

再審査報告書

令和 8 年 4 月 23 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① ナルサス錠 2 mg ② ナルサス錠 6 mg ③ ナルサス錠 12 mg ④ ナルサス錠 24 mg ⑤ ナルラピド錠 1 mg ⑥ ナルラピド錠 2 mg ⑦ ナルラピド錠 4 mg ⑧ ナルベイン注 2 mg ⑨ ナルベイン注 20 mg
有 効 成 分 名	ヒドロモルフォン塩酸塩
申 請 者 名	第一三共株式会社*
承 認 の 効 能 ・ 効 果	中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛
承 認 の 用 法 ・ 用 量	①～④ <u>通常、成人にはヒドロモルフォンとして 4～24 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。</u> ⑤～⑦ <u>通常、成人にはヒドロモルフォンとして 1 日 4～24 mg を 4～6 回に分割経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。</u> ⑧、⑨ 通常、成人にはヒドロモルフォンとして 1 日 0.5～25 mg を持続静脈内又は持続皮下投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。
承 認 年 月 日	①～⑦ <u>平成 29 年 3 月 30 日</u> ⑧、⑨ <u>平成 30 年 1 月 19 日</u>
再 審 査 期 間	①～⑦ <u>8 年</u> ⑧、⑨ <u>①～⑦の残余期間（平成 30 年 1 月 19 日～令和 7 年 3 月 29 日）</u>
承 認 条 件	<u>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</u>
備 考	*令和 7 年 4 月 1 日付けで第一三共プロファーマ株式会社から製造販売承認が承継された。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の今回の再審査対象について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画（今回の再審査対象に限る。）については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたことから、当該承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ナルサス錠 2 mg、同錠 6 mg、同錠 12 mg 及び同錠 24 mg (以下、「ナルサス錠」)、ナルラピド錠 1 mg、同錠 2mg 及び同錠 4 mg (以下、「ナルラピド錠」) (以下、「ナルサス錠」及び「ナルラピド錠」を併せて「本剤」という。)、並びにナルベイン注 2 mg 及び同注 20 mg の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・依存性 ・呼吸抑制 ・意識障害 ・イレウス (麻痺性イレウスを含む) ・悪心、嘔吐 	<ul style="list-style-type: none"> ・該当なし 	<ul style="list-style-type: none"> ・該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・使用実態下における有効性 		

下線部：今回の再審査対象

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・使用成績調査 (ナルサス及びナルラピド) ・一般使用成績調査 (ナルベイン) 	<ul style="list-style-type: none"> ・使用成績調査 (ナルサス及びナルラピド) ・一般使用成績調査 (ナルベイン) 	<ul style="list-style-type: none"> ・該当なし

下線部：今回の再審査対象

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

使用成績調査 (ナルサス錠及びナルラピド錠)	
目的	本剤の使用実態下における安全性及び有効性に関する問題点を把握することを目的とする。
安全性検討事項	<重要な特定されたリスク> 依存性、呼吸抑制、意識障害、イレウス (麻痺性イレウスを含む)、悪心及び嘔吐
有効性に関する検討事項	使用実態下における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	登録時点で以下の基準を全て満たす患者 1) 中等度から高度と判断したがん疼痛に対し、新規に本剤を投与した患者 (過去にナルサス錠又はナルラピド錠のいずれかを投与した患者は除く。) 2) 契約期間内 (施設毎の契約書に基づく契約期間) に投与を開始した患者 3) 登録期間内に投与を開始した患者
実施期間	平成 29 年 12 月～令和 2 年 3 月
目標症例数	1,000 例
観察期間	標準的な観察期間は 12 週とする。 なお、本剤の投与が中止・脱落となった場合、中止日より 1 週間後までとする。
実施施設数	156 施設

収集症例数	1,222 例
安全性解析対象症例数	1,199 例
有効性解析対象症例数	1,146 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 安全性検討事項

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスクに関連する副作用等について、使用成績調査（以下、「本調査」）における発現状況は表 4 のとおりであった。承認時までの臨床試験の副作用発現状況と比べ、発現割合及び重篤度について临床上の懸念となる事項はなかった。

