

審議結果報告書

平成 25 年 5 月 31 日

医薬食品局審査管理課

[販 売 名] トラマールカプセル 25 mg、同カプセル 50 mg
[一 般 名] トラマドール塩酸塩
[申請者名] 日本新薬株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 9 月 19 日

[審 議 結 果]

平成 25 年 5 月 24 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、再審査期間は、4 年とすることが適切とされた。

審査報告書

平成 25 年 4 月 26 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	トラマールカプセル 25 mg、同カプセル 50 mg
[一 般 名]	トラマドール塩酸塩
[申 請 者 名]	日本新薬株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 9 月 19 日
[剤形・含量]	1 カプセル中にトラマドール塩酸塩 25 又は 50 mg を含有するカプセル剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（4）新効能医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第三部

審査結果

平成 25 年 4 月 26 日

[販 売 名] トラマールカプセル 25 mg、同カプセル 50 mg
[一 般 名] トラマドール塩酸塩
[申 請 者 名] 日本新薬株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 9 月 19 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の慢性疼痛に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、原疾患及び併用薬が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響、長期投与時の安全性、本剤の乱用及び依存性の可能性等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛
 ~~軽度から中等度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛~~
 慢性疼痛

(下線部今回追加、二重取消線部今回削除)

[用法・用量] 通常、成人にはトラマドール塩酸塩として 1 日 100～300 mg を 4 回に分割経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。ただし、1 回 100 mg、1 日 400 mg を超えないこととする。

審査報告 (1)

平成 25 年 3 月 18 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	トラマールカプセル 25 mg、同カプセル 50 mg
〔一 般 名〕	トラマドール塩酸塩
〔申 請 者 名〕	日本新薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 24 年 9 月 19 日
〔剤形・含量〕	1 カプセル中にトラマドール塩酸塩 25 又は 50 mg を含有するカプセル剤
〔申請時効能・効果〕	<u>慢性疼痛における鎮痛</u> 軽度から中等度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛 (下線部今回追加)
〔申請時用法・用量〕	通常、成人にはトラマドール塩酸塩として 1 日 100～300 mg を 4 回に分割経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。ただし 1 回 100 mg、1 日 400 mg を超えないこととする。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」、並びに「非臨床に関する資料」のうち薬物動態試験成績及び毒性試験成績は提出されていない。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤の有効成分であるトラマドール塩酸塩（以下、「本薬」）は、1963 年に Grünenthal 社（ドイツ）にて合成されたオピオイド μ 受容体作動作用及びモノアミン（ノルアドレナリン及びセロトニン）再取り込み阻害作用を有するフェノールエーテル類の化合物である。

本邦において、本剤は 2010 年 7 月に「軽度から中等度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛」を効能・効果として承認されている。海外においては、本剤は、2012 年 5 月現在、「中等度から高度の疼痛の治療」の効能・効果で 100 カ国以上の国又は地域で承認されている。

本邦においては、20 年 月より臨床試験が開始され、今般申請者は、「慢性疼痛」に対する有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。なお、本剤は、「医療上の必要性の高い未承認薬又は適応の開発の要望に関する意見募集について」（平成 21 年 6 月 18 日厚生労働省医政局研究開発振興課、医薬食品局審査管理課）に対して要望書が提出され、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での検討結果を受けて、平成 22 年 5 月 21 日付で申請者に対し開発要請が行われている。

2. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請においては、効力を裏付ける試験として神経障害性疼痛モデルを用いた試験成績が提出され

た。

(1) 効力を裏付ける試験

ラット坐骨神経部分結紮モデルに本薬 3、10 及び 30 mg/kg をそれぞれ単回経口投与し、機械的アロディニア¹⁾に対する作用を検討した結果、本薬は用量依存的に機械的アロディニアを抑制した(4.2.1.1-1)。

また申請者は、ラット絞扼性神経損傷モデルにおける本薬皮下投与による機械的アロディニア抑制作用がナロキソン塩酸塩及びヨヒンビン塩酸塩によって抑制されること(参考 4.3-1: Hama A et al, *Eur J Pharmacol*, 559: 32-7, 2007)、ラット絞扼性神経損傷モデルにおける本薬腹腔内投与による冷的アロディニア抑制作用が WAY-100635 により増強され、8-OH-DPAT により抑制されること(参考 4.3-2: Berrocoso E et al, *Psychopharmacology(Berl)*, 193: 97-105, 2007) から、神経障害性疼痛モデルにおける本薬の鎮痛作用にはオピオイド受容体を介する作用、ノルアドレナリン及びセロトニンの再取り込み阻害作用が関与していると考えられると説明している。

<審査の概略>

機構は、提出された資料から、神経障害性疼痛モデルにおいて本薬の鎮痛作用が示唆されていると考えるが、ヒトにおける非がん性慢性疼痛に対する本薬の有効性については、臨床試験成績を踏まえて判断する必要があると考える。

3. 臨床に関する資料

(i) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、日本人変形性関節症患者及び日本人帯状疱疹後神経痛患者を対象とした第Ⅱ相試験 2 試験(5.3.5.1-1: NS315C P2-1 試験<以下、「P2-1 試験」>、5.3.5.1-3: NS315C P2-2 試験<以下、「P2-2 試験」>)、第Ⅲ相試験 2 試験(5.3.5.1-2: NS315C P3-1 試験<以下、「P3-1 試験」>、5.3.5.1-4: NS315C P3-2 試験<以下、「P3-2 試験」>)、並びに日本人非がん性慢性疼痛患者を対象とした長期投与試験 1 試験(5.3.5.2-2: NS315C P3-3 試験<以下、「P3-3 試験」>)の成績が提出され、安全性に関する参考資料として、外国人非がん性慢性疼痛患者を対象とした第Ⅲ相試験 2 試験(参考 5.3.5.1-5: TKB 試験、参考 5.3.5.1-6: TL2 試験)の成績が提出された。なお、有害事象について、特に記載がない投与群は発現例数が 0 例であることを示す。

(1) 第Ⅱ相試験

1) 日本人変形性関節症患者を対象とした第Ⅱ相試験(5.3.5.1-1: P2-1 試験<20 年 月～20 年 月>)

膝関節の変形性関節症と診断され、一定量の非ステロイド性消炎鎮痛剤(NSAIDs)の投与により鎮痛効果不十分な慢性疼痛(visual analog scale<VAS>値が 40 mm 以上 80 mm 未満、かつ、痛みの強度²⁾が中等度以上)を有する日本人患者(目標症例数: 用量調節期 60 例、二重盲検期 40 例各群 20 例)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照二重盲検ランダム化治療中止試験が実施された。

¹⁾ 右後肢足底を von Frey フィラメントで刺激する up down 法(Chaplan SR et al, *J Neurosci Methods*, 1994, 53: 55-63)により評価した。

²⁾ 痛みの強度は 4 段階(0: なし(痛みなし)、1: 軽度(すこし痛い)、2: 中等度(かなり痛い)、3: 高度(ひどく痛い))で評価された。

用法・用量は用量調節期³⁾に非盲検下で本剤 100 mg/日（1 回 25 mg、1 日 4 回）より開始し、100～400 mg/日の範囲で適宜増減⁴⁾して至適用量を決定した後、二重盲検期⁵⁾に至適用量の本剤又はプラセボを経口投与すると設定された。投与期間は、用量調節期 1～5 週間、二重盲検期 4 週間と設定された。また、試験期間中、NSAIDsは一定の用法・用量で投与すると設定された。

総投与症例 51 例全例が用量調節期の FAS（Full Analysis Set）とされ、安全性及び有効性の解析対象集団であった。二重盲検期に移行した 42 例（本剤群 22 例、プラセボ群 20 例）全例が二重盲検期の FAS とされ、安全性及び有効性の解析対象集団であった。

用量調節期の安全性解析対象集団における用量調節期終了/中止時の投与量の分布は、本剤 100、200、300 及び 400 mg/日で、それぞれ 21 例（41.2%）、21 例（41.2%）、7 例（13.7%）及び 2 例（3.9%）、本剤投与日数（平均値 ± 標準偏差）は 14.0 ± 6.8 日であった。二重盲検期の FAS における至適用量の分布は、本剤 100、200、300 及び 400 mg/日で、それぞれ 17 例（40.5%）、17 例（40.5%）、6 例（14.3%）及び 2 例（4.8%）であった。

探索的試験であるため主要評価項目は設定されていないが、有効性評価項目である二重盲検期の FASにおける「鎮痛効果が不十分⁶⁾」となるまでの期間のKaplan-Meier曲線は図 1 のとおりであった。二重盲検期終了時のイベントが発生しなかった患者の累積生存率は、本剤群 81.6%⁷⁾、プラセボ群 65.0%、プラセボ群に対する本剤群のハザード比及びその 95%信頼区間は 0.452 [0.132, 1.545] であり、統計学的な有意差は認められなかったものの（p=0.1913、log rank検定）、本剤群の累積生存率は二重盲検期間においてプラセボ群より高い傾向が認められた。

³⁾ 観察期（1～2 週間）において次の基準をすべて満たした場合、用量調節期に移行した。

- ・観察期終了前 3 日間の VAS 値の平均値（ベースライン）が 40 mm 以上 80 mm 未満、かつ観察期終了前 3 日間の VAS 値がいずれも同意取得時の VAS 値よりも 15 mm を超えて改善していない。
- ・痛みの強度が中等度以上である。

⁴⁾ 医師の判断に基づき有効性と忍容性を勘案しながら 100 mg/日の増量（減量）幅で用量調節された。増量は同一投与量の投与 8 日目以降に行う（開始時の 100 mg/日から 200 mg/日に増量するときのみ、鎮痛効果が不十分な場合を考慮して投与 4 日目から増量可能）と設定された。

⁵⁾ 用量調節期において次の基準をすべて満たした場合、二重盲検期に移行した。

- ・用量調節期終了前 3 日間の VAS 値の平均値が、ベースラインと比べて 15 mm を超えて改善し、かつ痛みの改善度が「中等度改善」以上である。
- ・用量調節期終了前 7 日間の本剤の 1 日用量が同一であり、忍容性が認められている。
- ・用量調節期終了前 7 日間の本剤の服薬率が 75%以上である。
- ・用量調節期終了前 3 日間の本剤の服薬率が 75%以上である。

⁶⁾ 以下のいずれかに該当する場合に「鎮痛効果が不十分」と判断された。

- ・二重盲検期において連続する 2 日間の VAS 値が用量調節期終了前 3 日間の VAS 値の平均値と比較して 15 mm を超えて悪化
- ・患者が鎮痛効果不十分を理由として治験薬の投与中止を申し出あり

