

トラマール OD 錠 25 mg / 50 mg,
ワントラム錠 100 mg に係る
医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は日本新薬株式会社にあります。
当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

日本新薬株式会社

**トラマール OD 錠 25 mg / 50 mg,
ワントラム錠 100 mg に係る
医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要**

販売名	①トラマール®OD 錠25mg・50mg ②ワントラム®錠100mg	一般名	トラマドール塩酸塩
承認取得者名	日本新薬株式会社	薬効分類	①がん疼痛・慢性疼痛治療剤 ②持続性がん疼痛・慢性疼痛治療剤
提出年月	平成28年6月		

1.1. 安全性検討事項			
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁
ショック、アナフィラキシー	3	セロトニン作用薬併用によるセロトニン症候群	8
呼吸抑制	4		
痙攣	5		
依存性	6		
傾眠、浮動性めまい、意識消失	7		
1.2. 有効性に関する検討事項			
日常診療科における本剤の有効性	9頁		

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画	頁
通常の医薬品安全性監視活動	10
追加の医薬品安全性監視活動	
使用成績調査【 トラマールカプセル／がん疼痛 】	10
特定使用成績調査(長期使用に関する調査)【 トラマールカプセル・OD 錠／慢性疼痛 】	11
使用成績調査【 ワントラム錠／がん疼痛・慢性疼痛 】	12
3. 有効性に関する調査・試験	頁
使用成績調査【 トラマールカプセル／がん疼痛 】	13
特定使用成績調査(長期使用に関する調査)【 トラマールカプセル・OD 錠／慢性疼痛 】	13
使用成績調査【 ワントラム錠／がん疼痛・慢性疼痛 】	13

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画	頁
通常のリスク最小化活動	14
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材(適正使用ガイド)の作成と提供	14
患者向け資材(トラマール OD 錠を服用される患者様へ、慢性疼痛を治療される患者様 トラマール OD 錠を服用される患者様へ、ワントラム錠を服用される患者様へ)の作成と提供	14

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

平成 28 年 6 月 21 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所 : 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町 14 番地

氏 名 : 日本新薬株式会社

代表取締役社長 前川 重信

標記について次のとおり提出します。

品 目 の 概 要			
承認年月日	① 2014年9月16日 ② 2015年3月26日	薬効分類	① 871149 ② 871149
再審査期間	① がん疼痛： 2014年9月16日～ 2016年7月22日 慢性疼痛： 2014年9月16日～ 2017年6月13日 ② 2015年3月26日～ 2019年3月25日	承認番号	① 25mg： 22600AMX01295000 50mg： 22600AMX01296000 ② 22700AMX00648000
国際誕生日	① 1973年4月18日 ② 2005年2月2日		
販売名	① トラマール [®] OD錠 25mg・50mg ② ワントラム [®] 錠 100mg		
有効成分	トラマドール塩酸塩		
含量及び剤型	トラマール [®] OD錠 25mg： 1錠中にトラマドール塩酸塩 25mg を含有する。 トラマール [®] OD錠 50mg： 1錠中にトラマドール塩酸塩 50mg を含有する。 ワントラム [®] 錠 100mg： 1錠中にトラマドール塩酸塩 100mg を含有する。		
用法及び用量	トラマール [®] OD錠 25mg・50mg： 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 100mg、1日 400 mg を超えないこととする。 ワントラム [®] 錠 100mg：		

	通常、成人にはトラマドール塩酸塩として 100～300 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。ただし、1 日 400 mg を超えないこととする。
効能又は効果	<p>トラマール[®]OD錠 25mg・50mg： 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</p> <p>ワントラム[®]錠 100mg： 非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記における鎮痛 疼痛を伴う各種癌 慢性疼痛</p>
承認条件	<ul style="list-style-type: none"> ・医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 ・「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理の基準に関する省令」（平成16年厚生労働省令第135号）第10条に規定する市販直後調査を実施すること。
備考	<p>再審査期間中</p> <p><u>トラマール[®]カプセル 25mg・50mg は、2016年4月15日に承認整理届提出したため、品目の概要より削除した。</u></p> <p><u>承認年月日 がん疼痛：2010年7月23日</u> <u>慢性疼痛：2013年6月14日</u></p> <p><u>承認番号 25mg：22200AMX00872000</u> <u>50mg：22200AMX00873000</u></p> <p><u>承認整理システム受付番号：5122808013645</u></p>

