

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 <u>ナルベイン注 2 mg</u> ⑨ <u>ナルベイン注 20 mg</u>
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 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。 ⑤～⑦ 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。 ⑧、⑨ <u>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。</u>
承 認 年 月 日	①～⑦ 平成 29 年 3 月 30 日 ⑧、⑨ <u>平成 30 年 1 月 19 日</u>
再 審 査 期 間	①～⑦ 8 年 ⑧、⑨ <u>①～⑦の残余期間</u> （平成 30 年 1 月 19 日～令和 7 年 3 月 29 日）
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。

(別紙)

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ナルベイン注 2 mg 及び同注 20 mg (以下、「本剤」)、ナルサス錠 2 mg、同錠 6 mg、同錠 12 mg 及び同錠 24 mg、並びにナルラピド錠 1 mg、同錠 2mg 及び同錠 4 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
・ <u>依存性</u> ・ <u>呼吸抑制</u> ・ <u>意識障害</u> ・ <u>イレウス（麻痺性イレウスを含む）</u> ・ <u>悪心、嘔吐</u>	・ 該当なし	・ 該当なし
有効性に関する検討事項		
・ <u>使用実態下における有効性</u>		

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
・ <u>使用成績調査（ナルサス及びナルラピド）</u> ・ <u>一般使用成績調査（ナルベイン）</u>	・ 使用成績調査（ナルサス及びナルラピド） ・ <u>一般使用成績調査（ナルベイン）</u>	・ 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 に示す一般使用成績調査が実施された。

表 3 一般使用成績調査の概要

一般使用成績調査（ナルベイン）	
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 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 30 年 11 月～令和 3 年 2 月
目標症例数	500 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	103 施設
収集症例数	560 例
安全性解析対象症例数	558 例

有効性解析対象症例数	529 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、一般使用成績調査（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臨床上の懸念となる事項はなかった。

表 4 一般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	558	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数（発現割合%）	発現症例数（発現割合%）
重要な特定されたリスク		
依存性※1	0	0
呼吸抑制※2	1 (0.2)	0
意識障害※3	3 (0.5)	12 (2.2)
イレウス（麻痺性イレウスを含む）※4	0	0
悪心、嘔吐※5	1 (0.2)	28 (5.0)

MedDRA/J version (24.0)

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 HLGT、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」、HLGT「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：麻薬性腸症候群、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 17.4%（97/558 例）であった。承認時までの国内第 I / II 相試験（静脈内投与）（C-J305 試験）及び国内第 II / III 相試験（皮下投与）（C-J306 試験）における副作用発現割合は、それぞれ 40.0%（28/70 例）及び 33.3%（7/21 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。

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 9 例 11 件、予測できない重篤な副作用は 8 例 10 件、予測できない非重篤

な副作用は 19 例 19 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、MedDRA 基本語別で複数件収集された副作用は、死亡（3 件）、血圧低下及び転倒（各 2 件）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、原疾患等の本剤以外の要因が示唆されること、集積症例数が少ないこと等から、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。

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）¹⁾ 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²⁾ とした。また、レスキュー使用時の有効性は、レスキュー使用時の疼痛評価³⁾ を用いた。

VAS 評価：VAS 値（平均値±標準偏差、以下同様）は、投与開始時の 57.6±26.5 mm から投与開始 1 週間後には 27.9±25.9 mm に低下し、投与開始 12 週間又は中止時の値は 22.7±25.2 mm であった。

投与開始時から投与開始 12 週間又は中止時までの VAS 値変化量は -35.8±30.3 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、承認時までの国内第Ⅱ/Ⅲ相試験である C-J305 試験（静脈内投与）及び C-J306 試験（皮下投与）における投与開始時から投与終了又は中止時までの VAS 値変化量（それぞれ -12.3±22.8 mm 及び -14.6±22.5 mm）と比較して小さくはなかった。

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」46.8%（245/523 例）、「高度」36.1%（189/523 例）であったが、投与開始 12 週間又は中止時の疼痛強度は「中等度」17.2%（84/487 例）、「高度」6.0%（29/487 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 週間又は中止時の疼痛強度が「中等度」及び「高度」の割合 23.2%（113/487 例）は、C-J305 試験（静脈内投与）及び C-J306 試験（皮下投与）における投与終了又は中止時の「中等度」及び「高度」の割合（それぞれ 29.0%（20/69 例）及び 14.3%（3/21 例））と同程度であった。

レスキュー使用時の有効性評価（疼痛評価）：本調査では、レスキュー使用時の有効性評価（疼痛評価）を本剤投与開始から 9 日目までレスキュー使用日ごとに 1 日単位で判定した。よって、安全性解析対象症例 558 例のうち、本剤投与開始から 9 日目までに一度でも本剤がレスキュー使用された 515 例から、がん疼痛以外の疼痛に使用された 1 例を除いた 514 例を対象に評価した。有効性評価件数は 3,003 件であった。レスキュー使用時の有効率は 89.6%（2,691/3,003 件）で、最終

¹⁾ 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」

²⁾ 疼痛強度を「なし」、「軽度」、「中等度」及び「高度」の 4 段階で評価

³⁾ 「有効」、「無効」及び「判定不能」の 3 区分で評価し、「有効」の症例割合を有効率とした。

レスキュー使用日⁴⁾の有効率は85.4% (439/514 例) であった。

承認時まで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、C-J305 試験（静脈内投与）及びC-J306 試験（皮下投与）のヒドロモルフォン注射剤のレスキュー使用時の疼痛緩和が「2.適度に治まった」以上の割合は、それぞれ39.8% (74/186 件) 及び48.5% (33/68 件)、「1.多少治まった」以上の割合は、それぞれ80.1% (149/186 件) 及び86.8% (59/68 件) であり、本調査における本剤の有効性に特段の問題はないと考える。

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18件あった。それらの概要を表5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5 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	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	① 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） ② 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） ③ 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 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） ⑤ 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） ⑥ 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性を検討した研究報告（令和4年3月） ⑦ 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) 最終レスキュー使用日：レスキュー使用日が複数あった場合は、レスキューを使用した最終日の疼痛評価を、レスキュー使用日数が1日のみの場合は、その日の疼痛評価を用いた。

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」及び「4.完全に治まった」の5段階で評価

	4 月) ⑧ 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） ⑨ 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） ⑩ 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） ⑪ 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） ⑫ 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） ⑬ 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） ⑭ 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） ⑮ 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） ⑯ 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） ⑰ 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） ⑱ 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に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