⁷⁾ 二重盲検期中の打ち切り例 1 例（本剤群 1 例<評価不能 1 例>）を含む

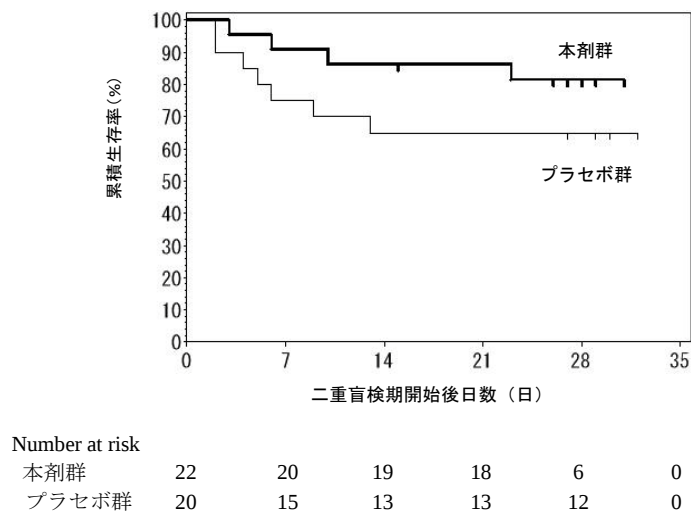


図1 二重盲検期における「鎮痛効果が不十分」による中止をイベントとした Kaplan-Meier 曲線 (5.3.5.1-1: P2-1 試験、FAS)

有害事象⁸⁾ (臨床検査値異常を含む) は、用量調節期 64.7% (33/51 例)、二重盲検期の本剤群 50.0% (11/22 例)、プラセボ群 45.0% (9/20 例) に認められ、死亡例及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。中止に至った有害事象は用量調節期に 8 例 (悪心 3 例、嘔吐、悪心・舌炎、悪心・嘔吐、鎮静及び悪心・鼻咽頭炎 各 1 例) 認められ、舌炎及び鼻咽頭炎 各 1 例以外の治験薬との因果関係は否定されなかった。二重盲検期に中止に至った有害事象は認められなかった。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象⁸⁾ は、用量調節期 54.9% (28/51 例) に認められ、主な事象は、悪心 31.4% (16/51 例)、便秘 19.6% (10/51 例)、傾眠 5.9% (3/51 例) 等であった。二重盲検期では本剤群 31.8% (7/22 例)、プラセボ群 25.0% (5/20 例) に認められ、主な事象は、悪心 (本剤群 13.6% (3/22 例)、プラセボ群 5.0% (1/20 例))、食欲減退 (本剤群 9.1% (2/22 例)) 等であった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数、呼吸数) 及び心電図について、異常変動は認められなかった。

以上より申請者は、NSAIDs では鎮痛効果不十分な変形性関節症患者において、本剤 (100~400 mg/日) の有効性が示唆され、安全性に大きな問題は認められなかったことを説明した。

2) 日本人帯状疱疹後神経痛患者を対象とした第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-3: P2-2 試験<20 年 月~20 年 月>)

一定量の非オピオイド鎮痛剤の投与により鎮痛効果不十分 (VAS 値が 40 mm 以上 80 mm 未満、かつ、痛みの強度²⁾ が中等度以上) な帯状疱疹後神経痛患者 (目標症例数: 用量調節期 60 例、二重盲検期 40 例 各群 20 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照二重盲検ランダム化治療中止試験が実施された。

用法・用量は用量調節期³⁾ に非盲検下で本剤 100 mg/日 (1 回 25 mg、1 日 4 回) より開始し、100~400 mg/日の範囲で適宜増減⁴⁾ して至適用量を決定した後、二重盲検期⁵⁾ に至適用量の本剤又はプラセボを経口投与すると設定された。投与期間は、用量調節期 1~5 週間、二重盲検期 4 週間と設定された。また、試験期間中、非オピオイド鎮痛剤は一定の用法・用量で投与すると設定された。

⁸⁾ MedDRA/J ver.13.0

総投与症例 69 例全例が用量調節期の FAS とされ、安全性及び有効性の解析対象集団であった。二重盲検期に移行した 42 例（本剤群 22 例、プラセボ群 20 例）全例が二重盲検期の FAS とされ、安全性及び有効性の解析対象集団であった。

用量調節期の安全性解析対象集団における用量調節期終了/中止時の投与量の分布は、本剤 100、200、300 及び 400 mg/日で、それぞれ 18 例 (26.1%)、21 例 (30.4%)、14 例 (20.3%) 及び 16 例 (23.2%)、本剤投与日数（平均値 ± 標準偏差）は 20.7 ± 10.4 日であった。二重盲検期の FAS における至適用量の分布は、本剤 100、200、300 及び 400 mg/日で、それぞれ 9 例 (21.4%)、14 例 (33.3%)、11 例 (26.2%) 及び 8 例 (19.0%) であった。

探索的試験であるため主要評価項目は設定されていないが、有効性評価項目である二重盲検期の FAS における「鎮痛効果が不十分⁶⁾」となるまでの期間の Kaplan-Meier 曲線は図 2 のとおりであった。二重盲検期終了時のイベントが発生しなかった患者の累積生存率は、本剤群 86.4%⁹⁾、プラセボ群 65.0%、プラセボ群に対する本剤群のハザード比とその 95% 信頼区間は 0.375 [0.097, 1.450] であり、統計学的な有意差は認められなかったものの (p=0.1350、log rank 検定)、本剤群の累積生存率は二重盲検期間においてプラセボ群より高い傾向が認められた。

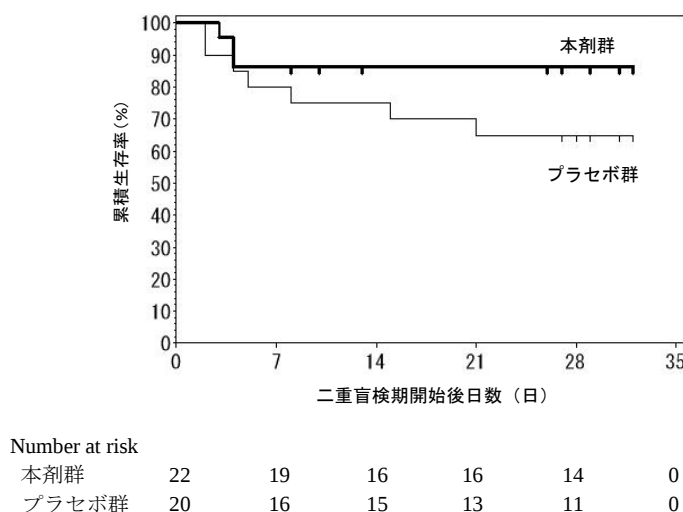


図 2 二重盲検期における「鎮痛効果が不十分」による中止をイベントとした Kaplan-Meier 曲線 (5.3.5.1-3: P2-2 試験、FAS)

有害事象⁸⁾（臨床検査値異常を含む）は、用量調節期 85.5% (59/69 例)、二重盲検期では本剤群 77.3% (17/22 例)、プラセボ群 50.0% (10/20 例) に認められた。死亡例は認められず、その他の重篤な有害事象は用量調節期に脱水及び感情不安定が各 1 例認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。中止に至った有害事象は用量調節期に 18 例（悪心 3 例、悪心・嘔吐 2 例、健忘、健忘・人格障害、悪心・便秘、悪心・嘔吐・浮動性めまい、悪心・嘔吐・浮動性めまい・痒疹、悪心・不眠症、便秘、下痢・浮動性めまい・冷汗、感覚鈍麻、パーキンソニズム、動悸・ほてり、インフルエンザ及び過換気 各 1 例）、二重盲検期の本剤群 2 例（嘔吐・振戦及び腹部膨満・悪心・嘔吐 各 1 例）に認められ、用量調節期の下痢・冷汗、感覚鈍麻、インフルエンザ及び過換気 各 1 例及び二重盲検期の振戦及び腹部膨満・悪心・嘔吐 各 1 例以外の治験薬との因果関係は否定されていない。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象⁸⁾ は、用量調節期では 85.5% (59/69 例) に認められ、主な事象は、悪心 49.3% (34/69 例)、便秘 47.8% (33/69 例)、傾眠 20.3% (14/69 例)、嘔吐 18.8%

⁹⁾ 二重盲検期中の打ち切り例 3 例（本剤群 3 例＜有害事象 3 例＞）を含む

(13/69例)、浮動性めまい17.4% (12/69例)、食欲減退7.2% (5/69例)、口渇5.8% (4/69例) 等であった。二重盲検期では、本剤群54.5% (12/22例)、プラセボ群20.0% (4/20例) に認められ、主な事象は、悪心(本剤群22.7% < 5/22例 >)、プラセボ群10.0% < 2/20例 >)、便秘、嘔吐及び頭痛(いずれも本剤群13.6% < 3/22例 >) 等であった。

バイタルサイン(血圧、脈拍数、呼吸数)及び心電図について、用量調節期では血圧上昇 2 例、上室性期外収縮 1 例、二重盲検期では上室性期外収縮 1 例が有害事象とされ、用量調節期における血圧上昇 1 例及び二重盲検期における上室性期外収縮 1 例についての治験薬との因果関係は否定されていない。

以上より申請者は、非オピオイド鎮痛剤により鎮痛効果不十分な帯状疱疹後神経痛患者において、本剤(100～400 mg/日)の有効性が示唆され、安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

(2) 第Ⅲ相試験

1) 日本人変形性関節症患者を対象とした第Ⅲ相試験(5.3.5.1-2: P3-1 試験<20 年 月～20 年 月>)

膝関節の変形性関節症と診断され、一定量の NSAIDs の投与により鎮痛効果不十分な慢性疼痛(VAS 値が 40 mm 以上 80 mm 未満、かつ、痛みの強度²⁾ が中等度以上)を有する患者(目標症例数: 用量調節期 240 例、二重盲検期 168 例各群 84 例)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照二重盲検ランダム化治療中止試験が実施された。

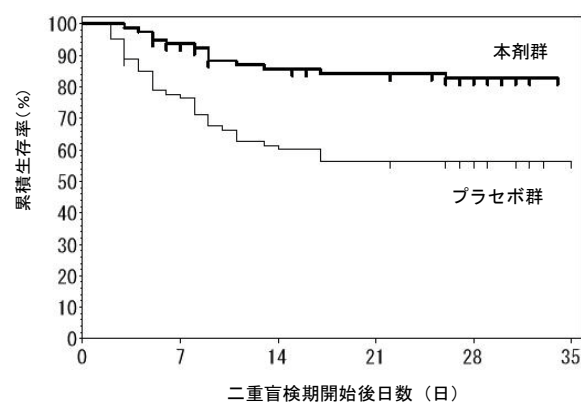
用法・用量は用量調節期³⁾に非盲検下で本剤 100 mg/日(1 回 25 mg、1 日 4 回)より開始し、100～400 mg/日(同意取得時に 75 歳以上の患者では 300 mg/日まで)の範囲で適宜増減⁴⁾して至適用量を決定した後、二重盲検期⁵⁾に至適用量の本剤又はプラセボを経口投与すると設定され、投与期間は、用量調節期 1～5 週間、二重盲検期 4 週間と設定された。また、試験期間中、NSAIDs は一定の用法・用量で投与すると設定された。

総投与症例 213 例全例が用量調節期の FAS とされ、安全性及び有効性の解析対象集団であった。二重盲検期に移行した 161 例のうち、二重盲検期に未投与例 1 例を除外した 160 例(本剤群 79 例、プラセボ群 81 例)が二重盲検期の FAS とされ、安全性及び有効性の解析対象集団であった。