変更の履歴	
前回提出日：	平成27年5月22日
変更内容の概要：	<p>①品目の概要の承認年月日、薬効分類、再審査期間、承認番号、国際誕生日及び販売名からトラマール[®]カプセル 25mg・50mg に関する記載を削除し、備考欄にトラマール[®]カプセル 25mg・50mg について、承認整理されたこと、承認年月日、承認番号及び承認整理システム受付番号を追記した。</p> <p>②追加の医薬品安全監視活動及び追加のリスク最小化活動から市販直後調査を削除した。</p> <p>③「4.リスク最小化計画の概要」の患者向け資材に資材名を追記した。</p> <p>④「5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧」の実施状況等を更新した。</p>
変更理由：	<p>①トラマール[®]カプセル 25mg・50mg について、2016年4月15日に承認整理届を提出したため。</p> <p>②市販直後調査終了のため。</p> <p>③記載整備のため。</p> <p>④今回提出時の状況に更新した。</p>

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
ショック、アナフィラキシー	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>トラマールカプセル及びワントラム錠の国内臨床試験（がん疼痛及び慢性疼痛）において、ショック、アナフィラキシーは認められなかったが、海外のトラマドール塩酸塩製剤の製造販売後安全性情報として、ショック、アナフィラキシーショック及びアナフィラキシー反応がそれぞれ 24 件、44 件及び 58 件報告されている。また、発現した場合は重篤な転帰をたどる場合があるため、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・通常の医薬品安全性監視活動・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none">1. 使用成績調査【トラマールカプセル／がん疼痛】2. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）【トラマールカプセル・OD 錠／慢性疼痛】3. 使用成績調査【ワントラム錠／がん疼痛・慢性疼痛】 <p>【選択理由】</p> <p>使用成績調査により継続的な情報収集を行うことが適切と考えたため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・通常のリスク最小化活動として：添付文書の「重大な副作用」の項にショック、アナフィラキシーの症状及び注意事項を記載すると共に、患者向医薬品ガイドに同様の注意事項を平易な用語で記載して、注意喚起する。・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none">1. 医療従事者向け資材の作成、配布2. 患者向け資材の作成、配布 <ul style="list-style-type: none">・リスク最小化活動に用いる資材は、医療機関等を訪問時に MR が内容を説明し、活用を依頼する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者向け資材及び患者向け資材で注意喚起を行うことにより、適正使用に関する医療従事者及び患者の理解を促すと共に、当該事象の発生を防ぐため。</p>

呼吸抑制	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>呼吸抑制はオピオイド鎮痛薬の副作用として知られており、トラマールカプセル及びワントラム錠の国内臨床試験（がん疼痛及び慢性疼痛）では、ワントラム錠で1例報告されている（発現率0.1%（1/761例））。また、製造販売後安全性情報として国内（トラマールカプセル）で6件、海外（トラマドール塩酸塩製剤）で208件報告されていることから、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査【トラマールカプセル／がん疼痛】 2. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）【トラマールカプセル・OD錠／慢性疼痛】 3. 使用成績調査【ワントラム錠／がん疼痛・慢性疼痛】 <p>【選択理由】</p> <p>使用成績調査により継続的な情報収集を行うことが適切と考えたため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として：添付文書の「禁忌」、「慎重投与」、「相互作用」、「重大な副作用」及び「過量投与」の項に呼吸抑制に関する注意事項（患者の選択、併用を注意すべき薬剤、発生時の対処方法等）を記載すると共に、患者向医薬品ガイドに呼吸抑制に関する注意事項を平易な用語で記載して、注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材の作成、配布 2. 患者向け資材の作成、配布 <ul style="list-style-type: none"> ・リスク最小化活動に用いる資材は、医療機関等を訪問時にMRが内容を説明し、活用を依頼する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者向け資材で注意喚起を行うことにより、適正使用に関する医療従事者の理解を促すと共に、当該事象の発生を防ぐため。</p>

