要約統計量を表 2.7.6.2.16-1 に、投与開始 72 時間後の血漿中ヒドロモルフォン濃度の散布図（全体）を図 2.7.6.2.16-1 に、投与開始 72 時間後の血漿中 H3G 濃度の散布図（全体）を図 2.7.6.2.16-2 に示す。

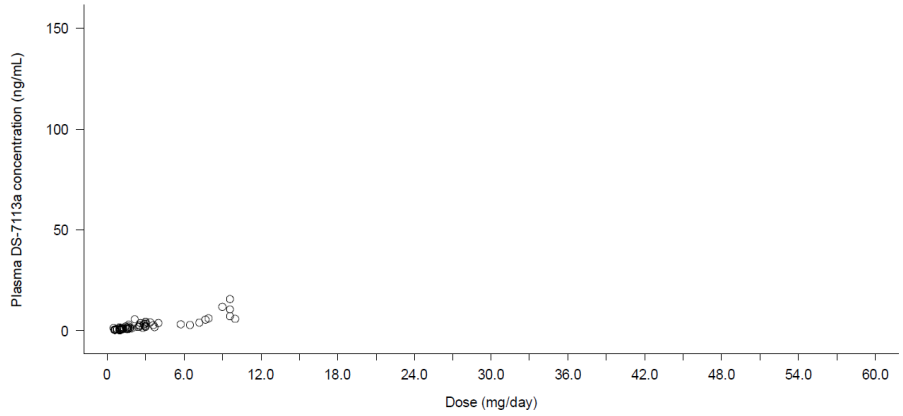
CLss の平均値（標準偏差）は、全体（N = 28）で 51.3（17.4） L/h であり、患者群別では、オピオイド使用患者群（N = 22）で 53.9（17.6） L/h、オピオイド非使用患者群（N = 6）で 41.9（13.9） L/h であった。

表 2.7.6.2.16-1　全体及び患者群ごとの CLss の要約統計量（薬物動態解析対象集団）

	CLss (L/h)		
	オピオイド使用患者群 N = 22	オピオイド非使用患者群 N = 6	全体 N = 28
平均値	53.9	41.9	51.3
標準偏差	17.6	13.9	17.4
中央値	53.8	46.3	52.2
最小値	28.0	16.1	16.1
最大値	91.1	53.3	91.1

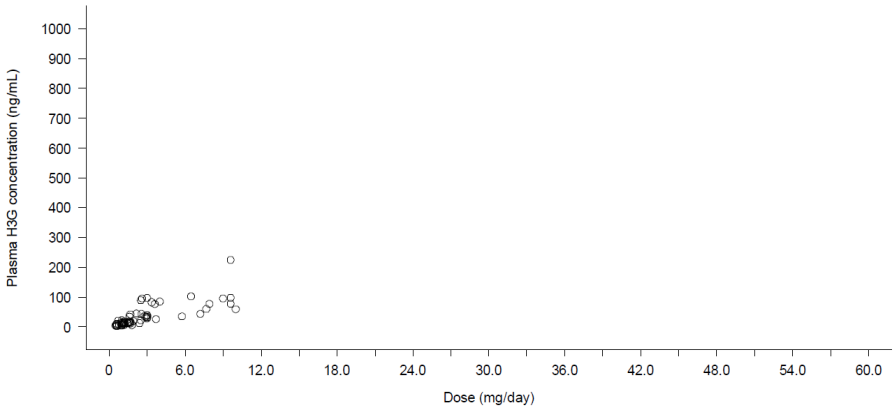
投与量増減又はレスキュー薬投与後 30 時間以内に採血されたデータは解析から除外した。
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）表 11.4-10

図 2.7.6.2.16-1　血漿中ヒドロモルフォン濃度の散布図
（薬物動態解析対象集団、投与開始 72 時間後）



レスキュー薬投与後 30 時間以内に採血されたデータを含む。
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）図 11.4-4

図 2.7.6.2.16-2　血漿中 H3G 濃度の散布図
（薬物動態解析対象集団、投与開始 72 時間後）



レスキュー薬投与後 30 時間以内に採血されたデータを含む。
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）図 11.4-5

2.17 安全性の結果

2.17.1 有害事象発現率の概要

安全性解析対象 70 名の有害事象の概要を表 2.7.6.2.17-1 に示す。

有害事象発現率は 80.0%（56/70）であり、副作用発現率は 40.0%（28/70）であった。重篤な有害事象発現率は 12.9%（9/70）、重度の有害事象発現率は 10.0%（7/70）で、これらの有害事象はいずれも治験薬との因果関係が否定された。重要な有害事象は 2.9%（2/70）に認められ、治験薬との因果関係ありと判定されたのは 1.4%（1/70）であった。

表 2.7.6.2.17-1　有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）

	全体 N = 70
有害事象	56(80.0)
有害事象（関連あり）	28(40.0)
重篤な有害事象	9(12.9)
重篤な有害事象（関連あり）	0(0.0)
重要な有害事象	2(2.9)
重要な有害事象（関連あり）	1(1.4)
重度の有害事象	7(10.0)
重度の有害事象（関連あり）	0(0.0)
有害事象による治験薬投与の中止	12(17.1)
有害事象による治験薬投与の中止（関連あり）	5(7.1)
有害事象による治験の中止	12(17.1)

n(%)
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）表 12.2-1

2.17.2 有害事象発現状況

事象別有害事象発現被験者数を表 2.7.6.2.17-2 に示す。

主な有害事象（発現率 5%以上）は、発現率の高い順に、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。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。

表 2.7.6.2.17-2　事象別有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）

SOC PT	全体 N = 70	SOC PT	全体 N = 70
有害事象発現被験者数	56(80.0)		
感染症および寄生虫症	9(12.9)	胃腸障害	28(40.0)
気管支炎	1(1.4)	腹水	1(1.4)
ウイルス性胃腸炎	1(1.4)	便秘	7(10.0)
感染	1(1.4)	下痢	3(4.3)
咽頭炎	1(1.4)	イレウス	1(1.4)
肺炎	2(2.9)	腸閉塞	1(1.4)
尿路感染	2(2.9)	メレナ	1(1.4)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1(1.4)	悪心	10(14.3)
細菌感染	2(2.9)	食道静脈瘤出血	1(1.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	8(11.4)	口内炎	1(1.4)
		嘔吐	8(11.4)
胆管癌	1(1.4)	肝胆道系障害	6(8.6)
骨癌	1(1.4)	急性胆管炎	1(1.4)
結腸癌	1(1.4)	肝機能異常	4(5.7)
胃癌	2(2.9)	薬物性肝障害	1(1.4)
骨転移	1(1.4)	皮膚および皮下組織障害	7(10.0)
膵癌	1(1.4)	脱毛症	1(1.4)
髄膜転移	1(1.4)	褥瘡性潰瘍	3(4.3)
血液およびリンパ系障害	3(4.3)	紅斑	1(1.4)
貧血	3(4.3)	そう痒症	1(1.4)
発熱性好中球減少症	1(1.4)	老人性そう痒症	1(1.4)
代謝および栄養障害	5(7.1)	筋骨格系および結合組織障害	2(2.9)
脱水	1(1.4)	筋骨格痛	1(1.4)
低ナトリウム血症	1(1.4)	四肢痛	1(1.4)
食欲減退	3(4.3)	腎および尿路障害	7(10.0)
精神障害	12(17.1)	排尿困難	2(2.9)
譫妄	7(10.0)	蛋白尿	1(1.4)
幻覚	1(1.4)	腎機能障害	3(4.3)
不眠症	3(4.3)	非感染性尿道炎	1(1.4)
落ち着きのなさ	2(2.9)	一般・全身障害および投与部位の状態	21(30.0)
神経系障害	16(22.9)	注射部位反応	2(2.9)
アカシジア	1(1.4)	倦怠感	4(5.7)
浮動性めまい	1(1.4)	腫瘤	1(1.4)
構語障害	1(1.4)	浮腫	2(2.9)
頭痛	1(1.4)	末梢性浮腫	1(1.4)
傾眠	15(21.4)	発熱	5(7.1)
心臓障害	2(2.9)	口渇	2(2.9)
心不全	1(1.4)	注入部位腫脹	1(1.4)
心タンポナーデ	1(1.4)	穿刺部位疼痛	3(4.3)
チアノーゼ	1(1.4)	血管穿刺部位そう痒感	1(1.4)
血管障害	2(2.9)	穿刺部位腫脹	2(2.9)
高血圧	1(1.4)	臨床検査	6(8.6)
血管炎	1(1.4)	血中カリウム増加	1(1.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9(12.9)	Ｃ－反応性蛋白増加	1(1.4)
無呼吸	2(2.9)	心電図ＱＴ延長	1(1.4)
咳嗽	1(1.4)	酸素飽和度低下	3(4.3)
呼吸困難	2(2.9)	傷害、中毒および処置合併症	4(5.7)
誤嚥性肺炎	1(1.4)	転倒	2(2.9)
気胸	1(1.4)	創傷	1(1.4)
呼吸抑制	3(4.3)	口唇損傷	1(1.4)
呼吸不全	1(1.4)	爪損傷	1(1.4)
口腔咽頭痛	1(1.4)		

n(%)
MedDRA /J version 18.1
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）表 12.2-2

2.17.3 副作用発現状況

事象別副作用発現被験者数を表 2.7.6.2.17-3 に示す。

副作用発現率は全体で 40.0%（28/70）であった。主な副作用（発現率 5%以上）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、いずれの事象も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。

表 2.7.6.2.17-3　事象別副作用発現被験者数（安全性解析対象集団）

SOC PT	全体 N = 70
副作用発現被験者数	28(40.0)
代謝および栄養障害	2(2.9)
食欲減退	2(2.9)
精神障害	5(7.1)
譫妄	3(4.3)
幻覚	1(1.4)
不眠症	1(1.4)
神経系障害	14(20.0)
浮動性めまい	1(1.4)
構語障害	1(1.4)
頭痛	1(1.4)
傾眠	14(20.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3(4.3)
無呼吸	1(1.4)
呼吸抑制	2(2.9)
胃腸障害	14(20.0)
便秘	5(7.1)
下痢	1(1.4)
悪心	7(10.0)
嘔吐	5(7.1)
腎および尿路障害	3(4.3)
排尿困難	1(1.4)
蛋白尿	1(1.4)
腎機能障害	1(1.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	2(2.9)
倦怠感	1(1.4)
発熱	1(1.4)
臨床検査	1(1.4)
酸素飽和度低下	1(1.4)

n(%)
MedDRA /J version 18.1
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）表 12.2-3

2.17.4 重症度別の有害事象

重症度別の有害事象は、軽度が 35.7%（25/70）、中等度が 34.3%（24/70）、重度が 10.0%（7/70）に認められた。

重度の有害事象発現被験者数を表 2.7.6.2.17-4 に示す。

重度の有害事象を発現した 7 名の内訳は、胃癌が 2 名、結腸癌、食道静脈瘤出血、誤嚥性肺炎、呼吸不全、及び細菌感染が各 1 名であった。これらの有害事象は、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

中等度で 3 名以上に発現した事象は、譫妄 5.7%（4/70）、嘔吐 5.7%（4/70）、及び悪心 4.3%（3/70）であった。

表 2.7.6.2.17-4　重症度別（重度）の有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）

SOC PT	全体 N = 70
重度有害事象発現被験者数	7(10.0)
感染症および寄生虫症	1(1.4)
細菌感染	1(1.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3(4.3)
結腸癌	1(1.4)
胃癌	2(2.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2(2.9)
誤嚥性肺炎	1(1.4)
呼吸不全	1(1.4)
胃腸障害	1(1.4)
食道静脈瘤出血	1(1.4)

n(%)
MedDRA /J version 18.1
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）表 12.2-4

2.17.5 時期別事象別の有害事象

主な有害事象（全期間で発現率 5%以上）の時期別事象別有害事象新規発現被験者数（同一被験者で同一症状の場合は初発時期のみで集計）を表 2.7.6.2.17-5 に示す。

時期別の新規有害事象発現率は、Day 1 から Day 7 で 62.9%（44/70）、Day 8 から Day 14 で 45.0%（27/60）、Day 15 から Day 21 で 36.4%（12/33）、Day 22 以降で 60.0%（12/20）であり、新規有害事象発現と投与後経過時期との間に特定の傾向は認められなかった。時期別の新規副作用発現率は、Day 1 から Day 7 で 31.4%（22/70）、Day 8 から Day 14 で 13.3%（8/60）、Day 15 から Day 21 で 6.1%（2/33）、Day 22 以降で 0.0%（0/20）であり、投与開始初期に高かった。

主な有害事象（発現率 5%以上）のうち、傾眠の Day 1 から Day 7 での発現率 15.7%（11/70）は、Day 8 以降の 0.0%～5.0%と比較して高く、発熱（Day 1～Day 7 の発現率は 5.7%［4/70］で、Day 8 以降は 0.0%～1.7%）及び嘔吐（Day 1～Day 7 の発現率は 10.0%［7/70］で、Day 8

以降は0.0%～1.7%）もDay 1からDay 7での発現率がDay 8以降での発現率よりも高かった。一方､個別の事象で投与継続によって明らかに新規発現が増加するものは認められなかった。

継続・再発を含む有害事象発現率は、Day 1 から Day 7 で 62.9%（44/70）、Day 8 から Day 14 で 65.7%（46/70）、Day 15 から Day 21 で 40.0%（28/70）、Day 22 以降で 38.6%（27/70）であり、投与継続によって増加することはなかった。事象別でも、投与継続によって増加するものはなかった。また、継続・再発を含む副作用発現率は、Day 1 から Day 7 で 31.4%（22/70）、Day 8 から Day 14 で 32.9%（23/70）、Day 15 から Day 21 で 17.1%（12/70）、Day 22 以降で 14.3%（10/70）であった。

表 2.7.6.2.17-5　主な有害事象（全期間で発現率 5%以上）の時期別事象別有害事象新規発現被験者数（安全性解析対象集団）

SOC PT	Day 1 ～ Day 7 N = 70	Day 8 ～ Day 14 N = 60	Day 15 ～ Day 21 N = 33	Day 22 以降 N = 20
有害事象発現被験者数	44(62.9)	27(45.0)	12(36.4)	12(60.0)
感染症および寄生虫症	4(5.7)	2(3.3)	1(3.0)	3(15.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2(2.9)	4(6.7)	2(6.1)	0(0.0)
血液およびリンパ系障害	1(1.4)	1(1.7)	1(3.0)	1(5.0)
代謝および栄養障害	4(5.7)	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)
精神障害	6(8.6)	5(8.3)	2(6.1)	0(0.0)
譫妄	3(4.3)	3(5.0)	1(3.0)	0(0.0)
神経系障害	11(15.7)	4(6.7)	0(0.0)	1(5.0)
傾眠	11(15.7)	3(5.0)	0(0.0)	1(5.0)
心臓障害	0(0.0)	1(1.7)	1(3.0)	0(0.0)
血管障害	1(1.4)	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3(4.3)	3(5.0)	2(6.1)	1(5.0)
胃腸障害	21(30.0)	1(1.7)	2(6.1)	6(30.0)
便秘	5(7.1)	0(0.0)	1(3.0)	1(5.0)
悪心	7(10.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(15.0)
嘔吐	7(10.0)	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)
肝胆道系障害	1(1.4)	4(6.7)	0(0.0)	1(5.0)
肝機能異常	1(1.4)	2(3.3)	0(0.0)	1(5.0)
皮膚および皮下組織障害	2(2.9)	3(5.0)	1(3.0)	1(5.0)
筋骨格系および結合組織障害	2(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腎および尿路障害	3(4.3)	3(5.0)	1(3.0)	0(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	16(22.9)	3(5.0)	1(3.0)	3(15.0)
倦怠感	2(2.9)	1(1.7)	0(0.0)	1(5.0)
発熱	4(5.7)	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)
臨床検査	3(4.3)	1(1.7)	1(3.0)	1(5.0)
傷害、中毒および処置合併症	3(4.3)	0(0.0)	1(3.0)	0(0.0)

n(%)
MedDRA /J version 18.1
割合は各評価期間で治験薬投与が継続している被験者を分母として算出
同一被験者で同一の有害事象の場合は初発時期のみで集計
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）表 12.2-5