用量調節期の安全性解析対象集団における用量調節期終了/中止時の投与量の分布は、本剤 100、200、300 及び 400 mg/日で、それぞれ 68 例(31.9%)、96 例(45.1%)、30 例(14.1%)及び 19 例(8.9%)、本剤投与日数(平均値 ± 標準偏差)は 17.1 ± 9.7 日であった。二重盲検期の FAS における至適用量の分布は、本剤 100、200、300 及び 400 mg/日で、それぞれ 42 例(26.3%)、82 例(51.3%)、23 例(14.4%)及び 13 例(8.1%)であった。

主要評価項目である二重盲検期の FAS における「鎮痛効果が不十分⁶⁾」となるまでの期間の Kaplan-Meier 曲線は図 3 のとおりであった。二重盲検期終了時のイベントが発生しなかった患者の累積生存率は、本剤群 82.7%¹⁰⁾、プラセボ群 56.3%¹⁰⁾、プラセボ群に対する本剤群のハザード比とその 95% 信頼区間は 0.323 [0.171, 0.611] であり、プラセボ群に対する本剤群の統計学的な有意差が認められた(p=0.0002、log rank 検定)。

¹⁰⁾ 二重盲検期中の打ち切り例 11 例(本剤群 9 例(有害事象 7 例、評価不能 2 例)、プラセボ群 2 例(有害事象、被験者の都合各 1 例))を含む



Number at risk						
本剤群	79	71	63	60	49	0
プラセボ群	81	61	48	45	38	1

図3 二重盲検期における「鎮痛効果が不十分」による中止をイベントとしたKaplan-Meier 曲線 (5.3.5.1-2: P3-1 試験、FAS)

有害事象（臨床検査値異常を含む）¹¹⁾ は、用量調節期では 89.2%（190/213 例）、二重盲検期では本剤群 62.0%（49/79 例）、プラセボ群 49.4%（40/81 例）に認められた。死亡例は認められず、その他の重篤な有害事象は用量調節期の投与中止後 13 日目に入院治療を要した感染性腹膜炎 1 例が認められ、治験薬との因果関係は否定されている。中止に至った有害事象は表 1 のとおりであり、用量調節期における食欲減退、下痢、関節炎及び血圧上昇 各 1 例以外の治験薬との因果関係は否定されなかった。

表 1 中止に至った有害事象 (5.3.5.1-2: P3-1 試験 安全性解析対象集団)

用量調節期 (42/213 例)		悪心・嘔吐 7 例、悪心 7 例、嘔吐 4 例、浮動性めまい 3 例、食欲減退 2 例、異常感及び便秘各 2 例、悪心・そう痒症・浮動性めまい、動悸、多汗症、下痢、悪心・便秘・傾眠・口渇、血圧上昇、便秘・悪心、パニック障害、食欲減退・悪心、そう痒症、関節炎、上腹部痛、倦怠感・呼吸窮迫、悪心・浮動性めまい及び薬疹 各 1 例
二重盲検期	本剤群 (6/79 例)	嘔吐 3 例、悪寒、悪心・嘔吐、異常感 各 1 例
	プラセボ群 (1/81 例)	食欲減退 1 例

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象¹¹⁾ は、用量調節期では 85.9%（183/213 例）、二重盲検期では、本剤群 48.1%（38/79 例）、プラセボ群 32.1%（26/81 例）に認められ、主な事象は、表 2 のとおりであった。

表 2 治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象 (5.3.5.1-2: P3-1 試験 安全性解析対象集団)

	用量調節期	二重盲検期	
		本剤群	プラセボ群
評価例数	213	79	81
便秘	109 (51.2)	9 (11.4)	6 (7.4)
悪心	104 (48.8)	6 (7.6)	5 (6.2)
傾眠	51 (23.9)	1 (1.3)	0
嘔吐	42 (19.7)	9 (11.4)	4 (4.9)
浮動性めまい	27 (12.7)	1 (1.3)	0
口渇	15 (7.0)	1 (1.3)	1 (1.2)
食欲減退	13 (6.1)	7 (8.9)	2 (2.5)
そう痒症	12 (5.6)	1 (1.3)	0
倦怠感	9 (4.2)	3 (3.8)	6 (7.4)

発現例数 (割合 %)

¹¹⁾ MedDRA/J ver.14.1

バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数）及び心電図について、用量調節期では血圧上昇 2 例、徐脈 1 例が有害事象として報告され、血圧上昇 1 例の治験薬との因果関係が否定されなかった。二重盲検期において有害事象として報告された異常変動は認められなかった。

以上より申請者は、NSAIDs では鎮痛効果不十分な変形性関節症患者において、本剤（100～400 mg/日）の有効性が確認され、安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

2) 日本人帯状疱疹後神経痛患者を対象とした第Ⅲ相試験(5.3.5.1-4: P3-2 試験<20 年 月～20 年 月>)

一定量の非オピオイド鎮痛剤の投与により鎮痛効果不十分（VAS 値が 40 mm 以上 80 mm 未満、かつ、痛みの強度²⁾が中等度以上）な帯状疱疹後神経痛患者（目標症例数: 用量調節期 260 例、二重盲検期 168 例各群 84 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照二重盲検ランダム化治療中止試験が実施された。

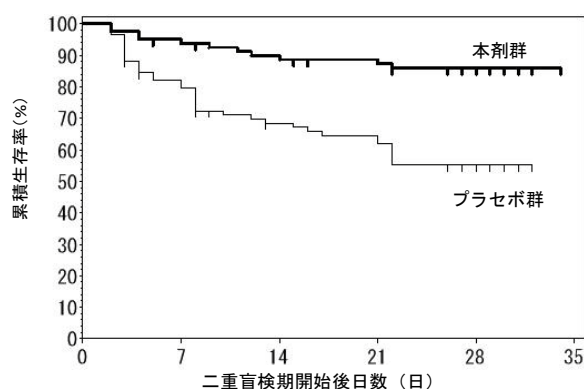
用法・用量は用量調節期³⁾に非盲検下で本剤 100 mg/日（1 回 25 mg、1 日 4 回）より開始し、100～400 mg/日（同意取得時に 75 歳以上の患者では 300 mg/日まで）の範囲で適宜増減⁴⁾して至適用量を決定した後、二重盲検期⁵⁾に至適用量の本剤又はプラセボを経口投与すると設定され、投与期間は、用量調節期 1～5 週間、二重盲検期 4 週間と設定された。また、試験期間中、非オピオイド鎮痛剤は一定の用法・用量で投与すると設定された。

総投与症例 256 例全例が用量調節期の FAS とされ、安全性及び有効性の解析対象集団であった。二重盲検期に移行した 166 例（本剤群 81 例、プラセボ群 85 例）全例が二重盲検期の FAS とされ、安全性及び有効性の解析対象集団であった。

用量調節期の安全性解析対象集団における用量調節期終了/中止時の投与量の分布は、本剤 100、200、300 及び 400 mg/日で、それぞれ 65 例（25.4%）、70 例（27.3%）、72 例（28.1%）及び 49 例（19.1%）、本剤投与日数（平均値 ± 標準偏差）は 22.6 ± 10.0 日であった。二重盲検期の FAS における至適用量の分布は、本剤 100、200、300 及び 400 mg/日で、それぞれ 37 例（22.3%）、52 例（31.3%）、50 例（30.1%）及び 27 例（16.3%）であった。

主要評価項目である二重盲検期の FAS における「鎮痛効果が不十分⁶⁾」となるまでの期間の Kaplan-Meier 曲線は図 4 のとおりであった。二重盲検期終了時のイベントが発生しなかった患者の累積生存率は、本剤群 86.0%¹²⁾、プラセボ群 55.3%¹²⁾、プラセボ群に対する本剤群のハザード比とその 95% 信頼区間は 0.262 [0.133, 0.516] であり、プラセボ群に対する本剤群の統計学的な有意差が認められた（ $p < 0.0001$ 、log rank 検定）。

¹²⁾ 二重盲検期中の打ち切り例 17 例（本剤群 10 例（有害事象 9 例、評価不適 1 例）、プラセボ群 7 例（有害事象 5 例、遵守不可能 2 例））を含む



Number at risk						
本剤群	81	75	69	66	53	0
プラセボ群	85	65	52	47	31	0

図4 二重盲検期における「鎮痛効果が不十分」による中止をイベントとしたKaplan-Meier 曲線 (5.3.5.1-4: P3-2 試験、FAS)

有害事象¹¹⁾ (臨床検査値異常を含む) は、用量調節期では 87.9% (225/256 例)、二重盲検期では本剤群 63.0% (51/81 例)、プラセボ群 50.6% (43/85 例) に認められた。死亡例は認められず、その他の重篤な有害事象は用量調節期において浮動性めまい及び食欲減退・倦怠感 各 1 例、二重盲検期の本剤群において唾液腺炎及び嘔吐 各 1 例が認められ、用量調節期における浮動性めまい及び二重盲検期の本剤群における嘔吐 各 1 例について治験薬との因果関係は否定されなかった。中止に至った有害事象は表 3 のとおりであり、用量調節期における細菌感染、認知症、アルツハイマー型認知症、記憶障害、間質性肺疾患、下痢及び十二指腸潰瘍 各 1 例、二重盲検期のプラセボ群における第 7 脳神経麻痺 1 例以外の治験薬との因果関係が否定されなかった。

表3 中止に至った有害事象 (5.3.5.1-4: P3-2 試験、安全性解析対象集団)

用量調節期 (47/256 例)		悪心・嘔吐 6 例、悪心、浮動性めまい及び傾眠 各 4 例、腹痛及び排尿困難 各 2 例、悪心・嘔吐・頭痛・浮動性めまい・血圧上昇・脱水、口内乾燥、便秘、悪心・嘔吐・便秘、浮動性めまい・頭痛、嘔吐・食欲減退、浮動性めまい・悪心・嘔吐、下痢、そう痒症、浮動性めまい・倦怠感、倦怠感、認知症、浮腫・記憶障害、浮動性めまい・悪心、アルツハイマー型認知症、嘔吐、悪心・頭痛、浮動性めまい・傾眠、十二指腸潰瘍、浮動性めまい・悪心・傾眠・嘔吐、便秘・悪心、間質性肺疾患、細菌感染、妄想及び便秘・胃炎 各 1 例
二重盲検期	本剤群 (6/81 例)	不眠症・易刺激性、腹部不快感・悪心、意識消失・嘔吐、嘔吐・悪心、湿疹及び倦怠感 各 1 例
	プラセボ群 (5/85 例)	呼吸困難・不安・食欲減退、糖尿病網膜症・第 7 脳神経麻痺、自律神経失調、傾眠及び悪心 各 1 例

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象¹¹⁾ は、用量調節期では 81.3% (208/256 例)、二重盲検期では本剤群 43.2% (35/81 例)、プラセボ群 25.9% (22/85 例) に認められ、主な事象は表 4 のとおりであった。

表4 治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象 (5.3.5.1-4: P3-2 試験、安全性解析対象集団)

