

トラマールカプセル 25mg
トラマールカプセル 50mg

医薬品製造販売承認申請書 添付資料

2.5 臨床に関する概括評価

日本新薬株式会社

2.5 略語一覧表

製剤名	
NS-315	開発記号：トラマドール塩酸塩カプセル

代謝物名	
M1	モノ-O-脱メチル体
M2	モノ-N-脱メチル体
M3	ジ-N-脱メチル体
M4	トリ-N-,O-脱メチル体
M5	ジ-N-,O-脱メチル体

試験名略語			
NS315/P1/01	健康男性対象	臨床第I相	単回投与試験 (国内で実施)
NS315/P1/02	健康男性対象	臨床第I相	反復投与試験 (国内で実施)
NS315/P1/03	健康男性対象	臨床第I相	同等性試験 (国内で実施)
NS315/P2/02	癌性疼痛対象	臨床第II相	用量反応試験 (国内で実施)
NS315/P2/03	癌性疼痛対象	臨床第II相	継続投与試験 (国内で実施)
NS315/P3/02	癌性疼痛対象	臨床第III相	比較対照試験 (国内で実施)
NS315/P3/03	癌性疼痛対象	臨床第III相	一般臨床試験 (国内で実施)
NS315/P3/04	癌性疼痛対象	臨床第III相	追加比較試験 (国内で実施)
NS315/P2/01	術後疼痛対象	臨床第II相	用量反応試験 (国内で実施)
NS315/P3/01	術後疼痛対象	臨床第III相	比較対照試験 (国内で実施)
169	バイオアベイラビリティ試験		(ドイツで実施)
214	高齢者を対象とした薬物動態試験		(ドイツで実施)
212	薬物動態試験		(ドイツで実施)
228	肝障害患者を対象とした薬物動態試験		(フランスで実施)
218	腎障害患者を対象とした薬物動態試験		(ドイツで実施)
-202	薬物動態試験		(米国で実施)
240	シメチジンとの相互作用		(ドイツで実施)
241	カルバマゼピンとの相互作用		(ドイツで実施)
9,74,91,97	¹⁴ C-標識体投与試験		(ドイツで実施)
99	尿中排泄試験		(ドイツで実施)
/163/1	乳汁中排泄試験		(ドイツで実施)
227	胆汁中排泄試験		(ドイツで実施)
3	抜歯後痛に対するPK/PD試験		(米国で実施)

語句略語	
AUC	Area Under the blood Concentration time curve ; 薬物血中濃度-時間曲線下面積
ALT	Alanine Aminotransferase ; アラニンアミノトランスフェラーゼ (GPT)
AST	Asparatate Aminotransferase ; アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (GOT)
BUN	Blood Urea Nitrogen ; 尿素窒素
CCDS	Company Core Data Sheet ; 企業中核データシート
CL/F	Apparent Total Clearance After Oral Administration ; 経口投与時の全身クリアランス
CLcr	Creatinin Clearance ; クレアチニンクリアランス
CRC	Clinical Research Coordinator ; 治験コーディネーター
CYP	Cytochrome P-450 ; チトクロム P-450
C _{max}	Maximum Drug Concentration ; 最高血中濃度
DAAC	Drug Abuse Advisory Committee ; 米国薬物乱用防止諮問委員会
DIC	Disseminated Intravascular Coagulation ; 播種性血管内凝固症候群
ED ₅₀	50% Effective Dose ; 50%有効量
EM	Extensive Metabolizer ; 代謝正常者
EU	European Union ; 欧州連合
FDA	Food and Drug Administration of the United States ; 米国食品医薬品局
FS	Face Scale ; フェイススケールによる痛みの強さの尺度
GCP	Good Clinical Practice ; 医薬品の臨床試験の実施の基準
GRT	Grünenthal ; グリュエネンタール
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use ; 日米 EU 医薬品規制調和国際会議
MRT	Mean Residence Time ; 平均滞留時間
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities ; ICH 国際医薬用語集
NRS	Numeric Rating Scale ; 数値による痛みの強さの尺度
NSAIDs	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs ; 非ステロイド性抗炎症薬
OM	Ortho McNeil ; オルソマックニール
PK/PD	Pharmacokinetics/Pharmacodynamics ; 薬物動態/薬力学
PM	Poor Metabolizer ; 代謝欠損者
QOL	Quality of Life ; 生活の質
RWJPRI	R. W. Johnson Pharmaceutical Research Institute
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor ; 選択的セロトニン再取り込み阻害薬
t _{1/2, β}	Apparent Terminal (β phase) Elimination Half-Life ; β相から求めた消失半減期
TCA	Tricyclic Antidepressant ; 三環系抗うつ薬
T _{max}	Maximum Drug Concentration Time ; 最高血中濃度到達時間
VAS	Visual Analog Scale ; ビジュアルアナログスケール

語句略語	
V _d /F	Oral Distribution Volume ; 経口投与後の分布容積
VRS	Verbal Rating Scale ; 言葉による痛みの強さの尺度
WHO	World Health Organization ; 世界保健機関

目次

2.5.1	製品開発の根拠.....	1
2.5.1.1	NS-315 の薬理学的分類.....	1
2.5.1.2	癌性疼痛の臨床的/病態生理学的側面.....	1
2.5.1.3	癌性疼痛の治療の現状.....	2
2.5.1.4	国内における癌性疼痛治療剤の問題点（トラマドール経口剤の必要性）.....	5
2.5.1.5	外国におけるトラマドール塩酸塩の使用状況.....	6
2.5.1.6	NS-315 の開発の経緯.....	7
2.5.1.7	臨床試験データパッケージ.....	13
2.5.2	生物薬剤学に関する概括評価.....	15
2.5.2.1	治験に用いた市販予定製剤の規格適合性及び生物学的同等性試験結果.....	15
2.5.2.2	バイオアベイラビリティ試験結果.....	15
2.5.3	臨床薬理に関する概括評価.....	16
2.5.3.1	薬物動態.....	16
2.5.3.2	薬力学.....	21
2.5.4	有効性の概括評価.....	22
2.5.4.1	有効性の試験の対象となった患者集団の特性.....	22
2.5.4.2	有効性の試験のデザイン.....	24
2.5.4.3	非劣性の限界値.....	33
2.5.4.4	統計学的手法および試験結果の解釈に影響を与えると思われる問題点.....	33
2.5.4.5	部分集団における結果の類似性.....	33
2.5.4.6	適応症ごとの有効性、用法、用量の関係.....	33
2.5.4.7	臨床データの新天地への外挿の可能性.....	33
2.5.4.8	長期投与時の有効性及び耐薬性.....	34
2.5.4.9	血中濃度モニタリングによる治療成績改善データおよび至適血中薬物濃度範囲を示すデータ.....	34
2.5.4.10	観察された効果の臨床的意義.....	35
2.5.4.11	代替エンドポイント.....	37

2.5.5	安全性の概括評価.....	38
2.5.5.1	薬理学的分類に特徴的な有害作用	38
2.5.5.2	特定の有害事象をモニターするための特別な方法.....	39
2.5.5.3	動物における毒性学的情報及び製品の品質に関連する情報.....	42
2.5.5.4	被験薬及び対照薬投与の対象となった患者集団の特徴及び曝露の程度.....	44
2.5.5.5	比較的好く見られた重篤でない有害事象.....	47
2.5.5.6	重篤な有害事象.....	50
2.5.5.7	各試験結果の類似性及び相違点	53
2.5.5.8	部分集団における有害事象の発現割合の差異	55
2.5.5.9	投与量、投与方法、投与期間と有害事象の関連性.....	56
2.5.5.10	長期投与時の安全性.....	57
2.5.5.11	有害事象の予防、軽減、管理方法.....	58
2.5.5.12	過量投与、依存性、反跳現象（退薬症候）及び乱用.....	61
2.5.5.13	世界における市販後使用経験.....	63
2.5.5.14	他地域で得られたデータの新地域への外挿（ICH E5）.....	65
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論.....	66
2.5.6.1	ベネフィット.....	66
2.5.6.2	リスク.....	68
2.5.6.3	ベネフィットとリスクに関する結論.....	69
2.5.7	参考文献.....	70

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 NS-315の薬理学的分類

NS-315は、グリュエネンタール（GRT）社（ドイツ）で合成された中枢性鎮痛薬のトラマドール塩酸塩を有効成分として、1カプセル中に25mg又は50mgを含有するカプセル剤である。

NS-315の薬理学的分類、申請効能・効果、並びに申請用法・用量は以下のとおりである。

薬理学的分類	中枢性鎮痛薬
申請効能・効果	軽度から中等度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛
申請用法・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。

2.5.1.2 癌性疼痛の臨床的/病態生理学的側面

癌性疼痛の臨床的/病態生理学的側面については、がん疼痛治療ガイドライン¹⁾をはじめ、多くの著書に記載されており、以下のような特徴がある。

がんは1981年から死因の第1位を占め、2006年には死亡者数329,198人、人口10万対死亡率260.9人、総死亡原因の30.4%となっている²⁾。がん患者における最も苦しい症状のひとつである「痛み」の出現頻度はがんの進行に伴って高くなり、初診時30%、進行がんでは60～70%、末期がんでは75%と言われている。これらの患者のうち、50%の患者は中等度から高度の痛みを、30%の患者は高度あるいは耐え難い痛みを経験する。

がん患者の痛みは、その原因から以下の4つの要因に分けることができる。

- (1) がん自体が原因となった痛み（軟部組織、内臓、骨への浸潤・転移、神経圧迫・損傷、頭蓋内圧亢進など）
- (2) がんの治療に起因した痛み（手術、化学療法、放射線療法など）
- (3) 腫瘍に関連した痛み（担がん状態や全身衰弱に関連した痛み）
- (4) がんやがん治療に直接関係しない痛み（偏頭痛、変形性脊椎症、関節炎など）

また、がん患者の痛みは、神経学的（侵害受容性の痛み、神経障害性の痛み、交感神経系が関与した痛み）、持続性（急性の痛み、持続性・慢性の痛み、間欠的な痛み）及びオピオイド反応性（よく反応する痛み、ある程度反応する痛み、反応しない痛み）等の観点から分類することができ、進行がんではこれらの要素が共存し、患者毎に複雑な痛みを形成している。

このように複雑な痛みを有するがん患者は、QOLが著しく損なわれる場合が多く、優れた鎮痛剤による疼痛緩和とQOL改善が生命の尊厳に関わる重要な医療テーマである。

2.5.1.3 癌性疼痛の治療の現状

2.5.1.3.1 WHO 方式がん疼痛治療法

WHOにより1986年に提唱された「Cancer pain relief (WHO方式がん疼痛治療法)」は、全世界に広く浸透し、国内においてもWHO方式の日本語版「がんの痛みからの解放(第1版)」及び同第2版(1996年発行)³⁾は、癌性疼痛治療のスタンダードとなっている。以下に、WHOが提唱している癌性疼痛の治療指針を示す。また、表2.5.1.3-1にWHO方式の基本薬及び代替薬の一覧を示す。

(1) 治療目標

第1目標：痛みに妨げられない夜間の睡眠時間の確保

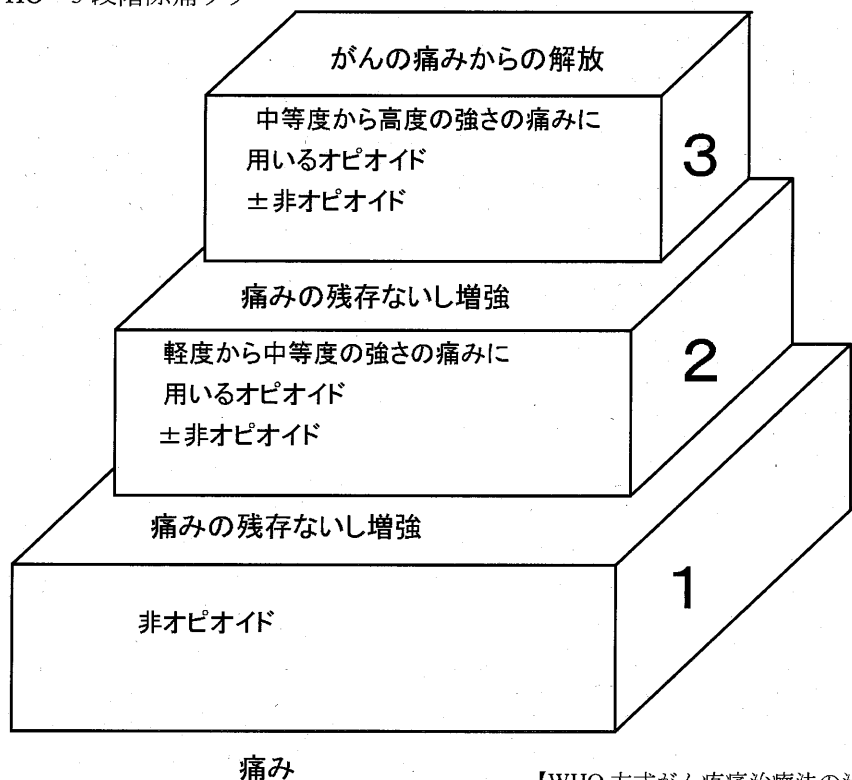
第2目標：安静時の痛みの消失

第3目標：起立時や体動時の痛みの消失

(2) 鎮痛薬投与法の基本的5原則

- | | |
|------------------|-----------------------|
| ① 経口的に | (by mouth) |
| ② 時刻を決めて規則正しく | (by the clock) |
| ③ 除痛ラダーに沿って効力の順に | (by the ladder) |
| ④ 患者ごとの個別的な量で | (for the individual) |
| ⑤ そのうえで細かい配慮を | (attention to detail) |

(3) WHO 3段階除痛ラダー



【WHO方式がん疼痛治療法の治療指針】

表 2.5.1.3-1 WHO 方式がん疼痛治療法の基本薬及び代替薬

薬剤群	基本薬	代替薬
<第1段階薬群> 非オピオイド	アスピリン アセトアミノフェン イブプロフェン インドメタシン	コリン・マグネシウム・トリサルチレート ^{a)} ジフルニサル ナプロキセン ジクロフェナク
<第2段階薬群> 軽度から中等度の強さの痛み に用いるオピオイド	コデイン	ジヒドロコデイン デキストロプロポキシフェン ^{a)} あへん末 <u>トラマドール^{b)}</u>
<第3段階薬群> 中等度から高度の強さの痛み に用いるオピオイド	モルヒネ	メサドン ^{a)} ヒドロモルフォン ^{a)} オキシコドン レボルファノール ^{a)} ペチジン ブプレノルフィン ^{c)} (フェンタニル) ^{d)}

a) 国内では入手できない薬

b) 国内では経口用製剤が入手できない薬(本経口用製剤を今回、承認申請)

c) 国内にはブプレノルフィンの坐剤と注射剤がある。

d) WHO が作成したオリジナルの表には記載されていない

2.5.1.3.2 国内における癌性疼痛治療の現状

2.5.1.3.2.1 WHO 第1段階：軽度の痛みの治療

WHO 方式がん疼痛治療法において、第1段階では非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) またはアセトアミノフェンを使用することが推奨されている。これらの薬剤は、一定量以上に増量しても有効限界 (ceiling effect) があるため効果は必ずしも増強しない。したがって、がんの進行に伴い、多くの患者で更に強い鎮痛剤であるオピオイド性鎮痛薬の投与が必要な時期がくる。また、NSAIDs 使用時には、胃腸障害、肝毒性、腎毒性に注意が必要である。国内では癌性疼痛の適応をもつ経口 NSAIDs は存在しないが、医療現場ではロキソプロフェンナトリウム、ジクロフェナクナトリウム及びエトドラク等が使用されている⁴⁾。

2.5.1.3.2.2 WHO 第2段階：軽度から中等度の痛みの治療

WHO 方式がん疼痛治療法では、第1段階薬で鎮痛効果が不十分となった場合、弱オピオイドを追加するように推奨されている。国内で第2段階薬として使用できる経口弱オピオイド剤は「コデイン」のみであるが、コデインはモルヒネと同様、麻薬に指定されており(100倍散を除く)、代謝(脱メチル化)され約10%がモルヒネとなって鎮痛効果を発揮するため、モルヒネと同様の副作用(便秘、嘔気・嘔吐など)を示す^{5~7)}。したがって、医療現場では積極的に使用されておらず、第1段階薬で鎮痛効果が得られなくなった場合には第3段階薬のモルヒネやオキシコドンの比較的低用量を第2段階薬として使用しているのが現状である^{6,8)}。また、WHO 方式がん疼痛治療法では、トラマドールがコデインの代替薬として推奨されているが、国内では注射剤しか使用できないため、ほとんど使用されていない。

2.5.1.3.2.3 WHO 第3段階：中等度から高度の痛みの治療

WHO 方式がん疼痛治療法では、第2段階薬（弱オピオイド±第1段階薬）で鎮痛効果が不十分となった場合、弱オピオイドを強オピオイドに変更することが推奨されている。国内で使用できる経口の第3段階薬は、モルヒネ、フェンタニル及びオキシコドンの3種類である。これらの強オピオイド（すべて麻薬）は、副作用の軽減や鎮痛効果の減弱に対応する場合あるいは鎮痛効果の増強を目的とする場合には、相互に変更することが推奨されている（オピオイドローテーション^{9,10}）。

2.5.1.4 国内における癌性疼痛治療剤の問題点（トラマドール経口剤の必要性）

国内における癌性疼痛治療は、WHO 除痛ラダーに従って行われている。しかし、国内で使用できるオピオイド性鎮痛薬は、①第 2 段階経口薬が少ない及び②麻薬（又は向精神薬）指定を受けている等の問題がある。

2.5.1.4.1 WHO 第 2 段階経口剤が少ない

国内において、癌性疼痛治療第 2 段階では、モルヒネを代表とする第 3 段階薬の強オピオイドが低用量で使用されている（2.5.1.3.2.2 項参照）。しかし、モルヒネを代表とする強オピオイドでは、呼吸抑制や依存形成といった重大な副作用の他に、悪心・嘔吐、便秘及び傾眠という代表的な副作用が高頻度で認められる^{11~14)}。これらの副作用は、疼痛治療の導入や継続を妨げるばかりではなく、患者の QOL を著しく低下させる。以上から、強オピオイドに比べて副作用が少なく安全にオピオイド性鎮痛剤を導入できる薬剤が必要である。

WHO 方式がん疼痛治療法の第 2 段階薬であるトラマドール塩酸塩は、モルヒネに比べて副作用が少ないことが報告されていることから^{3,10,15)}、癌性疼痛治療において有用な医薬品と考えられる。

2.5.1.4.2 麻薬（又は向精神薬）指定を受けている

モルヒネや麻薬といった言葉に対して、「麻薬は怖い」という印象をもつ患者が多く、麻薬を処方することに抵抗を感じる医師も少なくない^{16,17)}。また、麻薬は麻薬及び向精神薬取締法により厳しく管理されなければならない¹⁸⁾、医療機関のみならず、患者に対しても管理上の負担を強いることとなる。

トラマドール塩酸塩は、世界的にも麻薬及び向精神薬指定を受けておらず、国内で上市されている注射剤（トラマール[®]注 100）の規制状況は、劇薬、指定医薬品及び処方せん医薬品である。麻薬指定されていないトラマドール塩酸塩は、癌性疼痛治療において有用な医薬品と考えられる。

2.5.1.5 外国におけるトラマドール塩酸塩の使用状況

トラマドール塩酸塩は、1977年にドイツで中等度から高度の痛みを適応とした注射剤 (Tramal[®]) として、更に1980年には同適応の経口剤として発売された。国内では、興和株式会社 が GRT 社とのライセンス契約の下、1978年に癌性疼痛及び術後疼痛を適応とした注射剤 (クリスピ[®]注) を発売した。米国では、ジョンソン・エンド・ジョンソン (J&J) グループのオルソマックニール (OM) 社が GRT 社とのライセンス契約の下、1995年に中等度から中高度の痛みを適応とした経口剤 (Ultram[®]) を発売した。現在までに全世界約100カ国で承認され、種々の剤型 (カプセル剤、錠剤、液剤、徐放剤、注射剤、坐剤等) が発売されている。