2.17.6 サブグループ解析

安全性解析対象集団を対象に、患者群（前治療オピオイド鎮痛薬を含む）、年齢、体重、ECOG PS、及び腎機能（推算糸球体濾過量［estimated glomerular filtration rate: eGFR］、クレアチニンクリアランス［creatinine clearance: CLcr］）別のサブグループ解析を実施した。

有害事象発現被験者数のサブグループ解析の結果を表 2.7.6.2.17-6、表 2.7.6.2.17-7、表 2.7.6.2.17-8、及び表 2.7.6.2.17-9 に示す。

有害事象発現率は、オピオイド非使用患者群（N = 8）及び 75 歳以上群（N = 13）で 100.0%であった。CLcr のサブグループでは、有害事象による治験の中止率が CLcr 60 mL/min 以上群の 9.1%（4/44）と比較して、CLcr 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満群で 31.8%（7/22）と高かった。また、ECOG PS のサブグループでは、登録時の ECOG PS が高くなるにつれて、有害事象発現率、重篤な有害事象発現率、重度の有害事象発現率、及び有害事象による治験の中止率が上昇する傾向が認められた。

事象別では、譫妄が、体重 50 kg 以下群のみに認められ（50 kg 以下群: 20.0%［7/35］、50 kg 超群: 0.0%［0/35］）、ECOG PS のスコアが高くなるにつれて発現率が高くなる傾向（ECOG 1 以下群: 0.0%［0/29］、ECOG 2 群: 15.8%［3/19］、ECOG 3 群 18.2%［4/22］）が認められた。その他の事象では、いずれかのサブグループで発現率が高くなる傾向のあるものは認められなかった。

表 2.7.6.2.17-6　有害事象発現被験者数（サブグループ解析: 患者群）（安全性解析対象集団）

	オピオイド使用患者群							オピオイド使用患者全体	オピオイド非使用患者群
	経口オキシコドン製剤 N = 26	経口モルヒネ製剤 N = 7	経口トラマドール製剤 N = 3	オキシコドン注射剤 N = 9	モルヒネ注射剤 N = 4	フェンタニル注射剤 N = 4	フェンタニル貼付剤 N = 9	N = 62	N = 8
有害事象	19(73.1)	4(57.1)	2(66.7)	8(88.9)	4(100.0)	3(75.0)	8(88.9)	48(77.4)	8(100.0)
有害事象（関連あり）	11(42.3)	2(28.6)	1(33.3)	2(22.2)	1(25.0)	2(50.0)	4(44.4)	23(37.1)	5(62.5)
重篤な有害事象	2(7.7)	0(0.0)	0(0.0)	2(22.2)	0(0.0)	1(25.0)	3(33.3)	8(12.9)	1(12.5)
重篤な有害事象（関連あり）	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
重要な有害事象	1(3.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(25.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.2)	0(0.0)
重要な有害事象（関連あり）	1(3.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)
重度の有害事象	1(3.8)	0(0.0)	0(0.0)	1(11.1)	0(0.0)	1(25.0)	3(33.3)	6(9.7)	1(12.5)
重度の有害事象（関連あり）	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
有害事象による治験薬投与の中止	1(3.8)	3(42.9)	0(0.0)	3(33.3)	2(50.0)	1(25.0)	1(11.1)	11(17.7)	1(12.5)
有害事象による治験薬投与の中止（関連あり）	1(3.8)	1(14.3)	0(0.0)	1(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(11.1)	4(6.5)	1(12.5)
有害事象による治験の中止	1(3.8)	3(42.9)	0(0.0)	3(33.3)	2(50.0)	1(25.0)	1(11.1)	11(17.7)	1(12.5)

n(%)
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）表 12.2-6

表 2.7.6.2.17-7　有害事象発現被験者数（サブグループ解析: 年齢）（安全性解析対象集団）

	65 歳未満 N = 24	65 歳以上 N = 46	75 歳以上 N = 13
有害事象	20(83.3)	36(78.3)	13(100.0)
有害事象（関連あり）	8(33.3)	20(43.5)	6(46.2)
重篤な有害事象	4(16.7)	5(10.9)	2(15.4)
重篤な有害事象（関連あり）	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
重要な有害事象	1(4.2)	1(2.2)	0(0.0)
重要な有害事象（関連あり）	0(0.0)	1(2.2)	0(0.0)
重度の有害事象	2(8.3)	5(10.9)	2(15.4)
重度の有害事象（関連あり）	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
有害事象による治験薬投与の中止	3(12.5)	9(19.6)	6(46.2)
有害事象による治験薬投与の中止（関連あり）	2(8.3)	3(6.5)	2(15.4)
有害事象による治験の中止	3(12.5)	9(19.6)	6(46.2)

n(%)
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）表 12.2-7

表 2.7.6.2.17-8　有害事象発現被験者数（サブグループ解析: 体重及び ECOG PS）（安全性解析対象集団）

	体重		ECOG PS				
	50 kg 以下 N = 35	50 kg 超 N = 35	1 以下 N = 29	2 N = 19	3 N = 22	1 以下 N = 29	2 以上 N = 41
有害事象	30(85.7)	26(74.3)	21(72.4)	14(73.7)	21(95.5)	21(72.4)	35(85.4)
有害事象（関連あり）	11(31.4)	17(48.6)	13(44.8)	6(31.6)	9(40.9)	13(44.8)	15(36.6)
重篤な有害事象	7(20.0)	2(5.7)	2(6.9)	2(10.5)	5(22.7)	2(6.9)	7(17.1)
重篤な有害事象（関連あり）	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
重要な有害事象	1(2.9)	1(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	2(9.1)	0(0.0)	2(4.9)
重要な有害事象（関連あり）	0(0.0)	1(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(4.5)	0(0.0)	1(2.4)
重度の有害事象	6(17.1)	1(2.9)	1(3.4)	2(10.5)	4(18.2)	1(3.4)	6(14.6)
重度の有害事象（関連あり）	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
有害事象による治験薬投与の中止	8(22.9)	4(11.4)	1(3.4)	4(21.1)	7(31.8)	1(3.4)	11(26.8)
有害事象による治験薬投与の中止（関連あり）	4(11.4)	1(2.9)	0(0.0)	3(15.8)	2(9.1)	0(0.0)	5(12.2)
有害事象による治験の中止	8(22.9)	4(11.4)	1(3.4)	4(21.1)	7(31.8)	1(3.4)	11(26.8)

n(%)
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group（米国東海岸癌臨床試験グループ）、PS: performance status
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）表 12.2-8

表 2.7.6.2.17-9　有害事象発現被験者数（サブグループ解析: eGFR 及び CLcr）
（安全性解析対象集団）

	eGFR (mL/min/1.73 m^2)			CLcr (mL/min)		
	30 未満 N = 1	30 以上 60 未満 N = 15	60 以上 N = 54	30 未満 N = 4	30 以上 60 未満 N = 22	60 以上 N = 44
有害事象	0(0.0)	12(80.0)	44(81.5)	3(75.0)	16(72.7)	37(84.1)
有害事象（関連あり）	0(0.0)	7(46.7)	21(38.9)	1(25.0)	9(40.9)	18(40.9)
重篤な有害事象	0(0.0)	2(13.3)	7(13.0)	0(0.0)	5(22.7)	4(9.1)
重篤な有害事象（関連あり）	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
重要な有害事象	0(0.0)	1(6.7)	1(1.9)	0(0.0)	1(4.5)	1(2.3)
重要な有害事象（関連あり）	0(0.0)	0(0.0)	1(1.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.3)
重度の有害事象	0(0.0)	2(13.3)	5(9.3)	0(0.0)	5(22.7)	2(4.5)
重度の有害事象（関連あり）	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
有害事象による治験薬投与の中止	0(0.0)	4(26.7)	8(14.8)	1(25.0)	7(31.8)	4(9.1)
有害事象による治験薬投与の中止（関連あり）	0(0.0)	2(13.3)	3(5.6)	1(25.0)	1(4.5)	3(6.8)
有害事象による治験の中止	0(0.0)	4(26.7)	8(14.8)	1(25.0)	7(31.8)	4(9.1)

n(%)
eGFR: estimated glomerular filtration rate（推算糸球体濾過量）、CLcr: creatinine clearance（クレアチニンクリアランス）
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）表 12.2-9

2.17.7　レスキュー薬投与調査期間

レスキュー薬投与調査期間のレスキュー薬投与の有無別の有害事象発現被験者数を表 2.7.6.2.17-10 に示す。

安全性解析対象集団のうち、レスキュー薬投与調査期間にヒドロモルフォン注射剤によるレスキュー投与があった被験者は 60 名、なかった被験者は 10 名であり、安全性解析対象集団の 85%以上がレスキュー薬の投与を受けた。レスキュー薬投与なし群の有害事象発現率は 30.0%（3/10）であり、いずれも軽度であった。レスキュー薬投与あり群の有害事象発現率は 68.3%（41/60）であり、重症度別では軽度が 38.3%（23/60）、中等度が 26.7%（16/60）、重度が 3.3%（2/60）であった。85%以上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差は明確に分析できないものの、試験全体で重度の有害事象はいずれも治験薬との因果関係が否定されていること、認められた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こと等から、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際の安全性に問題はないと考えられた。

表 2.7.6.2.17-10　レスキュー薬投与調査期間の有害事象発現被験者数
（サブグループ解析: レスキュー薬投与の有無）（安全性解析対象集団）

	レスキュー薬投与あり N = 60	レスキュー薬投与なし N = 10
有害事象	41(68.3)	3(30.0)
有害事象（関連あり）	19(31.7)	3(30.0)
重篤な有害事象	4(6.7)	0(0.0)
重篤な有害事象（関連あり）	0(0.0)	0(0.0)
重要な有害事象	0(0.0)	0(0.0)
重要な有害事象（関連あり）	0(0.0)	0(0.0)
重度の有害事象	2(3.3)	0(0.0)
重度の有害事象（関連あり）	0(0.0)	0(0.0)
有害事象による治験薬投与の中止	4(6.7)	0(0.0)
有害事象による治験薬投与の中止（関連あり）	3(5.0)	0(0.0)
有害事象による治験の中止	11(18.3)	0(0.0)

n(%)
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）表 12.2-10

2.17.8 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡の叙述は表 2.7.4.7-7 に、その他の重篤な有害事象の叙述は表 2.7.4.7-8 に記載した。

2.17.8.1 死亡

死亡被験者の一覧表を表 2.7.6.2.17-11 に示す。

死亡は 3 名に認められ、その内訳は胃癌が 2 名、結腸癌が 1 名であった。いずれも原疾患の悪化による死亡であり、治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.2.17-11　死亡被験者の一覧

投与群 被験者番号 年齢、性別	投与期間	PT[a] 有害事象名	発現日	重症度	治験薬投与に関する処置 その他の処置	転帰（転帰確認日） 治験薬との因果関係 因果関係の判定理由
オピオイド使用患者群 E0201 75 歳、男性	9 日間	結腸癌 大腸がんの悪化	投与 9 日目	重度	投与中止 入院又は入院期間の延長	死亡（投与中止翌日） 関連なし 治験開始前の CT 検査にて肝転移の増大が著明であったことから原疾患の悪化と判断されるため治験薬との因果関係は関連なしと判断した。
オピオイド使用患者群 E1101 74 歳、女性	6 日間	胃癌 原疾患（胃癌）の悪化	投与 5 日目	重度	投与量変更せず 投薬、その他	死亡（投与中止 3 日後） 関連なし 原疾患によるものであり因果関係は否定できる。
オピオイド非使用患者群 E2601 63 歳、女性	19 日間	胃癌 原疾患（胃癌）の悪化	投与 18 日目	重度	投与量変更せず その他	死亡（投与中止日） 関連なし 腹膜播種によって生じた腸閉塞の悪化に伴い全身状態の悪化のため。

a: MedDRA /J version 18.1
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）表 12.3-1

2.17.8.2　重篤な有害事象

重篤な有害事象の事象別発現被験者数（死亡を含む）を表 2.7.6.2.17-12 に示す。

重篤な有害事象（死亡を含む）は 9 名に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.2.17-12　事象別重篤な有害事象発現被験者数（死亡を含む）（安全性解析対象集団）

SOC PT	全体 N = 70
有害事象発現被験者数	9(12.9)
感染症および寄生虫症	2(2.9)
肺炎	1(1.4)
細菌感染	1(1.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4(5.7)
結腸癌	1(1.4)
胃癌	2(2.9)
髄膜転移	1(1.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2(2.9)
誤嚥性肺炎	1(1.4)
呼吸不全	1(1.4)
胃腸障害	1(1.4)
食道静脈瘤出血	1(1.4)

n(%)
MedDRA /J version 18.1
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J305）表 15.3.1-7

2.17.8.3　重要な有害事象

重要な有害事象（本試験では、呼吸抑制［1 分間あたりの呼吸数が 8 回未満の場合］、昏睡、及び昏迷を重要な有害事象と定義した）は、呼吸抑制が 2 名に認められ、いずれも非重篤であった。1 名は軽度、治験薬との因果関係は否定され、もう 1 名は中等度、治験薬による反応であり、治験薬との因果関係ありと判定された。いずれの被験者も回復した。

2.17.8.4　治験薬投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は、譫妄が 3 名、胆管癌、呼吸困難、結腸癌、幻覚、肝機能異常、悪心、発熱、呼吸抑制、落ち着きのなさ、嘔吐、及び細菌感染が各 1 名（悪心、発熱、及び嘔吐は同一被験者）であった。このうち、治験薬との因果関係ありと判定された事象は、譫妄の 2 名、幻覚、悪心、発熱、呼吸抑制、及び嘔吐の各 1 名であった。

2.17.9 安全性に関連する他の観察項目

治験薬投与前から投与終了時／投与中止時まで、臨床検査値、バイタルサイン、及び体重の要約統計量に特筆すべき変化は認められなかった。

12 誘導心電図の要約統計量からは QT 間隔、QTcB、及び QTcF に明らかな延長傾向は認められなかった。また、Visit 2、Visit 5、又は投与終了時／中止時の 12 誘導心電図検査で、投与前からの変化量が 60 msec を超えていた被験者は、Visit 2 は QT 間隔で 2 名、QTcB で 1 名、QTcF で 1 名、投与終了時／中止時は QTcB で 1 名であった。治験薬投与開始前に 12 誘導心電図の結果が「正常」で治験薬投与期間中に「臨床的に有意な異常あり」と判定された被験者は 2 名で、内容は 1 名が QT 延長（Visit 2）、もう 1 名が abnormal Q 波（Visit 2）、頻脈と ST 上昇（投与終了時／中止時）であった。有害事象として、1 名では心電図 QT 延長が、もう 1 名では心タンポナーデと心不全が報告され、いずれも原疾患又は合併症に伴うものと判定され治験薬との因果関係は否定された。

2.18 結論

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投与した際の投与開始後 7 日目までの疼痛コントロール達成率は 73.9%（51/69）、その 95%信頼区間は 61.9%～83.7%であり、「疼痛コントロール達成率は 70%である」を帰無仮説とする片側 2 項検定を行った結果、帰無仮説は棄却されなかった。投与開始後 28 日目までの有効率、疼痛強度、VAS 値の推移からは、ヒドロモルフォン静脈内投与による一定の有効性が確認された。がん疼痛患者での CLss の平均値（標準偏差）は 51.3（17.4） L/h であった。また、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、その他の有害事象の検討結果から、ヒドロモルフォン注射剤静脈内投与後の安全性に、オピオイド鎮痛薬で一般的に注意すべき問題以外の特筆すべきリスクは認められなかった。副次的な目的とした、レスキュー薬としてのヒドロモルフォン注射剤静脈内投与の安全性及び有効性についても良好な成績が確認された。

3. 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）－

添付資料番号 5.3.5.2-2

3.1 治験の目的

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投与したときの有効性、安全性、及び薬物動態を検討する。

また、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投与した場合の安全性及び有効性を検討する。

3.2 治験期間

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の同意取得日）～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最終観察日）

