

再審査報告書

平成 30 年 1 月 26 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① トラマール OD 錠 25mg ② トラマール OD 錠 50mg
有効成分名	トラマドール塩酸塩
申請者名	日本新薬株式会社
承認の 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
承認の 用法・用量	通常、成人にはトラマドール塩酸塩として 1 日 100～300mg 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 100mg、1 日 400mg を超えないこととする。
承認年月日	平成26年9月16日
再審査期間	疼痛を伴う各種癌における鎮痛：平成 26 年 9 月 16 日～平成 28 年 7 月 22 日* 慢性疼痛における鎮痛：平成 26 年 9 月 16 日～平成 29 年 6 月 13 日**
備 考	*トラマールカプセル 25mg 及び同カプセル 50mg (平成 22 年 7 月 23 日承認) の残余期間。 **トラマールカプセル 25mg 及び同カプセル 50mg (平成 25 年 6 月 14 日承認) の残余期間。 ***トラマールカプセル 25mg 及び同カプセル 50mg は、平成 28 年 4 月 15 日 に承認整理届がなされた。

下線部：今回の再審査対象

1. 製造販売後調査全般について

トラマールカプセル25mg及び同カプセル50mgの日常診療下において、本剤¹を初めて投与する軽度から中等度の疼痛を伴う各種癌患者を対象とし、未知の副作用、副作用の発生状況の把握、安全性や有効性等に影響を与えると考えられる要因を検討するため、中央登録方式にて、調査予定症例数を600例として、平成23年4月から平成27年3月まで使用成績調査が実施された。その後、更なる症例集積のため、平成27年9月30日まで延長され、国内158施設から693例が収集された。なお、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない。

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

安全性については、収集された 693 例から、計 17 例（登録期間違反 11 例、本剤投与未確認 1 例、初回以降来院なし 3 例、安全性評価項目が不明、未記載 2 例）を除外した 676 例が安全性解析対象とされた。

2-1-1 副作用発現状況

副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は29.0%（196/676例）であった。本調査と承認時まで実施された臨床試験では、患者背景等が異なるため、副作用発現状況の結果解釈には留意が

¹ 使用成績調査には、トラマール OD 錠 25mg 及び同 OD 錠 50mg の成績は含まれていない。なお、本報告書においては、トラマールカプセル 25mg 若しくは同カプセル 50mg 又はトラマール OD 錠 25mg 若しくは同 OD 錠 50mg を本剤と表記している。

必要であるが、本調査の副作用発現率は、承認時までの副作用発現率67.8%（181/267例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。器官別大分類別の副作用発現率は、胃腸障害21.8%（147例）、神経系障害7.4%（50例）、臨床検査2.1%（14例）、一般・全身障害および投与部位の状態1.6%（11例）、精神障害1.5%（10例）、代謝および栄養障害1.2%（8例）、呼吸器、胸郭および縦隔障害0.7%（5例）、肝胆道系障害0.7%（5例）、皮膚および皮下組織障害0.7%（5例）、感染症および寄生虫症0.6%（4例）、腎および尿路障害0.6%（4例）、傷害、中毒および処置合併症0.3%（2例）、耳および迷路障害0.2%（1例）、心臓障害0.2%（1例）及び筋骨格系および結合組織障害0.2%（1例）であった。報告件数の多い既知で重篤な副作用は、悪心（7件）、嘔吐（6件）、傾眠（3件）、浮動性めまい、呼吸抑制及び下痢（各2件）であった。

未知の重篤な副作用として、肺炎、低蛋白血症、誤嚥性肺炎、肝機能異常、末梢性浮腫及び大腿骨骨折が各1件あった。いずれも本剤との関連性は明確ではなかった。死亡は1例あったが、本剤との因果関係が否定できない症例ではなかった（詳細は、「4.副作用及び感染症」の項に記載）。申請者は、未知の重篤な副作用において、本剤との因果関係が否定できない症例は少なく、また各副作用の集積件数も少ないことから、使用上の注意改訂等の特別な対応は行わず、引き続き症例の収集に努めることとする旨を説明した。