表 4 使用成績調査における副作用・感染症発現状況

安全性解析対象症例数	1,199	
	重篤 発現症例数（発現割合%）	非重篤 発現症例数（発現割合%）
安全性検討事項		
重要な特定されたリスク		
依存性 ^{※1}	0	0
呼吸抑制 ^{※2}	0	0
意識障害 ^{※3}	4 (0.3)	9 (0.8)
イレウス（麻痺性イレウスを含む） ^{※4}	2 (0.2)	0
悪心、嘔吐 ^{※5}	4 (0.3)	95 (7.9)

MedDRA/J version (23.1)

下記リスクの定義において、MedDRA の標準検索式を SMQ、高位グループ語を HLG、高位語を HLT、基本語を PT とする。

※1：SMQ における「薬物乱用および依存」の狭域を参考に定義、新生児における用語を追加

※2：SMQ における「急性中枢性呼吸抑制」の狭域

※3：HLT 「意識障害 NEC」、HLT 「昏睡状態」、HLG 「譫妄」、HLT 「幻覚（睡眠関連異常を除く）」、

SMQ における「非感染性脳症／譫妄」の広域より妄想及び認知障害に関連する PT、ただし、PT 「傾眠」は除く。

※4：SMQ における「消化管の閉塞」のうち下部消化管閉塞に関連する PT 及び PT：麻痺性腸症候群、巨大結腸

※5：PT：悪心、嘔吐

本調査における副作用発現割合は 23.4% (280/1,199 例) であった¹⁾。ナルサス錠の国内第Ⅲ相試験 (B-J303 試験) 及び国内長期投与試験 (B-J304 試験) における副作用発現割合は 68.2% (60/88 例) 及び 49.0% (25/51 例)、ナルラピド錠の国内第Ⅲ相試験 (A-J301 試験) 及び国内長期投与試験 (A-J302 試験) における副作用発現割合は 61.4% (54/88 例) 及び 60.4% (29/48 例) であり、本調査の副作用発現割合は承認時までの臨床試験と比較して高くはなかった。

また、重要な特定されたリスク以外に重点調査項目に設定した肝機能障害患者、腎機能障害患者での安全性について、肝機能障害の有無別及び腎機能障害の有無別の副作用発現割合は、いずれも有無別で大きな違いはなく、肝機能障害を有する患者及び腎機能障害を有する患者で特定の副作用が多く発現する傾向も認められなかった。なお、その他要因別の副作用発現状況について検討した結果、新たな対応が必要となる問題は認められなかった。

¹⁾ 使用薬剤別の副作用発現割合は、両剤使用例で 25.8% (203/787 例)、ナルサス錠のみ使用例で 21.7% (60/276 例) 及びナルラピド錠のみ使用例で 12.5% (17/136 例) であった。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用はナルサス錠で41例60件、ナルラピド錠で25例40件、予測できない重篤な副作用はナルサス錠で39例55件、ナルラピド錠で28例38件、予測できない非重篤な副作用はナルサス錠で107例131件、ナルラピド錠で56例67件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、ナルサス錠及びナルラピド錠においてMedDRA基本語別で総数3件以上収集された主な副作用は表5及び表6のとおりであった。「使用上の注意」から予測できない副作用については、原疾患、合併症、併用薬等の本剤以外の要因が示唆されること、あるいは、情報が不十分であり、本剤との因果関係も不明であること等から、現時点で「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の副作用の情報収集に努めることとした。

表5 「使用上の注意」から予測できない主な副作用（ナルサス錠）

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	142	186	39	55	107	131
代謝および栄養障害	7	8	6	7	1	1
食欲減退	5	5	5	5	0	0
精神障害	11	14	0	0	11	14
不眠症	6	6	0	0	6	6
神経系障害	24	26	4	5	20	21
ジスキネジア	4	4	1	1	3	3
感覚鈍麻	4	4	0	0	4	4
振戦	7	7	0	0	7	7
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7	7	1	1	6	6
咳嗽	3	3	0	0	3	3
胃腸障害	37	41	12	15	25	26
便秘	3	3	3	3	0	0
下痢	4	4	1	1	3	3
嚥下障害	11	11	0	0	11	11
悪心	5	5	5	5	0	0
嘔吐	4	4	4	4	0	0
皮膚および皮下組織障害	12	13	1	1	11	12
多汗症	6	6	0	0	6	6
腎および尿路障害	10	11	6	6	4	5
急性腎障害	3	3	3	3	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	25	28	6	8	19	20
無力症	4	4	1	1	3	3
薬物相互作用	5	5	1	1	4	4
傷害、中毒および処置合併症	5	8	1	2	4	6
転倒	4	4	1	1	3	3