3.3 治験デザイン

多施設共同、非盲検、非対照試験

3.4 対象

オピオイド鎮痛薬使用中のがん疼痛患者（オピオイド使用患者）及びオピオイド鎮痛薬非使用のがん疼痛患者（オピオイド非使用患者）を対象とした。

3.4.1 選択基準

1) がんの診断がなされており、かつ告知済みの者
2) Visit 1 投与開始時から Visit 2 までは入院が可能、かつ皮下投与を実施するための注射部位が確保できる者
3) 以下のいずれかの疼痛治療を実施中の者
   - オピオイド使用患者群
     被験者登録 7 日間以上前からがん疼痛に対しオピオイド鎮痛薬（モルヒネ製剤、オキシコドン製剤、フェンタニル製剤、トラマドール）が定時投与されている者
   - オピオイド非使用患者群
     被験者登録前 14 日以内にがん疼痛に対しオピオイド鎮痛薬を使用しておらず、被験者登録時の疼痛強度（pain intensity: PI）が「2. 中等度（痛い）」、「3. 高度（非常に痛い）」かつ視覚的アナログ尺度（visual analogue scale: VAS）が 35 mm 以上で、治験責任医師又は治験分担医師が強オピオイド鎮痛薬での治療を必要と判断した者
4) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の者
5) 被験者登録時の米国東海岸癌臨床試験グループ（Eastern Cooperative Oncology Group: ECOG）一般状態（performance status: PS）が 3 以下の者

3.4.2 除外基準

1) モルヒネ塩酸塩注射剤及びオキシコドン塩酸塩注射剤の添付文書の禁忌又は原則禁忌に該当する症状又は所見[※1]を有する者
   ※1: 気管支喘息発作中、慢性肺疾患に続発する心不全、痙攣状態（てんかん重積症、破傷風、ストリキニーネ中毒）、麻痺性イレウス、急性アルコール中毒、アヘンアルカロイドに対する過敏症、出血性大腸炎（腸管出血性大腸菌［O-157］や赤痢菌などの細菌性下痢）
2) 有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events : CTCAE）v4.0-JCOG[※2]で Grade 3 に相当する重篤な肝、腎、又は呼吸器障害を有する者
   ※2: Japan Clinical Oncology Group（日本臨床腫瘍研究グループ）
3) 頭蓋内圧亢進、頭部外傷、又は脳腫瘍などにより呼吸抑制を起こしやすい者
4) 本治験で規定した疼痛評価及び患者日誌への記録を実施することが困難と治験責任医師又は治験分担医師が判断した者
5) 放射線療法、神経ブロック、経皮的椎体形成術、外科的手術、又はがんに対する新たな治療（がん化学療法や免疫療法など）が実施され、本治験で規定した疼痛評価に影響を及ぼすと治験責任医師又は治験分担医師が判断した者
6) 被験者登録前 14 日以内にモノアミン酸化酵素（monoamine oxidase: MAO）阻害剤の投与を受けた者
7) 被験者登録前 28 日以内に他の治験に参加した者
8) 過去にヒドロモルフォン製剤の投与を受けたことがある者
9) 妊娠中又は授乳中の女性、治験期間中にコンドーム、経口避妊薬、子宮内避妊具などを用いた適切な避妊を行う意思のない者
10) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験参加に不適当と判断した者

3.5 治験薬

被験薬（ロット番号）:

DS-7113b 注射液 2 mg/1 mL（D7113I1H14M01B）

DS-7113b 注射液 20 mg/2 mL（D7113I1H14M05A）

3.5.1 用法・用量及び併用療法

3.5.1.1 持続投与

初回投与量として、オピオイド使用患者群では前治療のオピオイド鎮痛薬 1 日投与量に応じ表 2.7.6.3.5-1、表 2.7.6.3.5-2、表 2.7.6.3.5-3 に示す用量（±20%）を、オピオイド非使用患者群では 0.5～1.0 mg／日を、皮下に持続投与した。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した。希釈が必要な場合には生理食塩水を使用した。

1 つの注射部位からの持続注入速度の上限は 1 mL/h 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。

表 2.7.6.3.5-1　治験薬初回投与量（経口オピオイド製剤からの切り替え）

経口モルヒネ（mg／日）	-	30	60	90	120	150	180
経口オキシコドン（mg／日）	10	20	40	60	80	100	120
トラマドール（mg／日）	75	150	300	-	-	-	-
ヒドロモルフォン注射剤（mg／日）	0.6	1.2	2.4	3.6	4.8	6.0	7.2

Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J306）表 9.4-1

表 2.7.6.3.5-2　治験薬初回投与量（フェンタニル貼付剤からの切り替え）

デュロテップ MT パッチ(mg／3 日)	2.1	4.2	8.4	12.6
フェントステープ（mg／日）	1	2	4	6
ワンデュロパッチ（mg／日）	0.84	1.7	3.4	5
定常状態の平均吸収（mg／日）	0.3	0.6	1.2	1.8
ヒドロモルフォン注射剤（mg／日）	1.25	2.5	5.0	7.5

Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J306）表 9.4-2

表 2.7.6.3.5-3　治験薬初回投与量（オピオイド注射剤からの切り替え）

モルヒネ（mg／日）	20	40	60	80	100	120
フェンタニル（mg／日）	0.4	0.8	1.2	1.6	2.0	2.4
オキシコドン（mg／日）	25	50	75	100	125	150
ヒドロモルフォン注射剤（mg／日）	2.5	5.0	7.5	10.0	12.5	15.0

Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J306）表 9.4-3

治験薬の増量は、以下の 1)、2)、3)のいずれかの規定を満たした場合、治験責任医師又は治験分担医師の判断により、直前 24 時間の定時投与量の 1.25 倍～1.5 倍を目安として可能とした。増量は治験薬投与開始時刻を起点として 24 時間（±2 時間）間隔で実施した。ただし、その間に実施できない場合は前投与量の投与開始から 24 時間以上経過した後とした。

1) 過去 24 時間の疼痛強度（PI）が「2. 中等度（痛い）」、「3. 高度（非常に痛い）」であった
2) レスキュー薬の投与が 24 時間以内に 5 回以上行われた
3) その他、治験責任医師又は治験分担医師が必要と認めた場合

治験薬の減量は、有害事象の発現などにより治験薬の減量が必要であると治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合、可能とした。治験薬の減量後、再び治験薬の増量が必要と治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合は、増量規定に従い治験薬の増量を行うこととした。なお、0.5 mg／日よりさらに減量が必要とされる場合には、治験を中止し適切な治療へ切り替えることとした。

治験薬投与期間は最長 28 日間とした。投与終了後は治験責任医師又は治験分担医師が適切と判断する疼痛治療／適当と判断する鎮痛薬への切り替えを行った。投与終了後に疼痛治療を行わない場合の治験薬投与の終了方法は、治験責任医師又は治験分担医師の判断に基づいた。

用法・用量の設定根拠

オピオイド使用患者群では、各オピオイド鎮痛薬の国内添付文書及び海外論文等をもとにヒドロモルフォン注射剤との効力比を計算し、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設定した。さらに、治験責任医師又は治験分担医師が、被験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。オピオイド非使用患者では、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の国内添付文書等の投与量を参考に、その中で最も低用量となる 0.5～1.0 mg／日を設定した。

本試験の治験薬投与期間は、他の強オピオイド注射剤の臨床試験での平均投与日数を参考に最長 28 日間とした。

3.5.1.2　　レスキュー薬の投与

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を行うこと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 量を目安に投与した。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。

持続投与時同様、1 つの注射部位からの持続注入量は 1 mL/h を上限とすることに留意し、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。なお、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／日以下とすることも考慮した。

3.6　計画された被験者数

20 名

被験者数の設定根拠

日本人患者を対象とした皮下投与時の注射部位反応及びオピオイド鎮痛薬に特徴的な有害事象（傾眠、便秘、悪心又は嘔吐等）を検討し、また、薬物動態を検討可能な被験者数として 10 名以上を確保することを考慮し、目標被験者数を 20 名と設定した。

3.7　投与群及び割付方法

本試験は、オピオイド使用患者群及びオピオイド非使用患者群を対象としているが、群間比較を目的とした試験ではなく非対照試験であるため、無作為化は行わなかった。

3.8　評価スケジュール

調査、観察スケジュールを表 2.7.6.3.8-1 に示す。

表 2.7.6.3.8-1　調査・観察・検査・試料採取スケジュール

	スクリーニング時	治験薬投与期					後観察期		
規定 Visit	Visit 1: 投与開始前	Visit 1: 投与開始時	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5: 投与終了時	Visit 6: 後観察終了時	中止時	規定外受診時
規定日（カレンダー日）	Day 1	Day 1	Day 8	Day 15	Day 22	Day 29	Day 30		
許容範囲	Day 0-1	-	Day 8-9	Day 14-16	Day 21-23	Day 28-30	Visit 5 +1-3 day		
同意取得	●[a]								
選択基準・除外基準の確認 被験者登録	●								
被験者背景の調査	●								
併用薬及び併用療法の確認	●		●	●	●	●	●	●	●
疼痛評価（PI）	●	←→[b]		●	●	●		●	●[c]
疼痛評価（VAS）	●	←→[b]		●	●	●		●	
ヒドロモルフォン注射剤による レスキュー薬調査		←→							
睡眠評価	●	←→[b]		●	●	●		●	
QOL 評価	●		●			●		●	
体重・バイタルサイン	●	●[d]	●	●	●	●		●	
12 誘導心電図	●		●			●		●	
臨床検査（採血・採尿）	●		●	●	●	●		●	
薬物動態解析用採血[e]		←→[f]		●	●	●[g]		●[h]	
治験薬の投与		←→							
投与状況の確認（レスキュー薬を含む）		←→						●	
有害事象の調査		←→					→	●	
患者日誌の交付・回収		● (交付)	● (回収)					● (回収)	
治験薬増量・減量の判断[c]		←→							

PI: pain intensity（疼痛強度）、VAS: visual analogue scale（視覚的アナログ尺度）、QOL: quality of life（生活の質）

a: 投与開始 7 日前から同意取得可能とした。
b: 患者日誌を用い、Day 8 まで記載することとし、許容範囲は設けなかった。
c: 必要に応じ、治験薬増量の判断のための疼痛評価（PI）を実施した。
d: 治験薬投与開始 4 時間以降にバイタルサインのみ実施した。
e: 治験薬の投与量を増量又は減量する場合は、増量又は減量前に採血を実施することとした。
f: 治験薬投与開始 24 時間（±2 時間）後、72 時間（±2 時間）後、及び Visit 2 に採血を実施した。
g: 投与終了時（±15 分）に採血を実施した。
h: 可能な限り、中止時（±1 時間）に採血を実施することとした。
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J306）表 9.5-1

3.9　評価項目

3.9.1　有効性評価項目

主要評価項目は設定しなかった。以下を有効性の評価項目とした。

1) 投与開始後 7 日目までの疼痛コントロール達成率
2) 評価期間ごとの有効率（切り替え改善度及び鎮痛改善度）
3) 疼痛強度（PI）
4) VAS 値の推移
5) レスキュー薬の投与状況
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（レスキュー薬投与直前の疼痛強度[PI]、レスキュー薬投与 10 分後の疼痛強度[PI]、疼痛緩和[pain relief: PR]、投与量、及び投与回数）
7) QOL 評価
8) 睡眠評価

疼痛コントロールの達成基準及び達成率の定義

投与開始後 7 日目までに以下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。

i) 治験薬の 1 日投与量が一定
ii) 疼痛強度（PI）が「0.なし」又は「1.軽度」
iii) レスキュー薬の投与が 1 日 4 回以下

なお、初回の疼痛コントロール達成基準が満たされた後に、達成基準を満たさない場合は疼痛コントロール達成として取り扱った。

達成率は、達成基準を満たす被験者の評価対象集団に対する割合とした。

切り替え改善度及び鎮痛改善度の判定基準、並びに有効率の定義

切り替え改善度及び鎮痛改善度は、国内で承認されているがん疼痛治療薬の臨床試験で用いられている、平賀・大橋の評価方法をもとに作成した表 2.7.6.3.9-1 に示す効果判定基準を用いて評価した。有効率は、治験薬投与開始前後の疼痛評価（VAS 値）より、切り替え改善度判定基準 1（コントロール改善）、2（コントロール良好）、又は鎮痛改善度判定基準 A（著明改善）、B（中等度改善）のいずれかに該当した被験者の評価対象集団に対する割合とした。

表 2.7.6.3.9-1　効果判定基準

切り替え前のVAS値（mm）	各評価時期のVAS値（mm） 0～4	5～14	15～24	25～34	35～44	45～54	55～64	65～74	75～84	85～94	95～100
0～4	2	2	2	3	3	4	5	5	5	5	5
5～14	1	2	2	2	3	4	5	5	5	5	5
15～24	1	1	2	2	3	4	5	5	5	5	5
25～34	1	1	1	2	3	4	5	5	5	5	5
35～44	A	A	B	B	D	D	E	E	E	E	E
45～54	A	A	B	B	C	D	D	E	E	E	E
55～64	A	A	B	B	C	C	D	D	E	E	E
65～74	A	A	B	B	C	C	C	D	D	E	E
75～84	A	A	A	B	B	C	C	C	D	D	E
85～94	A	A	A	A	B	B	C	C	C	D	D
95～100	A	A	A	A	A	B	B	C	C	C	D

切り替え改善度判定基準	
1	コントロール改善
2	コントロール良好
3	コントロールやや良好
4	コントロール低下
5	コントロール不良

鎮痛改善度判定基準	
A	著明改善
B	中等度改善
C	軽度改善
D	不変
E	悪化

VAS: visual analogue scale（視覚的アナログ尺度）
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J306）表 9.5-5

3.9.2 安全性評価項目

有害事象、臨床検査値、体重、バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数、呼吸数）、及び 12 誘導心電図（心拍数、PR 間隔、RR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTcB、QTcF）

3.9.3 薬物動態評価項目

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（hydromorphone-3-glucuronide: H3G）の血漿中濃度

3.10 統計解析手法

3.10.1 有効性の解析

有効性の主たる解析対象集団は最大の解析対象集団（full analysis set: FAS）とした。

1)　有効性の評価項目に対する解析

i)　投与開始後 7 日目までの疼痛コントロール達成率

- 投与開始後 7 日目までの疼痛コントロール達成率及びその 95%信頼区間（Clopper & Pearson の信頼区間）を算出した。
- 疼痛コントロール達成までの到達日数に基づいて、Kaplan-Meier 法によって達成率を推定した。各時点（Day 3～Day 8）の達成率の 95%信頼区間（Greenwood 法）を算出した。

ii)　評価期間ごとの有効率（切り替え改善度及び鎮痛改善度）

Visit 1 から Visit 2 の各評価日（Day 2～Day 8）、Visit 3、Visit 4、Visit 5、及び投与終了時／

中止時の有効率（切り替え改善度及び鎮痛改善度）について、時点ごとに頻度集計を行い、有効率及びその 95%信頼区間（Clopper & Pearson の信頼区間）を算出した。

iii)　疼痛強度（PI）

Visit 1 から Visit 2 の各評価日（Day 1 投与開始前、Day 2～Day 8）、Visit 3、Visit 4、Visit 5、及び投与終了時／中止時の疼痛強度（PI）（「0. なし（痛くない）」、「1. 軽度（少し痛い）」、「2. 中等度（痛い）」、「3. 高度（非常に痛い）」の 4 段階）について、時点ごとに頻度集計を行い、度数及び割合について累積棒グラフを用いた推移図を作成した。

iv)　VAS 値の推移

Visit 1 から Visit 2 の各評価日（Day 1 投与開始前、Day 2～Day 8）、Visit 3、Visit 4、Visit 5、及び投与終了時／中止時の VAS 値の要約統計量を時点ごとに算出し、推移図を作成した。

v)　レスキュー薬投与状況

各評価時期（Visit 1～Visit 5）の採用範囲内で投与されたレスキュー薬の 1 日あたりの被験者ごとの平均投与回数（四捨五入して小数点第 1 位）に基づき、各評価時期の要約統計量を算出した。

vi)　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

レスキュー薬投与評価対象集団について、レスキュー薬投与調査期間内において以下の集計を行った。

- 疼痛緩和（PR）の全測定値について頻度表を作成した。
- 疼痛強度（PI）の全測定値についてレスキュー薬投与前と投与 10 分後のクロス頻度表を作成した。
- 観察日ごと（Day 1～Day 8）にレスキュー薬の投与回数（0 回、1 回～2 回、3 回～4 回、5 回～9 回、10 回以上）を集計した。

vii)　QOL 評価

- 評価時期ごと（Visit 1 投与開始前、Visit 2、Visit 5、及び投与終了時／中止時）に、Medical Outcome Study Short-Form 8-Item Health Survey（SF-8）の 8 つの評価項目（全体的健康感、身体機能、日常役割機能［身体］、体の痛み、活力、社会生活機能、心の健康、及び日常役割機能［精神］）について、要約統計量を算出し、頻度表を作成した。
- 評価時期ごと（Visit 1 投与開始前、Visit 2、Visit 5、及び投与終了時／中止時）に、SF-8 のサマリースコア（身体的サマリースコア、精神的サマリースコア）及び投与開始前からの変化量の要約統計量を算出した。

viii)　睡眠評価

Visit 1 から Visit 2 の各評価日（Day 1 投与開始前、Day 2～Day 8）、Visit 3、Visit 4、Visit 5、及び投与終了時／中止時の睡眠評価（「0. まったく眠れなかった」、「1. あまり眠れなかった」、「2. まあまあ眠れた」、又は「3. よく眠れた」の 4 段階）について、時点ごとに頻度集計を行った。