これまでにトラマドール塩酸塩を投与された患者数は、全世界で1億人以上と推定されている¹⁹⁾。適応症に関しては、外国では米国と同様、「疾患名」ではなく「痛みの程度」で規定されており (米国: moderate to moderately severe pain、EU: moderate to severe pain)、筋骨格系の痛みを中心に、癌性疼痛、神経障害性疼痛を含む多くの痛みに対して使用されている (表 2.5.1.5-1)²⁰⁾。

表 2.5.1.5-1 外国においてトラマドール塩酸塩が使用されている対象

対象	使用率 (%)
筋骨格系疾患 (Musculoskeletal diseases)	47
癌 (Cancer)	19
外傷・骨折 (Traumas and fractures)	10
神経障害性疼痛 (Neurogenic pain)	9
血管痛・胸痛・胸膜痛 (Vascular/thoracic/pleural)	4
術後 (Postoperative)	2
疝痛・平滑筋 (Colic/smooth muscle)	2
その他 (Others)	4
不明 (Allocation not possible)	3

2.5.1.6 NS-315の開発の経緯

2.5.1.6.1 開発の経緯

トラマドール塩酸塩は、1962年にGRT社（ドイツ）が合成した中枢性鎮痛薬である。本薬はオピオイド作用（オピオイド受容体に弱い親和性あり）及び非オピオイド作用（ノルアドレナリン及びセロトニンの再取込み阻害）の双方の作用機序を併せ持つ。

申請者は、外国での使用実態（2.5.1.5項参照）を参考に、筋骨格系（整形外科領域）の痛みを対象とした開発を計画し、19■■■■年に2回の治験相談（19■■■■年及び19■■■■年）を実施した。その結果、国内で承認されている注射剤と同じ適応（癌性疼痛及び術後疼痛）を対象とした開発を先行させる、との結論になった。その後、申請者は、癌性疼痛及び術後疼痛を対象とした開発を進めたが、術後疼痛については第Ⅲ相試験終了後、開発を■■■■した（2.5.1.6.3項参照）。癌性疼痛を対象とした臨床開発の経緯については2.5.1.6.2項に詳細に示す。

2.5.1.6.2 癌性疼痛を対象とした国内臨床開発の経緯

NS-315の癌性疼痛を対象とした臨床開発は、臨床第Ⅰ相試験3試験、臨床第Ⅱ相試験2試験及び臨床第Ⅲ相試験3試験の計8試験で進めた。すべての臨床試験は、「ヘルシンキ宣言」の倫理的原則に基づき、「医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）」を遵守して実施した。

以下に、臨床試験の各相毎の開発計画及び結論並びに治験相談での助言を参考とした開発方針を要約する。

2.5.1.6.2.1 臨床第Ⅰ相試験

2.5.1.6.2.1.1 単回投与試験（19■■■■～19■■■■）

健康男性被験者（24名）にNS-315を絶食下で単回経口投与（25、50及び100mg）し、薬物動態及び安全性を検討した。25mg投与時は非対照・非盲検下で、50及び100mg投与時はプラセボ対照・二重盲検下で実施した。最高用量の100mgでは薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。結果の概要は以下のとおりであった。

- 1) NS-315の体内動態は25～100mgの用量範囲において線形性を示した。
- 2) NS-315の吸収に及ぼす食事の影響は軽微であった。
- 3) 主な副作用は、傾眠16.7%（3/18例）、鎮静11.1%（2/18例）、蕁麻疹、疲労及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加5.6%（1/18例）であった。
- 4) 認められた副作用はすべて一過性であり、処置を必要とすることなく消失した。

以上の結果より、薬物動態及び安全性上の特記すべき問題はないと判断した。

2.5.1.6.2.1.2 反復投与試験（19■■■■～19■■■■）

健康男性被験者（18名）にNS-315 50及び100mgを1日4回7日間経口投与し、薬物動態及び安全性を検討した。両用量共に、プラセボ対照・二重盲検下で実施した。結果の概要は以下のとおりであった。

- 1) 反復投与時の体内動態は投与4日目までに定常状態に達した。
- 2) 反復投与による血漿中未変化体濃度の非線形な上昇が認められた。その原因として初回通

過効果の飽和が推測された。

- 3) 主な副作用は、頭痛 50.0% (6/12 例)、悪心 41.7% (5/12 例)、浮動性めまい 25.0% (3/12 例)、体位性めまい 25.0% (3/12 例)、傾眠 25.0% (3/12 例)、疲労 16.7% (2/12 例) 及び排尿困難 16.7% (2/12 例) であった
- 4) 400mg/日投与群において 6 例中 1 例は、投与 4 日目に頭痛及び悪心等の副作用により中止となった。当該副作用は中止後、処置を必要とすることなく消失した。他の副作用はすべて一過性であり、処置を必要とすることなく消失した。
- 5) 投与終了時及び終了 1 週間後に依存性調査を実施したが、依存性形成を示唆する成績は得られなかった。

以上の結果より、400mg/日の反復投与は、耐えうる最大用量であると判断した。

2.5.1.6.2.1.3 生物学的同等性試験 (20■■■■~20■■■■)

健康男性被験者 (24 名) に絶食下で NS-315 25 mg カプセル剤 2 カプセル又は 50 mg カプセル剤 1 カプセルをクロスオーバー法 (A 群 12 例 : 25mg 先行、B 群 12 例 : 50mg 先行) で単回経口投与し、両製剤の生物学的同等性及び安全性を検討した。B 群の 1 例が第 II 期投与前に中止となったため、薬物動態の解析対象は 23 例とした。結果の概要は以下のとおりであった。

- 1) 両製剤は生物学的に同等であった。
- 2) 認められた副作用は、傾眠 2 件 (同一被験者) 及び血中ビリルビン増加 1 件であった。
- 3) 血中ビリルビン増加は、第 I 期 (50mg を 1 カプセル) 終了 24 時間後に認められ、第 II 期の治験薬投与前になっても回復せず、被験者の安全性を考慮して第 II 期の治験薬投与を中止した (中止後回復)。傾眠 2 件は処置を必要とせず回復した。

以上の結果より、25mg カプセルと 50mg カプセルは生物学的に同等であり、両製剤共に安全性上の特記すべき問題はないと判断した。

2.5.1.6.2.2 臨床第 II 相試験

2.5.1.6.2.2.1 用量反応試験 (19■■■■~20■■■■)

多施設共同、オープン試験として実施した。安静時の痛みの程度 (VAS) が 25mm 以上の痛みを有しオピオイド鎮痛剤による癌性疼痛治療を実施していない患者 (63 例) を対象として、NS-315 100~400mg/日、1 日 4 回を漸増法により 1~8 日間投与し、用量反応性及び安全性を検討した。結果の概要は以下のとおりであった。

- 1) VAS の投与量別累積改善率は、100mg/日 : 51.9%、200mg/日 : 71.9%、300mg/日 : 91.6% 及び 400mg/日 : 91.6% であった。
- 2) 400mg/日まで増量した症例 (2 例) は、効果不十分のため強オピオイドに変更された。
- 3) 有害事象及び副作用の発現率はそれぞれ 83.9% (52/62 例) 及び 74.2% (46/62 例) であった。
- 4) 主な副作用は、悪心 33.9% (21/62 例)、便秘 17.7% (11/62 例)、浮動性めまい 14.5% (9/62 例)、嘔吐 11.3% (7/62 例)、食欲不振 11.3% (7/62 例)、傾眠 11.3% (7/62 例)、排尿困難 9.7% (6/62 例) 及び倦怠感 9.7% (6/62 例) であった。

5) 重篤な有害事象は2例3件認められたが、NS-315投与との因果関係が疑われるものはないかった。

以上より、NS-315は100~300mg/日(1日4回投与)の用量範囲で癌性疼痛に対して有効性を示し、安全性上特記すべき問題はないと判断した。

2.5.1.6.2.2.2 継続投与試験(19■■■■~20■■■■)

多施設共同、オープン試験として実施した。癌性疼痛に対する第II相用量反応試験(2.5.1.6.2.2.1項参照)に参加した患者で、鎮痛効果が認められ、かつ忍容性に問題がなく継続投与が可能な患者(38例)を対象として、継続投与時(4週以上24週まで)の有効性及び安全性について検討した。結果の概要は以下のとおりであった。

- 1) 1日投与量(平均値±標準偏差)は、2週後で 187.5 ± 88.2 mg、4週後で 186.8 ± 89.1 mgであり、試験期間を通じて大きく変動することはなかった。
- 2) 安静時の痛みの程度(VAS)のコントロールが「良好」であった割合は、4週後:63.2%(12/19例)であった。
- 3) 有害事象の発現率は94.6%(35/37例)、副作用の発現率は78.4%(29/37例)であった。
- 4) 主な副作用は、便秘43.2%(16/37例)、悪心37.8%(14/37例)、嘔吐24.3%(9/37例)、傾眠16.2%(6/37例)、食欲不振10.8%(4/37例)及び排尿困難10.8%(4/37例)であった。
- 5) 重篤な有害事象は、7例に認められたが、NS-315投与との因果関係が疑われるものはないかった。
- 6) 投与終了時に依存性調査を実施したが、依存性形成は認められなかった。

以上の結果より、NS-315は癌性疼痛患者に対して安全かつ有効に長期投与(4週以上)できると判断した。なお、本試験で4週以上投与された症例は19例であったため、第III相一般臨床試験(2.5.1.6.2.3.2項参照)で更に4週以上の投与症例数を集積することとした。

2.5.1.6.2.2.3 治験相談(20■■■■及び20■■■■)

第II相用量反応試験終了後に実施した2回の治験相談(20■■■■及び20■■■■)での助言(5.4.3項参照)に従い、第III相試験を以下のように計画した。

- 1) 検証試験:モルヒネを対照として、NS-315とのクロスオーバー法にて両薬剤の効力比を求める。
- 2) 一般臨床試験:1日最大投与量(400mg/日)及び長期投与時(4週以上24週まで)の安全性及び有効性を検討する。

2.5.1.6.2.3 臨床第III相試験

2.5.1.6.2.3.1 比較対照試験(20■■■■~20■■■■)

多施設共同、ランダム化、ダブルダミー、二重盲検交叉比較試験として実施した。経口モルヒネ20(L群)、40(M群)あるいは60mg/日(H群)で疼痛コントロールされている(安静時の痛みの程度VASが25mm未満)癌性疼痛患者(82名)を対象として、NS-315あるいはモルヒネをクロスオーバー法にてそれぞれ3日間投与し、NS-315とモルヒネとの効力比を検討す

ると共に、両薬剤の安全性を比較した。結果の概要は以下のとおりであった。

- 1) NS-315 とモルヒネとの効力比（モルヒネを1とした場合のNS-315の効力）は、0.200（95%信頼区間：0.197～0.203）であった。
- 2) 投与量別効力比はL群（37例）で0.201、M群（19例）で0.196及びH群（12例）で0.203であった。
- 3) 有害事象発現率は、NS-315群93.8%（75/80例）、モルヒネ群91.0%（71/78例）。副作用発現率は、NS-315群40.0%（32/80例）、モルヒネ群39.7%（31/78例）であった。
- 4) NS-315群で認められた主な副作用は、悪心12.5%（10/80例）、傾眠8.8%（7/80例）、嘔吐、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加6.3%（5/80例）であった。モルヒネ群で認められた主な副作用は、悪心10.3%（8/78例）、傾眠9.0%（7/78例）、食欲不振6.4%（5/78例）であった。
- 5) 治験薬投与終了後30日以内に10例の死亡が認められたが、9例において治験薬との因果関係は否定された。残る1例（嚥下性肺炎により投与終了3日後に死亡）について、治験担当医師は治験薬との因果関係を「おそらく関連あり」と判断した（治験依頼者は「多分なし」と評価した）。
- 6) 死亡以外の重篤な有害事象としては12例17件認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

以上より、モルヒネ20～60mg/日の範囲内では、モルヒネの投与量に左右されることなくNS-315の効力比は約0.2とほぼ一定であり、臨床使用においてトラマドール塩酸塩からモルヒネへ切り替える際には0.2の効力比で簡便に換算できることが確認された。また、安全性面において、既にモルヒネを投与している患者においては、NS-315とモルヒネとで大きな差はないと判断した。

2.5.1.6.2.3.2 一般臨床試験（20■■■■～20■■■■）

多施設共同、オープン試験として実施した。安静時の痛みの程度（VAS）が25mm以上の痛みを有し治験薬投与開始前3日以内にオピオイド非投与の患者（77例）を対象として、NS-315 100～400mg/日を経口投与し長期投与時（4週以上24週まで）の有効性及び安全性について検討した。結果の概要は以下のとおりであった。

- 1) 1日投与量（平均値±標準偏差値）は2週後で162.1±74.0mg、4週後で167.9±86.6mgであり、4週後以降も試験期間を通じて大きく変動することはなかった。
- 2) 安静時の痛みの程度（VAS）のコントロールが「良好」以上の割合は、4週後：46.9%（23/49例）であった。
- 3) 400mg/日まで増量した症例が5例あり、そのうち2症例では、400mg/日の投与期間中に2週間以上続くコントロール「良好」な期間を認めた。なお、残り3症例中2症例においても、コントロール「良好」な期間を認めた。
- 4) 有害事象の発現率は100.0%（77/77例）、副作用の発現率は84.4%（65/77例）であった。
- 5) 主な副作用は、悪心41.6%（32/77）、便秘39.0%（30/77例）、嘔吐35.1%（27/77例）、傾眠28.6%（22/77例）、浮動性めまい14.3%（11/77例）、食欲不振11.7%（9/77例）及び頭

(2.5.1.6.2.3.1 項参照)と同様に、NS-315 とモルヒネとの効力比は約 0.2 であることが確認された。

2.5.1.6.2.5 申請のタイミングの妥当性

健康成人を対象とした第 I 相試験 3 試験並びに癌性疼痛患者を対象とした第 II 相試験 2 試験及び第 III 相試験 3 試験の計 8 試験を実施した結果、NS-315 の有効性及び安全性のプロファイルが明らかになったと判断し、申請に至った。

2.5.1.6.3 術後疼痛を対象とした国内臨床開発の経緯

NS-315 の術後疼痛を対象とした臨床開発は、第 I 相試験 3 試験（癌性疼痛を対象として実施した試験と同一；2.5.1.6.2.1 項参照）、第 II 相用量反応試験及び第 III 相比較対照試験の 5 試験で進めた。

第 II 相用量反応試験は、術後 96 時間以内に中等度から重度の痛みを訴えた患者（135 例）を対象として、NS-315 50mg、100mg 又はプラセボを 1 日 4 回最大 2 日間経口投与し、1 回目投与後の痛みの改善度（6 時間目まで 1 時間毎の総和）を主要評価項目として用量反応性を検討した。その結果、NS-315 は、有意な用量反応性を示した（ $P=0.0131$ 、対比(-1 0 1)を用いた分散分析）。

第 III 相比較対照試験は、術後 24 時間以内に中等度から重度の痛みを訴えた患者（182 例）を対象として、NS-315 あるいはジクロフェナクナトリウムを 1 日 4 回 2 日間経口投与し、2 日目の痛みの改善度を主要評価項目として NS-315 のジクロフェナクナトリウムに対する非劣性を検証した。その結果、非劣性を証明することができなかった。

以上の結果から、NS-315 は術後疼痛に対して有効性を示すものの、ジクロフェナクナトリウムに対する非劣性を証明できなかったことから、術後疼痛を適応とした開発を ████████ した。

2.5.1.6.4 外国臨床開発の経緯

ドイツにおける承認年（国際誕生）は 1973 年である。本項ではドイツで承認取得後の臨床開発の経緯を記載する。

ドイツでの承認取得後、1980 年代に、J&J グループの R.W.Johnson Pharmaceutical Research Institute (RWJPRI) 社（米国）が 32 種類の臨床試験を実施した。その内訳は、臨床薬理試験（7 種類）、歯科疼痛対象単回投与試験（9 種類）、歯科疼痛対象反復投与試験（1 種類）、術後疼痛対象単回投与試験（11 種類）、術後疼痛対象反復投与試験（1 種類）、癌性疼痛対象反復投与試験（1 試験）及び慢性疼痛対象反復投与試験（2 試験）であった。RWJPRI 社は、これら 32 試験の成績及びドイツを中心としたヨーロッパで実施された試験成績を併せて 1993 年、FDA に申請した。申請資料のうち、有効性及び安全性を検証するための疼痛患者を対象とした試験はすべて米国で実施された試験（25 試験）であったが、大部分の臨床薬理試験はドイツを中心としたヨーロッパで実施された試験であった。

RWJPRI 社は、1995 年に FDA から承認を受け、同年に RWJPRI 社と同じ J&J グループに属する OM 社が米国での販売を開始した。

2.5.1.7 臨床試験データパッケージ

本承認申請に際しては、国内で実施した8試験(2.5.1.6.2項参照)を評価資料とした。

加えて、国内で実施した術後疼痛を対象とした2試験(2.5.1.6.3項参照)及び外国で実施された臨床薬理試験(2.5.1.6.4項参照)の一部を参考資料とした。術後疼痛を対象とした国内試験は安全性の参考に、外国で実施された臨床薬理試験は主として薬物動態の参考とした。

評価資料を表2.5.1.7-1に、参考資料を表2.5.1.7-2に示す。

表2.5.1.7-1 臨床試験データパッケージ(評価資料)

相	試験名	対象	症例数	実施期間	実施国	資料番号
I	NS-315(トラマドール)の臨床第I相試験 -健康人での単回経口投与試験 (NS315/P1/01)	健康 成人	24	19███ ~19███	日本	5.3.3.1-1
	NS-315(トラマドール)の臨床第I相試験 -健康人での反復経口投与試験 (NS315/P1/02)	健康 成人	18	19███ ~19███	日本	5.3.3.1-2
	NS-315 カプセル 25mg と NS-315 カプセル 50mg の生物学的同等性試験 (NS315/P1/03)	健康 成人	24	20███ ~20███	日本	5.3.1.2-1
II	癌性疼痛に対する NS-315(塩酸トラマドール)の臨床第II相試験【漸増法による用量反応試験】 (NS315/P2/02)	癌性疼痛患者	63	19███ ~20███	日本	5.3.5.1-1
	癌性疼痛に対する NS-315(塩酸トラマドール)の臨床第II相試験【継続投与試験】 (NS315/P2/03)	癌性疼痛患者	38	19███ ~20███	日本	5.3.5.2-1
III	癌性疼痛に対する NS-315(塩酸トラマドール)の臨床第III相試験【モルヒネ硫酸塩徐放性製剤*を対照とした二重盲検交叉比較試験】 (NS315/P3/02)	癌性疼痛患者	82	20███ ~20███	日本	5.3.5.1-2
	癌性疼痛に対する NS-315(塩酸トラマドール)の臨床第III相試験【一般臨床試験(オープンラベル試験)】 (NS315/P3/03)	癌性疼痛患者	77	20███ ~20███	日本	5.3.5.2-2
	癌性疼痛に対する NS-315(塩酸トラマドール)の臨床第III相試験【モルヒネ硫酸塩徐放性製剤*を対照とした二重盲検並行群間比較試験】 (NS315/P3/04)	癌性疼痛患者	97	20███ ~20███	日本	5.3.5.1-3

表 2.5.1.7-2 臨床試験データパッケージ(参考資料)