2-1-2 重点調査項目に関する患者背景別の副作用発現状況

安全性解析対象症例676例における重点調査項目（呼吸抑制、悪心、嘔吐、便秘、傾眠）の副作用発現状況については、便秘77例、悪心64例、傾眠38例、嘔吐38例及び呼吸抑制2例であった。そのうち、重篤な副作用は、悪心（7例）、嘔吐（6例）、傾眠（3例）及び呼吸抑制（2例）であり、いずれも既知の事象であった。また、各事象の転帰について、悪心（7例）は、回復又は軽快であった。嘔吐（6例）は、1例は未回復であったが、5例は軽快又は回復であった。傾眠（3例）は、1例は未回復であったが、2件は軽快又は回復であった。呼吸抑制（2件）は、1件は未回復であったが、他の1件は回復であった。申請者は、重点調査項目に関する患者背景別副作用の発現状況において、特に問題となる点は認められず、使用上の注意改訂等の特別な対応は不要と考えると説明した。

2-1-3 安全性に影響を及ぼす因子

2-1-3-1 患者背景別の副作用発現状況

安全性解析対象症例676例において、患者の背景因子（性別、年齢、年齢（75歳以上）、診療区分（投与開始時の入院・外来の別）、腫瘍名（原発腫瘍）²、合併症の有無、肝機能障害の合併症の有無、腎機能障害の合併症の有無、既往歴の有無、アレルギー歴の有無、がん疼痛に対する治療歴の有無、本剤の最大投与量（1日投与量としてレスキューを加味した）300mg/日未満・以上及びレスキュー・ドーズとしての本剤の投与量（1回投与量として））別に層別解析を行った。その結果、診療区分（投与開始時）が「入院」、合併症「有」、腫瘍名（原発腫瘍）が「泌尿・生殖器の癌」及び「その他」の患者における副作用発現率に有意差が認められた（診療区分：「入院」32.4%（122/377例）、「外来」24.7%（74/299例）、合併症：「有」32.0%（158/494例）、「無」20.7%（37/179例）、腫瘍名（原発腫瘍）：『「泌尿・生殖器の癌」以外の癌』31.1%（166/294例）

² 腫瘍名（原発腫瘍）の区分：頭頸部の癌、肺癌、乳癌、消化管の癌、胆・肝・膵の癌、泌尿・生殖器の癌、その他

に対する「泌尿・生殖器の癌」21.0% (30/143例)、『「その他」以外の癌』27.6% (171/619例) に対する「その他」43.9% (25/57例)。原疾患の重症度、投与開始時点での患者の状態、併用薬剤等の影響もあるため、臨床上特に問題はないものと考えられると申請者は説明した。

2-1-3-2 重点調査項目に関する患者背景別の副作用発現状況

重点調査項目毎に患者の背景因子（性別、年齢、年齢（75歳以上）、診療区分（投与開始時の入院・外来の別）、腫瘍名（原発腫瘍）、合併症の有無、肝機能障害の合併症の有無、腎機能障害の合併症の有無、既往歴の有無、アレルギー歴の有無、がん疼痛に対する治療歴の有無、本剤の最大投与量（1日投与量としてレスキューを加味した）300mg/日未満・以上及びレスキュー・ドーズとしての本剤の投与量（1回投与量として））別に検討した。その結果、傾眠の副作用発現率について、診療区分（投与開始時）が「入院」の患者では7.4% (28/377例)、「外来」の患者では3.3% (10/299例)であり、「入院」の患者における傾眠の副作用発現率が高い結果であった。また、合併症「有」の患者では7.1% (35/494例)、合併症「無」の患者では1.7% (3/179例)であり、合併症「有」の患者における傾眠の副作用発現率が高い結果であった。合併症「有」の患者で副作用発現率が高い傾向が認められた要因については、投与開始時点での患者の状態、併用薬剤等の影響もあるため、臨床上特に問題はないものと考えられると申請者は説明した。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-2 有効性

安全性解析対象症例676例から、計53例（適応外使用3例、有効性評価項目が判定不能49例、評価時期不整合1例）を除く、623例が有効性解析対象症例とされた。

有効性は観察期間終了時（投与中止の場合は中止時点）に、調査担当医師が、有効、やや有効、無効の3区分で評価した。その結果、有効54.1% (337/623例)、やや有効35.5% (221/623例)、無効10.4% (65/623例)であった。

2-2-1 有効性に影響を及ぼす因子

有効性解析対象症例623例において、患者の背景因子（性別、年齢、年齢（75歳以上）、診療区分（投与開始時の入院・外来の別）、腫瘍名（原発腫瘍）、合併症の有無、肝機能障害の合併症の有無、腎機能障害の合併症の有無、既往歴の有無、アレルギー歴の有無、がん疼痛に対する治療歴の有無、本剤の最大投与量（1日投与量としてレスキューを加味した）300mg/日未満・以上及びレスキュー・ドーズとしての本剤の投与量（1回投与量として））別に層別解析を行った。その結果、有効性に影響を及ぼす要因は特に認められなかった。