痙攣	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>トラマールカプセル及びワントラム錠の国内臨床試験（がん疼痛及び慢性疼痛）において痙攣は認められなかったが、製造販売後安全性情報として国内（トラマールカプセル）で2件、海外（トラマドール塩酸塩製剤）で1315件の痙攣の報告があることから、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査【トラマールカプセル／がん疼痛】 2. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）【トラマールカプセル・OD錠／慢性疼痛】 3. 使用成績調査【ワントラム錠／がん疼痛・慢性疼痛】 <p>【選択理由】</p> <p>使用成績調査により継続的な情報収集を行うことが適切と考えたため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として：添付文書の「慎重投与」、「相互作用」及び「重大な副作用」の項に、痙攣に関する注意事項（患者の選択、併用を注意すべき薬剤、発生時の対処方法等）を記載すると共に、患者向医薬品ガイドに痙攣に関する注意事項を平易な用語で記載し、注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材の作成、配布 2. 患者向け資材の作成、配布 <ul style="list-style-type: none"> ・リスク最小化活動に用いる資材は、医療機関等を訪問時にMRが内容を説明し、活用を依頼する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者向け資材及び患者向け資材で注意喚起を行うことにより、適正使用に関する医療従事者及び患者の理解を促すと共に、当該事象の発生を防ぐため。</p>

依存性	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>依存性はオピオイド鎮痛薬の副作用として知られており、本剤の中止又は減量時に退薬症候が生じた場合、適切な処置を行う必要がある。トラマールカプセル及びワントラム錠の国内臨床試験（がん疼痛及び慢性疼痛）において、「MedDRA 標準検索式（SMQ）薬物乱用および依存〔国際医薬規制用語集（MedDRA） ver.16.1〕」に該当する依存性に関連する副作用は認められなかったが、製造販売後安全性情報として国内（トラマールカプセル）で薬剤離脱症候群が3件、海外（トラマドール塩酸塩製剤）で薬物依存が1209件報告されているため、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査【トラマールカプセル／がん疼痛】 2. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）【トラマールカプセル・OD 錠／慢性疼痛】 3. 使用成績調査【ワントラム錠／がん疼痛・慢性疼痛】 <p>【選択理由】</p> <p>使用成績調査により継続的な情報収集を行うことが適切と考えたため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として：添付文書の「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に、長期投与により依存を生じることがあること及び依存に関連した注意事項（慎重に投与すべき患者、中止・減量時の症状、依存を生じた場合の対処方法等）を記載すると共に、患者向医薬品ガイドに依存性に関する注意事項を平易な用語で記載し、注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材の作成、配布 2. 患者向け資材の作成、配布 <ul style="list-style-type: none"> ・リスク最小化活動に用いる資材は、医療機関等を訪問時に MR が内容を説明し、活用を依頼する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者向け資材及び患者向け資材で注意喚起を行うことにより、依存性並びに依存性に伴う過量投与及び薬物乱用に関する医療従事者及び患者の理解を促し、当該事象の発生を防ぐため。</p>

傾眠、浮動性めまい、意識消失	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>トラマールカプセルの国内臨床試験（がん疼痛及び慢性疼痛）において、副作用の発現率は、傾眠 26.7%（275/1029 例）、浮動性めまい 15.9%（164/1029 例）、意識消失 0.2%（2/1029 例）であり、ワントラム錠の国内臨床試験（がん疼痛及び慢性疼痛）では、傾眠 24.4%（186/761）、浮動性めまい 16.0%（122/761 例）、意識消失 0.0%（0/761 例）であった。また、製造販売後安全性情報として、国内（トラマールカプセル）では傾眠 84 件、浮動性めまい 40 件及び意識消失 6 件、海外（トラマドール塩酸塩製剤）では傾眠 1037 件、浮動性めまい 1518 件及び意識消失 241 件が報告されている。当該事象による転倒などの健康被害の発生並びに自動車事故などの発生が危惧されることから、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査【トラマールカプセル／がん疼痛】 2. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）【トラマールカプセル・OD 錠／慢性疼痛】 3. 使用成績調査【ワントラム錠／がん疼痛・慢性疼痛】 <p>【選択理由】</p> <p>使用成績調査により継続的な情報収集を行うことが適切と考えたため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として：添付文書の「重要な基本的注意」及び「その他の副作用」の項に、これらの副作用が生じる可能性があるため、自動車運転等危険を伴う機械の操作に従事させないことを記載すると共に、患者向医薬品ガイドに同様の注意事項を平易な用語で記載して、注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材の作成、配布 2. 患者向け資材の作成、配布 <ul style="list-style-type: none"> ・リスク最小化活動に用いる資材は、医療機関等を訪問時に MR が内容を説明し、活用を依頼する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者向け資材及び患者向け資材で注意喚起を行うことにより、適正使用に関する医療従事者及び患者の理解を促すため。</p>