相	試験名	対象	症例数	実施期間又は報告書作成日	実施国	資料番号
II	術後疼痛に対する NS-315(塩酸トラマドール)の臨床第II相試験 -二重盲検用量反応試験- (NS315/P2/01)	術後疼痛患者	135	19[REDACTED] ~20[REDACTED]	日本	5.3.5.4-1
III	術後疼痛に対する NS-315(塩酸トラマドール)の臨床第III相試験 -ジクロフェナクナトリウム製剤*を対照とした二重盲検並行群間比較試験- (NS315/P3/01)	術後疼痛患者	182	20[REDACTED] ~20[REDACTED]	日本	5.3.5.4-2
I	バイオアベイラビリティ試験 ([REDACTED] 169)	健康成人	10	19[REDACTED]	ドイツ	5.3.1.1-2
	外国高齢者試験 ([REDACTED] 214)	健康高齢者	20	19[REDACTED]	ドイツ	5.3.3.3-1
	ドイツで実施された健康成人における薬物動態 ([REDACTED] 212)	健康成人	24	19[REDACTED]	ドイツ	5.3.3.3-4
	肝障害患者における薬物動態試験 ([REDACTED] 228)	肝硬変患者	12	19[REDACTED]	フランス	5.3.3.3-3
	腎障害患者における薬物動態試験 ([REDACTED] 218)	健康成人及び腎障害患者	27	19[REDACTED]	ドイツ	5.3.3.3-2
	米国で実施された健康成人における薬物動態 ([REDACTED]-202)	健康成人	24	19[REDACTED]	米国	5.3.3.3-5
	シメチジンとの相互作用 ([REDACTED] 240)	健康成人	12	19[REDACTED] 19[REDACTED]	ドイツ	5.3.3.4-2
	カルバマゼピンとの相互作用 ([REDACTED] 241)	健康成人	12	19[REDACTED]	ドイツ	5.3.3.4-3
	¹⁴ C-標識体投与試験 ([REDACTED] 9、[REDACTED] 74、[REDACTED] 91、[REDACTED] 97)	健康成人	2	19[REDACTED] 19[REDACTED] 19[REDACTED] 19[REDACTED]	ドイツ	5.3.3.1-3 ~6
	尿中排泄試験 ([REDACTED] 99)	健康成人	12	19[REDACTED]	ドイツ	5.3.3.1-9
	乳汁中排泄試験 ([REDACTED]/163/1)	授乳婦	12	19[REDACTED]	ドイツ	5.3.3.1-8
胆汁中排泄試験 ([REDACTED] 227)	胆嚢摘出患者	9	19[REDACTED]	ドイツ	5.3.3.1-7	
II	拔牙後痛に対する PK/PD 試験 ([REDACTED] 3)	拔牙後痛患者	239	19[REDACTED] ~19[REDACTED]	米国	5.3.4.2-2

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 治験に用いた市販予定製剤の規格適合性及び生物学的同等性試験結果

NS-315 50mg カプセル剤は、1980年よりドイツにおいて販売され、これまでに処方を変更することなく、現在は世界約 100 カ国において販売されている。NS-315 25mg カプセル剤は、50mg カプセル剤の実績に基づいて [] 社において製剤設計が行われた (2.3.P.2.2.1 項参照)。

国内で実施した第 I 相単回投与試験 (NS315/P1/01)、第 I 相反復投与試験 (NS315/P1/02)、第 I 相同等性試験 (NS315/P1/03)、第 II 相用量反応試験 (NS315/P2/02)、第 II 相継続投与試験 (NS315/P2/03)、第 III 相一般臨床試験 (NS315/P3/03)、第 III 相比較対照試験 (NS315/P3/02) 及び第 III 相追加比較試験 (NS315/P3/04) の 8 試験では、1 カプセル中にトラマドール塩酸塩 25mg 及び 50mg を含有する上記カプセル剤を使用した。

これらの臨床試験に使用したすべてのロットの規格適合性について試験を行ったところ、いずれのロットにおいても溶出率は規格値である [] %以上を示した。また、他の試験項目においてもすべて規格に適合し、品質は担保されていた (2.3.P.5.4 項参照)。

申請製剤である 25mg カプセル 2 カプセルと 50mg カプセル 1 カプセルの生物学的同等性試験を実施した。各パラメータについて分散分析した結果、 C_{max} 、 T_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び $t_{1/2,\beta}$ に製剤間で有意差は認められなかった。両製剤の対数変換した C_{max} 及び AUC_{0-t} の平均値の差の 90%信頼区間は、それぞれ $\log(0.944) \sim \log(1.08)$ 及び $\log(0.978) \sim \log(1.07)$ と、いずれも $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲内にあったことより、試験製剤の 25mg カプセル剤 2 カプセルと標準製剤の 50mg カプセル剤 1 カプセルは生物学的に同等と判断した。

以上より、当該 25mg 及び 50mg カプセル剤を市販予定製剤として承認申請することとした。

2.5.2.2 バイオアベイラビリティ試験結果

外国において実施されたバイオアベイラビリティ試験 ([] 169) の結果、100mg カプセル剤の経口投与におけるバイオアベイラビリティは 68%と比較的高い値を示した。

薬物動態に及ぼす食事の影響試験 (NS315/P1/01) の結果、100mg カプセルを食後投与時の薬物動態パラメータは空腹時投与と比較すると、 T_{max} に 1.5 時間程度の遅れが認められたものの、 $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} に差が無かったことより、申請製剤の 50mg カプセル 2 カプセルを単回経口投与したときのバイオアベイラビリティは食事の影響を受けにくいことが明らかとなった。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 薬物動態

2.5.3.1.1 健康被験者における薬物動態

2.5.3.1.1.1 単回投与時の薬物動態

国内で実施された第 I 相単回投与試験 (NS315/P1/01) において、トラマドール及び M1 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の平均値は、いずれも用量の増加に比例して上昇した。 $t_{1/2,\beta}$ の平均値は各用量間でほぼ一定であった。また、投与後 24 時間までのトラマドール及び各代謝物の尿中排泄率に用量間で差は認められず、本薬の体内動態は 25~100mg の用量範囲において線形性を示した。

また、100mg 空腹時投与でトラマドール及び M1 の各光学異性体の血漿中濃度を測定した結果、トラマドールでは C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $t_{1/2,\beta}$ に、M1 では C_{max} 及び $t_{1/2,\beta}$ に有意な差が認められたものの、いずれも異性体間の差は小さく、本薬の体内動態に及ぼす立体選択性の影響は小さいと判断した。

2.5.3.1.1.2 反復投与時の薬物動態

国内で実施された第 I 相反復投与試験 (NS315/P1/02) において、健康男性被験者に NS-315 を 50 及び 100mg 用量で 1 日 4 回 7 日間 (初日と最終日は 1 日 1 回投与) 経口投与すると、両用量において投与 4 日目の各回投与直前の血漿中濃度 (トラフ値) は、トラマドール、M1 ともに投与 6 日目と変わりなく ($P>0.05$ 、対応のある t 検定)、反復投与時の体内動態は投与 4 日目までに定常状態に達していると判断した。

最終投与後のトラマドールと M1 の血漿中濃度推移を、初回投与時の薬物動態パラメータを用いて予測し、実測値と予測値に基づく最終日の薬物動態パラメータを比較すると、両用量ともトラマドール濃度は実測値の方が高く推移し、反復投与による体内動態の変動が示唆された。一方、M1 濃度は実測値と予測値に差がなかった。このような反復投与による血漿中トラマドール濃度の非線形な上昇の原因として、初回通過効果の飽和が推測される。

2.5.3.1.2 内因性要因を考慮した薬物動態

2.5.3.1.2.1 高齢者における薬物動態

ドイツで実施された健康高齢者を対象にした臨床試験 (■ 214) において、トラマドール塩酸塩のカプセル剤を経口投与 (50mg) した時の動態パラメータ値 ($CL/F=672\text{mL/min}$) は健康被験者を対象に実施した試験 (試験番号 ■ 212) 結果 (701mL/min) とほぼ同等の値を示した。一方、健康高齢者を 75 歳以上の健康高齢者 (後期高齢者) と 65 歳以上 75 歳未満の被験者 (前期高齢者) に分けて比較したところ、後期高齢者で C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び尿中排泄量 (U_{0-48h}) が増大し、 $t_{1/2,\beta}$ と MRT が延長した。こうした変化は、加齢に伴う薬物代謝酵素活性の低下によるものと推察される。

2.5.3.1.2.2 肝障害を有する被験者における薬物動態

フランスで実施された肝硬変患者を対象とした薬物動態試験 (■ 228) において、トラマドール塩酸塩を経口投与 (50mg) した後のトラマドールの C_{max} と $AUC_{0-\infty}$ 値は、健康被験者の

値に比べて顕著に高かった。また $t_{1/2,\beta}$ が約 2.5 倍に増加し、 CL/F は半分以下に低下した。 T_{max} と V_d/F には肝硬変の影響は認められなかった。M1 の $t_{1/2,\beta}$ も肝硬変患者で延長した。これらの変化は、肝疾患に伴う薬物代謝能の低下に起因すると考えられる。

2.5.3.1.2.3 腎障害を有する被験者における薬物動態

ドイツで実施された様々な程度の腎障害患者を対象にした薬物動態試験 (■ 218) において、トラマドール塩酸塩注射液を静脈内投与 (100mg) すると、トラマドールの $t_{1/2,\beta}$ と $AUC_{0-\infty}$ は、健康被験者に比べて最大でそれぞれ 50 及び 100% 増大し、代謝物 M1 の $t_{1/2,\beta}$ と $AUC_{0-\infty}$ は、健康被験者に比べて最大で共に 130% 増大した。これらの患者では、トラマドールと M1 の尿中排泄量の低下も認められたことより、この体内動態の変化はクレアチニンクリアランス ($CLcr$) の減少と関連していると思われる。

2.5.3.1.2.4 薬物動態の民族間差

ドイツおよび米国で実施された健康男性被験者を対象にした臨床試験 (■ 212 及び ■-202) において、トラマドール塩酸塩カプセルを 50 又は 100mg の用量で絶食下に経口投与した後の血漿中トラマドールの動態パラメータ値を国内で実施した第 I 相単回投与試験 (NS315/P1/01) の結果と比較した。日本人、ドイツ人及び米国人において、トラマドール及び M1 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ に大きな差は認められなかったことより、外国と国内で実施された臨床試験結果はほぼ同等に評価できるものと判断した。

2.5.3.1.3 外因性要因を考慮した薬物動態

2.5.3.1.3.1 食事の影響

国内で実施した第 I 相単回投与試験 (NS315/P1/01) において、健康男性被験者に NS-315 を非絶食下で単回経口投与 (100mg) した後のトラマドール及び M1 の薬物動態パラメータを空腹時投与の結果と比較すると、非絶食時に T_{max} が有意 ($P < 0.05$) に遅れたものの、その他のパラメータ値に食事条件による差は認められなかった。また、トラマドール及び各代謝物の尿中排泄率においても食事の影響は認められなかったことより、本薬の吸収に及ぼす食事の影響は軽微であると判断した。以上、本試験で認められた薬物動態パラメータの変化は臨床問題とならず、本薬の投与において食事条件を考慮する必要はないと考えられる。

2.5.3.1.3.2 併用薬の影響

2.5.3.1.3.2.1 シメチジンとの相互作用

ドイツで実施された健康被験者を対象にした薬物動態試験 (■ 240) において、シメチジン (400mg を単回又は反復経口投与) と併用することにより、トラマドール (50mg カプセル剤を単回経口投与) の $AUC_{0-\infty}$ 、 $t_{1/2,\beta}$ 及び尿中排泄量は、それぞれ最大で 27、19 及び 29% 増大し、 CL/F は 22% 低下した。また、M1 の T_{max} 及び $t_{1/2,\beta}$ が有意に増大し、 C_{max} と尿中排泄量が有意に減少した。以上のように、トラマドールはシメチジンと併用時に代謝阻害による相互作用を受けるものの、トラマドールの体内動態の変化は軽度であり、臨床的な問題はないと考えられた。

2.5.3.1.3.2.2 カルバマゼピンとの相互作用

ドイツで実施された健康被験者を対象にした薬物動態試験 (■ 241) において、カルバマゼピンとの併用により、トラマドールの C_{max} が 49%減少、トラマドール及び M1 の $AUC_{0-\infty}$ がそれぞれ 74 及び 44%減少、トラマドールの尿中排泄量が 79% 低下した。また、トラマドールと M1 の $t_{1/2,\beta}$ がそれぞれ 46 及び 33%短縮した。カルバマゼピンは代謝酵素を誘導することが知られており、こうした変化は代謝能の亢進によるものと推測され、カルバマゼピンの併用によるトラマドール塩酸塩の薬理効果の低下が示唆された。

2.5.3.1.3.2.3 抗うつ剤との相互作用

In vitro 薬物間相互作用試験 (■ 072896) において、トラマドール塩酸塩の代謝は抗うつ薬であるアミトリプチリン、シクロベンザプリン、フルオキセチン及びノルフルオキセチンにより阻害されることが明らかになった (IC_{50} 値; ノルフルオキセチン<フルオキセチン<アミトリプチリン<シクロベンザプリン)。特にフルオキセチン、ノルフルオキセチンの阻害作用の IC_{50} 値が臨床における血漿中濃度に近い値であったことより、両薬物とトラマドール塩酸塩を併用した場合にはトラマドール塩酸塩の血漿中濃度が上昇する可能性が示唆された。

2.5.3.1.4 吸収

ドイツにおいて実施された ^{14}C -標識体投与試験 (■ 9) において、 ^{14}C -トラマドール塩酸塩を経口投与した後の尿中放射能の排泄率より、本薬の吸収率は 83%以上と推測された。本薬のヒトにおける経口吸収性は実験動物 (マウス、ラット、ウサギ及びビヌ: 2.4.3.1 項参照) と同様に良好であることが示された。

2.5.3.1.5 分布

2.5.3.1.5.1 分布容積

ドイツで実施されたバイオアベイラビリティ試験 (■ 169) 及び産後 3~7 日目の授乳婦を用いた乳汁排泄試験 (■ /163/1) において、トラマドール塩酸塩 (100mg) を単回静脈内投与した時の分布容積は、それぞれ 2.7 及び 2.8L/kg とほぼ同等の値を示した。これらの容積値は、細胞外容積 (約 0.2L/kg) に比べて大きく、本薬の組織への良好な分布特性を反映しているものと推察された。

2.5.3.1.5.2 血漿タンパク結合率

In vitro 血漿タンパク結合試験 (■ -27700) において、ヒト血液中の ^{14}C -トラマドール塩酸塩のタンパク結合率は、0.2~10 μ g/mL の濃度範囲において 19.5~21.5%であり、結合率に濃度依存性は認められなかった。

2.5.3.1.6 代謝

2.5.3.1.6.1 代謝経路

国内で実施した第 I 相単回投与試験 (NS315/P1/01) において、尿中で確認された主な代謝物は M1、M5 及びそれらの抱合体であった。また、ドイツで実施された臨床試験 (██████ 74) において、前記代謝物以外に M2、M3、M4 の存在が確認されていることより、ヒトでの主な代謝経路は N-、O-脱メチル (第一相反応) 及び O-脱メチル体のグルクロン酸又は硫酸抱合 (第二相反応) であると推察された (図 2.5.3.1.6.1-1)。

In vitro 代謝試験 (██████ 398) において、この N-脱メチル化反応にはチトクロム P450 (CYP) 3A4 が、O-脱メチル化反応には CYP2D6 がそれぞれ主に関与する CYP 酵素であることが明らかとなった。

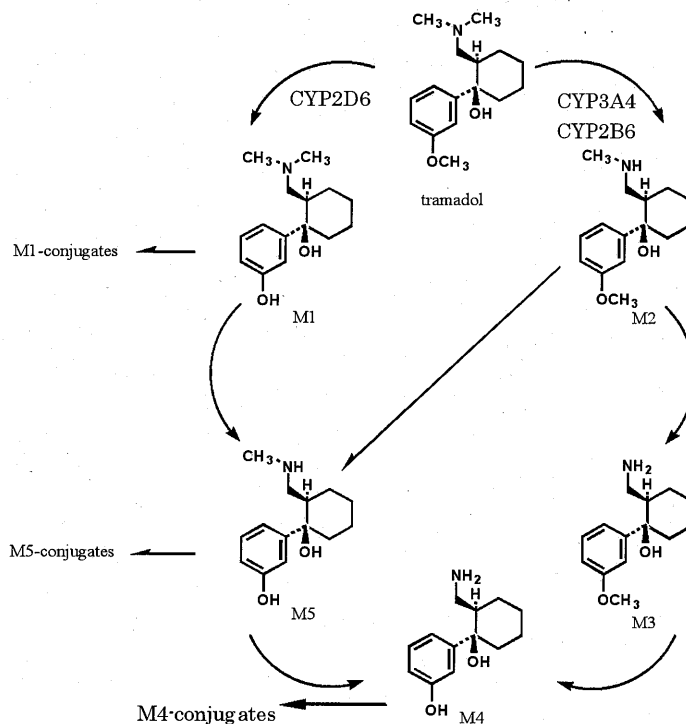


図 2.5.3.1.6.1-1 ترامadolの代謝経路

2.5.3.1.6.2 代謝に及ぼす遺伝子多型の影響

トラマドールから M1 への代謝に CYP2D6 が関与することより、健康被験者をスバルテインの代謝能により Extensive metabolizer (EM) と Poor metabolizer (PM) に分類し、トラマドールと M1 の血清中濃度及び鎮痛効果について EM と PM で比較した (資料番号 5.4.4.2-52)。トラマドールの AUC は両群間で差は小さかったものの、M1 の AUC は PM で顕著に低かった。また鎮痛効果に対しては、EM では 6 試験 (圧痛に対する感知及び耐用閾値、腓腹神経を単回及び反復刺激後の侵害反射誘発閾値、寒冷昇圧試験における最大疼痛値及び疼痛面積) で有効性が見られたのに対し、PM では 2 試験 (耐容閾値と腓腹神経単回刺激後の侵害反射誘発閾値) のみであった。以上、CYP2D6 の遺伝子多型はトラマドールの代謝物生成に影響を与え、鎮痛効果発現

の個体差の一因になるものと推察された。

2.5.3.1.6.3 CYP 分子種に対する阻害作用

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 酵素阻害試験 (■-3596) において、各ヒト CYP 分子種 (CYP1A, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 及び 4A11) に対するトラマドールと代謝物 M1 の阻害作用について検討した結果、両者共に各ヒト CYP 分子種に対する影響は軽微であったことより、臨床用量においてトラマドールが CYP で主に代謝される併用薬に対し薬物相互作用を起こす可能性は低いと考えられた。

2.5.3.1.7 排泄

2.5.3.1.7.1 尿中排泄

国内で実施した第 I 相単回投与試験 (NS315/P1/01) において、トラマドール塩酸塩を単回経口投与した後 24 時間までの尿中排泄率は、用量間 (25、50 及び 100mg) で差が認められず、トラマドールで 12~16%、M1 で 12~15%、M1 抱合体で 15~18%、M5 で 9%、M5 抱合体で 6~8%であった。

2.5.3.1.7.2 胆汁中排泄

ドイツで実施された胆嚢切除患者を対象とした試験 (■ 227) において、トラマドールの胆汁中排泄率は投与量の 0.3%と僅かであり、本薬の体内動態に腸肝循環の関与は少ないと判断した。

2.5.3.1.7.3 乳汁中排泄

ドイツで実施された産後 3-7 日の授乳婦を対象とした乳汁移行試験 (■/163/1) において、本薬の乳汁中へのトラマドールおよび代謝物 M1 の排泄率は、投与量の 0.1%と僅かであることが確認された。

2.5.3.2 薬力学

2.5.3.2.1 作用機序に関する情報

NS-315 の作用機序は、オピオイド作用（オピオイド受容体に弱い親和性あり）及び非オピオイド作用（ノルアドレナリン及びセロトニンの再取込み阻害）である。

2.5.3.2.2 薬力学的効果と投与量・血漿中濃度との関係

第Ⅱ相用量反応性試験（NS315/P2/02）において、NS-315 は 100mg/日より鎮痛効果を示し、100～300mg/日（1日4回投与）の用量範囲で癌性疼痛に対して有効性を示すことが明らかとなった。