	用量調節期	二重盲検期	
		本剤群	プラセボ群
評価例数	256	81	85
便秘	130 (50.8)	9 (11.1)	3 (3.5)
悪心	111 (43.4)	16 (19.8)	10 (11.8)
傾眠	73 (28.5)	2 (2.5)	2 (2.4)
浮動性めまい	50 (19.5)	6 (7.4)	1 (1.2)
嘔吐	36 (14.1)	6 (7.4)	0
口渇	18 (7.0)	3 (3.7)	0
頭痛	17 (6.6)	3 (3.7)	1 (1.2)

発現例数 (割合 %)

バイタルサイン (血圧、脈拍数、呼吸数) 及び心電図について、用量調節期において高血圧 1 例、血圧上昇 2 例、二重盲検期の本剤群において心筋虚血 1 例が有害事象として報告され、用量調節期に

おける血圧上昇 1 例の治験薬との因果関係が否定されなかった。

以上より申請者は、非オピオイド鎮痛剤で鎮痛効果不十分な帯状疱疹後神経痛患者において、本剤（100～400 mg/日）の有効性が確認され、安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

(3) 長期投与試験

1) 日本人非がん性慢性疼痛患者を対象とした長期投与試験 (5.3.5.2-2: P3-3 試験<20 年 月～20 年 月>)

一定量の非オピオイド鎮痛剤（NSAIDs、プレガバリン、ワクシニアウィルス接種家兔炎症皮膚抽出液等）の投与により鎮痛効果不十分（VAS値が40 mm以上80 mm未満、かつ、痛みの強度²⁾ が中等度以上）な日本人非がん性慢性疼痛患者（目標症例数160例）を対象に、本剤を長期投与したときの有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、用量調節期¹³⁾ に本剤 100 mg/日（1 回 25 mg、1 日 4 回）より開始し、100～400 mg/日（同意取得時に 75 歳以上の患者では 300 mg/日まで）の範囲で適宜増減して至適用量¹⁴⁾ を決定した後、コントロール期において本剤の至適用量を経口投与する（有効性及び忍容性を勘案して、必要に応じて 100～400 mg/日の範囲〈同意取得時に 75 歳以上の患者では 300 mg/日まで〉で増減可能）と設定され、投与期間は、用量調節期 6 週間、コントロール期 46 週間と設定された。また、用量調節期間中、非オピオイド鎮痛剤は一定の用法・用量で投与すると設定された。

総投与症例 173 例全例が FAS とされ、安全性及び有効性の解析対象集団であった。

用量調節期の安全性解析対象集団における用量調節期終了/中止時の投与量の分布は、本剤 100、200、300 及び 400 mg/日で、それぞれ 54 例（31.2%）、55 例（31.8%）、40 例（23.1%）及び 24 例（13.9%）、コントロール期終了/中止時の投与量の分布はそれぞれ 42 例（30.7%）、40 例（29.2%）、36 例（26.3%）及び 19 例（13.9%）であった。

有効性評価項目であるVAS値のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は用量調節期終了時（投与6週時）-25.1 ± 16.7 mm（評価例数145例）、コントロール期終了時（投与52週時）-30.8 ± 21.5 mm（評価例数111例）であった。

有害事象¹¹⁾（臨床検査値異常を含む）は 97.1%（168/173 例）に認められた。死亡例は 1 例（自殺既遂）認められたが治験薬との因果関係は否定されている。その他の重篤な有害事象は 13 例（側頭葉てんかん、便秘、大腸癌、悪心・嘔吐、食欲減退、虫垂炎、肺炎、腰部脊柱管狭窄症、胃炎、頭部損傷・肋骨骨折・挫傷、挫傷、脊椎圧迫骨折及び浮動性めまい 各 1 例）認められ、側頭葉てんかん、便秘、虫垂炎及び浮動性めまい 各 1 例について本剤との因果関係は否定されなかった。中止に至った有害事象は表 5 のとおりであり、不眠症、自己免疫性肝炎及び関節痛・関節周囲炎・椎間板突出、各 1 例以外の本剤との因果関係は否定されなかった。

表5 中止に至った有害事象 (5.3.5.2-2: P3-3試験)

有害事象による中止 (38/173 例)	悪心 6 例、悪心・嘔吐 4 例、浮動性めまい 3 例、嘔吐、倦怠感、不安及び傾眠 各 2 例、睡眠の質低下、振戦、発疹、便秘、薬疹、うつ病・記憶障害・視力障害・異常感、易刺激性、椎間板突出・関節痛・関節周囲炎、自己免疫性肝炎、傾眠・倦怠感、悪心・浮動性めまい、胃食道逆流性疾患、灼熱感・尿失禁・尿閉、不眠症、口渇・悪心・嘔吐・浮動性めまい・傾眠、倦怠感・悪心、無力症 各 1 例
----------------------	--

¹³⁾ 観察期（1～2 週間）において次の基準をすべて満たした場合、用量調節期に移行した。

- ・観察期終了日に測定した VAS 値が 40 mm 以上 80 mm 未満、かつ、同意取得時の VAS 値よりも 15 mm を超えて改善していない
- ・痛みの強度が中等度以上

¹⁴⁾ 医師の判断に基づき有効性と忍容性を勘案しながら 100 mg/日の増量（減量）幅で痛みの改善度が中等度改善以上となるように、用量調節された。

本剤との因果関係が否定されなかった有害事象¹¹⁾は、90.8% (157/173例) に認められ、主な事象は、悪心55.5% (96例)、便秘52.6% (91例)、傾眠46.8% (81例)、浮動性めまい26.6% (46例)、嘔吐23.7% (41例)、口渇16.8% (29例)、倦怠感12.1% (21例)、下痢5.8% (10例)、不眠症、腹部不快感、そう痒症及び排尿困難 各5.2% (9例) 等であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数）及び心電図について、高血圧及び血圧上昇 各2例が有害事象として報告され、高血圧 1例の治験薬との因果関係は否定されなかった。

以上より申請者は、非オピオイド鎮痛剤（NSAIDs、プレガバリン、ワクシニアウィルス接種家兔炎症皮膚抽出液等）の投与により鎮痛効果不十分な日本人非がん性慢性疼痛患者に対して本剤を長期投与したときの有効性が確認され、安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

＜審査の概略＞

（1）非がん性慢性疼痛に対する臨床データパッケージについて

機構は、非がん性慢性疼痛に対する本剤の臨床データパッケージの適切性について、申請者に説明を求めた。

まず申請者は、本剤の新たな適応対象となる非がん性慢性疼痛に対する臨床データパッケージを構築する上で、慢性疼痛は「急性疾患の通常の経過あるいは創傷の治癒に要する妥当な時間を超えて持続する痛み」と定義されており（Fishman et al, *Bonica's Management of Pain*. 4th, Lippincott Williams & Wilkins, 14-15, 2009）、一般的に機序や性質により侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛、心因性疼痛に分類されることを考慮する必要があることを説明した。また申請者は、海外においてオピオイド鎮痛薬は、侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛及びその混在型に有効であると考えられていること（Furlan AD et al, *CMAJ*, 174: 1589-1594, 2006）、本薬は変形性関節症、腰痛症、帯状疱疹後神経痛及び糖尿病性神経障害性疼痛患者において有効性を示唆する結果が得られていること（Fleischmann RM et al, *Curr Ther Res*, 62: 113-128, 2001, Schnitzer TJ et al, *J Rheumatol*, 27: 772-778, 2000, Boureau F et al, *Pain*, 104: 323-331, 2003, Harati Y et al, *Neurology*, 50: 1842-1846, 1998）から、非がん性慢性疼痛の疾患によらず本剤は有効であると考えたことを説明した。その上で申請者は、本邦における本剤の開発に際しては、神経障害性疼痛の代表的な疾患の一つと考えられる帯状疱疹後神経痛及び主に侵害受容性疼痛の要素を有すると考えられる変形性関節症を対象として、第Ⅱ相試験 2 試験（5.3.5.1-1: P2-1 試験、5.3.5.1-3: P2-2 試験）において本剤の有効性の探索、第Ⅲ相試験 2 試験（5.3.5.1-2: P3-1 試験、5.3.5.1-4: P3-2 試験）において本剤の有効性の検証を行い、長期投与試験（5.3.5.2-2: P3-3 試験）において疾患によらない非がん性慢性疼痛に対する本剤の有効性及び安全性を確認することにより、非がん性慢性疼痛を有する日本人患者における本剤の有効性及び安全性を確認できると考えたことを説明した。

機構は、本剤を非がん性慢性疼痛に対する治療薬として開発する上で、提示された臨床データパッケージに特段の問題はないと考える。

（2）非がん性慢性疼痛の疾患別の有効性及び安全性について

1) 有効性について

機構は、本剤の非がん性慢性疼痛の疾患別の有効性及び併用薬の種類による有効性への影響について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、本邦においては日本人変形性関節症及び帯状疱疹後神経痛患者を対象とした第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: P3-1 試験、5.3.5.1-4: P3-2 試験）の用量調節期における有効性に関する結果は表 6 のとおり

であり、変形性関節症を対象とした P3-1 試験（5.3.5.1-2）と比較し、帯状疱疹後神経痛を対象とした P3-2 試験（5.3.5.1-4）では用量調節期終了時の投与量が高く、二重盲検期に移行した患者の割合が低い傾向が認められたことを説明した。さらに申請者は、いずれの試験においても二重盲検期においてプラセボと比較して本剤の有効性が示され、Kaplan-Meier 曲線（図 3 及び 4 参照）は試験間で大きく異ならなかったことを説明した。

表 6 第Ⅲ相試験の用量調節期における有効性に関する評価項目
(5.3.5.1-2: P3-1 試験、5.3.5.1-4: P3-2 試験、用量調節期における FAS)

	P3-1 試験	P3-2 試験
評価例数	212 ^{a)}	256
VAS 値 (平均値 ± 標準偏差)		
ベースライン	61.7 ± 9.8	62.2 ± 10.7
用量調節期終了/中止時	35.0 ± 16.0	41.8 ± 18.4
用量調節期終了/中止時における ベースラインからの変化量	-26.8 ± 14.8	-20.5 ± 15.2
用量調節期終了時の本剤投与量 (平均値 ± 標準偏差)	200.0 ± 90.6	241.0 ± 106.6
二重盲検期に移行した患者の割合 (例数)	75.6% (161/213)	64.8% (166/256)

a) ベースライン以外のすべての評価ポイントで欠測の 1 例を除外した集計
当該 1 例を含めた場合のベースラインの VAS 値は 61.7 ± 9.7

また申請者は、変形性関節症及び帯状疱疹後神経痛以外の疾患を含む長期投与試験（5.3.5.2-2: P3-3 試験）における VAS 値のベースラインからの変化量の推移は表 7 のとおりであり、関節リウマチは 1 例のみのため十分な評価ができなかったものの、その他の疾患では本剤投与開始後徐々に VAS 値が低下し、その効果は投与 52 週後まで継続して認められたことを説明した。

表 7 長期投与試験における疾患別の VAS 値のベースラインからの変化量の推移 (5.3.5.2-2: P3-3 試験、FAS、LOCF)