2-2-2 VAS³値の推移及び改善度

有効性解析対象623例中、投与前及び観察期間終了時（投与中止の場合は中止時点）に安静時VAS値で評価された328例について、各評価時期におけるVAS値の要約統計量を算出した。各評価時期

³ 安静時の痛みの程度、Visual Analogue Scale

における評価症例数にばらつきがあるため、最終評価時（LOCF）についてのみ、投与前値との比較を行った。また、VAS値による改善度判定は「安静時の痛みの程度（VAS値）変化量に基づく改善度判定基準⁴」を用いて、最終評価時の改善度評価を行った。

VAS値（平均±標準偏差 mm）の推移は、投与前が61.5±19.0（328例）、最終評価時（LOCF）が30.2±26.2（328例）であり、有意に減少した。また最終評価時（LOCF）328例の改善度は、著明改善が127例（38.7%）、中等度改善が81例（24.7%）、軽度改善が37例（11.3%）、不変が51例（15.6%）、悪化が32例（9.8%）であった。

2-2-3 投与中止後の薬剤切替え状況

本剤投与中止後に切り替えられた主な強オピオイド鎮痛剤とその他薬剤の投与量を算出した。切り替えられた強オピオイド鎮痛剤は、オキシコドン経口剤（107例）が最も多く、次いでフェンタニル貼付剤（91例）、モルヒネ経口剤（33例）であった。本剤から強オピオイド鎮痛剤へ切り替える際の初回投与量は、本剤100mgに対する相当量と同程度であった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の有効性について現時点で新たな対応は必要ないと判断した。

3. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）について、使用成績調査で収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性の検討が行われた。なお、本調査において、小児（15歳未満）及び妊産婦の症例はなかった。

高齢者（65歳以上）：安全性解析対象における高齢者は463例、そのうち、75歳以上は242例であった。副作用発現率は、高齢者では27.6%（128/463例）、75歳以上では26.4%（64/242例）、非高齢者では31.9%（68/213例）であり、有意差は認められなかった。また、年齢別に副作用発現状況を検討したが、問題となる特異な傾向は認められなかった。有効性については、高齢者では有効53.1%（224/422例）、やや有効37.4%（158/422例）、無効9.5%（40/422例）、非高齢者では有効56.2%（113/201例）、やや有効31.3%（63/201例）、無効12.4%（25/201例）であり、有意差は認められなかった。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象のうち、腎機能障害を有する患者は64例であった。腎機能障害の有無別の副作用発現率は、有39.1%（25/64例）、無27.9%（169/605例）であり、有意差は認められず、また、副作用発現状況にも、特に問題となる傾向は認められなかった。有効性については、有では有効56.1%（32/57例）、やや有効36.8%（21/57例）、無効7.0%（4/57例）、無では有効53.8%（301/560例）、やや有効35.4%（198/560例）、無効10.9%（61/560例）であり、有意差は認められなかった。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象のうち、肝機能障害を有する患者は131例であった。肝機能障害の有無別の副作用発現率は、有33.6%（44/131例）、無27.9%（150/538例）であり、有意差は認められず、また、副作用発現状況にも問題となる特異な傾向は認められなかった。有効性については、有では有効58.3%（70/120例）、やや有効33.3%（40/120例）、無効8.3%（10/120例）、

⁴ 平賀一陽ほか、Pain research,14:9-19,1999に基づき、判定された。

無では有効53.1% (264/497例)、やや有効36.0% (179/497例)、無効10.9% (54/497例)であり、有意差は認められなかった。

申請者は、特別な背景を有する患者への投与において、安全性及び有効性に特に問題となる点は認められず、使用上の注意改訂等の特別な対応は不要と説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構に報告した副作用は69例106件であり、情報源は使用成績調査25例41件、自発報告44例65件であった。報告件数の多い副作用は、悪心(12件)、嘔吐(9件)、傾眠(5件)、食欲減退及び浮動性めまい(各4件)、譫妄、意識消失及び呼吸抑制(各3件)であり、いずれも既知の事象であった。意識消失については平成24年3月に、口内炎、薬疹、落ち着きのなさ及び転倒については平成25年6月に、呼吸抑制及び肝機能異常については平成27年7月に、添付文書にそれぞれ追記された。なお、感染症報告はなかった。