癌患者の負担を考慮して採血を実施しなかったため、第Ⅱおよび第Ⅲ相試験において薬力学効果と血漿中濃度との関係を直接明らかにすることはできなかった。米国で実施された抜歯後疼痛患者を対象とした PK/PD 試験（■3）において、トラマドールの血漿中濃度と最大疼痛緩和との関連性を示す E_{max} モデルが導き出されている（2.7.2 項参照）。そこで参考までに、このモデルを用いて第Ⅰ相反復投与試験（NS315/P1/02）で得られた平均血漿中トラマドール濃度（ C_{av} ）と鎮痛効果との関係について解析した。その結果、最大疼痛緩和スコアは 100～400mg の範囲で用量に依存して上昇しており、有効性を示す最小用量投与时（1回 25mg を 1日4回）で得られる最大疼痛緩和スコアは最大値の約 75%にあたることが示された。

2.5.3.2.3 投与量及び投与間隔を裏付ける PD

第Ⅱ相用量反応試験（NS315/P2/02）の成績を 2.5.4.1 項に示した。

2.5.3.2.4 臨床的 PD 相互作用

癌性疼痛患者を対象とした第Ⅱ相用量反応試験（NS315/P2/02）、第Ⅱ相継続投与試験（NS315/P2/03）、第Ⅲ相一般臨床試験（NS315/P3/03）及び第Ⅲ相比較対照試験（NS315/P3/02）において、有効性評価対象集団を解析対象集団とし、NSAIDs との併用の有無で鎮痛効果に差があるか否かの検討を行った。その結果、NSAIDs 併用の有無で、有効性に差はなかった。

2.5.3.2.5 遺伝的に起こり得る PD 反応の差異

CYP2D6 の EM 及び PM における臨床的鎮痛効果については、2.5.3.1.6.2 項に記載した。

2.5.4 有効性の概括評価

有効性の評価は、第Ⅱ相用量反応試験 (NS315/P2/02)、第Ⅱ相継続投与試験 (NS315/P2/03)、第Ⅲ相一般臨床試験 (NS315/P3/03)、第Ⅲ相比較対照試験 (NS315/P3/02) 及び第Ⅲ相追加比較試験 (NS315/P3/04) の 5 試験を対象に行った。なお、第Ⅱ相継続投与試験 (NS315/P2/03) は、第Ⅱ相用量反応試験 (NS315/P2/02) で有効性が認められ、安全性上の問題がなかった患者を対象として実施した。

2.5.4.1 有効性の試験の対象となった患者集団の特性

2.5.4.1.1 患者集団の特性

有効性の評価対象 5 試験に参加した患者の人口統計学的特性 (年齢、性別) 及び治験薬投与前の VAS 値を表 2.5.4.1.1-1 に示す。

表 2.5.4.1.1-1 患者集団の特性 (有効性 FAS)

有効性評価対象	Ⅱ相用量 反応試験 (NS315/ P2/02)	Ⅱ相継続 投与試験 (NS315/ P2/03)	Ⅲ相一般 臨床試験 (NS315/ P3/03)	Ⅲ相比較 対照試験 (NS315/ P3/02)		Ⅲ相追加 比較試験 (NS315/ P3/04)		
	61	36	76	A 群 ^{a)}	B 群 ^{a)}	T 群 ^{b)}	M 群 ^{b)}	
				41	41	48	47	
年齢	～64 歳	30	19	33	21	21	19	18
	65～74 歳	23	15	28	10	11	16	19
	75 歳～	8	2	15	10	9	13	10
	Mean±SD	63.8± 9.7	63.3± 7.7	65.7± 11.5	64.1± 12.8	63.7± 14.0	66.7± 10.2	66.4± 10.6
	中央値	65	63	68.5	64	63	66	68
	最小～最大	35～83	44～83	36～89	24～85	25～87	42～84	38～92
性別	男	38	22	50	29	22	28	34
	女	23	14	26	12	19	20	13
投与前の 安静時 VAS (mm)	0～24	0	0 ^{c)}	0	41	41	0	0
	25～44	31	15 ^{c)}	39	0	0	28	27
	45～64	21	15 ^{c)}	22	0	0	14	15
	65～84	9	6 ^{c)}	12	0	0	5	4
	85～100	0	0 ^{c)}	3	0	0	1	1
	Mean±SD	46.1± 14.3	47.8± 14.3 ^{c)}	47.7± 17.5	8.3±6.5	7.8±6.5	45.3± 15.9	44.5± 16.8
	中央値	44	46 ^{c)}	43	9	7	42	39
	最小～最大	25～80	27～80 ^{c)}	25～97	0～24	0～24	26～92	25～94

a) A 群: NS-315 先行群、B 群: モルヒネ先行群

b) T 群: NS-315 投与前群、M 群: モルヒネ投与前群

c) 第Ⅱ相継続投与試験における投与前の安静時 VAS については第Ⅱ相用量反応試験開始前の VAS

評価対象 5 試験すべてにおいて、65 歳以上の前期高齢者及び 75 歳以上の後期高齢者が含まれていた。なお、プロトコルの規定どおり、20 歳未満の患者は組み入れられなかった。性別は、すべての試験で男性が多かった。

第Ⅱ相用量反応試験 (NS315/P2/02)、第Ⅲ相一般臨床試験 (NS315/P3/03) 及び第Ⅲ相追加比較試験 (NS315/P3/04) では痛みのコントロールが十分でない患者を組入れたので (2.5.4.2.1 項参照)、投与前の VAS 値はすべての患者で 25mm 以上であった (試験毎の中央値は 39～46mm)。

平賀ら^{21,22)}は、VAS=3cmは「少し痛い」、VAS=5~6cmは「かなり痛い」、VAS=7~8cmは「非常に痛い」と患者が表現するのが一般的であると報告しており、今回組入れられた患者の大半が「少し痛い」又は「かなり痛い」患者であったと判断できる。一方、第Ⅲ相比較対照試験(NS315/P3/02)では、既にモルヒネで痛みがコントロールできている患者を組入れたので、投与前のVAS値はすべての患者で25mm未満であった。

2.5.4.1.2 試験対象集団と市販後投与対象集団の相違について

市販後にNS-315の投与が必要な患者は、WHO 3段階除痛ラダーの第2段階に相当する痛み(軽度から中等度の痛み)を有する患者である。第Ⅲ相比較対照試験(NS315/P3/02)を除く3試験に組入れられた大半の患者の痛みが、「少し痛い」又は「かなり痛い」であったこと(2.5.4.1.1項参照)から、「少し痛い」=軽度、「かなり痛い」=中等度とすると、試験対象集団と市販後実際にNS-315が投与されると予想される集団は、よく整合すると考えられる。

第Ⅲ相比較対照試験(NS315/P3/02)に組入れられた患者は、既にモルヒネが投与されていた患者である。WHO方式がん疼痛治療法の考え方(弱オピオイドで効果不十分となった場合に強オピオイドに変更する)を考慮すると、既に強オピオイドが投与されている患者に弱オピオイドが変更投与されることは推奨されない。しかしながら、本試験に組入れられた患者は、WHO第2段階薬の代替として低用量(20~60mg/日)のモルヒネを投与されていた患者である。実際の医療現場では、軽度から中等度の痛みに対して低用量モルヒネやオキシコドンが使用されていることから(2.5.1.3.2.2項参照)、当該試験対象集団と市販後実際にNS-315が投与されると予想される集団も整合すると考えられる。

2.5.4.2 有効性の試験のデザイン

2.5.4.2.1 項～2.5.4.2.10 項に、有効性の評価対象とした 5 試験の試験デザイン上の特徴を概説する。

2.5.4.2.1 選択基準

痛みの程度を表す尺度としては、visual analog scale (VAS)、numeric rating scale (NRS)、verbal rating scale (VRS) 及び face scale (FS) 等が一般的に用いられている。今回の開発計画では、有効性の評価対象とした 5 試験すべてにおいて、最も繁用されている VAS (visual analog scale) を用いて痛みの程度を評価した。VAS で痛みを評価する場合、VAS=3cm 以下になれば痛みがコントロールされていると考えてよく、患者を対象としたアンケートの結果では、鎮痛剤が効いていると考えるのは平均 2.5cm であった²²⁾。したがって、今回の開発計画では、「VAS=25mm 以上」を痛みがコントロールされていない（治療が必要な）状態、「VAS=25mm 未満」を痛みがコントロールされている状態と定義した。

第Ⅱ相用量反応試験 (NS315/P2/02)、第Ⅲ相一般臨床試験 (NS315/P3/03) 及び第Ⅲ相追加比較試験 (NS315/P3/04) は、オピオイド未使用でかつ痛みの治療が必要な患者を対象として NS-315 の有効性を検討することが目的であったことから、3 試験すべてにおいて安静時の痛みの程度 (VAS) が 25mm 以上の患者を選択した。一方、第Ⅲ相比較対照試験 (NS315/P3/02) では、モルヒネにより痛みがコントロールされている患者を対象としてモルヒネとの効力比を求めることが目的であったことから、安静時の痛みの程度 (VAS) が 25mm 未満の患者を選択した。

なお、第Ⅱ相継続投与試験 (NS315/P2/03) では、第Ⅱ相用量反応試験 (NS315/P2/02) で有効性が認められた患者を選択した。

2.5.4.2.2 除外基準

癌患者に対して放射線療法、化学療法あるいはホルモン療法を施行すると、腫瘍の縮小効果のみならず除痛効果も得られることが知られている^{23~25)}。

そこで、有効性の評価対象 5 試験において、上記 3 療法について、表 2.5.4.2.2-1 に示す除外基準を設けた。すなわち、除痛効果が最も大きい放射線療法はすべての試験で除外基準として設定した。化学療法及びホルモン療法については、長期間にわたって実施を制限することは患者の不利益になると考え、第Ⅱ相用量反応試験／第Ⅱ相継続投与試験 (NS315/P2/02／NS315/P2/03) 及び第Ⅲ相一般臨床試験 (NS315/P3/03) では除外基準に設定しなかった。また、第Ⅲ相追加比較試験 (NS315/P3/04) の主要目的は、有効性の比較ではなく安全性の比較であったため、ホルモン療法を除外基準に設定しなかった。

表 2.5.4.2.2-1 放射線療法、化学療法及びホルモン療法の除外基準

試験名	放射線療法	化学療法	ホルモン療法
第Ⅱ相用量反応試験 (NS315/P2/02) 第Ⅱ相継続投与試験 (NS315/P2/03)	治験薬投与開始前 2 週間以内に放射線療法を実施した患者	なし	なし
第Ⅲ相一般臨床試験 (NS315/P3/03)	治験薬投与開始前 2 週間以内に放射線療法を実施した患者(治験薬投与期間中の併用禁止)	なし	なし
第Ⅲ相比較対照試験 (NS315/P3/02)	治験薬投与開始前 2 週間以内に放射線療法を実施した、あるいは治験薬投与開始日から 7 日以内の実施を予定している患者	治験薬投与開始前 7 日以内に化学療法を実施した、あるいは治験薬投与開始日から 7 日以内の実施を予定している患者	治験薬投与開始前 8 週間以内に新たにホルモン療法を開始した患者
第Ⅲ相追加比較試験 (NS315/P3/04)	治験薬投与開始前 2 週間以内に放射線療法を実施した、あるいは治験薬投与期間中に実施を予定している患者	治験薬投与開始前 7 日以内に化学療法を実施した、あるいは治験薬投与期間中に実施を予定している患者(経口剤の場合は、治験薬投与開始 1 週間以上前から同一用量が投与され、治験薬投与期間中も用法用量を変更しない場合は可)	なし

2.5.4.2.3 用法・用量

NS-315 は外国で広く使用されており、その用法が 1 日 4 回投与であること及び薬物動態試験で得られた血中消失半減期が国内外共に約 6 時間であったことから、国内で実施した臨床試験はすべて 1 日 4 回投与とした。投与間隔は 6 時間毎が望ましいが、生活時間帯を考慮して、昼間は 5 時間間隔、夜間は 9 時間間隔 (例: 7:00、12:00、17:00、22:00) とした。

外国での初回投与量は、200mg/日 (50mg q.i.d) であるが、日本人ではより低用量で有効性を示す可能性が考えられたので、第Ⅱ相用量反応試験 (NS315/P2/02) では初回投与量を 100mg/日 (25mg q.i.d) とした。その後、個々人の痛みの改善度に応じて用量を漸増し、最大 400mg/日まで増量した。最大投与量 400mg/日については、外国の添付文書を参考にした。

第Ⅱ相用量試験 (NS315/P2/02) において、NS-315 100~300mg/日の有効性が確認できたため、第Ⅲ相一般臨床試験 (NS315/P3/03) 及び第Ⅲ相追加比較試験 (NS315/P3/04) の用量は、100mg/日を初回投与量として、痛みの程度に応じて最大 400mg/日まで増量できること (レスキューを含む) とした。

第Ⅲ相比較対照試験 (NS315/P3/02) の用量については、2.5.4.2.9 項に記載した。

2.5.4.2.4 増量及び減量基準

国内 5 試験における増量及び減量基準を表 2.5.4.2.4-1 に示す。

表 2.5.4.2.4-1 国内 5 試験における増量及び減量基準に関する規定

	増量及び増量基準
第Ⅱ相用量反応試験 (NS315/P2/02)	<ol style="list-style-type: none"> 1) 増量幅は 1 回投与量で 25mg とする(25mg→50mg、50mg→75mg 又は 75mg→100mg)。 2) 1 日毎(初回投与時刻から 24 時間毎)に、治験責任(分担)医師は、「安静時の痛みの VAS」を指標に増量基準表を参考にして増量の必要性を決定する。増量の必要ありの場合には、翌日の投与量を増量する。1 回 25mg 投与に限り 1 日(4 回)の投与終了前に医師の判断により 1 回 50mg 投与に増量してもよい。 3) 治験薬を順用使用(レスキュー)した場合には、上記 2) 項にかかわらず、治験責任(分担)医師の判断により増量の必要性を決定する。 4) 増量の必要がない場合には、翌日も同用量の投与を継続する。 5) 1 回投与量 100mg(400mg/day)を投与しても増量の必要がある場合には、当該症例は無効例とし、それ以上の増量は行わず治験薬投与は中止する。
第Ⅱ相継続投与試験 (NS315/P2/03)	効果不十分となったり副作用が発現した場合には、治験責任(分担)医師の判断により投与量を増減してもよい(患者の判断で増減してはならない)。
第Ⅲ相比較対照試験 (NS315/P3/02)	治験用レスキュー薬使用にも関わらず鎮痛効果が不十分と考えられる場合は、治験を中止して速やかに適切な処置を講じる(増量できない)。
第Ⅲ相一般臨床試験 (NS315/P3/03)	<ol style="list-style-type: none"> 1) 有効性及び安全性を考慮し、適宜増減を行うことができるが、100mg/回及び 400mg/日(レスキュー薬を含む)を超えてはならない。 2) 患者の生活習慣に合わせ、定時投与の 1 回投与量を 1 日 4 回の中で変更することも可能とする(例:朝 25mg、昼 25mg、夕 25mg、就寝前 50mg 等)。
第Ⅲ相追加比較試験 (NS315/P3/04)	<ol style="list-style-type: none"> 1) 増量基準: 下記①②の場合、治験責任(分担)医師の指示により翌朝から増量できる。増量時は、被験者の来院を必須とする。なお、増量幅は、2) 増量幅に従う。①前日に 3 回以上レスキュー薬を使用した場合 ②前日のレスキュー薬使用が 3 回未満であっても、鎮痛効果が得られていなかった場合 2) 増量幅 NS-315 : 100mg/日(L) → 200mg/日(M) → 300mg/日(H) モルヒネ硫酸塩徐放性製剤*: 20mg/日(L) → 40mg/日(M) → 60mg/日(H)

第Ⅲ相比較対照試験 (NS315/P3/02) では、既にモルヒネ 20、40 あるいは 60mg/日でコントロールされていた患者を対象としたため、効果不十分となった場合にはレスキューのみで対応することとし、増量できない設定とした。他の 4 試験ではオピオイド未投与患者を対象としたため増量が可能であったが、第Ⅱ相用量反応試験 (NS315/P2/02) では用量反応性を検討することが目的であったため、厳密な増量基準 (増量基準表を作成) に従って増量することとした。他の 3 試験では、一般診療の場合と同様に、医師の判断 (指示) により増量できるように設定した。

増量可能な 4 試験全てにおいて、増量幅は、25mg/回 (100mg/日) とした。4 試験の中で、第Ⅲ相一般臨床試験 (NS315/P3/03) は、より臨床現場に近い状態の試験であったため、1 回投与量を 1 日 4 回の中で変更することも可能とした (他の 3 試験は 1 日単位で増量することとした)。

減量については、第Ⅱ相継続投与試験 (NS315/P2/03) 及び第Ⅲ相一般臨床試験 (NS315/P3/03) でのみ可能とした。

2.5.4.2.5 レスキュー投与に関する規定

国内5試験におけるレスキュー投与に関する規定を表2.5.4.2.5-1に、要約した内容を表2.5.4.2.5-2に示す。

第II相用量反応試験 (NS315/P2/02) は、100mg/日、200mg/日、300mg/日、400mg/日と100mg/日刻みで用量を上げていき、用量反応性を検討する事が目的であったため、レスキューの総量が100mg/日 (用量の刻み幅) を超えないようにレスキュー投与を規定した。すなわち、25mg/日を1日4回までと設定した。用量反応試験に続いて実施した第II相継続投与試験 (NS315/P2/03) では、臨床現場に近い状態での疼痛コントロール状況を確認することが目的であったため、25mg/回を定時投与間に2回以上投与することも可能とし、レスキュー使用量に厳密な制限を設定しなかった。

第III相比較対照試験 (NS315/P3/02) 及び第III相追加比較試験 (NS315/P3/04) では、本剤とモルヒネとの効力比を求めることが目的であったため、1日投与量の1/4~1/6量を目安に、レスキュー1回投与量を設定し、全ての症例に適用した。第III相一般臨床試験 (NS315/P3/03) は、第II相継続投与試験 (NS315/P2/03) と同様に、臨床現場に近い状態での疼痛コントロール状況を確認することが目的であったため、レスキュー使用に強い制限を設定しなかった。

以上のように、レスキュー投与に関する規定 (特に投与量及び投与回数) は試験間で異なっていたが、5試験全てにおいて、定時投与量とレスキュー投与量を合わせた1日投与量は、400mg/日を超えないことと規定した。