重要な潜在的リスク	
セロトニン作用薬併用によるセロトニン症候群	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>トラマールカプセル及びワントラム錠の国内臨床試験（がん疼痛及び慢性疼痛）においてセロトニン症候群は認められなかったが、製造販売後安全性情報として国内（トラマールカプセル）で1件、海外（トラマドール塩酸塩製剤）で277件の報告がある。セロトニン症候群はセロトニン作用薬の副作用として知られており、本剤の薬理作用としてセロトニン再取り込み阻害作用が認められていること、セロトニン作用薬と本剤との併用によりセロトニン症候群の発現リスクが増加するかは明らかでないものの、海外においてセロトニン作用薬との併用によるセロトニン症候群が報告されていることから、「セロトニン作用薬併用によるセロトニン症候群」を重要な潜在的リスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査【トラマールカプセル／がん疼痛】 2. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）【トラマールカプセル・OD錠／慢性疼痛】 3. 使用成績調査【ワントラム錠／がん疼痛・慢性疼痛】 <p>【選択理由】</p> <p>使用成績調査により継続的な情報収集を行うことが適切と考えたため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として：添付文書の「相互作用」の項にセロトニン症候群に関する注意事項（併用禁忌及び併用注意の薬剤の名称、臨床症状、処置方法、作用機序等）を記載すると共に、患者向医薬品ガイドに併用薬に関する注意事項を平易な用語で記載して、注意喚起する。

重要な不足情報
該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

日常診療下における本剤の有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 日常診療下における有効性について確認するため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 使用成績調査【トラマールカプセル／がん疼痛】 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）【トラマールカプセル・OD錠／慢性疼痛】 使用成績調査【ワントラム錠／がん疼痛・慢性疼痛】
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 使用成績調査及び特定使用成績調査において、有効性に関する情報も収集する。

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動	
通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例の評価及び当局への報告、並びに安全性定期報告の提出。	
追加 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動	
使用成績調査【トラマールカプセル／がん疼痛】	
<p>【安全性検討事項】 ショック、アナフィラキシー、呼吸抑制、痙攣、依存性、傾眠、浮動性めまい、意識消失、セロトニン作用薬併用によるセロトニン症候群</p> <p>【目的】 使用実態下における安全性及び有効性を検討する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・重点調査項目として、呼吸抑制、悪心、嘔吐、便秘、傾眠の各事象の発現の有無を調査。 ・未知の副作用 ・副作用の発生状況の把握 ・安全性、有効性に影響を与えると考えられる要因 <p>【実施計画】 2011年4月1日～2015年9月30日 (但し、症例登録期間は2011年4月1日～2014年9月30日) 目標症例数：600例 実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は本剤投与開始より12週間とする。但し、本剤の使用を中止された場合には、中止までの期間を観察期間とする。 本剤が納入された医療機関に対し、本調査の内容について説明し、調査に協力が得られる場合に、契約を締結した上で調査を開始する。調査担当医師が、症例登録期間中に本剤の投与を開始した症例を対象として、症例登録票に記入し症例登録を行う。症例登録された症例を調査対象として調査票を記載する。</p> <p>【実施計画の根拠】 0.5%の頻度で発現する未知の副作用少なくとも1件を95%の信頼度で検出できるよう600例とした。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性情報について包括的な検討を行うため、安全性定期報告時に集計解析を実施する。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書（RMP）の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本使用成績調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。 	