2)　サブグループ解析

FAS を対象とし、表 2.7.6.3.10-1 に示すサブグループについて、有効性評価項目（投与開始後 7 日目までの疼痛コントロール達成率、有効率［切り替え改善度及び鎮痛改善度］、疼痛強度［PI］、VAS 値の推移）と同様の解析を行い、結果の一様性について検討した。なお、前治療オピオイド鎮痛薬は、オピオイド使用患者群を対象に実施した。

表 2.7.6.3.10-1　部分集団を検討する項目とサブグループ

項目	サブグループ
患者群	オピオイド使用患者群、オピオイド非使用患者群
前治療オピオイド鎮痛薬	経口オキシコドン製剤、経口トラマドール製剤、オキシコドン注射剤、フェンタニル貼付剤
年齢（歳）	<65、≥65
	≥75
性別	男性、女性
体重 (kg)	≤50、>50
ECOG PS	≤1、2、3
	≤1、≥2
投与前 VAS 値 (mm)	<35、≥35
投与前疼痛強度 (PI)	0. なし（痛くない）又は 1. 軽度（少し痛い）、2. 中等度（痛い）、3. 高度（非常に痛い）

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group（米国東海岸癌臨床試験グループ）、PS: performance status、VAS: visual analogue scale（視覚的アナログ尺度）、PI: pain intensity（疼痛強度）
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J306）表 9.7-10

3.10.2　安全性の解析

特に断りのない限り、安全性の解析には安全性解析対象集団を用いた。

有害事象の発現について頻度表を作成した。

有害事象の事象別に以下の分類で時期別（初回投与～1 週［Day 1～Day 7］、1 週後～2 週［Day 8～Day 14］、2 週後～3 週［Day 15～Day 21］、3 週以降［Day 22 以降］）で頻度表を作成した。時期別新規発現（同一被験者で同一症状の場合は初発時期のみで集計）及び時期別発現（同一被験者で時期区分を超えて継続・再発した場合は、各時期で集計）の 2 通りで集計した。時期別新規発現の集計を行う際、割合は各評価期間で治験薬投与が継続している被験者を分母とした。時期別発現の集計を行う際、割合は安全性解析対象集団を分母とした。

また、表 2.7.6.3.10-2 に示すサブグループごとに有害事象の発現について頻度表を作成した。

表 2.7.6.3.10-2　部分集団を検討する項目とサブグループ

項目	サブグループ
患者群	オピオイド使用患者群、オピオイド非使用患者群
前治療オピオイド鎮痛薬	経口オキシコドン製剤、経口トラマドール製剤、オキシコドン注射剤、フェンタニル貼付剤
年齢（歳）	<65、≥65
	≥75
体重 (kg)	≤50、>50
ECOG PS	≤1、2、3
	≤1、≥2
eGFR (mL/min/1.73 m^2)	<30、≥30 かつ<60、≥60
CLcr (mL/min)	<30、≥30 かつ<60、≥60

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group（米国東海岸癌臨床試験グループ）、PS: performance status、eGFR: estimated glomerular filtration rate（推算糸球体濾過量）、CLcr: creatinine clearance（クレアチニンクリアランス）
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J306）表 9.7-12

以下のサブグループでレスキュー薬投与調査期間（Day 1～Day 7）に発現した有害事象について頻度表を作成した。

- ヒドロモルフォン注射剤によるレスキュー薬投与あり
- ヒドロモルフォン注射剤によるレスキュー薬投与なし

臨床検査、体重、バイタルサイン、12 誘導心電図についてカテゴリカルデータは時点ごとに頻度表を作成し、定量データは要約統計量を算出した。

3.10.3 薬物動態の解析

薬物動態解析は、薬物動態解析対象集団を対象に行った。

各被験者の投与開始 72 時間後の血漿中濃度から定常状態における見かけの全身クリアランス（apparent total body clearance at steady state: CLss/F）について要約統計量を算出した。また、血漿中ヒドロモルフォン濃度及び血漿中 H3G 濃度について、採血時点ごとに用量を X 軸、血漿中薬物濃度を Y 軸にした散布図を作成した。

3.11 被験者の内訳

治験完了被験者数及び治験を中止した被験者数と中止理由の内訳（治験に登録された被験者）を表 2.7.6.3.11-1 に示す。

本試験の登録被験者は 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が 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が 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。有害事象のため中止した被験者は 9.5%（2/21）であった。

表 2.7.6.3.11-1　被験者の内訳（治験に登録された被験者）

	オピオイド使用患者群	オピオイド非使用患者群	全体
登録被験者	19	2	21
治験完了被験者	5(26.3)	0(0.0)	5(23.8)
治験を中止した被験者	14(73.7)	2(100.0)	16(76.2)
中止理由			
被験者から中止の申し出	9(47.4)	2(100.0)	11(52.4)
有害事象	2(10.5)	0(0.0)	2(9.5)
規定の治験薬用量を超えた減量が必要	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
治験実施計画書からの逸脱／選択基準逸脱／除外基準抵触	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
併用禁止薬の投与又は併用禁止療法の施行がなされ、治験継続が好ましくないと判断	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
被験者来院せず	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
死亡	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
治験依頼者による治験の中止	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
その他	3(15.8)	0(0.0)	3(14.3)

n(%)
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J306）表 10.1-1

3.12 解析対象集団

解析対象集団の内訳及び不採用の理由を表 2.7.6.3.12-1 に示す。

本試験に登録された被験者は 21 名（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。安全性解析対象集団及び FAS では、登録された被験者から除外された被験者はいなかった。

治験実施計画書に適合した対象集団（per protocol set: PPS）は、FAS のうち、併用禁止薬／併用禁止療法違反 3 名及びその他重要な逸脱 1 名を除外した 17 名（オピオイド使用患者群 15 名、オピオイド非使用患者群 2 名）であった。

レスキュー薬投与評価対象集団は、FAS のうち、ヒドロモルフォン注射剤がレスキュー薬として投与されていない 2 名及びレスキュー薬投与時の評価データがない 1 名を除外した 18 名（オピオイド使用患者群 16 名、オピオイド非使用患者群 2 名）であった。薬物動態解析対象集団は、FAS から除外された被験者はなく 21 名であった。

表 2.7.6.3.12-1　解析対象集団への不採用理由の内訳（治験に登録された被験者）

	オピオイド使用患者群 N = 19 n(%)	オピオイド非使用患者群 N = 2 n(%)	全体 N = 21 n(%)
安全性解析対象被験者数	19(100.0)	2(100.0)	21(100.0)
FAS 採用被験者数	19(100.0)	2(100.0)	21(100.0)
PPS 採用被験者数 [a]	15(78.9)	2(100.0)	17(81.0)
PPS 不採用被験者数 [a]	4(21.1)	0(0.0)	4(19.0)
不採用理由 [a]			
併用禁止薬／併用禁止療法違反	3(15.8)	0(0.0)	3(14.3)
その他重要な逸脱	1(5.3)	0(0.0)	1(4.8)

a: 割合は FAS 採用被験者数を分母として算出
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J306）表 15.1-2、表 15.1-3、表 15.1-5

3.13 被験者背景

人口統計学的及びその他の基準値の特性（FAS）を表 2.7.6.3.13-1 に示す。

ECOG PS は 0 又は 1 が 28.6%（6/21）、2 又は 3 が 71.4%（15/21）であり、全身状態が悪化している 2 以上の割合が高かった。

疼痛強度（PI）は「0. なし」が 14.3%（3/21）、「1. 軽度」が 47.6%（10/21）、「2. 中等度」が 38.1%（8/21）、「3. 高度」が 0.0%（0/21）であり、疼痛コントロールが不十分な「2. 中等度」以上が約 4 割を占めた。

表 2.7.6.3.13-1　人口統計学的及びベースライン値の特性（FAS）

	オピオイド使用患者群 N = 19	オピオイド非使用患者群 N = 2	全体 N = 21
年齢（歳）			
平均値	65.0	64.0	64.9
標準偏差	10.07	2.83	9.58
最小値	46	62	46
中央値	65.0	64.0	65.0
最大値	79	66	79
65 歳未満	7(36.8)	1(50.0)	8(38.1)
65 歳以上	12(63.2)	1(50.0)	13(61.9)
75 歳以上	4(21.1)	0(0.0)	4(19.0)
性別			
男性	12(63.2)	2(100.0)	14(66.7)
女性	7(36.8)	0(0.0)	7(33.3)
体重 (kg)			
平均値	51.52	57.45	52.09
標準偏差	9.993	14.920	10.207
最小値	25.0	46.9	25.0
中央値	53.70	57.45	53.70
最大値	68.1	68.0	68.1
50 kg 以下	7(36.8)	1(50.0)	8(38.1)
50 kg 超	12(63.2)	1(50.0)	13(61.9)
原疾患（腫瘍名）			
頭頸部	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肺	8(42.1)	1(50.0)	9(42.9)
乳房	1(5.3)	0(0.0)	1(4.8)
消化管	5(26.3)	0(0.0)	5(23.8)
肝・胆・膵	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
泌尿・生殖器	2(10.5)	0(0.0)	2(9.5)
その他	3(15.8)	1(50.0)	4(19.0)
欠測値	0	0	0

n(%)
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J306）表 11.2-1

表 2.7.6.3.13-1　人口統計学的及びベースライン値の特性（FAS）（続き）

	オピオイド使用患者群 N = 19	オピオイド非使用患者群 N = 2	全体 N = 21
転移部位			
なし	1(5.3)	0(0.0)	1(4.8)
あり	18(94.7)	2(100.0)	20(95.2)
頭頸部	4(22.2)	0(0.0)	4(20.0)
肺	7(38.9)	1(50.0)	8(40.0)
乳房	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
消化管	3(16.7)	1(50.0)	4(20.0)
肝・胆・膵	8(44.4)	1(50.0)	9(45.0)
泌尿・生殖器	2(11.1)	0(0.0)	2(10.0)
その他	15(83.3)	2(100.0)	17(85.0)
がん疼痛部位			
頭頸部	2(10.5)	1(50.0)	3(14.3)
上肢・肩部	4(21.1)	0(0.0)	4(19.0)
背部	9(47.4)	1(50.0)	10(47.6)
胸部	7(36.8)	0(0.0)	7(33.3)
腹部	7(36.8)	1(50.0)	8(38.1)
腰部	8(42.1)	1(50.0)	9(42.9)
臀部	1(5.3)	1(50.0)	2(9.5)
下肢	2(10.5)	1(50.0)	3(14.3)
その他	1(5.3)	0(0.0)	1(4.8)
ECOG PS			
0	1(5.3)	0(0.0)	1(4.8)
1	5(26.3)	0(0.0)	5(23.8)
2	9(47.4)	1(50.0)	10(47.6)
3	4(21.1)	1(50.0)	5(23.8)
4	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
前治療オピオイド鎮痛薬 (N = 19)			
経口オキシコドン製剤	8(42.1)	-	8(42.1)
経口トラマドール製剤	2(10.5)	-	2(10.5)
オキシコドン注射剤	3(15.8)	-	3(15.8)
フェンタニル貼付剤	6(31.6)	-	6(31.6)
既往歴、合併症の有無			
なし	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
あり	19(100.0)	2(100.0)	21(100.0)

n(%)
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group（米国東海岸癌臨床試験グループ）、PS: performance status
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J306）表 11.2-1

表 2.7.6.3.13-1　人口統計学的及びベースライン値の特性（FAS）（続き）

	オピオイド使用患者群 N = 19	オピオイド非使用患者群 N = 2	全体 N = 21
VAS 値 (mm)			
平均値	29.7	41.5	30.9
標準偏差	21.35	0.71	20.56
最小値	0	41	0
中央値	31.0	41.5	33.0
最大値	70	42	70
0 mm 以上 4 mm 以下	3(15.8)	0(0.0)	3(14.3)
5 mm 以上 14 mm 以下	2(10.5)	0(0.0)	2(9.5)
15 mm 以上 24 mm 以下	3(15.8)	0(0.0)	3(14.3)
25 mm 以上 34 mm 以下	4(21.1)	0(0.0)	4(19.0)
35 mm 以上 44 mm 以下	1(5.3)	2(100.0)	3(14.3)
45 mm 以上 54 mm 以下	4(21.1)	0(0.0)	4(19.0)
55 mm 以上 64 mm 以下	1(5.3)	0(0.0)	1(4.8)
65 mm 以上 74 mm 以下	1(5.3)	0(0.0)	1(4.8)
75 mm 以上 84 mm 以下	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
85 mm 以上 94 mm 以下	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
95 mm 以上 100 mm 以下	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
疼痛強度 (PI)			
0. なし（痛くない）	3(15.8)	0(0.0)	3(14.3)
1. 軽度（少し痛い）	10(52.6)	0(0.0)	10(47.6)
2. 中等度（痛い）	6(31.6)	2(100.0)	8(38.1)
3. 高度（非常に痛い）	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
睡眠評価			
0. まったく眠れなかった	1(5.3)	0(0.0)	1(4.8)
1. あまり眠れなかった	7(36.8)	1(50.0)	8(38.1)
2. まあまあ眠れた	8(42.1)	1(50.0)	9(42.9)
3. よく眠れた	3(15.8)	0(0.0)	3(14.3)
CLcr (mL/min)			
平均値	78.56	72.60	78.00
標準偏差	30.794	18.526	29.561
最小値	33.8	59.5	33.8
中央値	75.90	72.60	75.90
最大値	157.4	85.7	157.4
30 未満	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
30 以上 60 未満	6(31.6)	1(50.0)	7(33.3)
60 以上	13(68.4)	1(50.0)	14(66.7)

n(%)
VAS: visual analogue scale（視覚的アナログ尺度）、PI: pain intensity（疼痛強度）、CLcr: creatinine clearance（クレアチニンクリアランス）
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J306）表 11.2-1

3.14 投与量と曝露状況

投与量と曝露状況（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.3.14-1 に示す。

ヒドロモルフォン総投与量（レスキュー薬を含む）の中央値（最小値～最大値）は、全体で 24.8（6.9～552.0） mg、オピオイド使用患者群 44.5（6.9～552.0） mg、オピオイド非使用患者群 15.7（12.1～19.2） mg であった。ヒドロモルフォン投与期間の中央値は、全体で 10.0 日、オピオイド使用患者群 10.0 日、オピオイド非使用患者群 12.0 日であった。