表 2.5.4.2.5-1 国内 5 試験におけるレスキュー投与に関する規定

	レスキュー投与に関する規定
第Ⅱ相用量反応試験 (NS315/P2/02)	<p>1) 定時の投与で痛みの軽減が見られない場合には、1回 25mg の治験薬を頓用使用(レスキュー)してもよい。ただし、レスキューは定時の投与間に 1 回限りとし、1 日の総投与量が 400mg を超えない範囲とする(1 回投与量が 100mg の場合、レスキューは不可)。治験薬以外の薬剤はレスキューとして使用してはならない。</p> <p>2) 1 回投与量 100mg でレスキューが必要な場合等、治験責任(分担)医師が必要性を認めた場合には、モルヒネ等を使用してもよい。ただし、当該症例は無効例として扱い、以後の治験薬投与は中止する。</p>
第Ⅱ相継続投与試験 (NS315/P2/03)	<p>1) 定時の投与で痛みの軽減が見られない場合には、1回 25mg の治験薬を頓用使用(レスキュー)してもよい。定時の投与間の投与量が 1 回投与量を超えない範囲であれば 2 回以上の使用も可とする。ただし、1 日の総投与量が 400mg を超えない範囲とする(1 回投与量が 100mg の場合、レスキューは不可)。治験薬以外の薬剤はレスキューとして使用してはならない。</p> <p>2) 1 回投与量 100mg でレスキューが必要な場合、又はレスキューを行い投与を続けると 1 日の総投与量が 400mg を超えてしまう場合等、治験責任(分担)医師が必要性を認めた場合には、モルヒネ等を使用してもよい。ただし、当該症例はその時点での効果不良例として扱い、以後の治験薬投与は中止する。</p>
第Ⅲ相比較対照試験 (NS315/P3/02)	治験薬投与開始以降に定時投与(朝、昼、夕、就寝前)では鎮痛効果が不十分と考えられる場合、治験用レスキュー薬を投与できることとする。但し、レスキュー薬については 1 日最大 4 回まで(経口モルヒネ製剤 60mg/日でエントリーされた症例については 1 日最大 2 回まで)、定時投与間に 1 回までの投与とする。一方、レスキュー使用後も鎮痛効果が不十分と考えられる場合は、治験を中止して速やかに適切な処置を講じる。
第Ⅲ相一般臨床試験 (NS315/P3/03)	治験薬の定時投与(朝、昼、夕、就寝前)では疼痛が治まらない場合は、治験用レスキュー薬を使用することができる。レスキュー薬は定時の投与間に複数回投与してもよいが、定時の投与間の合計投与量は定時投与の 1 回投与量以下とする(1 日 4 回の定時投与量が同一でない場合は、直前の定時投与量以下とする)。また、定時投与と合わせて 400mg/日を超えてはならない。
第Ⅲ相追加比較試験 (NS315/P3/04)	100mg/日及び 200mg/日で投与されている場合、1 回 25mg(1 日 4 回まで)、300mg/日で投与されている場合、1 回 50mg(25mg を 2 カプセル、1 日 2 回まで)とする。 ※ 定時投与量及びレスキュー量を併せて、400mg/日を超えてはならない。

表 2.5.4.2.5-2 国内 5 試験のレスキュー投与に関する規定(要約)

	投与量	投与回数	有効性評価前の使用制限
第Ⅱ相用量反応試験 (NS315/P2/02)	25mg/回	定時投与間に 1 回	なし
第Ⅱ相継続投与試験 (NS315/P2/03)	25mg/回	定時投与間に 2 回以上可能	なし
第Ⅲ相比較対照試験 (NS315/P3/02)	100mg/日投与時:25mg/回 200mg/日投与時:50mg/回 300mg/日投与時:50mg/回	定時投与間に 1 回	なし
第Ⅲ相一般臨床試験 (NS315/P3/03)	直前の定時投与量以下	定時投与間に 複数回可能	なし
第Ⅲ相追加比較試験 (NS315/P3/04)	100mg/日投与時:25mg/回 200mg/日投与時:25mg/回 300mg/日投与時:50mg/回	定時投与間に 複数回可能	なし

2.5.4.2.6 併用鎮痛薬に関する規定

国内5試験における併用鎮痛薬に関する使用規定を表2.5.4.2.6-1に示す。

第Ⅱ相用量反応試験 (NS315/P2/02)、第Ⅲ相比較対照試験 (NS315/P3/02) 及び第Ⅲ相追加比較試験 (NS315/P3/04) では、併用鎮痛薬 (鎮痛補助剤を含む) は治験薬投与期間中、用法・用量を変更せず併用することとした。

一方、第Ⅱ相継続投与試験 (NS315/P2/03) 及び第Ⅲ相一般臨床試験 (NS315/P3/03) は、より臨床現場に近い状態を想定して実施したため、併用鎮痛薬に関する規定は設定しなかった。

表 2.5.4.2.6-1 国内5試験における併用鎮痛薬に関する規定

	併用鎮痛薬に関する使用規定
第Ⅱ相用量反応試験 (NS315/P2/02)	治験薬投与期間中は、鎮痛剤及び鎮痛補助剤の新規併用は行ってはならないが、治験薬投与開始前から使用していた鎮痛剤及び鎮痛補助剤については用法・用量を変更せずに併用することとする。
第Ⅱ相継続投与試験 (NS315/P2/03)	なし
第Ⅲ相比較対照試験 (NS315/P3/02)	非オピオイド鎮痛剤又は鎮痛補助剤の新規投与及び頓要使用は行ってはならない。 治験薬投与開始前に非オピオイド鎮痛剤又は鎮痛補助剤を使用(頓用を除く)している場合は、治験薬投与期間中(最終の有効性観察終了までは)用法・用量を変更せずに併用する。
第Ⅲ相一般臨床試験 (NS315/P3/03)	なし
第Ⅲ相追加比較試験 (NS315/P3/04)	以下の薬剤に関して、 ・治験薬投与開始前日からの新規投与を禁止する。 ・治験薬投与開始2日前以前から使用している場合は、用法・用量を変更せずに併用する。 ・治験薬投与開始前日からの頓用使用は禁止する。 1) 非オピオイド鎮痛剤 2) 鎮痛補助剤 3) 止瀉整腸剤 4) 腫瘍用薬(経口剤)

2.5.4.2.7 治験薬投与期間

有効性の評価対象試験 5 試験それぞれの投与期間を表 2.5.4.2.7-1 に示す。

表 2.5.4.2.7-1 有効性評価対象試験の投与期間

試験名	投与期間(プロトコール設定値)
第Ⅱ相用量反応試験 (NS315/P2/02)	3～12 日間(同一用量で 3 日間有効性が確認できるまで)
第Ⅱ相継続投与試験 (NS315/P2/03)	4 週間以上最長 24 週間(第Ⅱ相用量反応試験期間を含む)
第Ⅲ相一般臨床試験 (NS315/P3/03)	4 週間以上最長 24 週間
第Ⅲ相比較対照試験 (NS315/P3/02)	6 日間(NS-315 及びモルヒネそれぞれ 3 日間)
第Ⅲ相追加比較試験 (NS315/P3/04)	2 週間

第Ⅰ相反復投与試験 (NS315/P1/02) において、NS-315 の血中濃度が 4 日目 (反復投与後 3 日目) までに定常状態に達したことから、第Ⅱ相用量反応試験 (NS315/P2/02) では漸増法で用量を調節し、同一用量で 3 日間継続投与した時点で有効性が認められた場合、その用量を有効用量として試験を終了した (プロトコール上 3～12 日間)。

第Ⅱ相継続投与試験 (NS315/P2/03) 及び第Ⅲ相一般臨床試験 (NS315/P3/03) では、長期 (4 週以上) 投与時の有効性及び安全性を検討するため、投与期間を 4 週間以上最長 24 週間とした。NS-315 は WHO 方式がん疼痛治療法の第 2 段階に相当する痛みを対象とした薬剤であり、NS-315 で十分な鎮痛効果が得られなくなった場合には、モルヒネを代表とする強オピオイドに切り替えられることから、NS-315 の投与期間は強オピオイドよりは短期間であることが予想される。代表的モルヒネ製剤である [] や [] では、長期投与試験として 1 ないし 2 ヶ月以上の投与患者での有効性及び安全性が検討されていること^{26,27,28)}及び NS-315 の外国における平均的使用期間が 4 週間程度であること²⁹⁾から投与期間を 4 週間以上と設定した。また、最長投与期間については外国で実施された癌性疼痛を対象とした長期投与試験の結果、約 9 割の症例が、6 ヶ月までに何らかの理由 (効果不十分あるいは副作用発現等) により投与を中止していたこと³⁰⁾から 24 週間とした。

第Ⅲ相比較対照試験 (NS315/P3/02) の投与期間について、NS-315 の血漿中濃度は 3 日目までに定常状態に達するので有効性の判定は 3 日間投与で可能と考えられること及び対照薬モルヒネ硫酸塩徐放性製剤*は、[] を対照とした 3 日間毎の交叉試験において同等性 (非劣性) を検証していること³¹⁾から NS-315 及びモルヒネ硫酸塩徐放性製剤*の投与期間をそれぞれ 3 日間、計 6 日間とした。

第Ⅲ相追加比較試験 (NS315/P3/04) の投与期間について、第Ⅱ相継続投与試験 (NS315/P2/03) 及び第Ⅲ相一般臨床試験 (NS315/P3/03) において便秘が発現した患者のうち 8 割の患者では治験薬投与開始 2 週間以内に発現したこと及び第Ⅲ相一般臨床試験 (NS315/P3/03) において、痛みの程度が 3 日間連続して中等度改善以上で推移するまでの日数は平均 8.8 日であったことより、投与期間を 2 週間とした。

2.5.4.2.8 評価項目

有効性の評価対象 5 試験すべてにおいて、痛みの程度は VAS で測定した。第Ⅲ相比較対照試験 (NS315/P3/02) を除く 4 試験において NS-315 投与前後の痛みの改善度を、VAS を指標として平賀ら²²⁾の表を改変して作成した VAS の変化の改善度判定基準 (表 2.5.4.2.8-1) を用いて評価した。

表 2.5.4.2.8-1 VAS の変化の改善度判定基準

		治験薬投与後の VAS 値										
		0~4	5~14	15~24	25~34	35~44	45~54	55~64	65~74	75~84	85~94	95~100
治験薬投与開始前の VAS 値	25~34	1	2	2	3	4	4	5	5	5	5	5
	35~44	1	2	2	3	4	4	5	5	5	5	5
	45~54	1	1	2	2	3	4	4	5	5	5	5
	55~64	1	1	2	2	3	4	4	5	5	5	5
	65~74	1	1	1	2	2	3	4	4	5	5	5
	75~84	1	1	1	2	2	3	4	4	5	5	5
	85~94	1	1	1	1	2	2	3	4	4	5	5
	95~100	1	1	1	1	2	2	3	4	4	5	5

1. 著明改善 2. 中等度改善 3. 軽度改善 4. 不変 5. 悪化

2.5.4.2.9 対照群 (モルヒネ) の選定および効力比

癌性疼痛患者を対象とした試験では、対照薬としてプラセボを使用することは倫理的に問題がある (患者の不利益となる) と考えられることから、第Ⅲ相比較対照試験 (NS315/P3/02) 及び第Ⅲ相追加比較試験 (NS315/P3/04) では、実薬を対照とすることとした。実薬対照としては、WHO 第 2 段階薬の代替として繁用されている低用量 (20~60mg/日) のモルヒネを選定した。試験計画当時、最もよく使用されていたモルヒネ製剤は、XXXXXXXXXX (XXXXXX) であったが、対照薬としての提供を受けられなかったため、モルヒネ硫酸塩徐放性製剤* (XXXXXXXXXX) を対照薬とした。

モルヒネは強オピオイド、NS-315 は弱オピオイドであることから、第Ⅲ相の検証試験では両薬剤間の非劣性を証明する必要はなく効力比を求めることでよいとの考え (5.4.3 治験相談記録「5. 推奨用量、PIII対照薬等の妥当性について (2001.7.5)」及び治験相談記録「8. モルヒネ対照試験計画について (2001.11.8)」参照) から、第Ⅲ相比較対照試験 (NS315/P3/02) 及び第Ⅲ相追加比較試験 (NS315/P3/04) では、モルヒネと NS-315 との効力比を求めた。WHO 方式がん疼痛治療法において、モルヒネとトラマドールとの効力比は 1:5³⁾ と報告されていたことから、第Ⅲ相比較対照試験 (NS315/P3/02) ではモルヒネ 20mg/日には NS-315 100mg/日、モルヒネ 40mg/日には NS-315 200mg/日及びモルヒネ 60mg/日には NS-315 300mg/日に対応させてクロスオーバー法で効力比を求めた。第Ⅲ相追加比較試験 (NS315/P3/04) では、モルヒネ及び NS-315 それぞれの開始用量を 20mg/日及び 100mg/日として、並行群間法で効力比を求めた。

2.5.4.2.10 盲検化・ランダム化

モルヒネとの効力比を算出する第Ⅲ相比較対照試験（NS315/P3/02）及び第Ⅲ相追加比較試験（NS315/P3/04）は、有効性評価の客観性を確保するため二重盲検法で実施した。2 試験すべての症例で、試験終了まで盲検性が維持された。

また、両試験において、有効性評価の客観性を確保するため、ランダム化割付を行った。第Ⅲ相比較対照試験（NS315/P3/02）では、施設内バランスを含めたモルヒネ投与量別の群構成（L 群：20mg、M 群：40mg、H 群：60mg）に不均衡が生じないように、動的割付を行った。

2.5.4.3 非劣性の限界値

2.5.4.2.9 項に記載したとおり、非劣性試験は行っていない。

2.5.4.4 統計学的手法および試験結果の解釈に影響を与えると思われる問題点

有効性の評価対象 5 試験において、当初の統計解析及び評価項目等に対する特記すべき変更はなかった。

2.5.4.5 部分集団における結果の類似性

年齢、性別、NSAIDs 併用の有無、投与前の安静時の痛みの程度 (VAS)、疼痛の原因、腫瘍名及び疼痛期間について部分集団解析した結果、有効性の大きな偏りはみられなかった (2.7.3.3.3 項参照)。

2.5.4.6 適応症ごとの有効性、用法、用量の関係

本承認申請では、適応症を「軽度から中等度の疼痛を伴う各種癌における疼痛」のみとしたため、癌性疼痛以外の適応症はない。癌性疼痛を対象とした用法・用量は、2.5.4.2.3 項及び 2.5.4.10.1 項に記載した。

2.5.4.7 臨床データの新地域への外挿の可能性

本承認申請では、有効性 (癌性疼痛対象) の評価対象として外国で実施された試験を利用しない。

しかし、外国で実施された臨床薬理試験及び薬力学試験 (抜歯後疼痛対象) については、2.5.1.7 項に記載したように参考資料として利用するので、2.5.3.1.2.4 項に日本人と外国人との薬物動態を比較し、外挿の可能性について考察した。その結果、日本人、ドイツ人及び米国人において、NS-315 及び代謝物 M1 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ に大きな差は認められず、外国と国内で実施された臨床試験結果は同等に評価できるものと判断した。

2.5.4.8 長期投与時の有効性及び耐薬性

癌患者の痛みを適応とする NS-315 は、ICH E1 ガイドラインに記載されている「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品」には該当しない。しかし、癌患者の痛みは無治療下で改善することなく、鎮痛剤の投与は長期間となることから、長期投与時の有効性及び安全性の検討が必要であると考えた。

第Ⅱ相継続投与試験 (NS315/P2/03) 及び第Ⅲ相一般臨床試験 (NS315/P3/03) において、最長 24 週投与した場合の有効性を検討した。用量は、患者毎に 100~400mg/日の範囲内で、効果不十分の場合には増量し、副作用が発現した場合には減量した。両試験を統合した成績を表 2.5.4.8-1 に示す。

第Ⅱ相継続投与試験 (NS315/P2/03)、第Ⅲ相一般臨床試験 (NS315/P3/03) 及び両試験の統合データ、いずれにおいても投与中の VAS 値は全試験期間を通じて投与前値に比べて低値で推移しており、長期投与しても有効性は減じることなく維持されていた。一日投与量は、0~2 週目の値が 158.9 ± 81.2 mg/日 (平均±標準偏差) と他の投与時期に比べて低い傾向であったが、これは、投与初期は低用量から投与を始め、患者毎に用量を調節していたためと考えられた。2 週目以降の一日投与量は、180mg/日~220mg/日前後で推移しており、投与期間が長くなるにつれて投与量が増加するようなことはなかった。

以上より、NS-315 は有効性に耐性を生じることなく長期に安全性を示すことが示唆された。

表 2.5.4.8-1 長期投与時の有効性-有効性 FAS^{a)}

試験名	第Ⅱ相継続投与試験 (NS315/P2/03)			第Ⅲ相一般臨床試験 (NS315/P3/03)			長期投与 2 試験統合 (NS315/P2/03, NS315/P3/03)		
	N	投与量 (mg/日)	安静時の VAS(mm)	N	投与量 (mg/日)	安静時の VAS(mm)	N	投与量 (mg/日)	安静時の VAS(mm)
投与前	36	0	47.8±14.3	74	0	47.7±17.5	110	0	47.7±16.5
0~2 週	36	175.7±84.0	13.8±13.9	74	150.7±79.2	25.5±21.9	110	158.9±81.2	21.7±20.3
2~4 週	24	194.8±93.5	19.5±23.3	55	176.4±79.4	20.8±19.1	79	182.0±83.8	20.4±20.3
4~6 週	15	183.3±89.5	16.0±16.1	41	194.5±94.0	19.3±18.7	56	191.5±92.1	18.4±18.0
6~8 週	9	177.8±63.1	15.6±17.4	27	192.6±100.7	14.0±13.9	36	188.9±92.1	14.4±14.6
8~10 週	8	187.5±80.2	15.4±15.8	18	211.1±119.5	19.8±12.5	26	203.8±107.9	18.4±13.4
10~12 週	6	212.5±70.3	19.2±25.8	15	218.3±112.8	22.4±14.0	21	216.7±100.7	21.5±17.5
12~14 週	6	233.3±73.6	27.2±31.2	12	210.4±117.5	15.1±12.2	18	218.1±103.2	19.1±20.4
14~16 週	3	233.3±38.2	7.0±4.0	8	206.3±120.1	24.3±32.1	11	213.6±102.7	19.5±28.1
16~18 週	3	233.3±38.2	7.0±4.6	4	187.5±101.0	30.8±26.7	7	207.1±78.7	20.6±22.9
18~20 週	2	237.5±53.0	5.5±3.5	3	200.0±114.6	10.3±8.6	5	215.0±87.7	8.4±6.9
20~22 週	1	300.0	11.0	3	166.7±115.5	8.7±8.1	4	200.0±115.5	9.3±6.7
22~24 週	0	—	—	3	175.0±129.9	12.7±11.0	3	175.0±129.9	12.7±11.0
終了時	36	197.9±90.3	17.4±8.6	74	178.4±98.6	24.5±22.7	110	184.8±96.0	22.2±21.6

a) ただし、評価時 VAS 値欠測 2 例 (NS315/P3/03 の 8-3、15-2) を除く。

平均±標準偏差

2.5.4.9 血中濃度モニタリングによる治療成績改善データおよび至適血中薬物濃度範囲を示すデータ

癌性疼痛患者を対象とした血中濃度モニタリングによる治療成績改善データは、国内外共にない。

外国で実施された抜歯後疼痛患者を対象とした試験 (3) において、血中薬物濃度と鎮痛効果の関係を検討した (2.5.3.2.2 項参照)。

2.5.4.10 観察された効果の臨床的意義

2.5.4.10.1 臨床推奨用量

第Ⅱ相用量反応試験 (NS315/P2/02) において、主要評価項目である安静時の痛みの程度 (VAS) の投与量別累積改善率 (95%信頼区間) は、100mg/日 : 51.9% (38.5~65.2%)、200mg/日 : 71.9% (59.6~84.2%)、300mg/日 : 91.6% (82.8~100.0%) 及び 400mg/日 : 91.6% (82.8~100.0%) であった (表 2.5.4.10.1-1)。400mg/日まで増量した症例は 2 例であったが、効果不十分のため強オピオイドに変更された。

第Ⅲ相一般臨床試験 (NS315/P3/03) では 400mg/日まで増量した症例が 5 例あり、そのうち 2 症例 (症例番号 12-03 及び 19-06) では、400mg/日の投与期間中に 2 週間以上続くコントロール「良好」な期間を認めた。なお、残り 3 症例中 2 症例においても、コントロール「良好」な期間を認めた (2.7.3.3.3.8 項参照)。以上、最高 400mg/日において鎮痛効果を発揮する患者を確認することができた。

以上より、NS-315 は 100mg/日より鎮痛効果がみられ、臨床推奨用量としては 100~400mg/日 (1日4回投与) の用量範囲で癌性疼痛に対して有効性を示すことが明らかとなった。

表 2.5.4.10.1-1 安静時の痛みの程度 (VAS) の改善率—第Ⅱ相用量反応試験 (NS315/P2/02)

評価項目	1日投与量	症例数	有効 (例)	無効 (増量) (例)	無効 (非増量) (例)	除外 (例)	累積		最終時	
							改善率 ^{e)}	95%信頼区間	改善率	95%信頼区間
安静時の痛み	100mg	54	28	25	1	0	51.9%	38.5~65.2%	86.5% (45/52)	77.3~95.8%
	200mg	25	10	11	3	1 ^{a)}	71.9%	59.6~84.2%		
	300mg	11	7	2	1	1 ^{b)}	91.6%	82.8~100.0%		
	400mg	2	0	0	2	0	91.6%	82.8~100.0%		