	<ul style="list-style-type: none"> ・現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。
<p>特定使用成績調査（長期使用に関する調査）【トラマールカプセル・OD錠／慢性疼痛】</p>	
	<p>【安全性検討事項】 ショック、アナフィラキシー、呼吸抑制、痙攣、依存性、傾眠、浮動性めまい、意識消失、セロトニン作用薬併用によるセロトニン症候群</p> <p>【目的】 長期使用実態下における安全性及び有効性を検討する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・重点調査項目として、呼吸抑制、悪心、嘔吐、便秘、傾眠の各事象の発現の有無を調査。 ・未知の副作用 ・副作用の発生状況の把握 ・安全性、有効性に影響を与えられ得る要因 <p>【実施計画】 2013年11月1日～2016年3月31日 （但し、症例登録期間は2013年11月1日～2014年12月31日） 目標症例数：300例（登録症例として600例） 実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は本剤投与開始より52週間とする。但し、本剤の使用を中止された場合には、中止までの期間を観察期間とする。 本剤が納入された医療機関に対し、本調査の内容について説明し、調査に協力が得られる場合に、契約を締結した上で調査を開始する。調査担当医師が、症例登録期間中に本剤の投与を開始した症例を対象として、症例登録票に記入し症例登録を行う。症例登録された症例を調査対象として調査票を記載する。</p> <p>【実施計画の根拠】 本剤が初めて投与され、かつ24週間以上投与された場合の安全性または有効性の状況を検討するため、実施可能な症例数として300例を設定した。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性情報について包括的な検討を行うため、安全性定期報告時に集計解析を実施する。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書（RMP）の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本使用成績調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。 ・現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。

使用成績調査【ワントラム錠／がん疼痛・慢性疼痛】

【安全性検討事項】

ショック、アナフィラキシー、呼吸抑制、痙攣、依存性、傾眠、浮動性めまい、意識消失、セロトニン作用薬併用によるセロトニン症候群

【目的】

使用実態下における安全性及び有効性を検討する。

- ・重点調査項目として、呼吸抑制、悪心、嘔吐、便秘、傾眠及び浮動性めまいの各事象の発現の有無を調査。
- ・未知の副作用
- ・副作用の発生状況
- ・安全性、有効性に影響を与えられ得る要因

【実施計画】

販売開始から2年半

(但し、症例登録期間は販売開始から1年半)

目標症例数：600例（がん疼痛：60例、慢性疼痛：540例）

実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は本剤投与開始より24週間とする。

但し、本剤の使用を中止された場合には、中止までの期間を観察期間とする。

本剤が納入された医療機関に対し、本調査の内容について説明し、調査に協力が得られる場合に、契約を締結した上で調査を開始する。調査担当医師が、症例登録期間中に本剤の投与を開始した症例を対象として、症例登録票に記入し症例登録を行う。症例登録された症例を調査対象として調査票を記載する。

【実施計画の根拠】

0.5%の頻度で発現する未知の副作用少なくとも1件を95%の信頼度で検出できるよう600例とした。疾患別の内訳については、がん疼痛、慢性疼痛の推定患者数の割合を参考値として、使用実態下で行う使用成績調査の実施可能性を考慮し、がん性疼痛患者60例、慢性疼痛患者540例と設定した。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

安全性情報について包括的な検討を行うため、安全性定期報告時に集計解析を実施する。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書（RMP）の見直しを行う。

- ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本使用成績調査の計画内容の変更要否について検討を行う。
- ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。
- ・現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

使用成績調査【トラマールカプセル／がん疼痛】 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）【トラマールカプセル・OD錠／慢性疼痛】 使用成績調査【ワントラム錠／がん疼痛・慢性疼痛】
2.医薬品安全性監視計画の概要の項の使用成績調査・特定使用成績調査を参照。