表 2.7.6.3.14-1　投与量と曝露状況（安全性解析対象集団）

	オピオイド使用患者群 N = 19	オピオイド非使用患者群 N = 2	全体 N = 21
ヒドロモルフォン総投与量（レスキュー薬含む）(mg)			
平均値	95.515	15.664	87.910
標準偏差	135.7780	4.9803	131.0352
最小値	6.86	12.14	6.86
中央値	44.450	15.664	24.798
最大値	552.00	19.19	552.00
ヒドロモルフォン投与期間 (Day)			
平均値	15.4	12.0	15.0
標準偏差	9.23	4.24	8.87
最小値	6	9	6
中央値	10.0	12.0	10.0
最大値	30	15	30

Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J306）表 12.1-1

最大投与量の集計（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.3.14-2 に示す。

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、全体で 3.8（1.0～21.6） mg、オピオイド使用患者群 3.9（1.0～21.6） mg、オピオイド非使用患者群 1.6（1.6～1.6） mg であった。

表 2.7.6.3.14-2　最大投与量の集計（安全性解析対象集団）

ヒドロモルフォン 1 日最大投与量（レスキュー薬含む）(mg)	オピオイド使用患者群 N = 19	オピオイド非使用患者群 N = 2	全体 N = 21
要約統計量			
平均値	6.864	1.600	6.362
標準偏差	6.2757	0.0283	6.1606
最小値	1.04	1.58	1.04
中央値	3.900	1.600	3.750
最大値	21.60	1.62	21.60
被験者数 n(%)			
<1.25 mg	2(10.5)	0(0.0)	2(9.5)
1.25～<5 mg	9(47.4)	2(100.0)	11(52.4)
5～<10 mg	2(10.5)	0(0.0)	2(9.5)
10～<15 mg	3(15.8)	0(0.0)	3(14.3)
15～<25 mg	3(15.8)	0(0.0)	3(14.3)
≥25 mg	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
欠測値	0	0	0

Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J306）表 12.1-2

各 Visit の投与量（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.3.14-3 に示す。

各 Visit での投与量が 5 mg 未満であった被験者の割合は、Visit 1 及び Visit 2 では約 8 割、Visit 3 で約 7 割、Visit 4 及び Visit 5 で 2 割であった。

表 2.7.6.3.14-3　各 Visit の投与量（安全性解析対象集団）

	ヒドロモルフォン投与量（レスキュー薬は含まない）	オピオイド使用患者群 N = 19	オピオイド非使用患者群 N = 2	全体 N = 21
Visit 1	被験者数	19	2	21
	<1.25 mg	5(26.3)	2(100.0)	7(33.3)
	1.25～<5 mg	10(52.6)	0(0.0)	10(47.6)
	5～<10 mg	3(15.8)	0(0.0)	3(14.3)
	10～<15 mg	1(5.3)	0(0.0)	1(4.8)
	15～<25 mg	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	≥25 mg	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Visit 2	被験者数	18	2	20
	<1.25 mg	4(22.2)	0(0.0)	4(20.0)
	1.25～<5 mg	9(50.0)	2(100.0)	11(55.0)
	5～<10 mg	3(16.7)	0(0.0)	3(15.0)
	10～<15 mg	2(11.1)	0(0.0)	2(10.0)
	15～<25 mg	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	≥25 mg	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Visit 3	被験者数	8	1	9
	<1.25 mg	1(12.5)	0(0.0)	1(11.1)
	1.25～<5 mg	4(50.0)	1(100.0)	5(55.6)
	5～<10 mg	2(25.0)	0(0.0)	2(22.2)
	10～<15 mg	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	15～<25 mg	1(12.5)	0(0.0)	1(11.1)
	≥25 mg	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

n(%)
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J306）表 12.1-3

表 2.7.6.3.14-3　各 Visit の投与量（安全性解析対象集団）（続き）

	ヒドロモルフォン投与量（レスキュー薬は含まない）	オピオイド使用患者群 N = 19	オピオイド非使用患者群 N = 2	全体 N = 21
Visit 4	被験者数	5	0	5
	<1.25 mg	0(0.0)	0(-)	0(0.0)
	1.25～<5 mg	1(20.0)	0(-)	1(20.0)
	5～<10 mg	3(60.0)	0(-)	3(60.0)
	10～<15 mg	0(0.0)	0(-)	0(0.0)
	15～<25 mg	1(20.0)	0(-)	1(20.0)
	≥25 mg	0(0.0)	0(-)	0(0.0)
Visit 5	被験者数	5	0	5
	<1.25 mg	0(0.0)	0(-)	0(0.0)
	1.25～<5 mg	1(20.0)	0(-)	1(20.0)
	5～<10 mg	3(60.0)	0(-)	3(60.0)
	10～<15 mg	0(0.0)	0(-)	0(0.0)
	15～<25 mg	1(20.0)	0(-)	1(20.0)
	≥25 mg	0(0.0)	0(-)	0(0.0)
投与終了時／中止時	被験者数	19	2	21
	<1.25 mg	4(21.1)	0(0.0)	4(19.0)
	1.25～<5 mg	8(42.1)	2(100.0)	10(47.6)
	5～<10 mg	4(21.1)	0(0.0)	4(19.0)
	10～<15 mg	2(10.5)	0(0.0)	2(9.5)
	15～<25 mg	1(5.3)	0(0.0)	1(4.8)
	≥25 mg	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

n(%)
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J306）表 12.1-3

時期別治験薬投与継続被験者数の集計（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.3.14-4 に示す。

安全性解析対象集団のうち 5 名で治験薬投与が完了し、16 名で治験薬投与が中止された。全体での継続割合は、Day 8 から Day 14 では 95.2%（20/21）、Day 15 から Day 21 では 42.9%（9/21）であり、Day 22 以降では 23.8%（5/21）であった。

表 2.7.6.3.14-4　時期別治験薬投与継続被験者数の集計（安全性解析対象集団）

				治験薬投与継続被験者数 [a]			
	被験者数	完了被験者数	中止被験者数	Day 1～Day 7	Day 8～Day 14	Day 15～Day 21	Day 22 以降
オピオイド使用患者群	19	5(26.3)	14(73.7)	19(100.0)	18(94.7)	8(42.1)	5(26.3)
オピオイド非使用患者群	2	0(0.0)	2(100.0)	2(100.0)	2(100.0)	1(50.0)	0(0.0)
全体	21	5(23.8)	16(76.2)	21(100.0)	20(95.2)	9(42.9)	5(23.8)

n(%)
a: 治験薬投与終了日 − 治験薬投与開始日 ＋1 まで治験薬投与が継続したものとして集計
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J306）表 12.1-4

3.15 有効性の結果

3.15.1 有効性の評価項目

1) 投与開始後 7 日目までの疼痛コントロール達成率

FAS での投与開始後 7 日目までの疼痛コントロール達成率及びその 95%信頼区間を表 2.7.6.3.15-1 に示す。

疼痛コントロール達成率は 85.7%（18/21）、その 95%信頼区間は 63.7%～97.0%であった。

表 2.7.6.3.15-1　疼痛コントロール達成率の解析（FAS）

被験者数（名）	疼痛コントロール達成被験者数（名）	疼痛コントロール達成率 (%)	疼痛コントロール達成率の95%信頼区間 (%)[a]
21	18	85.7	63.7～97.0

a: Clopper & Pearson の信頼区間
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J306）表 11.4-1

FAS を対象に、疼痛コントロール達成までの到達日数に基づき Kaplan-Meier 法で推定した各時点（Day 3～Day 8）での達成率の推定値及びその 95%信頼区間を表 2.7.6.3.15-2 に示す。

疼痛コントロール達成率の推定値は、Day 3 は 38.1%、Day 6 以降は Day 8 まで 85.7%であった。

表 2.7.6.3.15-2　疼痛コントロール達成までの到達日数の解析（FAS）

	被験者数（名）	疼痛コントロール達成被験者数（名）	疼痛コントロール達成率 (%)	疼痛コントロール達成率の95%信頼区間 (%)[a]
Day 3	21	8	38.1	21.2～61.9
Day 4	13	4	57.1	37.7～78.1
Day 5	9	4	76.2	56.9～91.3
Day 6	5	2	85.7	67.9～96.4
Day 7	2	0	85.7	67.9～96.4
Day 8	2	0	85.7	67.9～96.4

a: Greenwood 法によって算出した信頼区間
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J306）表 11.4-2

2) 評価期間ごとの有効率（切り替え改善度及び鎮痛改善度）

FAS での Visit 1 から Visit 2 までの各評価日（Day 2～Day 8）、Visit 3、Visit 4、Visit 5、及び投与終了時／中止時の有効率（切り替え改善度及び鎮痛改善度）及びその 95%信頼区間を表 2.7.6.3.15-3 に示す。

有効率は、Day 8（Visit 2）で 90.0%（18/20）、Visit 3 で 100.0%（11/11）、Visit 4 で 100.0%（6/6）、Visit 5 で 80.0%（4/5）、投与終了時／中止時で 85.7%（18/21）であり、これらのいずれの評価時期でも 80.0%～100.0%であった。

表 2.7.6.3.15-3　有効率の解析（FAS）

評価時期	被験者数（名）	有効率 [a] n(%)	95%信頼区間 (%)[b]
Day 2	21	11(52.4)	29.8～74.3
Day 3	21	16(76.2)	52.8～91.8
Day 4	21	17(81.0)	58.1～94.6
Day 5	20	19(95.0)	75.1～99.9
Day 6	20	19(95.0)	75.1～99.9
Day 7	20	18(90.0)	68.3～98.8
Day 8	20	18(90.0)	68.3～98.8
Visit 3	11	11(100.0)	71.5～100.0
Visit 4	6	6(100.0)	54.1～100.0
Visit 5	5	4(80.0)	28.4～99.5
投与終了時／中止時	21	18(85.7)	63.7～97.0

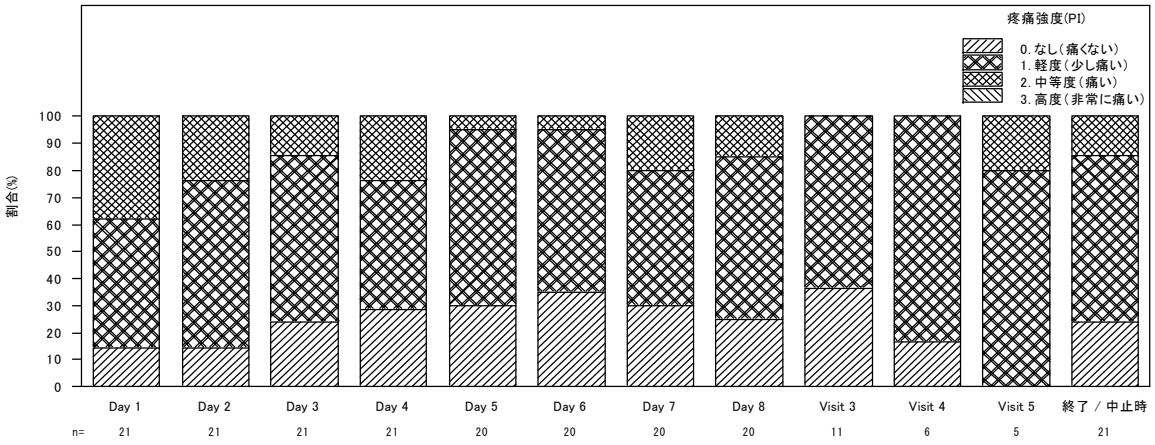
a: 切り替え改善度又は鎮痛改善度に対する有効率
b: Clopper & Pearson の信頼区間
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J306）表 11.4-3

3)　疼痛強度（PI）

FAS での Visit 1 から Visit 2 までの各評価日（Day 1 投与開始前、Day 2～Day 8）、Visit 3、Visit 4、Visit 5、及び投与終了時／中止時の疼痛強度の推移図を図 2.7.6.3.15-1 に示す。

疼痛強度（PI）について、「0. なし」又は「1. 軽度」であった被験者の割合は、投与開始前では約 6 割であり、ヒドロモルフォン注射剤投与後にはいずれの時点でも 7 割以上であった。

図 2.7.6.3.15-1　疼痛強度（PI）の推移図（FAS）



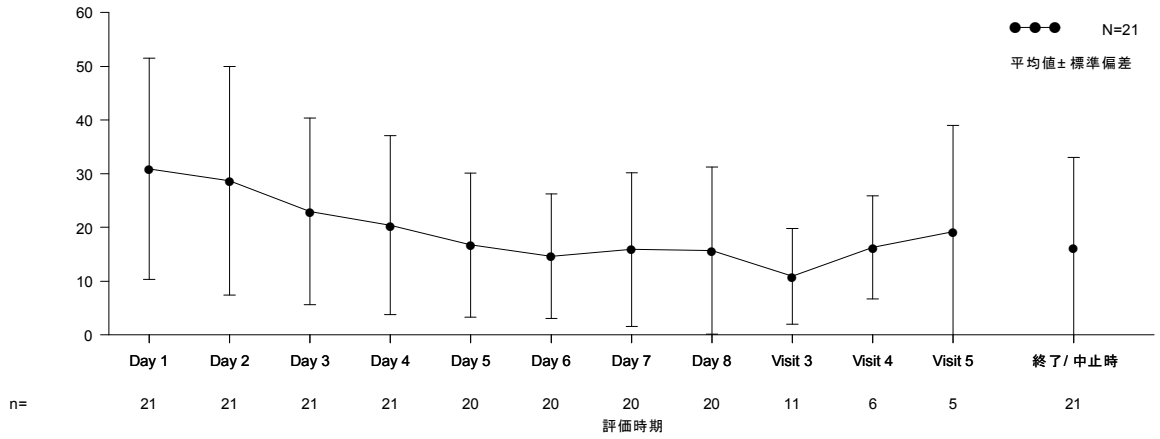
Day 1: Day 1 投与開始前
終了／中止時: 投与終了時／中止時
PI: pain intensity（疼痛強度）
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J306）図 11.4-1

4)　VAS 値の推移

FAS での Visit 1 から Visit 2 までの各評価日（Day 1 投与開始前、Day 2～Day 8）、Visit 3、Visit 4、Visit 5、及び投与終了時／中止時の VAS 値の推移図を図 2.7.6.3.15-2 に示す。

VAS の平均値は、ヒドロモルフォン注射剤投与後、開始前と比較して低値で推移した。各時点における Day 1 投与開始前からの変化量の平均値は−2.2～−16.5 mm であった。

図 2.7.6.3.15-2　VAS 値の推移図（FAS）



Day 1: Day 1 投与開始前
終了／中止時: 投与終了時／中止時
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J306）図 11.4-2

5)　ヒドロモルフォン注射剤によるレスキュー薬投与状況

FAS での各評価時期（Visit 1～Visit 5）のレスキュー薬の投与状況を表 2.7.6.3.15-4 に示す。

レスキュー薬の投与状況は、Visit 1 から Visit 5 まで平均値 0.89 回～1.86 回、中央値 0.50 回～2.15 回であった。

表 2.7.6.3.15-4　レスキュー薬の投与状況（FAS）

評価時期	被験者数（名）	平均値（回）	標準偏差（回）	最小値（回）	中央値（回）	最大値（回）
Visit 1	21	1.86	2.413	0.0	1.10	9.3
Visit 2	20	1.04	1.368	0.0	0.50	5.0
Visit 3	9	0.89	0.980	0.0	0.70	3.0
Visit 4	6	1.65	1.343	0.0	2.15	2.9
Visit 5	5	1.50	0.866	0.0	2.00	2.0

レスキュー薬の 1 日あたりの平均投与回数に基づき算出
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J306）表 11.4-4

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

レスキュー薬投与評価対象集団での、レスキュー薬投与調査期間内でのレスキュー薬投与後の疼痛緩和（PR）の解析結果を表 2.7.6.3.15-5 に、疼痛強度（PI）測定値のレスキュー薬投与前と投与 10 分後のクロス頻度表を表 2.7.6.3.15-6 に、観察日ごと（Day 1～Day 9）のレスキュー薬投与回数（0 回、1 回～2 回、3 回～4 回、5 回～9 回、10 回以上）を表 2.7.6.3.15-7 に示す。

レスキュー薬投与の 10 分後に被験者が疼痛緩和（PR）の評価を実施した結果、「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。