対象疾患	変形性 関節症	腰痛症	関節 リウマチ	脊柱管 狭窄症	DPN	PHN	CRPS	線維筋痛症
評価例数	25 ^{a)}	41	1	25	16	24	14	26
ベースラインの VAS 値	61.4 ± 10.6	65.4 ± 8.0	50	61.6 ± 10.4	67.9 ± 9.7	63.4 ± 9.8	66.5 ± 8.4	67.8 ± 6.3
VAS 値の ベースライン からの変化量	1 週目	-10.4 ± 11.7	-14.8 ± 14.2	-30	-8.4 ± 14.8	-6.9 ± 9.8	-3.7 ± 7.8	-0.1 ± 6.3
	2 週目	-18.1 ± 14.4	-18.7 ± 16.0	-17	-14.7 ± 16.9	-11.5 ± 8.3	-9.0 ± 14.1	-3.4 ± 8.1
	4 週目	-21.4 ± 14.3	-24.4 ± 16.8	-6	-14.3 ± 16.3	-16.4 ± 16.0	-11.6 ± 18.1	-12.4 ± 17.3
	8 週目	-30.5 ± 15.3	-29.7 ± 17.3	-5	-19.6 ± 18.4	-23.4 ± 15.9	-13.0 ± 21.4	-17.6 ± 23.4
	12 週目	-26.8 ± 14.7	-30.4 ± 19.6	-43	-20.6 ± 17.4	-28.8 ± 18.9	-13.0 ± 20.5	-17.9 ± 25.4
	24 週目	-29.1 ± 18.5	-29.1 ± 19.9	-4	-19.7 ± 19.0	-29.7 ± 21.2	-15.4 ± 24.5	-17.4 ± 22.6
	52 週目	-29.9 ± 18.4	-32.0 ± 20.5	-28	-23.9 ± 21.3	-30.9 ± 23.2	-15.8 ± 25.2	-15.1 ± 22.4

平均値 ± 標準偏差、DPN: 糖尿病性神経障害性疼痛、PHN: 帯状疱疹後神経痛、CRPS: 複合性局所疼痛症候群

a) ベースライン以外のすべての評価ポイントで欠測の 1 例を除外した集計

次に申請者は、原疾患により多様な非オピオイド鎮痛剤が併用されると想定されることを説明し、長期投与試験（5.3.5.2-2: P3-3 試験）において、非オピオイド鎮痛薬及び鎮痛補助薬の用法・用量を変更せずに併用した非オピオイド鎮痛剤及び鎮痛補助剤の併用有無別の VAS 値とその変化量を示した（表 8）。その結果より申請者は、併用無よりも併用有で VAS 値のベースラインからの変化量が小さい薬剤も認められるが、症例数が限られるため併用薬の影響について明確に結論づけることは困難であること、しかしながらいずれの薬剤においても本剤投与により VAS 値のベースラインからの低下が認められ、併用薬の種類により本剤の有効性が大きく異なる傾向は認められなかったことを説明した。以上より申請者は、非がん性慢性疼痛の原疾患及び併用する鎮痛剤及び鎮痛補助剤によらず本剤の有効性が認められると考えることを説明した。

表 8 長期投与試験における併用薬剤の有無別のVAS値とその変化量 (5.3.5.2-2: P3-3 試験、FAS^{a)})

併用薬		P3-3 試験			
		例数	ベースライン	終了/中止時	ベースラインからの変化量
NSAIDs	有	139	64.4 ± 9.4	37.3 ± 23.5	-27.1 ± 22.3
	無	33	65.5 ± 8.6	49.8 ± 25.2	-15.7 ± 22.9
ワクシニアウィルス接種家兎炎症皮膚抽出液	有	77	64.7 ± 8.1	42.8 ± 25.9	-21.9 ± 24.2
	無	95	64.5 ± 10.1	37.1 ± 22.6	-27.3 ± 21.5
抗うつ薬	有	53	64.3 ± 9.5	45.0 ± 24.4	-19.3 ± 24.0
	無	119	64.7 ± 9.2	37.3 ± 23.9	-27.4 ± 21.9
抗てんかん薬	有	85	65.6 ± 9.1	47.2 ± 23.6	-18.4 ± 22.4
	無	87	63.5 ± 9.3	32.3 ± 22.6	-31.2 ± 21.5
抗不安薬	有	25	65.2 ± 9.2	54.0 ± 24.8	-11.2 ± 22.7
	無	147	64.5 ± 9.3	37.3 ± 23.4	-27.2 ± 22.1
麻酔薬	有	76	65.3 ± 8.9	44.4 ± 24.6	-20.9 ± 24.0
	無	96	64.0 ± 9.5	36.0 ± 23.4	-28.1 ± 21.4
ビタミン剤	有	30	64.1 ± 9.7	48.3 ± 25.2	-15.8 ± 24.2
	無	142	64.7 ± 9.2	37.9 ± 23.7	-26.8 ± 22.1
筋緊張改善薬	有	24	62.8 ± 9.9	43.7 ± 24.7	-19.0 ± 23.8
	無	148	64.9 ± 9.1	39.0 ± 24.2	-25.8 ± 22.6

平均値 ± 標準偏差

a) ベースライン以外のすべての評価ポイントで欠測の患者を除外

2) 安全性について

機構は、本剤の安全性について、非がん性慢性疼痛の疾患別及び併用薬の種類別に説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、非がん性慢性疼痛の原疾患別の本剤の安全性について以下のように説明した。比較試験 4 試験 (5.3.5.1-1: P2-1 試験、5.3.5.1-3: P2-2 試験、5.3.5.1-2: P3-1 試験及び 5.3.5.1-4: P3-2 試験) の併合解析における有害事象の発現割合は表 9 のとおりであり、変形性関節症患者と帯状疱疹後神経痛患者での発現状況に大きな違いはなかった。また、長期投与試験 (5.3.5.2-2: P3-3 試験) において、帯状疱疹後神経痛、糖尿病性神経障害性疼痛、複合性局所疼痛症候群及び線維筋痛症患者ではオピオイドに特徴的な有害事象の発現割合が高い傾向が認められるものの (表 10)、認められた事象はほとんど軽度又は中等度であり、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象の発現割合に大きな違いは認められなかった。以上より、原疾患によらず、本剤の安全性に大きな問題はないと考える。

表 9 比較試験 4 試験における疾患別のオピオイドに特徴的な有害事象の発現割合
(5.3.5.1-1: P2-1 試験、5.3.5.1-3: P2-2 試験、5.3.5.1-2: P3-1 試験及び 5.3.5.1-4: P3-2 試験の併合、安全性解析対象集団)

		用量調節期		二重盲検期			
		変形性関節症	帯状疱疹後神経痛	変形性関節症		帯状疱疹後神経痛	
				本剤	プラセボ	本剤	プラセボ
評価例数		264	325	101	101	103	105
すべての有害事象		223 (84.5)	284 (87.4)	60 (59.4)	49 (48.5)	68 (66.0)	56 (53.3)
因果関係が否定されない有害事象		211 (79.9)	267 (82.2)	45 (44.6)	31 (30.7)	47 (45.6)	27 (25.7)
重篤な有害事象		1 (0.4)	4 (1.2)	0	0	2 (1.9)	0
中止に至った有害事象		50 (18.9)	69 (21.2)	6 (5.9)	1(1.0)	11 (10.7)	5 (4.8)
オピオイド鎮痛薬に特徴的な有害事象	便秘	119 (45.1)	163 (50.2)	10 (9.9)	7 (6.9)	12 (11.7)	8 (7.6)
	悪心	120 (45.5)	147 (45.2)	10 (9.9)	6 (5.9)	22 (21.4)	12 (11.4)
	傾眠	56 (21.2)	87 (26.8)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.9)	4 (3.8)
	嘔吐	44 (16.7)	49 (15.1)	11 (10.9)	4 (4.0)	10 (9.7)	1 (1.0)
	浮動性めまい	30 (11.4)	63 (19.4)	1 (1.0)	1 (1.0)	8 (7.8)	4 (3.8)

発現例数 (割合 %) MedDRA/J ver.14.1

表 10 長期投与試験における疾患別のオピオイドに特徴的な有害事象の発現割合 (5.3.5.2-2: P3-3 試験、安全性解析対象集団)

	変形性 関節症	腰痛症	関節 リウマチ	脊柱管 狭窄症	PHN	DPN	CRPS	線維筋痛症
評価例数	26	41	1	25	24	16	14	26
すべての有害事象	25 (96.2)	38 (92.7)	1 (100)	25 (100)	24 (100)	16 (100)	13 (92.9)	26 (100)
因果関係が否定されない 有害事象	23 (88.5)	32 (78.0)	1 (100)	24 (96.0)	23 (95.8)	15 (93.8)	13 (92.9)	26 (100)
重篤な有害事象	1 (3.8)	5 (12.2)	0	2 (8.0)	3 (12.5)	1 (6.3)	1 (7.1)	1 (3.8)
中止に至った有害事象	8 (30.8)	12 (29.3)	0	8 (32.0)	8 (33.0)	5 (31.3)	3 (21.4)	5 (19.2)
オピオイド鎮痛 薬に特徴的な有 害事象	便秘	9 (34.6)	18 (43.9)	0	15 (60.0)	15 (62.5)	13 (81.3)	6 (42.9)
	悪心	15 (57.7)	18 (43.9)	1 (100)	12 (48.0)	14 (58.3)	10 (62.5)	7 (50.0)
	傾眠	10 (38.5)	13 (31.7)	0	11 (44.0)	17 (70.8)	2 (12.5)	8 (57.1)
	嘔吐	3 (11.5)	5 (12.2)	1 (100)	10 (40.0)	8 (33.3)	4 (25.0)	3 (21.4)
	浮動性めまい	3 (11.5)	5 (12.2)	0	5 (20.0)	10 (41.7)	4 (28.6)	16 (61.5)

発現例数(割合 %) MedDRA/J ver.14.1

DPN: 糖尿病性神経障害性疼痛、PHN: 帯状疱疹後神経痛、CRPS: 複合性局所疼痛症候群

また申請者は、長期投与試験 (5.3.5.2-2: P3-3 試験) の用量調節期における非オピオイド鎮痛薬及び鎮痛補助薬の併用有無別にオピオイドに特徴的な有害事象の発現割合を提示し (表 11)、本剤の安全性に対する併用薬の影響について以下のとおり説明した。抗うつ薬及び抗てんかん薬の併用有では併用無と比較して便秘、傾眠、嘔吐、浮動性めまいの発現割合が 10%以上高く、中止に至った有害事象の発現割合も高い傾向が認められた。また、NSAIDs、ワクシニアウィルス接種家兎炎症皮膚抽出液、抗不安薬、ビタミン剤、筋緊張改善薬についても併用無と比較して併用有で発現割合の 10%以上高い事象が認められた。しかしながら、認められた事象のほとんどは軽度又は中等度の事象であったことから、忍容性を確認しながら使用することにより、本剤と非オピオイド鎮痛薬及び鎮痛補助薬との併用が安全性上大きな問題となることはないとする。

表 11 長期投与試験の用量調節期における非オピオイド鎮痛薬及び鎮痛補助薬の併用有無別のオピオイドに特徴的な有害事象の発現割合 (5.3.5.2-2: P3-3 試験、安全性解析対象集団)