未知の重篤な副作用は、21例23件であった。情報源は使用成績調査6例7件、自発報告15例16件であった。未知の重篤な副作用は、イレウス(2件)、肺炎、汎血球減少症、低蛋白血症、落ち着きのなさ、アルツハイマー型認知症、単麻痺、振戦、眼の障害、難聴、誤嚥性肺炎、腸閉塞、肝機能異常、劇症肝炎、肝障害、腎不全、腎機能障害、歩行障害、末梢性浮腫、血小板減少、大腿骨骨折及び交通事故(各1件)であった。このうち、転帰が死亡であったのは、落ち着きのなさ、誤嚥性肺炎、肝障害及び腎不全の4例4件であった。これらについて申請者は、以下のように説明した。

落ち着きのなさは、膵頭部癌の患者で認められたものであり、本剤投与開始日の夜より不穏が発現し、その5日後に本剤投与が中止されたが、本剤中止後も事象は遷延し、本剤中止から23日後に患者は自宅に放火、その翌日に全身熱傷により死亡した。本剤中止後も事象が遷延していることから、投与が継続された併用薬剤、認知症及びストレスの関与を疑い、申請者としては本剤の関与は否定的と判断している。

誤嚥性肺炎(情報源:使用成績調査)は、肺癌の患者で認められたものであり、原疾患の悪化により内服困難となり、本剤投与が中止された3日後に誤嚥性肺炎が発現し、その3日後に死亡した。報告医は事象を原疾患の脳転移による脳圧亢進によるものと考え、本剤との関連性は低いと判断しており、申請者としても事象への本剤の関与は否定的と判断している。

肝障害は、悪性リンパ腫(ろ胞性)の患者で認められたものであり、4日間投与後に本剤が中止され、本剤中止から15日後に肝障害が発現した。その15日後に肝不全に伴う消化管出血により死亡したが、本剤の投与は4日間のみであり、肝機能障害、黄疸の副作用が知られる併用薬剤の関与を疑い、申請者としては本剤の関与は否定的と判断している。

腎不全は、胃癌の患者に認められたものであり、本剤の投与開始から25日後に腎不全が発現し、その3日後に死亡した。本剤投与後に発現していることから、本剤の関与を否定することはできないが、慢性腎臓病を合併した末期癌患者において、本剤の投与前から原疾患の悪化と思われる症状が認められていたことから、癌の進行に伴う全身状態の悪化により発現した可能性を疑い、申請者としては本剤の関与は否定的と判断している。

以上、転帰死亡の未知副作用において、本剤との因果関係が否定できない症例はなく、また、その他の未知で重篤な副作用においても、特に集積件数の多いものはないことから、現時点では

使用上の注意の改訂等の特別な対応は行わず、今後とも症例の収集に努めることとする。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

5. 相互作用

再審査期間中に、本剤との相互作用によると思われる副作用について、セロトニン作用薬に関するもの2件、クマリン系抗凝血剤に関するもの8件を収集した。申請者は、以下のように説明した。

セロトニン作用薬：選択的セロトニン再取込み阻害剤及びセロトニン・ノルアドレナリン再取込み阻害剤との相互作用と思われる副作用として、セロトニン症候群について2例2件の副作用情報を収集した。このうち、1件は重篤な副作用であったが、転帰は回復であった。

本剤の使用上の注意の相互作用の項には、併用注意として「セロトニン作用薬（選択的セロトニン再取込み阻害剤（SSRI）等）」を記載し、臨床症状・措置方法の欄に「セロトニン症候群（錯乱、激越、発熱、発汗、運動失調、反射異常亢進、ミオクローヌス、下痢等）があらわれるおそれがある。また、痙攣発作の危険性を増大させるおそれがある。」と記載して注意喚起している。したがって、現時点では使用上の注意改訂等の特別な対応は行わず、引き続き情報の収集に努めることとする。

クマリン系抗凝血剤：ワルファリンカリウムとの相互作用と思われる副作用として、プロトロンビン時間延長及びプロトロンビン時間比増加（各2件）、脳出血、吐血、国際標準比増加及び出血（各1件）の7例8件の副作用情報を収集した。このうち重篤な副作用は、プロトロンビン時間延長、プロトロンビン時間比増加及び脳出血（各1件）であったが、転帰はいずれも回復であった。