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向け医薬品ガイドによる情報提供。	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 ショック、アナフィラキシー、呼吸抑制、痙攣、依存性、傾眠、浮動性めまい、意識消失、セロトニン作用薬併用によるセロトニン症候群</p> <p>【目的】 弱オピオイド鎮痛薬であるトラマドール製剤を適正に使用していただくために本資材を使用し、トラマドール製剤投与前の確認事項、対象患者の選択、注意すべき副作用とその対策を説明する。</p> <p>【具体的な方法】 医療従事者に対し、医療機関等を訪問時にMRが内容を説明し、活用を依頼する。</p> <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 市販直後調査終了時（販売開始6ヵ月後）並びに安全性定期報告書作成時に、安全性検討事項の発現件数・販売量の推移を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合あるいは新たな注意喚起や推奨事項が生じた場合には、資材の改訂、追加の資材作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：市販直後調査結果報告時（販売開始8ヵ月後）及び安全性定期報告書提出時。再審査申請時。</p> <p>※本資材は、慢性疼痛を対象に作成</p>
患者向け資材（トラマールOD錠を服用される患者様へ、慢性疼痛を治療される患者様、トラマールOD錠を服用される患者様へ、ワントラム錠を服用される患者様へ）の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 傾眠、意識消失、呼吸抑制、ショック、アナフィラキシー、依存性、痙攣</p> <p>【目的】 患者に本剤を正しく服用してもらうため、平易な用語で鎮痛におけるトラマドール製剤の位置づけやトラマドール製剤の服用方法、副作用、保管方法を説明する。</p> <p>【具体的な方法】 医療機関等を訪問時に、医療従事者に対してMRが内容を説明し、医療従事者から患者へ配布していただくよう依頼する。</p> <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 市販直後調査終了時（販売開始6ヵ月後）並びに安全性定期報告書作成時に、安全性検討事項の発現件数・販売量の推移を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合あるいは新たな注意喚起や推奨事項が生じた場合には、資材の改訂、追加の資材作成等を検討する。</p>

	<p>報告の予定時期：市販直後調査結果報告時（販売開始 8 ヶ月後）及び安全性定期報告書提出時。再審査申請時。</p> <p>※本資材に関しては、がん疼痛患者用と慢性疼痛患者用の 2 種類を準備</p>
--	---

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、臨床試験及び製造販売後調査より報告される副作用症例の評価。				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査 【ワントラム錠/ がん疼痛・慢性疼痛】	該当せず	販売開始から 3、6ヵ月後	終了	作成済み (提出日：2016 年1月)
使用成績調査 【トラマールカプセル/ がん疼痛】	600例	・安全性定期報告時 ・再審査申請時	終了	・安全性定期報告時 ・再審査申請時
特定使用成績調査（長期使用に関する調査） 【トラマールカプセル・OD錠/ 慢性疼痛】	300例 (登録症例として 600例)	・安全性定期報告時 ・再審査申請時	終了	・安全性定期報告時 ・再審査申請時
使用成績調査 【ワントラム錠/ がん疼痛・慢性疼痛】	600例 (がん疼痛：60例、 慢性疼痛：540例)	・安全性定期報告時 ・再審査申請時	実施中	・安全性定期報告時 ・再審査申請時

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
使用成績調査 【トラマールカプセル/ がん疼痛】	600例	・安全性定期報告時 ・再審査申請時	終了	・安全性定期報告時 ・再審査申請時
特定使用成績調査（長期使用に関する調査） 【トラマールカプセル・OD錠/ 慢性疼痛】	300例 (登録症例として 600例)	・安全性定期報告時 ・再審査申請時	終了	・安全性定期報告時 ・再審査申請時
使用成績調査 【ワントラム錠/ がん疼痛・慢性疼痛】	600例 (がん疼痛：60例、 慢性疼痛：540例)	・安全性定期報告時 ・再審査申請時	実施中	・安全性定期報告時 ・再審査申請時

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書による情報提供 患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査【ワントラム錠／がん疼痛・慢性疼痛】による情報提供	実施期間：販売開始後6ヵ月間 評価の予定時期：販売開始6ヵ月後 報告の予定時期：販売開始から8ヵ月以内	<u>終了</u>
医療従事者向け資材の作成と提供	安全性定期報告書提出時 再審査申請時	<u>実施中</u>
患者向け資材の作成と提供	安全性定期報告書提出時 再審査申請時	<u>実施中</u>