表 2.7.6.3.15-5　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の解析（疼痛緩和）（レスキュー薬投与評価対象集団）

疼痛緩和（PR）スコア	解析項目	被験者数 (N = 18)
スコア別集計（件）	測定総数	68
	0. 全くおさまっていない	9(13.2)
	1. 多少おさまった	26(38.2)
	2. 適度におさまった	19(27.9)
	3. かなりおさまった	11(16.2)
	4. 完全におさまった	3(4.4)

n(%)
PR: pain relief（疼痛緩和）
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J306）表 11.4-5

疼痛強度（PI）は、レスキュー薬投与前に「2. 中等度（痛い）」57.4%（39/68 件）、「3. 高度（非常に痛い）」25.0%（17/68 件）であった割合が、投与 10 分後には「2. 中等度（痛い）」29.4%（20/68 件）、「3. 高度（非常に痛い）」2.9%（2/68 件）と低くなった。

表 2.7.6.3.15-6　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の解析（疼痛強度）（レスキュー薬投与評価対象集団）

被験者数 (N = 18)	投与 10 分後				
投与前	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）	合計 n(%)
0. なし（痛くない）	0	0	0	0	0(0.0)
1. 軽度（少し痛い）	4	7	1	0	12(17.6)
2. 中等度（痛い）	2	24	13	0	39(57.4)
3. 高度（非常に痛い）	2	7	6	2	17(25.0)
合計 n(%)	8(11.8)	38(55.9)	20(29.4)	2(2.9)	68

表中の数値は件数を表す
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J306）表 11.4-6

レスキュー薬投与回数の最頻値は Day 1 から Day 8 までは 0 回又は 1 回～2 回であった。また、投与回数 4 回以下の割合は、Day 3 の約 78%（14/18）を除き、Day 1 から Day 8 まで 80%以上であった。

表 2.7.6.3.15-7　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の解析（投与回数）（レスキュー薬投与評価対象集団）

観察日	被験者数 N = 18	レスキュー薬投与回数				
		0 回	1 回～2 回	3 回～4 回	5 回～9 回	10 回以上
Day 1	18	8(44.4)	6(33.3)	2(11.1)	2(11.1)	0(0.0)
Day 2	18	4(22.2)	6(33.3)	5(27.8)	2(11.1)	1(5.6)
Day 3	18	6(33.3)	8(44.4)	0(0.0)	3(16.7)	1(5.6)
Day 4	18	6(33.3)	7(38.9)	2(11.1)	1(5.6)	2(11.1)
Day 5	18	7(38.9)	7(38.9)	2(11.1)	2(11.1)	0(0.0)
Day 6	18	9(50.0)	5(27.8)	2(11.1)	1(5.6)	1(5.6)
Day 7	17	5(29.4)	7(41.2)	3(17.6)	2(11.8)	0(0.0)
Day 8	17	8(47.1)	7(41.2)	1(5.9)	1(5.9)	0(0.0)
Day 9	0	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)

n(%)
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J306）表 11.4-7

7)　QOL 評価

FAS での SF-8 の各評価項目の解析結果及び SF-8 サマリースコアの推移から、治験薬投与期間中の QOL は概ね維持された。

8)　睡眠評価

FAS での睡眠評価の解析の結果、「2. まあまあ眠れた」又は「3. よく眠れた」であった被験者の割合は、投与開始前に約 6 割であり、ヒドロモルフォン注射剤投与後も約 7 割以上で推移した。

3.15.2　サブグループ解析

FAS を対象に、サブグループ別の投与開始後 7 日目までの疼痛コントロール達成率及びその 95%信頼区間を表 2.7.6.3.15-8 に、VAS 値の推移図を図 2.7.6.3.15-3 に示す。

患者群（前治療オピオイド鎮痛薬別を含まない）、年齢、性別、体重、ECOG PS、投与前 VAS 値、及び投与前疼痛強度（PI）のサブグループ別の疼痛コントロール達成率は、75 歳以上のサブグループの 50.0%（2/4）を除き、70.0%～100.0%であり、疼痛コントロール達成までの到達日数にサブグループ間で差はなかった。また、VAS の平均値はいずれのサブグループでも投与開始前値から低下する傾向が認められた。

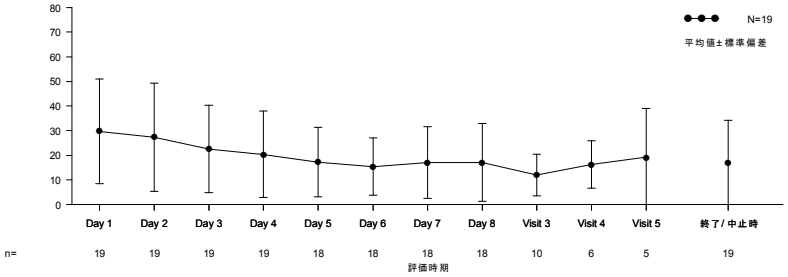
表 2.7.6.3.15-8　疼痛コントロール達成率の解析（サブグループ解析）（FAS）

項目	サブグループ		被験者数	疼痛コントロール達成率 n(%)	疼痛コントロール達成率の95%信頼区間 (%)[a]
患者群	オピオイド使用患者群		19	16(84.2)	60.4～96.6
	オピオイド非使用患者群		2	2(100.0)	15.8～100.0
	前治療オピオイド鎮痛薬	経口オキシコドン製剤	8	6(75.0)	34.9～96.8
		経口トラマドール製剤	2	2(100.0)	15.8～100.0
		オキシコドン注射剤	3	2(66.7)	9.4～99.2
		フェンタニル貼付剤	6	6(100.0)	54.1～100.0
年齢	65 歳未満		8	8(100.0)	63.1～100.0
	65 歳以上		13	10(76.9)	46.2～95.0
	75 歳以上		4	2(50.0)	6.8～93.2
性別	男性		14	12(85.7)	57.2～98.2
	女性		7	6(85.7)	42.1～99.6
体重	50 kg 以下		8	8(100.0)	63.1～100.0
	50 kg 超		13	10(76.9)	46.2～95.0
ECOG PS	1 以下		6	6(100.0)	54.1～100.0
	2		10	7(70.0)	34.8～93.3
	3		5	5(100.0)	47.8～100.0
	1 以下		6	6(100.0)	54.1～100.0
	2 以上		15	12(80.0)	51.9～95.7
投与前 VAS 値	35 mm 未満		12	10(83.3)	51.6～97.9
	35 mm 以上		9	8(88.9)	51.8～99.7
投与前疼痛強度 (PI)	0. なし（痛くない）又は 1. 軽度（少し痛い）		13	11(84.6)	54.6～98.1
	2. 中等度（痛い）		8	7(87.5)	47.3～99.7
	3. 高度（非常に痛い）		0	0(-)	-

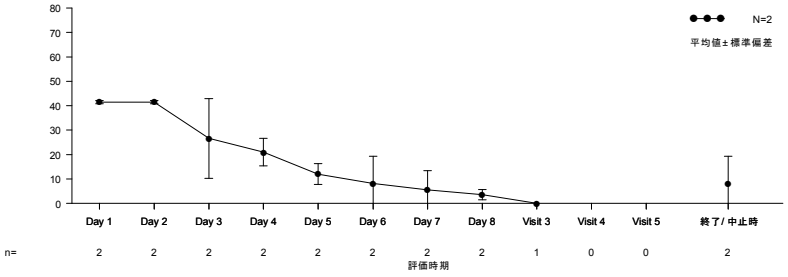
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group（米国東海岸癌臨床試験グループ）、PS: performance status、VAS: visual analogue scale（視覚的アナログ尺度）、PI: pain intensity（疼痛強度）
a: Clopper & Pearson の信頼区間
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J306）表 11.4-8

図 2.7.6.3.15-3　VAS 値の推移図（サブグループ解析）（FAS）

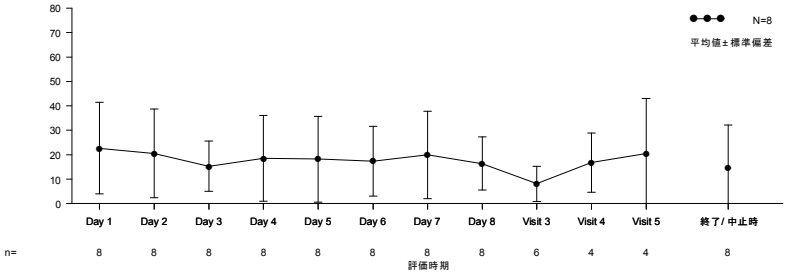
患者群: オピオイド使用患者群



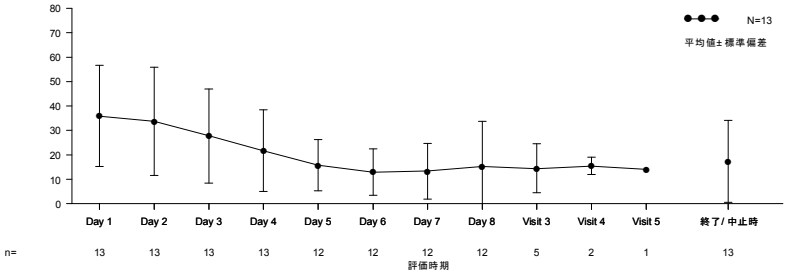
患者群: オピオイド非使用患者群



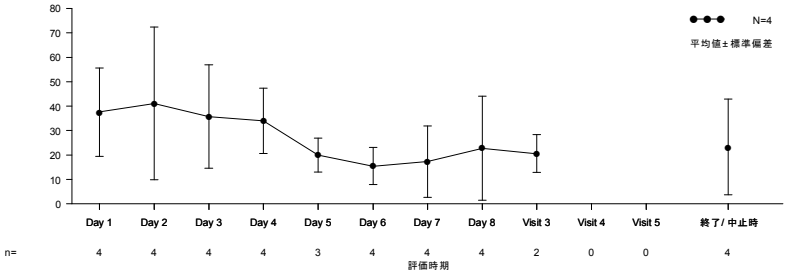
年齢: 65 歳未満



年齢: 65 歳以上



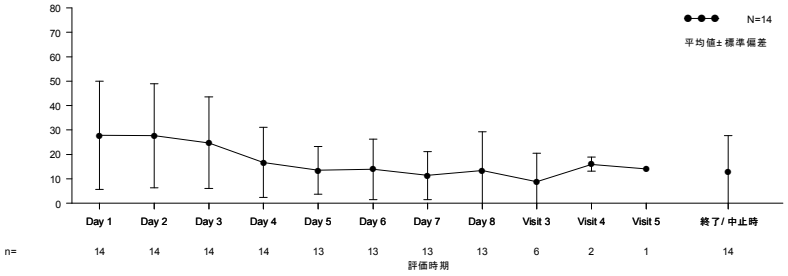
年齢: 75 歳以上



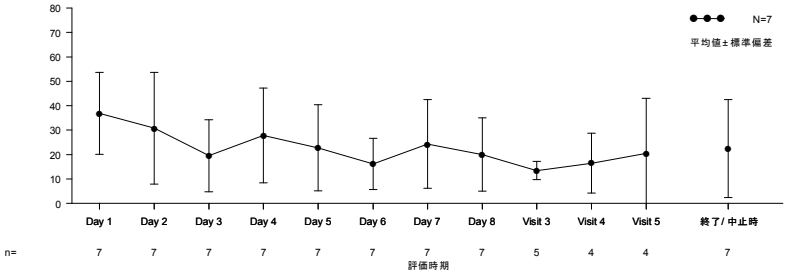
Day 1: Day 1 投与開始前、終了／中止時: 投与終了時／中止時
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J306）図 11.4-3

図 2.7.6.3.15-3　VAS 値の推移図（サブグループ解析）（FAS）（続き）

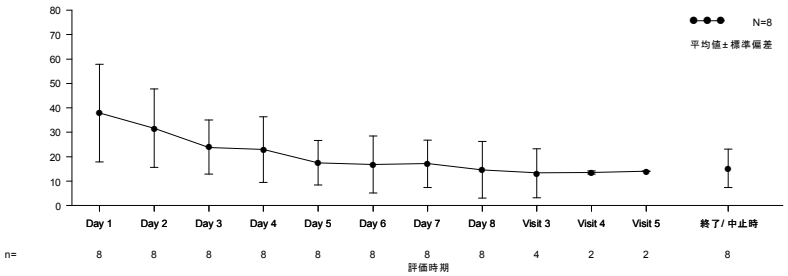
性別: 男性



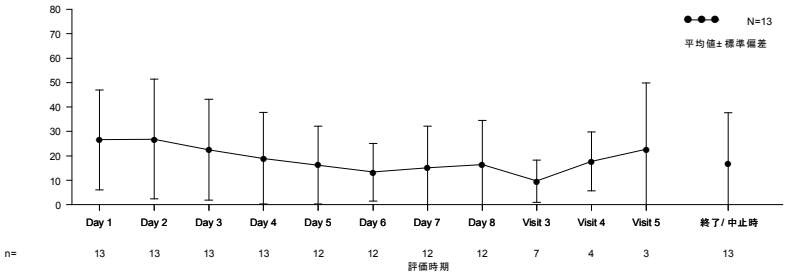
性別: 女性



体重: 50 kg 以下



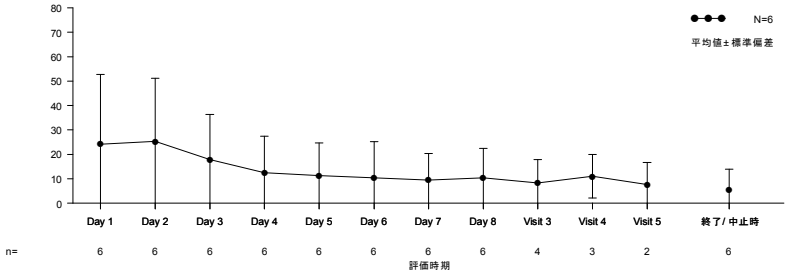
体重: 50 kg 超



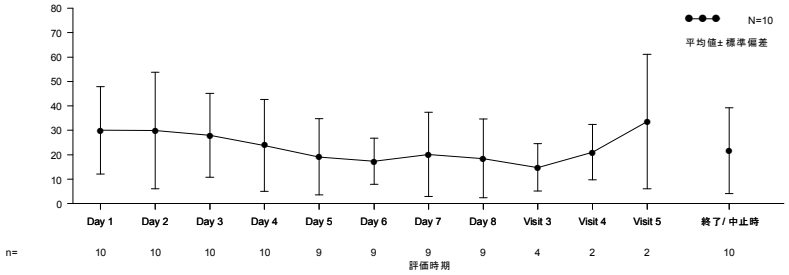
Day 1: Day 1 投与開始前、終了／中止時: 投与終了時／中止時
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J306）図 11.4-3