本剤の使用上の注意の相互作用の項には、併用注意として「クマリン系抗凝血剤（ワルファリン）」を記載し、臨床症状・措置方法の欄に「出血を伴うプロトロンビン時間の延長、斑状出血等の抗凝血作用への影響がみられたとの報告がある。」と記載して注意喚起している（2017年7月改訂により、本項の「外国において、」を削除した。）。

再審査期間中に使用成績調査及び自発報告より収集した相互作用と思われる副作用について検討したが、特に問題となる副作用はなく、現時点において使用上の注意へ反映させる事項は特にないと考えられた。

機構は、申請者の説明を了承した。

6. 重大な措置、海外からの情報

トラマドール塩酸塩製剤は平成30年1月現在、米国など67カ国で承認されており、OD錠は英国など7カ国、カプセル剤は英国など54カ国で承認されている。

再審査期間中に収集し、機構に報告した措置報告は、安全性に関する表示変更2件（いずれも米国食品医薬品局（以下、「FDA」）と、外国における回収情報5件（米国2件、英国2件、仏国1件）の計7件であった。有効性に関する重大な措置はなかった。

安全性に関する表示変更の2件の報告のうち、1件はトラマドール塩酸塩配合剤の含有成分であるアセトアミノフェンに対する安全性表示の変更に関する報告であり、トラマドール塩酸塩に関

する安全性情報ではなかった。他の1件の報告は、FDAがトラマドールを含む全ての即放性オピオイド系鎮痛剤に対して、誤用、乱用、依存、過量投与及び死亡のリスクに関する枠組み警告の追加を要求しているという内容の報告である。この警告の追加は、米国でここ数十年蔓延しているオピオイド依存や過量投与等について、誤用や乱用のリスクを強調することで、これらの蔓延の阻止を目的としたものである。本剤の使用上の注意には、慎重投与、重要な基本的注意及び重大な副作用の項に、薬物乱用又は薬物依存傾向にある患者は依存性を生じやすいこと、連用により薬物依存を生じる可能性があること及び薬物乱用又は薬物依存傾向にある患者には厳重な医師の管理下で短期間に限って投与することを記載し、過量投与の項に、薬物中毒による典型的な症状や処置等を記載して注意喚起しており、これまでに国内では誤用、乱用、依存及び過量投与による死亡例の報告はない。

外国における回収情報に関する報告については、他剤が混入した可能性や表示誤り等により回収されたもので、これらの製品は、申請者が日本国内で販売しているトラマドール製剤（トラマールカプセル、トラマールOD錠、トラマール注）とは無関係であり、本剤に影響のないものであった。したがって、これらの情報による使用上の注意改訂等の特別な対応は不要と判断している。

機構は、措置報告について、現時点で新たな対応が必要となる特段の問題はないと判断した。

7. 研究報告

再審査期間中に収集し、機構に報告した研究報告は3件あり、内容は①テルビナフィン⁵は、トラマドールから活性代謝物M1の生成を阻害することにより、鎮痛作用を減弱させること、②トラマドールは、妊娠初期に使用された場合、弱い催奇形性を示すこと、③トラマドールは、ワルファリンの抗凝固作用を有意に増強することであった。有効性に関する研究報告はなかった。

①については、テルビナフィン（CYP2D6阻害剤）との併用により、トラマドールから活性代謝物M1への生成が阻害されること、未変化体の血中濃度が上昇すること及び寒冷昇圧試験におけるトラマドールの鎮痛効果が減弱することを示したものである。本剤の使用上の注意の相互作用の項には、本剤は主として肝代謝酵素CYP2D6及びCYP3A4により代謝されることを記載しており、使用上の注意改訂等の特別な対応は不要と判断している。

②については、トラマドールを妊娠初期に使用した場合、わずかではあるが、新生児の奇形率が上昇することを示したものである。本剤の使用上の注意には、妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項に、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与することを記載して注意喚起しており、使用上の注意改訂等の特別な対応は不要と判断している。

③については、ワルファリンとトラマドールを併用した国内患者10例のうち9例でPT-INR⁵の上昇が認められたことを示したものである。本剤の使用上の注意の相互作用の項には、併用注意として「クマリン系抗凝血剤（ワルファリン）」を記載し、臨床症状・措置方法の欄に「出血を伴うプロトロンビン時間の延長、斑状出血等の抗凝血作用への影響がみられたとの報告がある。」と記載して注意喚起している（2017年7月改訂により、本項の「外国において、」を削除した。）。

⁵ プロトロンビン時間、国際標準比

機構は、研究報告について、現時点で新たな対応が必要となる特段の問題はないと判断した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、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。

以上