解析対象集団 : 有効性 PPS

a) 100mg : 無効 (増量) → 200mg : 除外 (VAS が欠測)

b) 100mg : 無効 (増量) → 200mg : 無効 (増量) → 300mg : 除外 (処置違反)

c) 上坂⁴⁸⁾による累積改善率の算出法を用いて以下のように算出した。

$$100\text{mg} : \left(1 - \frac{100\text{mg 無効例}}{100 \text{ mg 解析対象例}} \right) \times 100 = \left(1 - \frac{25 + 1}{54 - 0} \right) \times 100 = 51.9 \%$$

$$200\text{mg} : \left(1 - 100 \text{ mg 無効率} \times \frac{200\text{mg 無効例}}{200\text{mg 解析対象例}} \right) \times 100 \\ = \left\{ 1 - \left(\frac{25 + 1}{54 - 0} \right) \times \frac{11 + 3}{25 - 1} \right\} \times 100 = 71.9 \%$$

$$300\text{mg} : \left(1 - 200\text{mg 無効率} \times \frac{300\text{mg 無効例}}{300\text{mg 解析対象例}} \right) \times 100 \\ = \left\{ 1 - \left(\frac{25 + 1}{54 - 0} \times \frac{11 + 3}{25 - 1} \right) \times \frac{2 + 1}{11 - 1} \right\} \times 100 = 91.6 \%$$

$$400\text{mg} : \left(1 - 300\text{mg 無効率} \times \frac{400\text{mg 無効例}}{400\text{mg 解析対象例}} \right) \times 100 \\ = \left\{ 1 - \left(\frac{25 + 1}{54 - 0} \times \frac{11 + 3}{25 - 1} \times \frac{2 + 1}{11 - 1} \right) \times \frac{0 + 2}{2 - 0} \right\} \times 100 = 91.6 \%$$

2.5.4.10.2 モルヒネとの効力比

第Ⅲ相比較対照試験 (NS315/P3/02) において、経口モルヒネ製剤 20、40 あるいは 60mg/日で疼痛コントロールされている癌性疼痛患者を対象として、NS-315 とモルヒネとの効力比 (モルヒネの効力を 1 とした場合の NS-315 の効力) をクロスオーバー法で検討した結果、解析対象全症例 (68 例) における効力比は 0.200 (95%信頼区間: 0.197~0.203) であり、投与量別効力比は L 群 (37 例) で 0.201、M 群 (19 例) で 0.196 及び H 群 (12 例) で 0.203 であった (表 2.5.4.10.2-1)。以上、モルヒネ 20~60mg/日の範囲内では、モルヒネの投与量に左右されることなく NS-315 の効力比は約 0.2 と一定であり、臨床使用においてトラマドール塩酸塩からモルヒネへ切り替える際には 1:5 の効力比で簡便に換算できることが確認された。

表 2.5.4.10.2-1 NS-315 とモルヒネの効力比-第Ⅲ相比較対照試験 (NS315/P3/02)

	症例数	NS-315 (mg/日)	モルヒネ (mg/日)	効力比 (95%信頼区間)
		平均±標準偏差	平均±標準偏差	
全症例	68	167.3±81.1	33.4±16.1	0.200 (0.197~0.203)
L 群 (モルヒネ 20mg)	37	100.7±4.1	20.3±1.1	0.201
M 群 (モルヒネ 40mg)	19	213.2±36.7	41.6±5.0	0.196
H 群 (モルヒネ 60mg)	12	300.0±0.0	60.8±2.9	0.203

解析対象集団: 効力比 FAS (モルヒネによる癌性疼痛コントロール集団)

第Ⅲ相追加比較試験 (NS315/P3/04) において、オピオイド鎮痛剤未投与かつ非オピオイド鎮痛剤投与中で、安静時の痛みの程度 (VAS) が 25mm 以上の患者を対象として、NS-315 とモルヒネとの効力比を並行群間法で検討した結果、効力比は 0.187 (95%信頼区間: 0.164~0.212) であった (表 2.5.4.10.2-2)

表 2.5.4.10.2-2 NS-315 とモルヒネの効力比-第Ⅲ相追加比較試験 (NS315/P3/04)

投与群	症例数	有効用量 (mg/日)	効力比 (95%信頼区間)
		平均±標準偏差	
NS-315	40	120.6±45.2	0.187 (0.164~0.212)
モルヒネ	43	22.6±5.0	

解析対象集団: 効力比 FAS

以上のように、すでに低用量モルヒネで疼痛コントロールされている患者及びオピオイド未投与でオピオイド投与が必要な患者の双方で、NS-315 とモルヒネとの効力比は同様の成績 (0.200 及び 0.187) であった。このことは、患者の痛みの程度に関係なく、NS-315 とモルヒネとの効力比が一定しており、NS-315 からモルヒネあるいはモルヒネから NS-315 への切り替えを 0.2 という効力比に従って簡便に行えることを意味する。

今回の試験では、モルヒネ以外の強オピオイドとの効力比の検討は行っていない。しかし、すでにモルヒネとオキシコドン及びフェンタニルとの効力比や換算表が一般化されている^{4,9,32,33)}ことから、NS-315 とオキシコドンやフェンタニルとの効力比はモルヒネを介して求めることができる^{註)}。

注) モルヒネの効力を1とした場合のNS-315及びオキシコドンの効力は、それぞれ0.2及び1.5³²⁾である。したがって、NS-315とオキシコドンの効力比は0.2:1.5となる。

フェンタニルはモルヒネ90mg/日以上にのみ適応を持つため、モルヒネ20~60mg/日に対応するNS-315からの切り替えは臨床上発生しない。したがって、NS-315とフェンタニルとの効力比(あるいは換算表)は必要ないが、理論上の効力比を求めることは可能である。

2.5.4.10.3 臨床的意義

NS-315はWHO方式がん疼痛治療法で定められた第2段階の経口剤として、軽度から中等度の癌性疼痛に対し、100~300mg/日の用量範囲でモルヒネ20~60mg/日と同等の有効性を示すことが明らかとなった。また、オピオイド未使用でオピオイド鎮痛薬の投与が必要な癌性疼痛患者に対し、4週間以上最長6ヵ月間にわたり有効性を示すことが示唆された。

これまで、国内には臨床上有用な第2段階薬が少なく、低用量の第3段階薬が代替使用されてきたが、NS-315はWHOが推奨する第2段階薬であり、軽度から中等度の癌性疼痛治療の選択肢の中心的薬剤として医療現場に提供できるものと考えた。

2.5.4.11 代替エンドポイント

有効性の評価対象5試験すべてにおいて、代替エンドポイントを用いた評価は行っていない。

2.5.5 安全性の概括評価

安全性の評価は、健康成人を対象とした第Ⅰ相単回投与試験（NS315/P1/01）、第Ⅰ相反復投与試験（NS315/P1/02）及び第Ⅰ相同等性試験（NS315/P1/03）並びに癌性疼痛患者を対象とした第Ⅱ相用量反応試験（NS315/P2/02）、第Ⅱ相継続投与試験（NS315/P2/03）、第Ⅲ相一般臨床試験（NS315/P3/03）、第Ⅲ相比較対照試験（NS315/P3/02）及び第Ⅲ相追加比較試験（NS315/P3/04）の8試験を対象に行った。

また、術後疼痛を対象とした第Ⅱ相用量反応試験（NS315/P2/01）及び第Ⅲ相比較対照試験（NS315/P3/01）の安全性データを参考情報とした。

なお、本項における副作用及び有害事象名は、MedDRA（Version 10.1）を基準とした。

2.5.5.1 薬理学的分類に特徴的な有害作用

オピオイド鎮痛薬にはNS-315及びコデイン等が属する弱オピオイド並びにモルヒネ、オキシコドン及びフェンタニル等が属する強オピオイドがあるが、両者に特徴的な有害事象は共通するため、本項ではオピオイド（弱及び強）に特徴的な有害作用について記載する^{1,3,4,11,12,13,14}。

オピオイドに特徴的な有害作用は、便秘、悪心・嘔吐及び傾眠で、最も頻度の高い有害作用は便秘である。オピオイドの便秘発現作用（腸管蠕動運動抑制作用及び肛門括約筋緊張化作用）は耐性を生じないため、オピオイド投与中は継続して下剤を併用することが薦められている。悪心・嘔吐は、オピオイド投与の初期に発現することが多いが、この有害作用は耐性を生じやすいため、通常1～2週間程度で消失していく。傾眠は、オピオイド投与の初期や増量時に発現することが多いが、この副作用は速やかに耐性を生じ、数日以内に消失する。

その他、オピオイドの重大な有害作用としては、依存性、呼吸抑制、錯乱・せん妄、無気肺、気管支痙攣、咽頭浮腫、麻痺性イレウス及び中毒性巨大結腸等が知られている。

2.5.5.2 特定の有害事象をモニターするための特別な方法

2.5.5.2.1 便秘スコア

NS-315 及びモルヒネ投与により発現する便秘の程度を比較検討するために実施した第Ⅲ相追加比較試験 (NS315/P3/04) では、便秘の定義を、①被験者の訴え (治療日誌等) をもとに問診の結果、医師が便秘と判断した場合及び②治験薬投与開始後、連続する 3 日間で 1 回も排便がない場合、とした。

オピオイド投与により発現する便秘に対しては、浸透圧性塩類緩下剤の酸化マグネシウム並びに大腸刺激性緩下剤のセンノシド及びピコスルファートナトリウム等が使用され、これらの経口緩下剤で排便に至らない場合には、坐剤・浣腸、更に摘便といった処置が必要となる^{1,3,4,11,12,13,14)}。以上より、第Ⅲ相追加比較試験 (NS315/P3/04) では、下剤の使用状況により便秘の程度を評価する方法^{34,35,36)}を参考に、便秘の程度をスコア化 (表 2.5.5.2.1-1) して、NS-315 及びモルヒネの便秘の程度を比較した。すなわち、下剤の処置なく排便に至った場合はスコア 1、経口緩下剤の中でも比較的マイルドな (大腸蠕動運動に直接作用しない) 酸化マグネシウムの最小常用量 (990mg/日) を使用した場合をスコア 2、酸化マグネシウムを増量した場合をスコア 3、酸化マグネシウムの効果が認められず刺激性下剤を使用した場合をスコア 4、経口緩下剤の作用が認められず坐剤又は浣腸を使用した場合をスコア 5 及び摘便した場合をスコア 6 とした。

その結果、NS-315 により発現する便秘の程度は、モルヒネに比べて軽いことが示唆された (2.5.5.2 項参照)。

表 2.5.5.2.1-1 便秘スコアの基準

スコア ^{a)}	便秘の有無	下剤処置
スコア 0	便秘(-)	—
スコア 1	便秘(+)	無処置の場合
スコア 2	便秘(+)	酸化マグネシウム 990mg/日 (330mg/回) 以下を服薬した場合
スコア 3	便秘(+)	酸化マグネシウム 990mg/日 (330mg/回) を超えて服薬した場合
スコア 4	便秘(+)	刺激性下剤 (経口) を使用した場合
スコア 5	便秘(+)	経口下剤の効果が認められず、坐剤投与又は浣腸した場合
スコア 6	便秘(+)	経口下剤及び坐剤又は浣腸の効果が認められず、摘便した場合

a) 便秘による中止例は、データ解析時に+1 加点した。

2.5.5.2.2 依存性調査

第Ⅰ相単回投与試験 (NS315/P1/01)、第Ⅰ相反復投与試験 (NS315/P1/02)、第Ⅱ相継続投与試験 (NS315/P2/03) 及び第Ⅲ相一般臨床試験 (NS315/P3/03) の4試験で問診による依存性調査³⁷⁾を実施した。4試験すべてにおいて投与終了時に依存性調査A(表2.5.5.2.2-1)を、第Ⅰ相反復投与試験 (NS315/P1/02) において投与終了1週間後に依存性調査B(表2.5.5.2.2-2)を実施した。

その結果、NS-315が依存性を形成することを示唆する成績は得られなかった(2.5.5.12.2項参照)。

表 2.5.5.2.2-1 依存性調査A(投与終了時)

問診項目	非常に	かなり	少し	いいえ
1 この薬をのむと頭がかるくなって、回転が良くなるような感じがしますか				
2 この薬をのむと嫌な人や事柄が気にならなくなりますか				
3 この薬をのむと口数や体の動きが多くなりますか				
4 この薬をのむと気が大きくなりますか				
5 この薬をのむと酔っぱらったようなフワフワした気分になりますか				
6 この薬がきれる頃(次の薬を飲む前に)いらいらしたり、なんとなく淋しい気持ちになりますか				
7 この薬をずっと続けてみたいですか				
8 この薬をもっと多くみたいですか				
9 この薬がきれる頃(次の薬を飲む前に)、嘔気や手足のふるえ等がありますか				
10 この薬をのむと眠くなったり、体を動かすのがおっくうになりますか				

問診1~4: 陶酔感、多幸福感の指標、問診5、10: 鎮静・催眠作用の指標

問診6、9: 退薬症候の指標、問診7、8: 依存性の指標

第Ⅰ相単回投与試験では、問診No.1,2,3,4,5及び10を使用した。

第Ⅰ相反復投与試験、第Ⅱ相継続投与試験及び第Ⅲ相一般臨床試験では、問診No.1~9を使用した。

表 2.5.5.2.2-2 依存性調査B(投与終了1週間後)

問診項目	非常に	かなり	少し	いいえ
1 あの薬をやめてから、いらいらして落ちつかなくなりましたか				
2 あの薬をやめてから以前より眠れなくなりましたか				
3 あの薬をやめてから嘔気、嘔吐、手足のふるえ、しびれ、発汗等がみられましたか				
4 あの薬を是非又のみたいです				
5 あの薬をやめてから、ひきつけがありましたか				
6 あの薬をやめてから、もうろうとしたり、変なものが見えたり聞こえたりしましたか				

2.5.5.2.3 痙攣発現の有無

米国で上市されているトラマドール塩酸塩製剤、ULTRAM[®]の添付文書の警告 (warning) 欄に「オピオイドとの併用により痙攣発作の可能性を増加させる」という内容が 1996 年に追加記載された (2.5.5.13.2.2 項参照)。NS-315 と他のオピオイドが臨床で併用使用されることは極めて稀と考えられるが、NS-315 から他の強オピオイドに切り替える際には、一時的に血中に NS-315 と強オピオイドが共存することになる。そこで、第Ⅲ相で実施した一般臨床試験 (NS315/P3/03)、比較対照試験 (NS315/P3/02) 及び追加比較試験 (NS315/P3/04) では、NS-315 投与終了後 7 日以内の痙攣発現の有無を観察した。

その結果、上記 3 試験において NS-315 が投与された 205 例全例において、NS-315 投与終了後 7 日以内に副作用としての痙攣発現は認められなかった (2.5.5.13.2.2 項参照)。

2.5.5.3 動物における毒性学的情報及び製品の品質に関連する情報

2.5.5.3.1 動物における毒性学的情報

便秘（抗下痢作用）、依存性及び痙攣誘発に関する動物実験の成績を概説する。

その他、臨床試験において安全性の評価に影響する可能性のある、動物における毒性に関連する特記すべき事項はなかった。

2.5.5.3.1.1 便秘（抗下痢作用）

マウスにおいて、腹腔内投与で炭末腸管輸送の抑制が認められ、その ED₅₀ 値は 10.9mg/kg であった。また、皮下投与でプロスタグランジン E₂ 誘発下痢の抑制が認められ、その ED₅₀ 値は 49.8mg/kg であった。炭末腸管輸送及び下痢の抑制は塩酸モルヒネ及びリン酸コデインの投与によっても認められており、これらはオピオイド受容体を介する作用によるものと思われた。塩酸モルヒネの下痢抑制作用の ED₅₀ 値は 2.91mg/kg であり、トラマドール塩酸塩の方が約 17 倍高い用量を必要とした。

2.5.5.3.1.2 依存性

ラット及びサルを用い、トラマドール塩酸塩あるいはモルヒネの反復投与による身体依存形成能を、自然休薬時の退薬症候およびレバロルフアン（あるいはナロキソン）誘発退薬症候を指標に評価した。その結果、トラマドール塩酸塩反復投与ラットにおいては、軽度の体重減少が見られたに過ぎなかった。サルではトラマドール塩酸塩の退薬時に軽度ないしは中等度の退薬症候が認められたが、体重減少はみられなかった。トラマドール塩酸塩の身体依存性の程度は、モルヒネよりは明らかに弱かった。なお、ラット、サル共にモルヒネとの交差身体依存性は認められなかった。

サルを用い、トラマドール塩酸塩の静脈内自己投与による精神依存形成能を評価した。その結果、自己投与試験でトラマドール塩酸塩の摂取回数が増加が認められたが、レバー押し反応比率累進試験では、最終レバー押し回数が 32 ないしは 64 と、モルヒネ、コデインおよびペンタゾシンの文献値（それぞれ 1,600~12,800、1,600~12,800 及び 3,200）に比し極めて少ない値を示した。トラマドール塩酸塩の精神依存性の程度は、モルヒネ、コデインおよびペンタゾシンよりは明らかに弱いと評価された。

2.5.5.3.1.3 痙攣誘発

マウス、ラット及びイヌを用いた単回投与毒性試験において、トラマドール塩酸塩の経口投与によって、一般状態の変化として痙攣が観察された。ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験においても、痙攣が観察された（2.4.4 項参照）。

マウスを用い、トラマドール塩酸塩の痙攣誘発閾値に対するモルヒネの単回あるいは反復投与前処置の影響を検討した。その結果、モルヒネ前処置によってもトラマドール塩酸塩のマウス痙攣誘発閾値の低下は認められず、むしろ高用量のモルヒネ前処置ではトラマドール塩酸塩の痙攣誘発閾値は上昇した。同様に、アミトリプチリンの単回投与前処置によっても、トラマドール塩酸塩のマウス痙攣誘発閾値の低下は認められず、むしろ高用量のアミトリプチリン前

処置ではトラマドール塩酸塩の痙攣誘発閾値に上昇傾向が認められた。以上より、臨床使用時にトラマドール塩酸塩をモルヒネあるいはアミトリプチリンと併用投与しても、トラマドール塩酸塩の痙攣誘発作用が増強される可能性は少ないものと考えられる（2.6.2.4項参照）。

2.5.5.3.2 製品の品質に関する情報

臨床試験において安全性の評価に影響する可能性のある、製品の品質に関連する特記すべき事項はなかった。

2.5.5.4 被験薬及び対照薬投与の対象となった患者集団の特徴及び曝露の程度

2.5.5.4.1 投与対象となった患者集団の特徴

第Ⅰ相単回投与試験 (NS315/P1/01)、第Ⅰ相反復投与試験 (NS315/P1/02) 及び第Ⅰ相同等性試験 (NS315/P1/03) は、健康成人男子を被験者集団とした。

第Ⅱ相用量反応試験 (NS315/P2/02)、第Ⅲ相一般臨床試験 (NS315/P3/03) 及び第Ⅲ相追加比較試験 (NS315/P3/04) では痛みのコントロールが十分でなく、オピオイド鎮痛剤による治療中でない癌性疼痛患者を対象とした。第Ⅲ相比較対照試験 (NS315/P3/02) では、既にモルヒネで痛みがコントロールできている患者を対象とした。第Ⅱ相継続投与試験 (NS315/P2/03) では、第Ⅱ相用量反応試験 (NS315/P2/02) で有効性が認められ、かつ安全性に問題のない患者を対象とした。