図 2.7.6.3.15-3　VAS 値の推移図（サブグループ解析）（FAS）（続き）

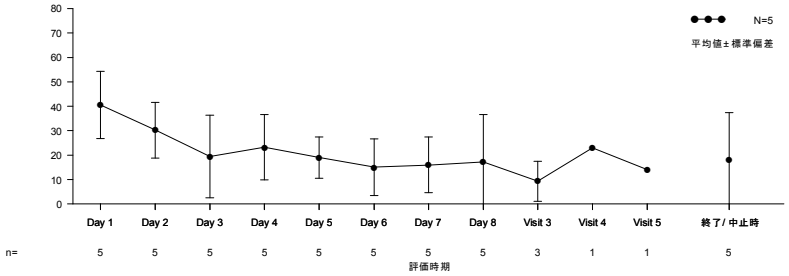
ECOG PS: 1 以下



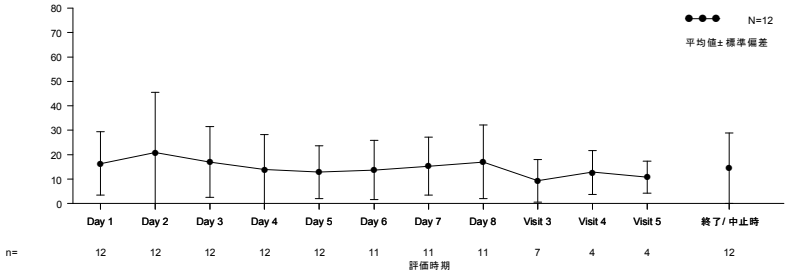
ECOG PS: 2



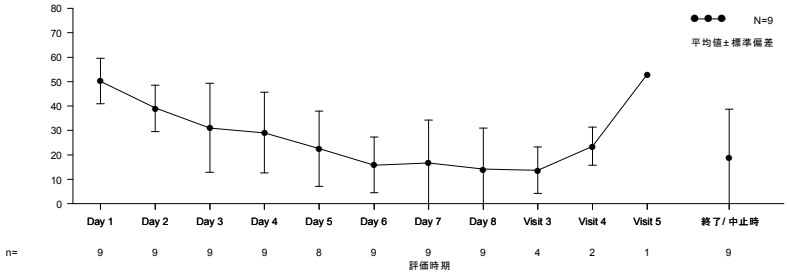
ECOG PS: 3



投与前 VAS 値: 35 mm 未満



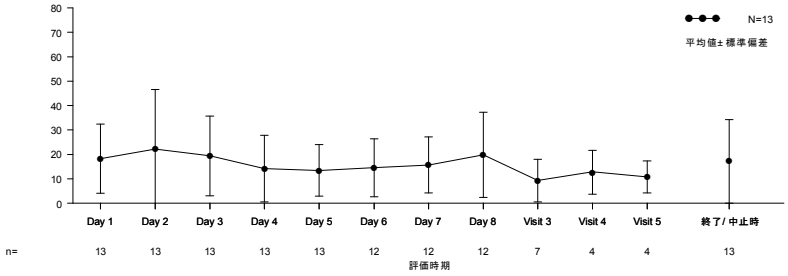
投与前 VAS 値: 35 mm 以上



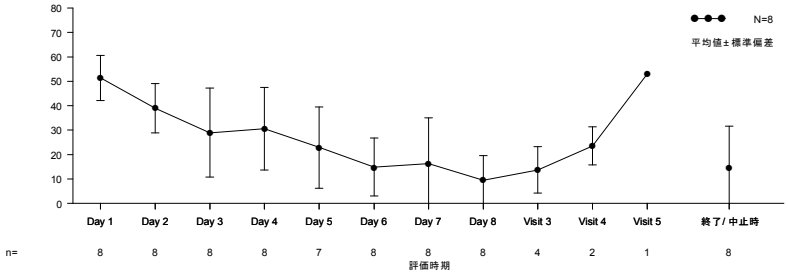
Day 1: Day 1 投与開始前、終了／中止時: 投与終了時／中止時
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group（米国東海岸癌臨床試験グループ）、PS: performance status、VAS: visual analogue scale（視覚的アナログ尺度）
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J306）図 11.4-3

図 2.7.6.3.15-3　VAS 値の推移図（サブグループ解析）（FAS）（続き）

投与前疼痛強度（PI）：「0. なし」又は「1. 軽度」



投与前疼痛強度（PI）：「2. 中等度」



Day 1: Day 1 投与開始前、終了／中止時: 投与終了時／中止時
PI: pain intensity（疼痛強度）
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J306）図 11.4-3

3.16 薬物動態の結果

CLss/F の全体及び患者群別の要約統計量を表 2.7.6.3.16-1 に、投与開始 72 時間後の血漿中ヒドロモルフォン濃度の散布図（全体）を図 2.7.6.3.16-1 に、投与開始 72 時間後の血漿中 H3G 濃度の散布図（全体）を図 2.7.6.3.16-2 に示す。

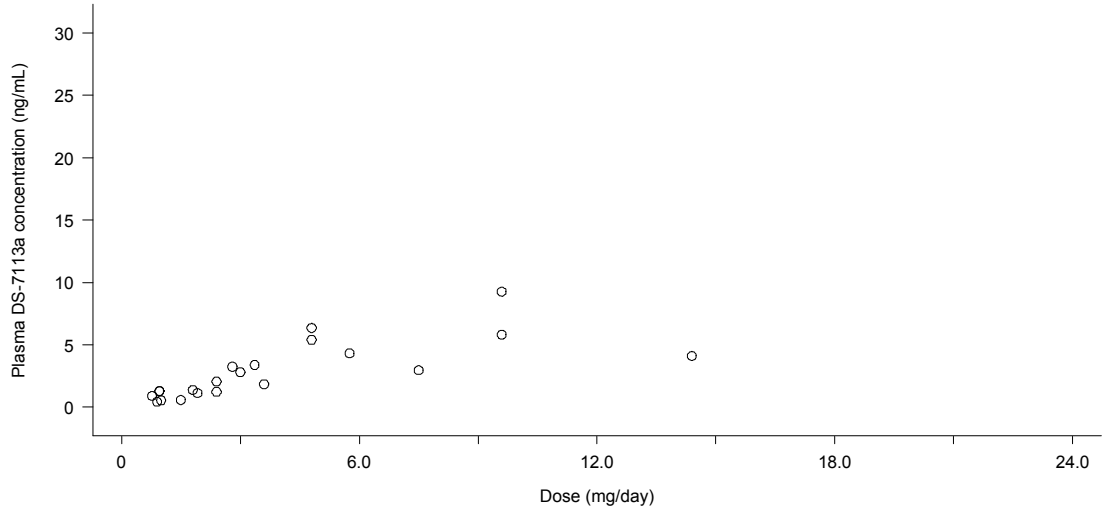
CLss/F の平均値（標準偏差）は、全体（オピオイド使用患者群 8 名、オピオイド非使用患者群 0 名）で 61.2（23.2） L/h であった。オピオイド非使用患者群では CLss/F は算出されなかった。

表 2.7.6.3.16-1　全体及び患者群ごとの CLss/F の要約統計量（薬物動態解析対象集団）

	CLss/F (L/h)		
	オピオイド使用患者群 N = 8	オピオイド非使用患者群 N = 0	全体 N = 8
平均値	61.2	-	61.2
標準偏差	23.2	-	23.2
中央値	69.5	-	69.5
最小値	31.4	-	31.4
最大値	86.4	-	86.4

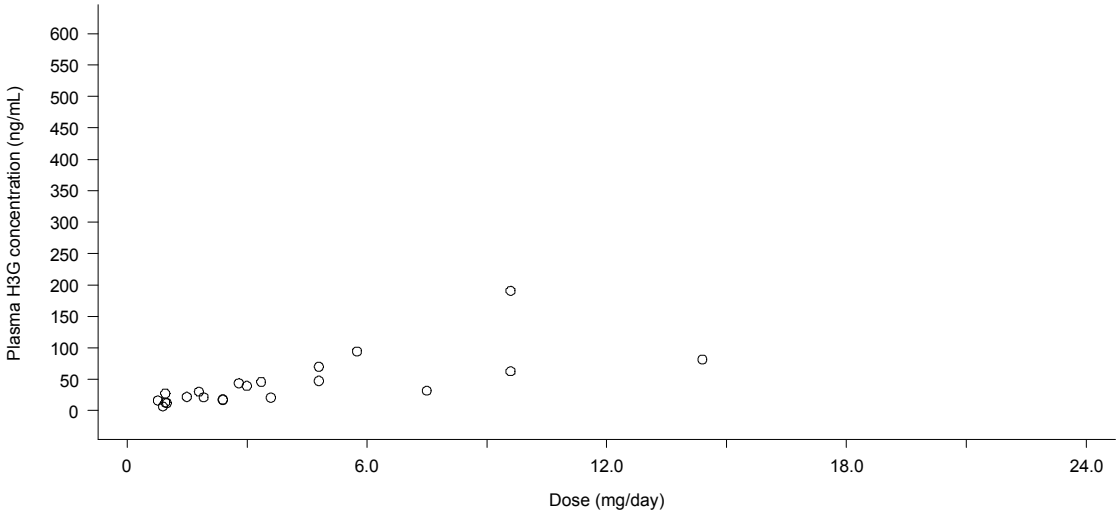
投与量増減又はレスキュー薬投与後 30 時間以内に採血されたデータは解析から除外した。
CLss/F: apparent total body clearance at steady state（定常状態における見かけの全身クリアランス）
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J306）表 11.4-9

図 2.7.6.3.16-1　血漿中ヒドロモルフォン濃度の散布図
（薬物動態解析対象集団、投与開始 72 時間後）



レスキュー薬投与後 30 時間以内に採血されたデータを含む。
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J306）図 11.4-4

図 2.7.6.3.16-2　血漿中 H3G 濃度の散布図（薬物動態解析対象集団、投与開始 72 時間後）



レスキュー薬投与後 30 時間以内に採血されたデータを含む。
H3G: hydromorphone-3-glucuronide
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J306）図 11.4-5

3.17 安全性の結果

3.17.1 有害事象発現率の概要

安全性解析対象 21 名の有害事象の概要を表 2.7.6.3.17-1 に示す。

有害事象発現率は 85.7%（18/21）であり、副作用発現率は 33.3%（7/21）であった。重篤な有害事象発現率は 4.8%（1/21）、重度の有害事象発現率は 4.8%（1/21）で、これらの有害事象はいずれも治験薬との因果関係が否定された。重要な有害事象は 9.5%（2/21）に認められ、副作用と判定された事象は 4.8%（1/21）であった。

表 2.7.6.3.17-1　有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）

	全体 N = 21
有害事象	18(85.7)
有害事象（関連あり）	7(33.3)
重篤な有害事象	1(4.8)
重篤な有害事象（関連あり）	0(0.0)
重要な有害事象	2(9.5)
重要な有害事象（関連あり）	1(4.8)
重度の有害事象	1(4.8)
重度の有害事象（関連あり）	0(0.0)
有害事象による治験薬投与の中止	2(9.5)
有害事象による治験薬投与の中止（関連あり）	0(0.0)
有害事象による治験の中止	2(9.5)

n(%)
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J306）表 12.2-1

3.17.2 有害事象発現状況

事象別有害事象発現被験者数を表 2.7.6.3.17-2 に示す。

主な有害事象（発現率 5%以上）は発現率の高い順に、傾眠 28.6%（6/21）、注射部位紅斑 19.0%（4/21）、悪心 14.3%（3/21）、肝機能異常 14.3%（3/21）、低酸素症 9.5%（2/21）、便秘 9.5%（2/21）、嘔吐 9.5%（2/21）、発熱 9.5%（2/21）、穿刺部位疼痛 9.5%（2/21）、及び挫傷 9.5%（2/21）であった。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。

表 2.7.6.3.17-2　事象別有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）

SOC PT	全体 N = 21	SOC PT	全体 N = 21
有害事象発現被験者数	18(85.7)		
感染症および寄生虫症	3(14.3)	肝胆道系障害	3(14.3)
感染	1(4.8)	肝機能異常	3(14.3)
口腔カンジダ症	1(4.8)	皮膚および皮下組織障害	5(23.8)
尿路感染	1(4.8)	脱毛症	1(4.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1(4.8)	皮膚炎	1(4.8)
中枢神経系転移	1(4.8)	紅斑	1(4.8)
血液およびリンパ系障害	1(4.8)	皮下出血	1(4.8)
骨髄機能不全	1(4.8)	紫斑	1(4.8)
代謝および栄養障害	2(9.5)	蕁麻疹	1(4.8)
高アンモニア血症	1(4.8)	筋骨格系および結合組織障害	2(9.5)
高尿酸血症	1(4.8)	筋力低下	1(4.8)
低血糖	1(4.8)	筋肉痛	1(4.8)
低カリウム血症	1(4.8)	腎および尿路障害	1(4.8)
神経系障害	8(38.1)	膀胱刺激症状	1(4.8)
意識変容状態	1(4.8)	腎機能障害	1(4.8)
感覚鈍麻	1(4.8)	一般・全身障害および投与部位の状態	7(33.3)
傾眠	6(28.6)	異常感	1(4.8)
眼障害	1(4.8)	注射部位紅斑	4(19.0)
眼の異常感	1(4.8)	末梢性浮腫	1(4.8)
血管障害	1(4.8)	発熱	2(9.5)
低血圧	1(4.8)	穿刺部位疼痛	2(9.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5(23.8)	臨床検査	2(9.5)
呼吸困難	1(4.8)	血圧低下	1(4.8)
喀血	1(4.8)	血中アルカリホスファターゼ増加	1(4.8)
しゃっくり	1(4.8)	傷害、中毒および処置合併症	2(9.5)
低酸素症	2(9.5)	転倒	1(4.8)
呼吸抑制	1(4.8)	挫傷	2(9.5)
胃腸障害	9(42.9)		
便秘	2(9.5)		
下痢	1(4.8)		
便失禁	1(4.8)		
悪心	3(14.3)		
嘔吐	2(9.5)		

n(%)
MedDRA /J Version 18.1
SOC: system organ class（器官別大分類）、PT: preferred term（基本語）
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J306）表 12.2-2

3.17.3 副作用発現状況

事象別副作用発現被験者数を表 2.7.6.3.17-3 に示す。

副作用発現率は全体で 33.3%（7/21）であった。主な副作用（発現率 5%以上）は、傾眠 28.6%（6/21）のみであり、その他の副作用は、呼吸抑制 4.8%（1/21）、便秘 4.8%（1/21）、悪心 4.8%（1/21）、嘔吐 4.8%（1/21）、肝機能異常 4.8%（1/21）、及び皮下出血 4.8%（1/21）であった。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。

表 2.7.6.3.17-3　事象別副作用発現被験者数（安全性解析対象集団）

SOC PT	全体 N = 21
副作用発現被験者数	7(33.3)
神経系障害	6(28.6)
傾眠	6(28.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(4.8)
呼吸抑制	1(4.8)
胃腸障害	3(14.3)
便秘	1(4.8)
悪心	1(4.8)
嘔吐	1(4.8)
肝胆道系障害	1(4.8)
肝機能異常	1(4.8)
皮膚および皮下組織障害	1(4.8)
皮下出血	1(4.8)

n(%)
MedDRA /J Version 18.1
SOC: system organ class（器官別大分類）、PT: preferred term（基本語）
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J306）表 12.2-3

3.17.4　重症度別の有害事象

重症度別の有害事象は、重度が 1 名、中等度が 3 名、軽度が 14 名に発現した。

重度又は中等度の有害事象を発現した被験者の内訳は、意識変容状態（重度）、高アンモニア血症（中等度）、及び低血糖（中等度）が 1 名、腎機能障害（中等度）、高尿酸血症（中等度）、及び低カリウム血症（中等度）が 1 名、感覚鈍麻（中等度）及び筋力低下（中等度）が 1 名、中枢神経系転移（中等度）が 1 名であった。これらの重度又は中等度の有害事象はすべて治験薬との因果関係が否定された。

3.17.5　時期別事象別の有害事象

時期別事象別有害事象新規発現被験者数（同一被験者で同一症状の場合は初発時期のみで集計）を表 2.7.6.3.17-4 に示す。

時期別の新規発現有害事象発現率は、Day 1 から Day 7 で 71.4%（15/21）、Day 8 から Day 14 で 50.0%（10/20）、Day 15 から Day 21 で 44.4%（4/9）、Day 22 以降で 80.0%（4/5）であり、新規有害事象発現と投与後経過時間との間に特定の傾向は認められなかった。時期別の新規発現副作用発現率は、Day 1 から Day 7 で 28.6%（6/21）、Day 8 から Day 14 で 15.0%（3/20）、Day 15 から Day 21 で 0.0%（0/9）、Day 22 以降で 20.0%（1/5）であり、投与開始初期に高かった。

主な有害事象（発現率 5%以上）のうち、傾眠及び穿刺部位疼痛の Day 1 から Day 7 での有害事象発現率 28.6%（6/21）及び 9.5%（2/21）は、Day 8 以降の 0.0%と比較して高かった。一方、個別の事象で投与継続によって明らかに新規発現が増加するものは認められなかった。