MedDRA/J version (27.1)

表6 「使用上の注意」から予測できない主な副作用（ナルラピド錠）

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	81	105	28	38	56	67
代謝および栄養障害	4	5	4	5	0	0

食欲減退	3	3	3	3	0	0
精神障害	5	5	0	0	5	5
不眠症	4	4	0	0	4	4
神経系障害	10	11	3	4	7	7
感覚鈍麻	4	4	0	0	4	4
胃腸障害	26	29	9	11	17	18
下痢	3	3	1	1	2	2
嚥下障害	10	10	0	0	10	10
悪心	3	3	3	3	0	0
嘔吐	3	3	3	3	0	0
皮膚および皮下組織障害	6	7	0	0	6	7
多汗症	4	4	0	0	4	4
一般・全身障害および投与部位の状態	13	16	2	4	11	12
薬物相互作用	3	3	1	1	2	2
傷害、中毒および処置合併症	3	5	1	2	2	3
転倒	3	3	1	1	2	2

MedDRA/J version (27.1)

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

本調査の有効性の指標は、患者自身で痛みを VAS (Visual Analog Scale)²⁾ を用いて評価したときの VAS 値及び調査担当の医師判断による疼痛強度³⁾ とした。なお、両剤使用時及び単剤使用時を合わせて VAS 値及び医師判断による疼痛強度を評価し、単剤使用時の有効性としては、ナルラピド錠のレスキュー使用時の有効性を評価することとした。

VAS 評価：VAS 値 (平均値±標準偏差、以下同様) は、投与開始時の 57.7±23.3 mm から投与開始 2 週後に 30.8±23.4 mm に低下し、投与開始 12 週後又は中止時の値は 27.5±25.0 mm であった。

投与開始時から投与開始 12 週後又は中止時までの VAS 値変化量は -30.0±29.7 mm であった。

承認時までの臨床試験とは患者背景等が異なるため厳密な比較には限界があるが、ナルサス錠及びナルラピド錠の国内第Ⅲ相試験のうち、投与前の VAS 値が本調査と同程度であった B-J303 試験及び A-J301 試験における投与開始時から投与終了後又は中止時までの VAS 値変化量 (それぞれ -30.5±20.8 mm 及び -30.0±24.1 mm) と同程度であった。

医師判断による疼痛強度：投与開始時の疼痛強度は「中等度」55.7% (626/1,124 例)、「高度」31.0% (348/1,124 例) であったが、投与開始 12 週後又は中止時の疼痛強度は「中等度」22.5% (211/937 例)、「高度」7.7% (72/937 例) であり、本剤投与後に疼痛強度は改善した。

承認時までの臨床試験とは患者背景等が異なるため厳密な比較には限界があるが、本調査の投与開始 12 週後又は中止時の疼痛強度が「なし」及び「軽度」の割合 69.8% (654/937 例) は、ナルサス錠及びナルラピド錠の国内長期投与試験である B-J304 試験及び A-J302 試験の投与終了時又は中止時の「なし」又は「軽度」の割合 (それぞれ 72.0% (36/50 例) 及び 59.6% (28/47 例)) と同程度であった。

²⁾ VAS 値 (mm)：「0：痛みがない状態」～「100：これ以上の痛みはないくらい痛い (これまで経験した一番の痛み) 状態」

³⁾ 疼痛強度を「なし」、「軽度」、「中等度」及び「高度」の 4 段階で評価

ナルラピド錠のレスキュー使用時の有効性：ナルラピド錠が一度でもレスキュー目的で使用された安全性解析対象症例 904 例のうち、がん疼痛以外の疼痛に使用された 1 例を除外した 903 例を対象とした。ナルラピド錠のレスキュー使用時の有効性評価は、ナルラピド錠の 1 日投与量 (mg) の区分⁴⁾ ごとに疼痛評価を「有効」、「無効」、「判定不能」で判定し、「有効」の症例割合を有効率とした。レスキュー使用時の有効性評価件数は 1,757 件であった。本調査の有効率を算出した結果、有効率は、いずれの区分においても 80%以上であり、全体では 88.5% (1,555/1,757 件) であった。

承認時までの臨床試験とは評価指標⁵⁾ が異なるため比較は困難であるが、B-J304 試験及び A-J302 試験におけるナルラピド錠のレスキュー使用時の有効率は、それぞれ 65.8% (48/73 件) 及び 50.0% (20/40 件) であった。