	NSAIDs		ワクシニア ウィルス接 種家兎炎症 皮膚抽出液		抗うつ薬		抗てんかん 薬		抗不安薬		麻酔薬		ビタミン剤		筋緊張 改善薬	
併用の有無	有	無	有	無	有	無	有	無	有	無	有	無	有	無	有	無
評価例数	140	33	77	96	53	120	85	88	25	148	76	97	30	143	25	148
すべての有害事象	120 85.7	31 93.9	66 85.7	85 88.5	50 94.3	101 84.2	80 94.1	71 80.7	23 92.0	128 86.5	67 88.2	84 86.6	27 90.0	124 86.7	21 84.0	130 87.8
因果関係が否定されない 有害事象	116 82.9	30 90.9	64 83.1	82 85.4	50 94.3	96 80.0	79 92.9	67 76.1	23 92.0	123 83.1	65 85.5	81 83.5	26 86.7	120 83.9	21 84.0	125 84.5
重篤な有害事象	4 2.9	0 0	1 1.3	3 3.1	2 3.8	2 1.7	2 2.4	2 2.3	0 0	4 2.7	2 2.6	2 2.1	1 3.3	3 2.1	0 0	4 2.7
中止に至った有害事象	27 19.3	6 18.2	14 18.2	19 19.8	10 18.9	23 19.2	19 22.4	14 15.9	5 20.0	28 18.9	16 21.1	17 17.5	6 20.0	27 18.9	3 12.0	30 20.3
オピオイドに 特徴的な 有害事象	便秘	66 47.1	15 45.5	36 46.8	45 46.9	29 54.7	52 43.3	48 56.5	33 37.5	15 60.0	66 44.6	37 48.7	44 45.4	21 70.0	60 42.0	12 48.0
	悪心	64 45.7	18 54.5	41 53.2	41 42.7	25 47.2	57 47.5	45 52.9	37 42.0	9 36.0	73 49.3	38 50.0	44 45.4	12 40.0	70 49.0	6 24.0
	傾眠	66 47.1	15 45.5	39 50.6	42 43.8	34 64.2	47 39.2	51 60.0	30 34.1	16 64.0	65 43.9	39 51.3	42 43.3	12 40.0	69 48.3	14 56.0
	嘔吐	28 20.0	3 9.1	11 14.3	20 20.8	14 26.4	17 14.2	20 23.5	11 12.5	3 12.0	28 18.9	14 17.5	17 17.5	3 10.0	28 19.6	3 12.0
	浮動性めまい	33 23.6	7 21.2	19 24.7	21 21.9	16 30.2	24 20.0	29 34.1	11 12.5	5 20.0	35 23.6	17 22.4	23 23.7	3 10.0	37 25.9	4 16.0

上段: 発現例数 下段: 発現割合 (%), MedDRA/J ver.14.1

機構は、原疾患によっては臨床試験において組み入れられた症例数が少ないため十分な評価がなされているとはいえないものの、提示された臨床試験成績から非がん性慢性疼痛の原疾患及び併用する非オピオイド鎮痛薬・鎮痛補助薬の種類により、本剤の有効性及び安全性の傾向に異同は認められず、現時点で大きな問題は認められていないと考える。しかしながら実臨床においては、様々な原疾患に起因する慢性疼痛に対して本剤が使用されると考えられること、さらに、原疾患により使用されている非オピオイド鎮痛薬が異なると想定されることから、原疾患及び併用薬が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響については、製造販売後調査において引き続き検討が必要と考える。

(3) がん性疼痛患者及び非がん性慢性疼痛患者における安全性プロファイルの異同について

機構は、本剤の安全性プロファイルについて非がん性慢性疼痛患者と既承認のがん性疼痛患者で異なることがないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、非がん性慢性疼痛患者を対象とした比較試験 4 試験（5.3.5.1-1: P2-1 試験、5.3.5.1-3: P2-2 試験、5.3.5.1-2: P3-1 試験及び 5.3.5.1-4: P3-2 試験）の併合解析結果及び長期投与試験（5.3.5.2-2: P3-3 試験）とがん性疼痛患者を対象とした長期投与試験 3 試験（NS315/P2/02、NS315/P2/03 及び NS315/P3/03 試験）の併合解析結果及びモルヒネ対照比較試験 1 試験（NS315/P3/04 試験）における有害事象の発現状況を示し（表 12）、以下のように説明した。

表 12 がん性疼痛患者と非がん性慢性疼痛患者における有害事象の発現状況の比較

		がん性疼痛を対象とした臨床試験			非がん性慢性疼痛を対象とした臨床試験			
		比較試験 ^{a)} NS315/P3/04		長期投与試験 の併合 ^{b)}	比較試験 4 試験併合 ^{c)}			長期投与 試験 ^{d)}
		本剤群	モルヒネ群		用量調節期	二重盲検期		
						本剤群	プラセボ群	
試験期間		2 週間	2 週間	4～24 週間	1～5 週間	4 週間	4 週間	52 週間
評価例数		48	47	139	589	204	206	173
すべての有害事象		43 (89.6)	45 (95.7)	136 (97.8)	507 (86.1)	128 (62.7)	102 (49.5)	168 (97.1)
因果関係が否定されて いない有害事象		34 (70.8)	43 (91.5)	115 (82.7)	478 (81.2)	92 (45.1)	57 (27.7)	157 (90.8)
重篤な有害事象 ^{e)}		10 (20.8)	7 (14.9)	44 (31.7)	5 (0.8)	2 (1.0)	0	14 (8.1)
因果関係が否定されて いない重篤な有害事象 ^{e)}		0	3 (6.4)	3 (2.2)	1 (0.2)	1 (0.5)	0	4 (2.3)
中止に至った有害事象		5 (10.4)	9 (19.1)	49 (35.3)	119 (20.2)	17 (8.3)	6 (2.9)	49 (28.3)
主な有害事象 (因果関係を 問わない)	便秘	28 (58.3)	36 (76.6)	55 (39.6)	282 (47.9)	22 (10.8)	15 (7.3)	91 (52.6)
	悪心	13 (27.1)	22 (46.8)	74 (53.2)	267 (45.3)	32 (15.7)	18 (8.7)	99 (57.2)
	傾眠	14 (29.2)	16 (34.0)	36 (25.9)	143 (24.3)	3 (1.5)	5 (2.4)	82 (47.4)
	嘔吐	12 (25.0)	17 (36.2)	52 (37.4)	93 (15.8)	21 (10.3)	5 (2.4)	43 (24.9)
	浮動性めまい	1 (2.1)	6 (12.8)	31 (22.3)	93 (15.8)	9 (4.4)	5 (2.4)	47 (27.2)
	鼻咽頭炎	0	0	4 (2.9)	28 (4.8)	23 (11.3)	19 (9.2)	47 (27.2)
	口渇	0	1 (2.1)	10 (7.2)	39 (6.6)	6 (2.9)	1 (0.5)	29 (16.8)
	食欲減退	6 (12.5)	10 (21.3)	47 (33.8)	34 (5.8)	12 (5.9)	5 (2.4)	13 (7.5)
	頭痛	1 (2.1)	2 (4.3)	25 (18.0)	33 (5.6)	14 (6.9)	2 (1.0)	17 (9.8)
	下痢	7 (14.6)	8 (17.0)	20 (14.4)	27 (4.6)	8 (3.9)	21 (10.2)	20 (11.6)
	倦怠感	4 (8.3)	5 (10.6)	28 (20.1)	17 (2.9)	7 (3.4)	9 (4.4)	24 (13.9)
	不眠症	2 (4.2)	0	12 (8.6)	5 (0.8)	9 (4.4)	9 (4.4)	19 (11.0)
	呼吸困難	0	1 (2.1)	15 (10.8)	0	0	1 (0.5)	2 (1.2)

発現例数 (割合 %)

a) NS315/P3/04 試験、全例に制吐剤（プロクロルペラジンマレイン酸塩）が予防的に投与された。

b) NS315/P2/02、NS315/P2/03 及び NS315/P3/03 試験の併合、c) 5.3.5.1-1: P2-1 試験、5.3.5.1-3: P2-2 試験、5.3.5.1-2: P3-1 試験及び 5.3.5.1-4: P3-2 試験の併合、d) 5.3.5.2-2: P3-3 試験、e) 投与期間中の死亡及びその他の重篤な有害事象

試験方法（試験期間、有害事象に対する薬剤の予防投与の有無等）が異なることから厳密な比較は困難であるが、がん性疼痛患者では重篤な有害事象の発現割合が高かったものの、ほとんどの事象は原疾患によるものであり、治験薬との因果関係が否定されない重篤な有害事象の発現割合は、両患者

集団で同程度であった。また、がん性疼痛患者と比較し、非がん性慢性疼痛患者では傾眠の発現割合が高値を示す傾向が認められ、原疾患の違いによる患者の健康状態や日常生活の活動性の違いによる影響が考えられたが、発現した事象の多くは軽度であり、高度の事象は認められていないことから、忍容性を確認しながら使用することにより臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えられる。傾眠以外のその他の事象及び高度の事象の発現頻度が非がん性慢性疼痛患者において高い傾向は認められなかった。

機構は、非がん性慢性疼痛患者に本剤を長期投与したときの投与期間別の有害事象の発現状況について、申請者に説明を求めた。

申請者は、長期投与試験（5.3.5.2-2: P3-3 試験）における本剤投与期間別の主な有害事象は表 13 のとおりであり、オピオイド鎮痛薬に特徴的な有害事象（悪心、便秘、傾眠、嘔吐、浮動性めまい）は投与後 1 週間以内の発現割合が最も高く、投与期間の長期化により発現割合が高くなる傾向は認められなかったことを説明した。

表 13 長期投与試験における本剤投与期間別の主な有害事象（5.3.5.2-2:P3-3 試験、安全性解析対象集団）

投与期間	1 週	2 週	3～4 週	5～12 週	13～24 週	25～36 週	37～48 週	49 週以降
評価例数	173	162	156	147	129	117	113	111
すべての有害事象	116 (67.1)	58 (35.8)	83 (53.2)	97 (66.0)	72 (55.8)	58 (49.6)	52 (46.0)	40 (36.0)
主な有害事象 (因果関係を問 わない)	傾眠	55 (31.8)	11 (6.8)	17 (10.9)	4 (2.7)	1 (0.8)	2 (1.7)	1 (0.9)
	浮動性めまい	26 (15.0)	7 (4.3)	12 (7.7)	10 (6.8)	3 (2.3)	5 (4.3)	0
	悪心	52 (30.1)	10 (6.2)	28 (17.9)	28 (19.0)	11 (8.5)	7 (6.0)	2 (1.8)
	嘔吐	22 (12.7)	7 (4.3)	7 (4.5)	10 (6.8)	4 (3.1)	4 (3.4)	1 (0.9)
	便秘	41 (23.7)	20 (12.3)	20 (12.8)	14 (9.5)	8 (6.2)	1 (0.9)	2 (1.8)