被験者の安全性を考慮して、第Ⅱ相試験 (2 試験) では、薬物依存歴や痙攣発作歴のある患者を除外した。加えて、第Ⅲ相試験 (3 試験) では痙攣誘発の危険性を減じるため、臨床検査値の選択基準 (血中ナトリウムイオン: 130mEq 以上) 及び脳腫瘍、脳転移患者を除外する基準を設定した。その他、すべての臨床試験において、国内で上市済みのトラマドール塩酸塩注射剤で「禁忌」となっている患者を、また、モルヒネとの比較試験 (2 試験) ではモルヒネで「禁忌」となっている患者を除外した。

市販後は、薬物依存歴、痙攣発作歴及び痙攣誘発の危険因子を持つ患者にも投与される可能性があるが、その際には十分な観察の下、慎重に投与されなければならない。

2.5.5.4.2 曝露の程度

2.5.5.4.2.1 単回投与試験

第 I 相単回投与試験 (NS315/P1/01) 及び第 I 相同等性試験 (NS315/P1/03) において、NS-315 が投与された被験者における曝露量を表 2.5.5.4.2.1-1 に示す。

表 2.5.5.4.2.1-1 健康成人を対象とした単回投与試験における曝露

試験名	プラセボ 投与群	NS-315 投与群			
		25mg	50mg	100mg	合計
第 I 相単回投与試験 (NS315/P1/01)	6 例 (3 例)	6 例	6 例	6 例 (6 例)	18 例
第 I 相同等性試験 (NS315/P1/03)	—	—	24 例	—	24 例

() : ステップ 3-2 にて食後にも投与を行った同一症例。

2.5.5.4.2.2 反復投与試験

投与期間が 2 週間以内の試験として、健康成人を対象とした第 I 相反復投与試験 (NS315/P1/02) 並びに癌性疼痛患者を対象とした第 II 相用量反応試験 (NS315/P2/02)、第 III 相比較対照試験 (NS315/P3/02) 及び第 III 相追加比較試験 (NS315/P3/04) における NS-315 の曝露量を表 2.5.5.4.2.2-1 及び表 2.5.5.4.2.2-2 に示す。

表 2.5.5.4.2.2-1 健康成人を対象とした反復投与試験(2 週間以内)における曝露

試験名	投与日数	プラセボ 投与群	NS-315 投与群		
			200mg/日	400mg/日	合計
第 I 相反復投与試験 (NS315/P1/02)	7 日	6 例	6 例	6 例	12 例

表 2.5.5.4.2.2-2 癌性疼痛患者を対象とした反復投与試験 (2 週間以内) における曝露

試験名	投与期間, (日)	投与例数					投与期間ごと 1 日平均投与量 (mg/日)			
		合計 (例)	NS-315 1 日平均投与量 (mg/日)					平均 値	中央 値	最小値~ 最大値
			< 100	100 ≤ < 200	200 ≤ < 300	300 ≤ < 400	400			
第 II 相用量 反応試験 (NS315/P2/02)	1~3 日	60 ^{a)}	1	46	13	0	141.7	104.2	91.7~ 287.5	
	4~7 日	27		3	17	6	234.3	200.0	100.0~ 400.0	
	8~12 日	1				1	300.0	300.0		
第 III 相比較 対照試験 (NS315/P3/02)	1~3 日	79 ^{b)}		39	26	14	173.3	200.0	100.0~ 333.3	
第 III 相追加 比較試験 (NS315/P3/04)	1~3 日	48	3	45			111.3	100.0	91.7~ 175.0	
	4~7 日	46	5	39	2		120.8	100.0	68.8~ 231.3	
	8~14 日	43	3	28	10	2	144.7	107.1	91.7~ 307.1	

a): 安全性解析対象 62 例より投与開始日ないし翌日に有害事象発現により中止し、1 日 4 回の投与機会が得られなかった 2 例 (12-03、22-02) を除外

b): 安全性解析対象 80 例より投与開始日に有害事象発現により中止し、1 日 4 回の投与機会が得られなかった 1 例 (36-02) を除外

癌性疼痛患者を対象とした第Ⅱ相継続投与試験（NS315/P2/03）及び第Ⅲ相一般臨床試験（NS315/P3/03）における曝露量を表 2.5.5.4.2.2-3 に示す。

なお、第Ⅲ相一般臨床試験においては、予め設定した最高用量 400mg/日を超えて 450mg/日を 1 日だけ（投与 7 日目に）投与した症例が 1 例あった。他の症例の投与量は、すべて 400mg/日以下であった。

表 2.5.5.4.2.2-3 癌性疼痛患者を対象とした反復投与試験（4 週間以上）における曝露

試験名	投与期間 (週)	投与例数					1 日平均投与量 (mg/日)			
		合計 (例)	NS-315 1 日平均投与量 (mg/日)					平均 値	中央 値	最小値～最大値
			< 100	100 ≤ < 200	200 ≤ < 300	300 ≤ < 400	400			
第Ⅱ相 継続投与試験 (NS315/P2/03) ^{a)}	0 < ≤ 4	37	6	19	12	0	164.0	158.3	95.0～295.4	
	4 < ≤ 6	13	2	7	3	1	163.6	146.4	92.9～300.0	
	6 < ≤ 8	9	2	2	5		175.9	200.0	94.6～269.6	
	8 < ≤ 10	7		2	5		181.8	201.8	100.0～242.9	
	10 < ≤ 12	6		3	2	1	197.3	192.0	103.6～305.4	
	12 < ≤ 14	5		2	2	1	224.6	200.0	125.0～325.0	
	14 < ≤ 16	3		1	2		203.6	200.0	135.7～275.0	
	16 < ≤ 18	3			3		234.8	229.5	200.0～275.0	
	18 < ≤ 20	2			2		248.2	248.2	200.0～296.4	
	20 < ≤ 22	1			1		283.3	283.3		
22 < ≤ 24	0									
第Ⅲ相 一般臨床試験 (NS315/P3/03)	0 < ≤ 4	68 ^{b)}	9	45	11	3	152.0	125.0	50.0～372.2	
	4 < ≤ 6	39	1	23	9	4	188.8	192.9	94.6～400.0	
	6 < ≤ 8	26	3	12	7	2	191.4	173.1	92.9～400.0	
	8 < ≤ 10	17	3	6	3	2	212.3	189.3	92.9～400.0	
	10 < ≤ 12	15	1	6	4	2	217.3	200.0	91.1～400.0	
	12 < ≤ 14	12	1	6	1	3	200.3	128.6	91.1～400.0	
	14 < ≤ 16	8	1	3	1	3	203.5	162.5	87.5～392.9	
	16 < ≤ 18	4		2	1	1	183.5	163.4	100.0～307.1	
	18 < ≤ 20	3		2		1	203.6	198.2	100.0～312.5	
	20 < ≤ 22	3	1	1		1	170.2	100.0	98.2～312.5	
22 < ≤ 24	3		2		1	170.5	100.0	100.0～311.5		
25	1		1			100.0	100.0			

a) : 第Ⅱ相用量反応試験（NS315/P2/02）時の投与量を含む。

b) 安全性解析対象 77 例より投与開始日ないし翌日に中止し 1 日 4 回の投与機会が得られなかった 9 例（15-02: 治療方針の変更、08-03: 不適格判明、03-01、09-01、11-04、13-01、15-01、16-01、25-03: 有害事象発現）を除外

2.5.5.5 比較的よく見られた重篤でない有害事象

比較的よく見られた重篤でない有害事象の評価は、第Ⅱ相用量反応試験 (NS315/P2/02)、第Ⅱ相継続投与試験 (NS315/P2/03)、第Ⅲ相一般臨床試験 (NS315/P3/03)、第Ⅲ相比較対照試験 (NS315/P3/02) 及び第Ⅲ相追加比較試験 (NS315/P3/04) の5試験を対象として行った。

また、術後疼痛を対象とした第Ⅱ相用量反応試験 (NS315/P2/01) 及び第Ⅲ相比較対照試験 (NS315/P3/01) の成績を参考に記載した。

2.5.5.5.1 相対的に頻度の高い事象

評価対象5試験の安全性評価対象集団を統合し、解析対象集団 (NS-315 投与症例、267例) とした。

癌性疼痛患者では、原疾患に伴う多種多様の有害事象が認められることから、本項ではNS-315との因果関係を否定できない有害事象 (副作用) に絞り、便宜的に「比較的よく見られる」の定義を5.0%として、5.0%以上の頻度で認められた副作用を表2.5.5.5.1-1にまとめた。

NS-315投与で比較的よく見られた副作用は、便秘30.0% (80/267例)、悪心29.2% (78/267例)、嘔吐19.5% (52/267例)、傾眠18.7% (50/267例)、食欲不振8.6% (23/267例)、浮動性めまい8.6% (23/267例) 及び頭痛6.4% (17/267例) であった。

表2.5.5.5.1-1 NS-315投与で比較的よく見られた副作用 (5%以上) -5試験併合 (NS315/P2/02, NS315/P2/03, NS315/P3/03, NS315/P3/02, NS315/P3/04) -安全性解析対象集団

副作用 (MedDRA)		発現例数 (%)
代謝および栄養障害	食欲不振	23 (8.6)
神経系障害	傾眠	50 (18.7)
	浮動性めまい	23 (8.6)
	頭痛	17 (6.4)
胃腸障害	悪心	78 (29.2)
	嘔吐	52 (19.5)
	便秘	80 (30.0)
解析対象例数		267例
副作用発現例数		181例
副作用発現率		67.8%

2.5.5.5.2 モルヒネとの比較 (安全性上のベネフィット)

NS-315とモルヒネとの直接比較試験は、第Ⅲ相比較対照試験 (NS315/P3/02) 及び第Ⅲ相追加比較試験 (NS315/P3/04) であった。第Ⅲ相比較対照試験 (NS315/P3/02) は、既にモルヒネを投与されていた患者 (モルヒネの副作用に耐性あり) を対象としたこと及び両薬剤を3日間という短期間投与するクロスオーバー試験であったことから、NS-315とモルヒネとの間に明確な安全性上の差異を認めることはできなかった (2.7.6.18項参照)。そこで、NS-315及びモルヒネを並行群間法により14日間投与して両者の安全性上の特徴を比較する第Ⅲ相追加比較試験 (NS315/P3/04) を実施した。当試験において、NS-315及びモルヒネいずれかの群で、5.0%以上の頻度で認められた副作用を表2.5.5.5.2-1にまとめた。

NS-315 群及びモルヒネ群それぞれの副作用発現率は、70.8% (34/48 例) 及び 91.5% (43/47 例) と、NS-315 群の副作用発現率が有意に低かった (χ^2 検定: $P=0.0102$)。また、モルヒネ投与群に比べて NS-315 投与群において高頻度で認められた副作用はなかった。

オピオイド投与で認められる主な副作用の悪心、嘔吐、便秘及び傾眠については、両群間の副作用発現率を比較検討した。その結果、悪心、嘔吐及び便秘の発現率は、NS-315 群の方がモルヒネ群に比べて低い傾向であった (χ^2 検定: それぞれ $P=0.0703$ 、 $P=0.0906$ 及び $P=0.0577$)。傾眠の発現率については両群間で差はなかった。

表 2.5.5.2-1 並行群間比較試験で比較的良好に見られた副作用 (5%以上) - 第Ⅲ相追加比較試験 (NS315/P3/04) - 安全性解析対象集団

副作用 (MedDRA)		発現例数 (%)		χ^2 検定
		NS-315	モルヒネ	
代謝および栄養障害	食欲不振	1 (2.1)	5 (10.6)	—
	食欲減退		3 (6.4)	—
神経系障害	傾眠	12 (25.0)	14 (29.8)	$P=0.6008$
	浮動性めまい	1 (2.1)	5 (10.6)	—
胃腸障害	悪心	12 (25.0)	20 (42.6)	$P=0.0703$
	嘔吐	9 (18.8)	16 (34.0)	$P=0.0906$
	便秘	28 (58.3)	36 (76.6)	$P=0.0577$
全身障害および投与局所様態	倦怠感	2 (4.2)	3 (6.4)	—
解析対象例数		48 例	47 例	—
副作用発現例数		34 例	43 例	—
副作用発現率		70.8%	91.5%	$P=0.0102$

「便秘」については、便秘スコア解析対象集団を対象に、便秘の程度を 2.5.5.2.1 項に示した基準に従って比較検討した。結果を表 2.5.5.2-2 に示す。NS-315 群の便秘の程度 (便秘スコア) はモルヒネ群に比べて有意に軽いことが明らかとなった (Wilcoxon 順位和検定: $P=0.0073$)。

表 2.5.5.2-2 NS-315 とモルヒネの便秘スコア - 第Ⅲ相追加比較試験 (NS315/P3/04) - 便秘スコア解析対象集団

投与群	例数	便秘スコア							Wilcoxon 順位和検定
		0	1	2	3	4	5	6	
NS-315	46	18 (39.1%)	2 (4.3%)	8 (17.4%)	15 (32.6%)	1 (2.2%)	1 (2.2%)	1 (2.2%)	$P=0.0073$
モルヒネ	44	8 (18.2%)	4 (9.1%)	7 (15.9%)	10 (22.7%)	7 (15.9%)	4 (9.1%)	4 (9.1%)	

(): 累積%

便秘スコア (0; 便秘なし、1; 無処置の場合、2; 酸化マグネシウム 990 mg/日 (330 mg/回) 以下を服薬した場合、3; 酸化マグネシウム 990 mg/日 (330 mg/回) を超えて服薬した場合、4; 刺激性下剤 (経口) を使用した場合、5; 経口下剤の効果が認められず、坐剤投与又は浣腸した場合、6; 経口下剤及び坐剤又は浣腸の効果が認められず、摘便した場合)。ただし、便秘による中止例はデータ解析時に+1 加点した。

2.5.5.5.3 術後疼痛患者を対象とした試験で認められた副作用 (参考)

術後疼痛を対象とした第Ⅱ相用量反応試験 (NS315/P2/01) において、術後疼痛患者 (135 例)

を対象としてNS-315 50mg、100mg/回あるいはプラセボ投与後の安全性について検討した(二重盲検法)。投与回数は1~3回であった。NS-315投与群における有害事象の発現率は63.2% (55/87例)、そのうち50mg/回群は66.7% (30/45例)、100mg/回群は59.5% (25/42例)であった。プラセボ投与群における有害事象の発現率は66.7% (32/48例)であった。NS-315投与群における副作用の発現率は26.4% (23/87例)、50mg投与群で24.4%、100mg投与群で28.6%であり、プラセボ投与群における副作用発現率は31.3% (15/48例)であった。NS-315投与群で認められた主な副作用は、傾眠9.2% (8/87例)、悪心8.0% (7/87例)、頭痛4.6% (4/87例)、プラセボ投与群で認められた主な副作用は、悪心10.4% (5/48例)、傾眠、発熱8.3% (4/48例)であった。

術後疼痛を対象とした第Ⅲ相比較対照試験(NS315/P3/01)において、術後疼痛患者(182例)を対象として1日4回、2日間投与時のNS-315(初回100mg、以後50mg/回)とジクロフェナク(25mg/回)の安全性を比較検討した。有害事象の発現率はNS-315群で89.8% (79/88例)、ジクロフェナク群で66.0% (62/94例)であった。副作用の発現率はNS-315投与群で43.2% (38/88例)、ジクロフェナク投与群で20.2% (19/94例)であった。NS-315投与群で認められた主な副作用は、悪心23.9% (21/88例)、嘔吐11.4% (10/88例)、頭痛6.8% (6/88例)、傾眠4.5% (4/88例)、浮動性めまい4.5% (4/88例)であり、ジクロフェナク投与群で認められた主な副作用は、傾眠4.3% (4/94例)であった。

2.5.5.6 重篤な有害事象

重篤な有害事象の評価は、第Ⅱ相用量反応試験 (NS315/P2/02)、第Ⅱ相継続投与試験 (NS315/P2/03)、第Ⅲ相一般臨床試験 (NS315/P3/03)、第Ⅲ相比較対照試験 (NS315/P3/02) 及び第Ⅲ相追加比較試験 (NS315/P3/04) を対象として行った。第Ⅱ相継続投与試験 (NS315/P2/03)、第Ⅲ相一般臨床試験 (NS315/P3/03)、第Ⅲ相比較対照試験 (NS315/P3/02) 及び第Ⅲ相追加比較試験 (NS315/P3/04) では、投与終了後 30 日以内に認められた「死亡」及び「死亡につながるおそれのある事象」も重篤な有害事象と同様に評価した。

評価対象の 5 試験において、NS-315 群で認められた重篤な有害事象の例数及び件数を表 2.5.5.6-1 に示す。

表 2.5.5.6-1 NS-315 群で認められた重篤な有害事象－安全性解析対象集団

試験名	例数	投与期間中				投与終了後 30 日以内			
		死亡		死亡以外		死亡		死亡のおそれ	
		関連なし	関連あり	関連なし	関連あり	関連なし	関連あり	関連なし	関連あり
第Ⅱ相用量反応試験 (NS315/P2/02)	62	0	0	2 (3)	0 (0)	1	0		
第Ⅱ相継続投与試験 (NS315/P2/03)	37 ^{a)}	0	0	7 (11)	0 (0)	10	0	0 (0)	0 (0)
第Ⅲ相一般臨床試験 (NS315/P3/03)	77	2	0	31 (75)	3 (5)	16	0	1 (1)	0 (0)
第Ⅲ相比較対照試験 (NS315/P3/02)	80	0	0	12 (17)	0 (0)	9	1	0 (0)	0 (0)
第Ⅲ相追加臨床試験 (NS315/P3/04)	48	0	0	10 (15)	0 (0)	3	0	0 (0)	0 (0)
計	267	2	0	62(121)	3 (5)	39	1	1 (1)	0 (0)

例数(件数)

関連なし: 関連なし、関連ないらしい 関連あり: 関連あり、おそらく関連あり、関連があるかもしれない
^{a)}: 第Ⅱ相用量反応試験と同一症例(有効性が認められ、かつ安全性に問題なかった症例)

2.5.5.6.1 死亡

第Ⅲ相一般臨床試験 (NS315/P3/03) において、投与期間中の死亡例が 2 例認められた。1 例は「心室細動」による死亡、1 例は「脳出血及び播種性血管内凝固」による死亡であった。両症例とも、NS-315 との因果関係は否定された。

治験薬投与終了後 30 日以内の死亡例は、第Ⅱ相用量反応試験 (NS315/P2/02) で 1 例、第Ⅱ相継続投与試験 (NS315/P2/03) で 10 例、第Ⅲ相一般臨床試験 (NS315/P3/03) で 16 例、第Ⅲ相比較対照試験 (NS315/P3/02) で 10 例及び第Ⅲ相追加比較試験 (NS315/P3/04) で 3 例認められた。これらのうち、第Ⅲ相比較対照試験 (NS315/P3/02) で認められた 1 例を除き、NS-315 との因果関係は否定された。

第Ⅲ相比較対照試験 (NS315/P3/02) で認められた、NS-315 との因果関係を否定できない 1 例は、治験薬投与終了 3 日後に「嚥下性肺炎 (医師記載名: 誤嚥性肺炎)」により死亡したものであり、NS-315 との因果関係について、治験責任医師は「おそらく関連あり」、治験依頼者は「否定できない (多分なし)」と評価した。本症例については既知副作用 (死亡例) として審査センターに緊急報告 (15 日対応) したところ、経過等の詳細情報に関する照会を受けたため詳

細調査等の対応を実施した (5.3.5.1-2 参照)。また、治験依頼者として本症例の評価を確定するにあたり、効果安全性評価委員会を開催し、最終評価「因果関係：多分なし」とした (5.4.2 参照)。

第Ⅲ相比較対照試験 (NS315/P3/02) 及び第Ⅲ相追加比較試験 (NS315/P3/04) で対照薬としたモルヒネ群で、治験薬投与終了後 30 日以内の死亡例がそれぞれ 10 例 (クロスオーバー試験のため、NS-315 投与群で認められた 10 例と同一事象) 及び 8 例認められた。これらのうち、第Ⅲ相比較対照試験 (NS315/P3/02) で認められた 1 例 (NS-315 投与群で認められた前述の 1 例と同一事象) を除き、モルヒネとの因果関係は否定された。