継続・再発を含む有害事象発現率は、Day 1 から Day 7 で 71.4%（15/21）、Day 8 から Day 14

で 76.2%（16/21）、Day 15 から Day 21 で 52.4%（11/21）、Day 22 以降で 42.9%（9/21）であり、投与継続によって増加することはなかった。事象別でも、投与継続によって大きく増加するものはなかった。また、継続・再発を含む副作用発現率は、Day 1 から Day 7 で 28.6%（6/21）、Day 8 から Day 14 で 23.8%（5/21）、Day 15 から Day 21 で 14.3%（3/21）、Day 22 以降で 4.8%（1/21）であった。

表 2.7.6.3.17-4　時期別事象別有害事象新規発現被験者数（安全性解析対象集団）

SOC PT	Day 1～Day 7 N = 21	Day 8～Day 14 N = 20	Day 15～Day 21 N = 9	Day 22 以降 N = 5
有害事象発現被験者数	15(71.4)	10(50.0)	4(44.4)	4(80.0)
感染症および寄生虫症	2(9.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(20.0)
感染	1(4.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
口腔カンジダ症	1(4.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
尿路感染	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(20.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0(0.0)	0(0.0)	1(11.1)	0(0.0)
中枢神経系転移	0(0.0)	0(0.0)	1(11.1)	0(0.0)
血液およびリンパ系障害	1(4.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
骨髄機能不全	1(4.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
代謝および栄養障害	1(4.8)	0(0.0)	1(11.1)	0(0.0)
高アンモニア血症	1(4.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
高尿酸血症	0(0.0)	0(0.0)	1(11.1)	0(0.0)
低血糖	1(4.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
低カリウム血症	0(0.0)	0(0.0)	1(11.1)	0(0.0)
神経系障害	8(38.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
意識変容状態	1(4.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
感覚鈍麻	1(4.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
傾眠	6(28.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
眼障害	0(0.0)	1(5.0)	0(0.0)	0(0.0)
眼の異常感	0(0.0)	1(5.0)	0(0.0)	0(0.0)
血管障害	1(4.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
低血圧	1(4.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

n(%)
MedDRA /J Version 18.1
SOC: system organ class（器官別大分類）、PT: preferred term（基本語）
割合は各評価期間で治験薬投与が継続している被験者を分母として算出。
同一被験者で同一の有害事象の場合は初発時期のみで集計。
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J306）表 12.2-4

表 2.7.6.3.17-4　時期別事象別有害事象新規発現被験者数（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	Day 1～Day 7 N = 21	Day 8～Day 14 N = 20	Day 15～Day 21 N = 9	Day 22 以降 N = 5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2(9.5)	2(10.0)	0(0.0)	1(20.0)
呼吸困難	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(20.0)
喀血	0(0.0)	1(5.0)	0(0.0)	0(0.0)
しゃっくり	0(0.0)	1(5.0)	0(0.0)	0(0.0)
低酸素症	1(4.8)	1(5.0)	0(0.0)	0(0.0)
呼吸抑制	1(4.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
胃腸障害	3(14.3)	2(10.0)	1(11.1)	3(60.0)
便秘	1(4.8)	1(5.0)	0(0.0)	0(0.0)
下痢	0(0.0)	0(0.0)	1(11.1)	0(0.0)
便失禁	1(4.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
悪心	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(60.0)
嘔吐	1(4.8)	1(5.0)	0(0.0)	0(0.0)
肝胆道系障害	0(0.0)	2(10.0)	0(0.0)	1(20.0)
肝機能異常	0(0.0)	2(10.0)	0(0.0)	1(20.0)
皮膚および皮下組織障害	2(9.5)	2(10.0)	0(0.0)	1(20.0)
脱毛症	0(0.0)	1(5.0)	0(0.0)	0(0.0)
皮膚炎	1(4.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
紅斑	0(0.0)	1(5.0)	0(0.0)	0(0.0)
皮下出血	0(0.0)	1(5.0)	0(0.0)	0(0.0)
紫斑	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(20.0)
蕁麻疹	1(4.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1(4.8)	1(5.0)	0(0.0)	0(0.0)
筋力低下	0(0.0)	1(5.0)	0(0.0)	0(0.0)
筋肉痛	1(4.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腎および尿路障害	0(0.0)	1(5.0)	0(0.0)	0(0.0)
膀胱刺激症状	0(0.0)	1(5.0)	0(0.0)	0(0.0)
腎機能障害	0(0.0)	1(5.0)	0(0.0)	0(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	6(28.6)	0(0.0)	2(22.2)	1(20.0)
異常感	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(20.0)
注射部位紅斑	2(9.5)	0(0.0)	2(22.2)	0(0.0)
末梢性浮腫	1(4.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
発熱	1(4.8)	0(0.0)	1(11.1)	0(0.0)
穿刺部位疼痛	2(9.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
臨床検査	0(0.0)	1(5.0)	1(11.1)	0(0.0)
血圧低下	0(0.0)	1(5.0)	0(0.0)	0(0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0(0.0)	0(0.0)	1(11.1)	0(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0(0.0)	2(10.0)	0(0.0)	0(0.0)
転倒	0(0.0)	1(5.0)	0(0.0)	0(0.0)
挫傷	0(0.0)	2(10.0)	0(0.0)	0(0.0)

n(%)
MedDRA /J Version 18.1
SOC: system organ class（器官別大分類）、PT: preferred term（基本語）
割合は各評価期間で治験薬投与が継続している被験者を分母として算出。
同一被験者で同一の有害事象の場合は初発時期のみで集計。
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J306）表 12.2-4

3.17.6 サブグループ解析

安全性解析対象集団を対象に、患者群（前治療オピオイド鎮痛薬を含む）、年齢、体重、ECOG PS、及び腎機能（推算糸球体濾過量［estimated glomerular filtration rate: eGFR］、クレアチニンクリアランス［creatinine clearance: CLcr］）別のサブグループ解析を実施した。

有害事象発現被験者数のサブグループ解析の結果を表 2.7.6.3.17-5、表 2.7.6.3.17-6、表 2.7.6.3.17-7、及び表 2.7.6.3.17-8 に示す。

各サブグループの有害事象発現率に、明確な差はみられなかった。

表 2.7.6.3.17-5　有害事象発現被験者数（サブグループ解析: 患者群）（安全性解析対象集団）

	オピオイド使用患者群					
	経口オキシコドン製剤 N = 8	経口トラマドール製剤 N = 2	オキシコドン注射剤 N = 3	フェンタニル貼付剤 N = 6	オピオイド使用患者全体 N = 19	オピオイド非使用患者群 N = 2
有害事象	8(100.0)	2(100.0)	3(100.0)	4(66.7)	17(89.5)	1(50.0)
有害事象（関連あり）	3(37.5)	0(0.0)	0(0.0)	3(50.0)	6(31.6)	1(50.0)
重篤な有害事象	0(0.0)	0(0.0)	1(33.3)	0(0.0)	1(5.3)	0(0.0)
重篤な有害事象（関連あり）	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
重要な有害事象	0(0.0)	0(0.0)	1(33.3)	1(16.7)	2(10.5)	0(0.0)
重要な有害事象（関連あり）	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(16.7)	1(5.3)	0(0.0)
重度の有害事象	0(0.0)	0(0.0)	1(33.3)	0(0.0)	1(5.3)	0(0.0)
重度の有害事象（関連あり）	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
有害事象による治験薬投与の中止	1(12.5)	0(0.0)	1(33.3)	0(0.0)	2(10.5)	0(0.0)
有害事象による治験薬投与の中止（関連あり）	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
有害事象による治験の中止	1(12.5)	0(0.0)	1(33.3)	0(0.0)	2(10.5)	0(0.0)

n(%)
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J306）表 12.2-5

表 2.7.6.3.17-6　有害事象発現被験者数（サブグループ解析: 年齢）（安全性解析対象集団）

	65 歳未満 N = 8	65 歳以上 N = 13	75 歳以上 N = 4
有害事象	7(87.5)	11(84.6)	4(100.0)
有害事象（関連あり）	4(50.0)	3(23.1)	1(25.0)
重篤な有害事象	0(0.0)	1(7.7)	0(0.0)
重篤な有害事象（関連あり）	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
重要な有害事象	1(12.5)	1(7.7)	0(0.0)
重要な有害事象（関連あり）	1(12.5)	0(0.0)	0(0.0)
重度の有害事象	0(0.0)	1(7.7)	0(0.0)
重度の有害事象（関連あり）	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
有害事象による治験薬投与の中止	0(0.0)	2(15.4)	0(0.0)
有害事象による治験薬投与の中止（関連あり）	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
有害事象による治験の中止	0(0.0)	2(15.4)	0(0.0)

n(%)
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J306）表 12.2-6

表 2.7.6.3.17-7　有害事象発現被験者数（サブグループ解析: 体重及び ECOG PS）（安全性解析対象集団）

	体重		ECOG PS				
	50 kg以下 N = 8	50 kg 超 N = 13	1 以下 N = 6	2 N = 10	3 N = 5	1 以下 N = 6	2 以上 N = 15
有害事象	7(87.5)	11(84.6)	6(100.0)	8(80.0)	4(80.0)	6(100.0)	12(80.0)
有害事象（関連あり）	3(37.5)	4(30.8)	2(33.3)	3(30.0)	2(40.0)	2(33.3)	5(33.3)
重篤な有害事象	0(0.0)	1(7.7)	0(0.0)	1(10.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(6.7)
重篤な有害事象（関連あり）	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
重要な有害事象	0(0.0)	2(15.4)	0(0.0)	2(20.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(13.3)
重要な有害事象（関連あり）	0(0.0)	1(7.7)	0(0.0)	1(10.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(6.7)
重度の有害事象	0(0.0)	1(7.7)	0(0.0)	1(10.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(6.7)
重度の有害事象（関連あり）	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
有害事象による治験薬投与の中止	0(0.0)	2(15.4)	1(16.7)	1(10.0)	0(0.0)	1(16.7)	1(6.7)
有害事象による治験薬投与の中止（関連あり）	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
有害事象による治験の中止	0(0.0)	2(15.4)	1(16.7)	1(10.0)	0(0.0)	1(16.7)	1(6.7)

n(%)
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group（米国東海岸癌臨床試験グループ）、PS: performance status
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J306）表 12.2-7

表 2.7.6.3.17-8　有害事象発現被験者数（サブグループ解析: eGFR 及び CLcr）
（安全性解析対象集団）

	eGFR (mL/min/1.73 m^2)			CLcr (mL/min)		
	30 未満 N = 0	30 以上 60 未満 N = 5	60 以上 N = 16	30 未満 N = 0	30 以上 60 未満 N = 7	60 以上 N = 14
有害事象	0(-)	5(100.0)	13(81.3)	0(-)	6(85.7)	12(85.7)
有害事象（関連あり）	0(-)	2(40.0)	5(31.3)	0(-)	1(14.3)	6(42.9)
重篤な有害事象	0(-)	0(0.0)	1(6.3)	0(-)	1(14.3)	0(0.0)
重篤な有害事象（関連あり）	0(-)	0(0.0)	0(0.0)	0(-)	0(0.0)	0(0.0)
重要な有害事象	0(-)	1(20.0)	1(6.3)	0(-)	2(28.6)	0(0.0)
重要な有害事象（関連あり）	0(-)	1(20.0)	0(0.0)	0(-)	1(14.3)	0(0.0)
重度の有害事象	0(-)	0(0.0)	1(6.3)	0(-)	1(14.3)	0(0.0)
重度の有害事象（関連あり）	0(-)	0(0.0)	0(0.0)	0(-)	0(0.0)	0(0.0)
有害事象による治験薬投与の中止	0(-)	0(0.0)	2(12.5)	0(-)	1(14.3)	1(7.1)
有害事象による治験薬投与の中止（関連あり）	0(-)	0(0.0)	0(0.0)	0(-)	0(0.0)	0(0.0)
有害事象による治験の中止	0(-)	0(0.0)	2(12.5)	0(-)	1(14.3)	1(7.1)

n(%)
eGFR: estimated glomerular filtration rate（推算糸球体濾過量）、CLcr: creatinine clearance（クレアチニンクリアランス）
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J306）表 12.2-8

3.17.7　レスキュー薬投与調査期間

レスキュー薬投与調査期間のレスキュー薬投与の有無別の有害事象発現被験者数を表 2.7.6.3.17-9 に示す。

安全性解析対象集団のうち、レスキュー薬投与調査期間にヒドロモルフォン注射剤によるレスキュー薬投与があった被験者は 19 名、なかった被験者は 2 名であり、安全性解析対象集団の 90%以上がレスキュー薬の投与を受けた。レスキュー薬投与あり群の有害事象発現率は 73.7%（14/19）、副作用発現率は 31.6%（6/19）であり、レスキュー薬投与なし群では 2 名中 1 名に有害事象が発現したが、副作用の発現は認められなかった。

認められた有害事象の多くは、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。

表 2.7.6.3.17-9　レスキュー薬投与調査期間の有害事象発現被験者数
（サブグループ解析: レスキュー薬投与の有無）（安全性解析対象集団）

	レスキュー薬投与あり N = 19	レスキュー薬投与なし N = 2
有害事象	14(73.7)	1(50.0)
有害事象（関連あり）	6(31.6)	0(0.0)
重篤な有害事象	1(5.3)	0(0.0)
重篤な有害事象（関連あり）	0(0.0)	0(0.0)
重要な有害事象	2(10.5)	0(0.0)
重要な有害事象（関連あり）	1(5.3)	0(0.0)
重度の有害事象	1(5.3)	0(0.0)
重度の有害事象（関連あり）	0(0.0)	0(0.0)
有害事象による治験薬投与の中止	1(5.3)	0(0.0)
有害事象による治験薬投与の中止（関連あり）	0(0.0)	0(0.0)
有害事象による治験の中止	2(10.5)	0(0.0)

n(%)
レスキュー薬投与調査期間（Day 1～Day 7）に発現した有害事象を集計対象
Source: 治験総括報告書（DS7113-C-J306）表 12.2-9

3.17.8 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本試験では死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象の叙述は表 2.7.4.7-8 に記載した。

3.17.8.1 重篤な有害事象

重篤な有害事象は、意識変容状態 1 名であり、治験薬との因果関係は否定された。

3.17.8.2 重要な有害事象

重要な有害事象（本試験では、呼吸抑制［1 分間あたりの呼吸数が 8 回未満の場合］、昏睡、及び昏迷を重要な有害事象と定義した）は 2 名に認められ、意識変容状態及び呼吸抑制が各 1 名に認められた。意識変容状態は、重度、重篤で、投与中止に至り、治験薬との因果関係は否定された。呼吸抑制は、軽度、非重篤な副作用と判定され、被験者は回復した。

3.17.8.3 治験薬投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は、意識変容状態（重篤な有害事象）の 1 名以外では中枢神経系転移 1 名であり、中等度、非重篤で、治験薬との因果関係は否定された。

3.17.9 安全性に関連する他の観察項目

治験薬投与前から投与終了時／中止時まで、臨床検査値、バイタルサイン、及び体重の要約統計量に特筆すべき変化は認められなかった。

12 誘導心電図の要約統計量からは QT 間隔、QTcB、及び QTcF に明らかな延長傾向は認められなかった。また、個々の被験者で、Visit 2、Visit 5、又は投与終了時／中止時に QT 間隔、QTcB、又は QTcF の投与前からの変化量が 60 ms を超えていた被験者はいなかった。治験薬投与開始前に 12 誘導心電図の結果が「正常」で、治験薬投与期間中に「臨床的に有意な異常あり」と判定された被験者もいなかった。

3.18 結論

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投与した際の投与開始後 7 日目までの疼痛コントロール達成率（85.7%）、有効率（切り替え改善度及び鎮痛改善度）、疼痛強度（PI）、VAS 値の推移からヒドロモルフォン皮下投与による有効性が確認された。がん疼痛患者での CLss/F の平均値（標準偏差）は 61.2（23.2） L/h であった。また、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、その他の有害事象の検討結果から、ヒドロモルフォン注射剤皮下投与後の安全性に、オピオイド鎮痛薬で一般的に注意すべき問題以外の特筆すべきリスクは認められなかった。副次的な目的とした、レスキュー薬としてのヒドロモルフォン注射剤皮下投与の安全性及び有効性についても良好な成績が確認された。