発現例数（割合 %）MedDRA/J ver.14.1

機構は、非がん性慢性疼痛患者における本剤による薬物依存及び乱用のリスクについて、申請者に説明を求めた。

まず申請者は、オピオイド治療を受けているがん性疼痛患者と非がん性慢性疼痛患者における依存の頻度について、過去の海外文献に基づく調査では、がん疼痛患者では 0～7.7%、非がん性慢性疼痛患者では 14.4%と報告されており（廣瀬宗孝ほか、ペインクリニック, 31: 1440-1448, 2010）、がん性疼痛患者と比較し、非がん性慢性疼痛患者において薬物依存及び乱用のリスクが高くなる可能性は否定できないと考えられるものの、非がん性慢性疼痛患者を対象とした臨床試験（5.3.5.1-1: P2-1 試験、5.3.5.1-3: P2-2 試験、5.3.5.1-2: P3-1 試験、5.3.5.1-4: P3-2 試験、5.3.5.2-2: P3-3 試験）において薬物乱用及び薬物依存に関連する有害事象は認められていないことを説明した。また、WHO Expert Committee on Drug Dependence の第 34 回委員会（2006 年 3 月）において、トラマドール塩酸塩は近年臨床での適用機会が増大しているにもかかわらず、その依存率は低いレベルを維持しており、薬物乱用の増加を示唆する情報はないと判断されていることを説明した。その上で申請者は、非がん性慢性疼痛患者におけるオピオイド鎮痛薬の使用に際してはオピオイド処方に適する患者を選択することが重要であり、具体的には非がん性慢性疼痛の原因となる器質的病変、心理的・社会的要因、依存リスクを含めた包括的な診断を行い、投与の適否を慎重に判断すべきとされていること（日本ペインクリニック学会非がん性慢性[疼痛]に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン作成ワーキンググループ編、非がん性慢性[疼痛]に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン, 真興交易株式会社, 2012）、本剤の添付文書においてもその旨を注意喚起することを説明した。

機構は、臨床試験（5.3.5.1-1: P2-1 試験、5.3.5.1-3: P2-2 試験、5.3.5.1-2: P3-1 試験、5.3.5.1-4: P3-2 試

験、5.3.5.2-2: P3-3 試験) 成績からは、非がん性慢性疼痛患者における本剤の安全性プロファイルはがん性疼痛で既知の有害事象と概ね類似しており、現時点でがん性疼痛を上回るリスクは示唆されておらず、個々の患者における有害事象の発現に注意しながら使用する限りにおいて、特に安全性上の大きな問題が生ずる可能性は低いと考える。しかしながら、本邦において非がん性慢性疼痛に対する適応を有する経口投与可能なオピオイド成分のみから成る既存の薬剤はないこと、今般の一部変更承認申請により非がん性慢性疼痛患者への適応が可能となることにより本剤を使用する可能性のある診療科の範囲は拡大すると想定されることを踏まえると、本剤の投与に際しては、国内ガイドライン等に準じて包括的な診断を行い、投与の適否を慎重に判断することが重要であること、本剤は個々の患者における有効性及び忍容性を考慮した上で投与すべき薬剤であること(「(4) 用法・用量について」の項参照)等について、医療現場に十分な情報提供を行うことが必要と考える。これらの情報提供等を含めた本剤の適正使用に関する方策については、専門協議において議論したいと考える。なお、がん性疼痛患者と比較し、非がん性慢性疼痛患者ではより長期間の使用が想定されること、臨床試験における検討内容は限られることから、本剤長期投与時の安全性、並びに本剤による薬物依存及び薬物乱用の可能性については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

(4) 用法・用量について

機構は、非がん性慢性疼痛に対する用法・用量の設定根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は、臨床試験(5.3.5.1-1: P2-1 試験、5.3.5.1-3: P2-2 試験、5.3.5.1-2: P3-1 試験、5.3.5.1-4: P3-2 試験、5.3.5.2-2: P3-3 試験)では、100 mg/日(1回 25 mg、1日 4回)より開始し、100 mg/日の幅で増量(減量又は用量維持)して 400 mg/日(1回 100 mg、1日 4回)までの範囲で患者毎に用量調節し、至適用量を決定したことを説明した。その上で申請者は、第Ⅲ相試験 2 試験(5.3.5.1-2: P3-1 試験、5.3.5.1-4: P3-2 試験)の二重盲検期における「鎮痛効果が不十分」になるまでの期間のプラセボ群に対する本剤群のハザード比とその 95%信頼区間は表 14 のとおりであり、いずれの投与量においてもハザード比は 1 を下回っていたこと、長期投与試験(5.3.5.2-2: P3-3 試験)における最頻投与量別の VAS 値変化量の推移は表 15 のとおりであり、いずれの投与量においても投与期間を通じて VAS 値が低下する傾向が認められていることを説明した。

表 14 第Ⅲ相試験の二重盲検期における用量調節期の最終投与量別の「鎮痛効果が不十分」になるまでの期間のプラセボ群に対する本剤群のハザード比とその 95%信頼区間(5.3.5.1-2: P3-1 試験、5.3.5.1-4: P3-2 試験、FAS)

	用量調節期の最終投与量	イベントが発生しなかった患者の例数		ハザード比	[95%信頼区間]
		本剤群	プラセボ群		
P3-1 試験 (5.3.5.1-2)	100 mg/日	15/19 例	15/23 例	0.565	[0.170, 1.877]
	200 mg/日	37/42 例	23/40 例	0.243	[0.090, 0.660]
	300 mg/日	10/13 例	4/10 例	0.259	[0.064, 1.045]
	400 mg/日	4/5 例	4/8 例	0.233	[0.026, 2.120]
	全体	66/79 例	46/81 例	0.323	[0.171, 0.611]
P3-2 試験 (5.3.5.1-4)	100 mg/日	16/19 例	11/18 例	0.306	[0.079, 1.189]
	200 mg/日	22/25 例	16/27 例	0.258	[0.072, 0.928]
	300 mg/日	21/25 例	13/25 例	0.262	[0.084, 0.814]
	400 mg/日	11/12 例	9/15 例	0.172	[0.021, 1.432]
	全体	70/81 例	49/85 例	0.262	[0.133, 0.516]

表 15 長期投与試験における最頻投与量別の VAS 値のベースラインからの変化量の推移
(5.3.5.2-2: P3-3 試験、FAS、LOCF)

		最頻投与量			
		100 mg/日	200 mg/日	300 mg/日	400 mg/日
評価例数		67 ^{a)}	42	40	23
ベースラインの VAS 値		63.6 ± 9.5	63.6 ± 10.7	65.8 ± 6.9	67.0 ± 9.0
VAS 値の ベースライン からの変化量	1 週目	-12.7 ± 15.8	-7.0 ± 8.9	-7.1 ± 10.2	-1.5 ± 9.8
	2 週目	-16.6 ± 17.1	-13.9 ± 12.3	-10.1 ± 14.4	-5.4 ± 13.6
	4 週目	-17.0 ± 18.1	-17.8 ± 16.6	-18.7 ± 16.1	-13.0 ± 15.6
	8 週目	-19.6 ± 22.1	-28.0 ± 17.5	-24.8 ± 18.0	-21.6 ± 15.3
	12 週目	-22.7 ± 22.6	-27.3 ± 17.6	-23.3 ± 18.8	-22.2 ± 17.7
	24 週目	-22.7 ± 22.1	-29.5 ± 21.7	-22.4 ± 19.2	-20.7 ± 20.0
52 週目		-24.6 ± 23.5	-30.5 ± 21.9	-22.2 ± 23.0	-20.3 ± 21.8

平均値 ± 標準偏差

a) ベースライン以外のすべての評価ポイントで欠測の 1 例を除外した集計

また申請者は、比較試験 4 試験（5.3.5.1-1: P2-1 試験、5.3.5.1-3: P2-2 試験、5.3.5.1-2: P3-1 試験及び 5.3.5.1-4: P3-2 試験の併合）における用量調節期の最終投与量別及び長期投与試験（5.3.5.2-2: P3-3 試験）における最頻投与量別の有害事象発現割合は表 16 及び表 17 のとおりであり、第Ⅲ相試験の二重盲検期及び長期投与試験において 400 mg/日の患者が少なく、十分な評価はできないものの、投与量の増加に伴い有害事象の発現割合が高くなる明らかな傾向は認められていないと考えることを説明した。

表 16 比較試験 4 試験における用量調節期最終投与量別の有害事象発現割合
(5.3.5.1-1: P2-1 試験、5.3.5.1-3: P2-2 試験、5.3.5.1-2: P3-1 試験及び 5.3.5.1-4: P3-2 試験の併合、安全性解析対象集団)

用量調節期の 最終投与量	用量調節期				二重盲検期（本剤群）			
	100 mg/日	200 mg/日	300 mg/日	400 mg/日	100 mg/日	200 mg/日	300 mg/日	400 mg/日
評価例数	172	208	123	86	51	81	50	22
すべての有害事象	146 (84.9)	178 (85.6)	110 (89.4)	73 (84.9)	26 (51.0)	49 (60.5)	40 (80.0)	13 (59.1)
因果関係が否定されていない有害事象	141 (82.0)	169 (81.3)	99 (80.5)	69 (80.2)	19 (37.3)	35 (43.2)	28 (56.0)	10 (45.5)
重篤な有害事象	1 (0.6)	3 (1.4)	1 (0.8)	0	0	0	1 (2.0)	1 (4.5)
投与中止に至った有害事象	58 (33.7)	38 (18.3)	15 (12.2)	8 (9.3)	2 (3.9)	7 (8.6)	5 (10.0)	3 (13.6)
傾眠	39 (22.7)	47 (22.6)	33 (26.8)	24 (27.9)	0	1 (1.2)	2 (4.0)	0
悪心	85 (49.4)	90 (43.3)	57 (46.3)	35 (40.7)	5 (9.8)	11 (13.6)	12 (24.0)	4 (18.2)
便秘	59 (34.3)	107 (51.4)	66 (53.7)	50 (58.1)	7 (13.7)	8 (9.9)	6 (12.0)	1 (4.5)
嘔吐	42 (24.4)	27 (13.0)	19 (15.4)	5 (5.8)	0	8 (9.9)	9 (18.0)	4 (18.2)
浮動性めまい	38 (22.1)	29 (13.9)	18 (14.6)	8 (9.3)	2 (3.9)	2 (2.5)	3 (6.0)	2 (9.1)

発現例数（割合 %）

表 17 長期投与試験における最頻投与量別の有害事象発現状況（5.3.5.2-2: P3-3 試験、安全性解析対象集団）

最頻投与量		100 mg/日	200 mg/日	300 mg/日	400 mg/日
評価例数		68	42	40	23
すべての有害事象		66 (97.1)	41 (97.6)	39 (97.5)	22 (95.7)
因果関係が否定されていない有害事象		62 (91.2)	37 (88.1)	38 (95.0)	20 (87.0)
重篤な有害事象		7 (10.3)	2 (4.8)	4 (10.0)	1 (4.3)
投与中止に至った有害事象		31 (45.6)	7 (16.7)	9 (22.5)	2 (8.7)
オピオイド鎮痛薬に 特徴的な有害事象	傾眠	32 (47.1)	16 (38.1)	23 (57.5)	11 (47.8)
	悪心	40 (58.8)	25 (59.5)	19 (47.5)	15 (65.2)
	便秘	30 (44.1)	23 (54.8)	27 (67.5)	11 (47.8)
	嘔吐	22 (32.4)	12 (28.6)	7 (17.5)	2 (8.7)
	浮動性めまい	17 (25.0)	16 (38.1)	12 (30.0)	2 (8.7)