なお、本調査において、有効性 (VAS 評価) に影響を与える要因について検討したが、新たな対応が必要な問題は認められなかった。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) に報告した外国の措置報告は 6 件、研究報告は 19 件あった。それらの概要を表 7 に示すが、いずれも情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 7 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 豪保健省薬品・医薬品行政局による、本剤を含むオピオイド製品情報文書の表示に関する措置情報 (令和元年 10 月) ② 米国添付文書の改訂 (中枢性睡眠時無呼吸等の睡眠関連呼吸障害の追記、オピオイド誘発性痛覚過敏及び異痛症等の追記、呼吸抑制等の記載変更、新生児オピオイド離脱症候群等の追記等) 情報 (3 件) ③ 欧州医薬品庁が、欧州製品概要の改訂 (ガバペンチノイドとの相互作用の追記、薬物依存と乱用の可能性に関する記載の変更、中枢性睡眠時無呼吸の追記) を勧告したとの情報 (令和 4 年 9 月) ④ 英国において、術後オピオイドの持続使用時のリスクの増加及びオピオイド誘発性換気障害が増加するため、すべての徐放性オピオイドの術後疼痛治療の適応が削除されたとの情報 (令和 7 年 3 月)
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 出生前の母体オピオイド曝露と先天性奇形に関する研究報告 (平成 29 年 8 月) ② クロピドグレルとの薬物相互作用による重篤な出血リスクに関する研究報告 (令和元年 12 月) ③ 経口抗凝固薬との薬物相互作用による血栓塞栓症リスクに関する研究報告 (令和 2 年 9 月) ④ 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) を有する高齢者におけるオピオイド関連肺有害事象の予測因子に関する研究報告 (令和 2 年 10 月)

4) 「全体」、「1 以上 4 未満」、「4 以上 6 未満」、「6 以上 12 未満」、「12 以上 18 未満」、「18 以上 25 未満」、「25 以上」

5) 臨床試験時の評価指標：「0：全く治まっていない」、「1：多少治まった」、「2：適度に治まった」、「3：かなり治まった」、「4：完全に治まった」で判定し、「2」～「4」の症例割合を有効率とした。

	<ul style="list-style-type: none"> ⑤ 初期肺腺癌患者におけるオピオイド曝露と生存率との関連性を検討した研究報告（令和3年9月） ⑥ 健康成人におけるリファンピシンと本剤との薬物相互作用に関する研究報告（令和3年10月） ⑦ 英国におけるオピオイド関連死亡と持続的オピオイド使用との関連を検討した研究報告（令和4年3月） ⑧ 妊娠初期のオピオイド使用と先天異常の関連性を評価した研究報告（令和4年4月） ⑨ 慢性腎障害患者のオピオイド使用により、死亡、入院、骨折のリスクが上昇したとの研究報告（令和4年4月） ⑩ 長期オピオイド療法下の患者における骨格筋弛緩薬の併用によるオピオイド過量投与リスクに関する研究報告（令和4年12月） ⑪ オピオイド併用による免疫チェックポイント阻害剤に及ぼす影響を検討した研究報告（令和5年8月） ⑫ オピオイドの術前投与が術後の転帰に及ぼす影響を調べた研究報告（令和5年9月） ⑬ オピオイドの子宮内曝露による新生児薬物離脱症候群の発現率について調査した研究報告（令和5年10月） ⑭ オピオイド使用患者の骨折リスクに関する研究報告（令和5年10月） ⑮ 術中のオピオイド投与量と患者の安全性リスク上昇との関連性を検討した研究報告（令和5年11月） ⑯ 非がん性疼痛に対してオピオイド長期使用した患者におけるリスクに関する研究報告（令和5年12月） ⑰ オピオイド曝露による転倒リスクに関する研究報告（令和6年6月） ⑱ 急性呼吸不全により非侵襲的換気を行った患者に対する鎮痛薬・鎮静薬の使用状況と挿管又は死亡との関連性を調査した研究報告（令和6年9月） ⑲ 先天性の心臓手術を施行した乳児におけるオピオイド曝露と神経発達の関連について検討した研究報告（令和6年11月）
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本剤の承認条件である医薬品リスク管理計画（今回の再審査対象に限る。）については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたことから、当該承認条件は満たされたものと判断した。

以上