発現例数（割合 %）

さらに申請者は、海外において、本薬は開始用量を 200 mg/日とされていたが、その後、オピオイド鎮痛薬特有の副作用発現を回避し忍容性を改善するため、より低用量からの投与方法が検討され、米国添付文書では初回投与量を 25 mg/日（1 回 25 mg、1 日 1 回）として、200 mg（1 回 50 mg、1 日 4 回）まで漸増し、その後 400 mg/日（1 回 100 mg、1 日 4 回）までの範囲で用量調節する用法・用量とされていること、国際疼痛学会の神経障害性疼痛に対する薬物治療指針では初回投与量を 50 mg/日と

されていることを説明した。その上で申請者は、低用量（25 mg/日又は 50 mg/日）から漸増する用法・用量で実施された海外臨床試験における有害事象による中止割合（15.2～24.0%、悪心/嘔吐による中止：8.3～11.6%¹⁵⁾ 及び 22.0～46.3%¹⁶⁾）と比較して、国内で実施された臨床試験（5.3.5.1-1: P2-1 試験、5.3.5.1-3: P2-2 試験、5.3.5.1-2: P3-1 試験、5.3.5.1-4: P3-2 試験及び 5.3.5.2-2: P3-3 試験の併合）の用量調節期における有害事象による中止の割合（18.6%〈142/762 例〉、悪心/嘔吐による中止：9.4%〈70/762 例〉）は同程度であり、開始用量を 100 mg/日（1 回 25 mg、1 日 4 回）とすることに安全性上大きな問題はないと考えることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、国内臨床試験では多くの患者において本剤100～300 mg/日により疼痛治療がなされていたが、本剤400 mg/日が必要な患者も認められ、100～400 mg/日の用量範囲において本剤の有効性が認められていること、投与量により安全性は大きく異ならなかったことから、慢性疼痛患者に対する本剤の通常用量を100～300 mg/日、最高用量を400 mg/日と設定することが適切と考えること、本剤を初回投与する場合は、1回25 mgから開始することが望ましい旨注意喚起することを説明した。

機構は、臨床試験の成績から、提示された非がん性慢性疼痛患者における用法・用量に特段の問題はないと考える。また、本剤は低用量から慎重に漸増し、個々の患者の有効性及び忍容性を勘案し投与することが重要であり、その旨を情報提供することが必要と考える。現在の添付文書において、初回投与する場合は 1 回 25mg から開始することが望ましいこと、患者の状態に応じて用量を調節することが記載されており、これらの注意喚起を継続することで問題はないと考える。以上の用法・用量及び関連する注意喚起の内容については、専門協議での検討を踏まえ、最終的に判断したいと考える。なお、臨床試験における検討は限定的であり、特に 300 mg/日を上回る用量を投与した症例は少数であることから、300 mg/日を上回る用量を投与したときの安全性については、製造販売後調査において引き続き検討が必要と考える。

(5) 非がん性慢性疼痛治療における本剤の臨床的位置づけ及び効能・効果について

機構は、非がん性慢性疼痛治療における本剤の臨床的位置づけについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤はWHO（World Health Organization）方式がん疼痛治療法の3段階除痛ラダーにおいて、第2段階に位置づけられている弱オピオイド鎮痛薬（軽度から中等度の痛みに用いるオピオイド）であることを説明した（武田文和著、世界保健機関編、*がんの痛みからの解放*、東京、金原出版株式会社、1-41, 1996）。その上で申請者は、本邦での非がん性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬による治療については、「非がん性慢性[疼]痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン」（日本ペインクリニック学会非がん性慢性[疼]痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン作成ワーキンググループ編、真興交易株式会社、2012）において「オピオイド治療以外に可能なすべての治療が施行されているかどうかを確認し、痛みを緩和することが可能な治療の選択肢が残されている場合は、その治療を優先してオピオイド治療を選択肢から除外する。」とされており、トラマドール塩酸塩は、第一選択薬の非オピオイド鎮痛剤（NSAIDs、プレガバリン等）や鎮痛補助剤では鎮痛効果不十分な非がん性慢性疼痛に対して最初から使用可能なオピオイド鎮痛剤として位置づけられていることを説明した。

¹⁵⁾ Ruoff GE, *Slowing the initial titration rate of tramadol improves tolerability*. Pharmacotherapy, 19: 88-93, 1999

¹⁶⁾ Petrone D et al, *Slowing the titration rate of tramadol HCl reduces the incidence of discontinuation due to nausea and/or vomiting*. J Clin Pharm Ther, 24: 115-123, 1999

また申請者は、本剤と同様の臨床的位置づけの薬剤として、非がん性慢性疼痛の適応により承認されているトラマドール・アセトアミノフェン配合剤（以下、「配合剤」）を提示し、配合剤と比較した本剤の有用性について以下のように説明した。配合剤はアセトアミノフェンを含有しているため消化性潰瘍、重篤な血液障害等を有する患者では禁忌とされていること、また米国において高用量のアセトアミノフェンによる肝機能障害に関して注意喚起がなされており（国立医薬品食品衛生研究所安全情報部編, 医薬品安全性情報, 9: 1-17, 2011）、本邦でも慎重な投与が必要とされていることから、一部の患者においては配合剤の投与は制限されることとなる。一方、トラマドール塩酸塩のみを有効成分とする本剤はアセトアミノフェンの投与が制限される非がん性慢性疼痛患者に対しても使用可能である。また、非がん性慢性疼痛に対してオピオイド鎮痛薬を初めて使用する場合、低用量から開始し、忍容性を確認しながら緩徐かつ慎重な用量調節を行い、個々の患者に適した用量を選択することが重要とされており（Chou R et al, *J Pain*, 10: 113-130, 2009）、本剤は個々の患者の状況に応じてより細やかなトラマドール塩酸塩の用量調節が可能である。

以上より申請者は、本剤は非オピオイド鎮痛剤で効果不十分な非がん性慢性疼痛に対する新たな選択肢となると考えることを説明した。

なお申請者は、効能・効果について、以下の理由から申請時より変更することを説明した。本剤の初回承認申請時には、本剤はWHO方式がん疼痛治療法における3段階除痛ラダーの第2段階に位置づけられる薬剤（軽度から中等度の痛みを用いるオピオイド）であるため、効能・効果を「軽度から中等度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛」とし、効能・効果に関連する使用上の注意において非オピオイド鎮痛剤で治療困難な場合に使用する旨を注意喚起していた。一方、慢性疼痛に対しては主に非オピオイド鎮痛剤が使用されており、本剤は非オピオイド鎮痛剤で効果不十分な場合に使用すると臨床的位置づけを明確にする必要があると考える。がん性疼痛及び非がん性慢性疼痛のいずれの場合も、本剤の臨床的位置づけとしては、非オピオイド鎮痛剤による治療が困難な場合に用いられる薬剤となり、その旨を効能・効果として明確に記載することが適切と考える。

〔効能・効果〕 非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛
疼痛を伴う各種癌
慢性疼痛

機構は、本剤の臨床的位置づけについて、申請者の説明を了承し、トラマドール塩酸塩のみを有効成分とする本剤を非がん性慢性疼痛治療における新たな選択肢として医療現場に提供する意義はあると考える。また、効能・効果について、本剤はがん性疼痛及び非がん性慢性疼痛のいずれにおいても、非オピオイド鎮痛剤による治療が困難な場合に用いられる薬剤との臨床的位置づけを踏まえると、申請時より変更された効能・効果はその点がより明確となっていると考えるが、専門協議における検討を踏まえて最終的に判断したいと考える。

（6）製造販売後調査について

機構は、製造販売後調査において、原疾患及び併用薬が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響、本剤長期投与時の安全性、本剤による薬物乱用及び薬物依存の可能性、300 mg/日を上回る用量を投与したときの安全性について、引き続き検討が必要と考える。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-2、5.3.5.1-3、5.3.5.1-4）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、治験依頼者において、重篤で予測できない副作用等の情報入手後、治験責任医師及び実施医療機関の長に適切に通知されていない事例が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、非がん性慢性疼痛に対する本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。非がん性慢性疼痛を適応としてトラマドール・アセトアミノフェン配合剤が既に承認されているものの、個々の患者の状況に応じてトラマドール塩酸塩の用量調節が可能となる本剤は、非がん性慢性疼痛治療の新たな選択肢となると考える。なお、先に承認されたがん性疼痛も含めた本剤の効能・効果全般については専門協議においてさらに検討が必要と考える。また、原疾患及び併用薬が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響、長期投与時の安全性、本剤による薬物乱用及び薬物依存の可能性、300 mg/日を上回る用量を投与したときの安全性については、製造販売後調査において検討する必要があると考える。

効能・効果、用法・用量、適正使用等について、専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 25 年 4 月 25 日作成

I. 申請品目

〔販 売 名〕	トラマールカプセル 25 mg、同カプセル 50 mg
〔一 般 名〕	トラマドール塩酸塩
〔申 請 者 名〕	日本新薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 24 年 9 月 19 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は支持され、機構は以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

(1) 適正使用について

専門協議では、本剤の適正使用推進のために、医師向けの資材及び患者向けの資材が必要であるとの意見が示された。また、これまでに本剤の処方経験のない診療科での使用も想定されることを考慮すると、医師向けの資材においては、本剤の適応対象及び本剤の使用にあたり留意すべき事項（依存症を起こしやすい患者のスクリーニング、痛み及び依存傾向の定期的な評価等）に関して十分に説明することが必要であるとの意見が示された。

以上の議論を踏まえて機構は、本剤の使用方法、使用にあたり留意すべき事項等を解説した医師向けの資材及び患者向けの資材を作成した上で、これらの情報を医療従事者及び患者等に周知するよう申請者に求めた。

申請者は了解し、適切に対応する旨を説明した。

(2) 製造販売後調査について

機構は、製造販売後調査を実施し、原疾患及び併用薬が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響、長期投与時の安全性、本剤による薬物乱用及び薬物依存の可能性及び 300 mg/日を上回る用量を投与したときの安全性について検討するよう申請者に求めた。

申請者は、慢性疼痛患者を対象に目標症例数 300 例、観察期間 52 週間とした長期特定使用成績調査を実施し、上記内容について検討できるよう調査項目、調査票等に配慮することを説明した。

機構は、以上について了承するが、本調査を速やかに実施し、非オピオイド鎮痛剤で治療困難な慢性疼痛における本剤の安全性及び有効性を確認するとともに、得られた結果について、適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は4年とすることが適切と判断する。

[効能・効果] 非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛
~~軽度から中等度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛~~
慢性疼痛

(下線部今回追加、二重取消線部今回削除)

[用法・用量] 通常、成人にはトラマドール塩酸塩として1日100～300 mgを4回に分割経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。ただし、1回100 mg、1日400 mgを超えないこととする。