2.5.5.6.2 死亡以外の重篤な有害事象

治験薬投与期間中の重篤な有害事象は、第Ⅱ相用量反応試験 (NS315/P2/02) で 2 例 3 件、第Ⅱ相継続投与試験 (NS315/P2/03) で 7 例 11 件、第Ⅲ相一般臨床試験 (NS315/P3/03) で 34 例 80 件、第Ⅲ相比較対照試験 (NS315/P3/02) で 12 例 17 件及び第Ⅲ相追加比較試験 (NS315/P3/04) で 10 例 15 件認められた。これらのうち、因果関係が否定できない事象は、第Ⅲ相一般臨床試験 (NS315/P3/03) で認められた 3 例 5 件であった。これらのうち 2 例では治験薬の投与開始日又は翌日に悪心及び嘔吐が発現し、対症療法として制吐剤が投与されるとともに治験薬投与が中止され、それぞれ 2 日後及び 4 日後に消失が確認された。残り 1 例では治験薬投与開始 23 日目に悪心・嘔吐が発現し、制吐剤により一旦軽減した (軽減後に制吐剤は中止) ものの 50 日目に増悪し入院した。55 日目に治験薬の投与を中止し、入院 11 日後に軽快が確認された。これら 3 例 5 件以外の重篤な有害事象は、すべて NS-315 との因果関係が否定された。

治験薬投与終了後 30 日以内の死亡につながるおそれのある事象は、第Ⅲ相一般臨床試験 (NS315/P3/03) で 1 例 1 件認められたが、NS-315 との因果関係は否定された。

第Ⅲ相比較対照試験 (NS315/P3/02) 及び第Ⅲ相追加比較試験 (NS315/P3/04) で対照薬としたモルヒネ群で、治験薬投与期間中の重篤な有害事象がそれぞれ 12 例 18 件及び 7 例 11 件認められた。これらのうち、因果関係が否定できない事象は、第Ⅲ相追加比較試験 (NS315/P3/04) で認められた 3 例 6 件であった。1 例は投与 2 日目に薬剤性肝障害 (肝障害、腎障害及び BUN 上昇) が疑われたため投与を中止し入院期間を延長した。7 日目の臨床検査の結果、肝、腎機能が回復したため退院した。1 例は投与終了後の臨床検査で血中カリウム増加及び血中尿素増加が認められたが (副作用の重篤度分類、グレード 3 に相当)、その後回復した。1 例は、投与 4 日目に大量の嘔吐 (便秘による胃内停留に起因すると治験責任医師は判断) により入院し、治験薬の投与を中止後回復した。これら 3 例 6 件以外の重篤な有害事象は、すべてモルヒネとの因果関係が否定された。

参考とした術後疼痛を対象とした第Ⅲ相比較対照試験 (NS315/P3/01) において 1 例 1 件の重篤な有害事象 (血腫) が認められ、治験責任医師は「関連があるかもしれない」、治験依頼者は「多分なし」と評価した。

2.5.5.6.3 その他の重要な有害事象

重篤な有害事象以外で、治験薬の投与中止に至った有害事象並びにオピオイドによく見られ

る悪心、嘔吐、便秘及び傾眠をその他の重要な有害事象とした (2.7.4.2.1.4 項参照)。

評価対象の 5 試験において有害事象の発現により NS-315 の投与を中止した症例は 21.3% (57/267 例) であった。中止に至った発現率 1%以上の有害事象は、悪心 7.9% (21/267 例)、嘔吐 6.4% (17/267 例)、倦怠感 1.9% (5/267 例)、食欲不振 1.5% (4/267 例)、傾眠 1.1% (3/267 例)、便秘 1.1% (3/267 例)、嚥下障害 1.1% (3/267 例) 及び多汗症 1.1% (3/267 例) であった。これら、治験薬の中止に至った有害事象には、オピオイドによく見られる悪心、嘔吐、便秘及び傾眠が含まれていた。

評価対象の 5 試験において認められたオピオイドによく見られる有害事象の発現率は、悪心 39.0% (104/267 例)、嘔吐 28.5% (76/267 例)、便秘 33.3% (89/267 例) 及び傾眠 22.8% (61/267 例) であった。また副作用の発現率は、悪心 29.2% (78/267 例)、嘔吐 19.5% (52/267 例)、便秘 30.0% (80/267 例) 及び傾眠 18.7% (50/267 例) であった (表 2.5.5.5.1-1 参照)。

以上、NS-315 投与により、他のオピオイドと同様に悪心、嘔吐、便秘及び傾眠が認められるが、悪心、嘔吐及び便秘の発現率は第Ⅲ相追加比較試験 (NS315/P3/04) において、モルヒネに比べて低い傾向があることが明らかとなった (2.5.5.5.2 項参照)。

2.5.5.6.4 臨床検査の所見

評価対象の 5 試験において副作用として、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 及びアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) の増加がそれぞれ 4.5% (12/267 例) に認められたが、肝障害が認められた症例はなかった。

2.5.5.7 各試験結果の類似性及び相違点

癌性疼痛患者を対象とした第Ⅱ相用量反応試験（NS315/P2/02）、第Ⅱ相継続投与試験（NS315/P2/03）、第Ⅲ相一般臨床試験（NS315/P3/03）、第Ⅲ相比較対照試験（NS315/P3/02）及び第Ⅲ相追加比較試験（NS315/P3/04）における有害事象及び副作用発現率を表 2.5.5.7-1 にまとめた。なお、第Ⅱ相用量反応試験（NS315/P2/02）及び第Ⅱ相継続投与試験（NS315/P2/03）は同じ患者を対象に実施したため、まとめて表記した。

すべての試験において、有害事象は高頻度、95.1%（254/267 例）に認められた（最低 89.6%～最高 100.0%）。これは、癌患者では、原疾患に伴う多種多様の症状が発現するためと考えられた。

副作用の発現頻度は、40.0%～84.4%と試験間で異なる結果であった。オピオイド未投与患者を対象とした第Ⅱ相用量反応試験・第Ⅱ相継続投与試験（NS315/P2/02・NS315/P2/03）、第Ⅲ相一般臨床試験（NS315/P3/03）及び第Ⅲ相追加比較試験（NS315/P3/04）での副作用発現率が高く（80.6%、84.4%及び70.8%）、既にモルヒネが投与されている患者を対象とした第Ⅲ相比較対照試験（NS315/P3/02）の副作用発現率が低い（40.0%）傾向であった。これは、既にモルヒネが投与されていることにより、オピオイドに対する耐性を獲得していたためと考えられる。

市販後、NS-315 はオピオイド未投与患者に投与されることが多いと予想されるため、投与初期は十分な観察の下、必要に応じて副作用に対する適切な処置が必要である。

表 2.5.5.7-1 試験毎の有害事象及び副作用発現率－安全性解析対象集団

試験名	対象	評価対象例数	副作用発現例数(発現率)	有害事象発現例数(発現率)
第Ⅱ相用量反応試験・継続投与試験 (NS315/P2/02・03)	オピオイド未投与患者	62	50 (80.6%)	59 (95.2%)
第Ⅲ相一般臨床試験 (NS315/P3/03)	オピオイド未投与患者	77	65 (84.4%)	77 (100.0%)
第Ⅲ相比較対照試験 (NS315/P3/02)	モルヒネ投与患者	80	32 (40.0%)	75 (93.8%)
第Ⅲ相追加比較試験 (NS315/P3/04)	オピオイド未投与患者	48	34 (70.8%)	43 (89.6%)
合計		267	181 (67.8%)	254 (95.1%)

オピオイドによく見られる副作用である悪心、嘔吐、便秘及び傾眠について試験毎に副作用発現率をまとめた（表 2.5.5.7-2）。

第Ⅲ相比較対照試験（NS315/P3/02）では、全副作用の場合と同様に悪心、嘔吐、便秘及び傾眠の発現率も他の試験と比べて低い傾向であった。これは、オピオイドに対する耐性を獲得していたためと考えられる。

オピオイド未投与患者を対象とした3試験の中で、第Ⅲ相追加比較試験（NS315/P3/04）における便秘発現率（58.3%）が、他の2試験（30.6%及び39.0%）に比べて高い傾向であった。第Ⅲ相追加比較試験（NS315/P3/04）は、便秘発現及びその程度に注目して実施した試験であり、排便状態が良好な患者（1週間に5日以上排便がある患者）を対象患者としていたこと、並びに医療スタッフ（医師、看護師、CRC等）及び患者が、通常よりも強く腹部症状等便秘関連症

状を意識した結果ではないかと考えられた。また悪心、嘔吐の発現率（25.0 及び 18.8%）は、他の 2 試験（38.7%及び 41.6%並びに 17.7%及び 35.1%）に比べて低い傾向であった。これは、第Ⅲ相追加比較試験（NS315/P3/04）では、制吐剤であるマレイン酸プロクロルペラジン（ノバミン[®]）を治験薬開始前日から予防的に投与していたためと考えられた。制吐剤の予防的投与により、NS-315 投与で発現する悪心及び嘔吐を軽減できることが示唆された。

表 2.5.5.7-2 悪心、嘔吐、便秘及び傾眠の副作用発現率－安全性解析対象集団

試験名	例数	発現例数(発現率)			
		悪心	嘔吐	便秘	傾眠
第Ⅱ相用量反応・継続投与試験(NS315/P2/02・03)	62	24 (38.7%)	11 (17.7%)	19 (30.6%)	9 (14.5%)
第Ⅲ相一般臨床試験(NS315/P3/03)	77	32 (41.6%)	27 (35.1%)	30 (39.0%)	22 (28.6%)
第Ⅲ相比較対照試験(NS315/P3/02)	80	10 (12.5%)	5 (6.3%)	3 (3.8%)	7 (8.8%)
第Ⅲ相追加比較試験(NS315/P3/04)	48	12 (25.0)	9 (18.8)	28 (58.3)	12 (25.0)
全体	267	78 (29.2)	52 (19.5)	80 (30.0)	50 (18.7)

2.5.5.8 部分集団における有害事象の発現割合の差異

癌性疼痛患者を対象とした第Ⅱ相用量反応試験（NS315/P2/02）、第Ⅱ相継続投与試験（NS315/P2/03）、第Ⅲ相一般臨床試験（NS315/P3/03）、第Ⅲ相比較対照試験（NS315/P3/02）及び第Ⅲ相追加比較試験（NS315/P3/04）の安全性評価対象集団を解析対象集団とした。

性別、年齢別、腎機能別、肝機能別、レスキュー薬の使用の有無別、併用鎮痛薬（NSAIDs、抗うつ薬、抗てんかん薬及びステロイド薬）併用の有無別に部分集団を定義し、副作用発現率を検討した（表 2.5.5.8-1）。

その結果、特記すべき所見は認められなかった（2.7.4.5 項参照）。

表 2.5.5.8-1 部分集団における副作用及び有害事象発現率－5 試験併合（NS315/P2/02, NS315/P2/03, NS315/P3/03, NS315/P3/02, NS315/P3/04）－安全性解析対象集団

項目	部分集団	症例数	副作用発現例数 (発現率)	有害事象発現例数 (発現率)
性別	男	166	111 (66.9%)	155 (93.4%)
	女	101	70 (69.3%)	99 (98.0%)
年齢	65 歳未満	123	82 (66.7%)	118 (95.9%)
	65 歳以上 75 歳未満	88	61 (69.3%)	84 (95.5%)
	75 歳以上	56	38 (67.9%)	52 (92.9%)
腎機能	機能低下 ^{a)}	25	15 (60.0%)	24 (96.0%)
	機能正常	240	164 (68.3%)	228 (95.0%)
肝機能	機能低下 ^{b)}	33	18 (54.5%)	33 (100.0%)
	機能正常	232	161 (69.4%)	219 (94.4%)
レスキュー薬使用	使用あり	127	101 (79.5%)	122 (96.1%)
	使用なし	140	80 (57.1%)	132 (94.3%)
NSAIDs 併用	併用あり	214	152 (71.0%)	205 (95.8%)
	併用なし	53	29 (54.7%)	49 (92.5%)
抗うつ薬併用	併用あり	19	13 (68.4%)	18 (94.7%)
	併用なし	248	168 (67.7%)	236 (95.2%)
抗てんかん薬併用	併用あり	14	10 (71.4%)	14 (100.0%)
	併用なし	253	171 (67.6%)	240 (94.9%)
ステロイド薬併用	併用あり	75	55 (73.3%)	71 (94.7%)
	併用なし	192	126 (65.6%)	183 (95.3%)

腎機能別及び肝機能別解析では、検査前値欠測の 2 例を除外。

a): 投与開始前の BUN 又はクレアチニンがグレード 2 (副作用の重篤度分類基準) に該当

b): 投与開始前の GOT、GPT、ALP 及び総ビリルビンのいずれかがグレード 2 (副作用の重篤度分類基準) に該当

2.5.5.9 投与量、投与方法、投与期間と有害事象の関連性

2.5.5.9.1 投与量と有害事象の関連性

オピオイド未投与の癌性疼痛患者を対象とした第Ⅱ相用量反応試験 (NS315/P2/02)、第Ⅱ相継続投与試験 (NS315/P2/03)、第Ⅲ相一般臨床試験 (NS315/P3/03) 及び第Ⅲ相追加比較試験 (NS315/P3/04) の安全性評価対象集団を解析対象集団とした。

上記 4 試験は、100mg/日 (25mg q.i.d) から開始し、有効性と安全性を考慮しながら 400mg/日まで増量できるデザインであった (第Ⅲ相追加比較試験 (NS315/P3/04) は 300mg/日まで)。そこで、4 試験で認められた副作用及び有害事象を統合し、投与量別に集計した結果を表 2.5.5.9.1-1 に示す。その結果、100mg/日未満の投与量では副作用発現率及び有害事象発現率共に、100mg/日以上投与量に比べて低い傾向であった。

表 2.5.5.9.1-1 投与量別の有害事象及び副作用発現率—オピオイド未投与試験併合 (NS315/P2/02, NS315/P2/03, NS315/P3/03, NS315/P3/04) —安全性解析対象集団

1日投与量	評価対象例数	副作用発現例数 (発現率)	有害事象発現例数 (発現率)
100mg 未満	107	41 (38.3%)	55 (51.4%)
100～200mg 未満	175	106 (60.6%)	147 (84.0%)
200～300mg 未満	88	52 (59.1%)	75 (85.2%)
300～400mg 未満	40	16 (40.0%)	28 (70.0%)
400mg/日	8	2 (25.0%)	6 (75.0%)

評価対象例数は、個々の症例の1日投与量を100mg 未満、100～200mg 未満、200～300mg 未満、300～400mg 未満、400mg 及び400mg 超の6段階に分類し、当該1日投与量を1日でも投与した患者数を示す。
「400mg 超」投与の1例では、400mg 超投与時に有害事象発現は認められなかった。

2.5.5.9.2 400mg/日の安全性

健康男性被験者を対象とした第Ⅰ相反復投与試験 (NS315/P1/02) において NS-315 400mg/日の安全性を検討した結果、6例中1例が頭痛、悪心等により投与開始から4日目に中止となった。認められた副作用は、NS-315 の投与中止後無処置で消失したこと及び他の被験者5例では中止に至るような副作用は発現せず、最終日(7日目)まで投与を継続できたことから、400mg/日は使用可能ではあるものの、安全性上注意が必要な用量であると考えた。

そこで、第Ⅱ相用量反応試験 (NS315/P2/02)、第Ⅲ相一般臨床試験 (NS315/P3/03) 及び第Ⅲ相追加比較試験 (NS315/P3/04) で 400mg/日が投与された8例の安全性を詳細に検討した。その結果、第Ⅱ相用量反応試験 (NS315/P2/02) の2例では、400mg/日投与中に新たな有害事象の発現は認められなかった。第Ⅲ相追加比較試験 (NS315/P3/04) では、1例で 400mg/日投与中に新たな有害事象が認められたが因果関係は否定された。第Ⅲ相一般臨床試験 (NS315/P3/03) では、5例すべてで 400mg/日投与中に新たな有害事象が認められたが、3例ではすべての有害事象の因果関係が否定された。残り2例では、因果関係が否定できない有害事象として、1例では傾眠(軽度)、もう1例では食欲不振(中等度)、悪心(軽度)及び嘔吐(軽度)が認められた。これらの有害事象は、NS-315 100～300mg/日投与時に比較的よくみられる副作用と種類、程度とも差異はなかった。また、すべての副作用は、治験薬投与の中止に至らず、消失又は軽快した。

以上より、NS-315 400mg/日は、安全性上の問題はなく、臨床上使用可能な用量であると判断した。

2.5.5.9.3 投与方法と有害事象の関連性

癌性疼痛患者を対象とした臨床試験は、すべて NS-315 の投与方法を 1 日 4 回投与とした (2.5.4.2.3 項参照)。よって、投与方法と有害事象の関連性についての検討は行っていない。

2.5.5.9.4 投与期間と有害事象の関連性

NS-315 の投与期間と有害事象の関連性については、第Ⅱ相用量反応試験 (NS315/P2/02)、第Ⅱ相継続投与試験 (NS315/P2/03) 及び第Ⅲ相一般臨床試験 (NS315/P3/03) の成績を基に評価した。3 試験で認められた副作用及び有害事象を統合し、投与期間別に集計した結果、副作用の発現は、投与 1 週目までに (特に投与 2 日目に) 多く初発する傾向であった。悪心、嘔吐、便秘及び傾眠についても、投与 2 日目に発現のピークが認められた (2.7.4.2.1.1.4 項参照)。

2.5.5.10 長期投与時の安全性

第Ⅱ相継続投与試験 (NS315/P2/03) 及び第Ⅲ相一般臨床試験 (NS315/P3/03) の 2 試験で 4 週を超えて投与した 59 症例を評価対象とした。

投与期間が 4 週を超えてから初発した副作用の中に、投与期間が 4 週以下で認められなかったものはなかった (2.7.4.2.1.1.4 項参照)。よって、NS-315 を長期投与することにより、特異的に認められる副作用はないと判断した。

2.5.5.11 有害事象の予防、軽減、管理方法

2.5.5.11.1 投与禁忌

NS-315 と同一成分で、国内で承認されている注射剤の添付文書及び外国（ドイツ）の企業中核データシート（CCDS）を参考に、投与禁忌の患者を設定することが妥当であると考え、以下のように設定した（臨床試験では、これら投与禁忌の患者は除外した）。なお、国内で実施したすべての臨床試験を通じて、新たに投与禁忌とすべき患者は認められなかった。

- 1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2) アルコール、睡眠剤、鎮痛剤、オピオイド鎮痛剤又は向精神薬による急性中毒患者
[中枢神経抑制及び呼吸抑制を悪化させるおそれがある。]
- 3) モノアミン酸化酵素阻害剤を投与中の患者、又は投与中止後 14 日以内の患者 [相加的に作用が増強され、また、中枢神経のセロトニンが蓄積すると考えられる。]
- 4) 治療により十分な管理がされていないてんかん患者 [症状が悪化するおそれがある。]

2.5.5.11.2 慎重投与

NS-315 と同一成分で、国内で承認されている注射剤の添付文書及び外国（ドイツ）の CCDS を参考に、慎重投与の患者を設定することが妥当であると考え、以下のように設定した。なお、国内で実施したすべての臨床試験を通じて、新たに慎重投与とすべき患者は認められなかった。

- 1) オピオイド鎮痛剤を投与中の患者 [痙攣閾値の低下や呼吸抑制の増強を来すおそれがある。]
- 2) 腎障害又は肝障害のある患者 [高い血中濃度が持続し、作用及び副作用が増強するおそれがあるので、患者の状況を考慮し、投与間隔を延長するなど慎重に投与すること。]
- 3) てんかんのある患者、痙攣発作を起こしやすい患者又は痙攣発作の既往歴のある患者 [痙攣発作を誘発することがあるので、本剤投与中は観察を十分に行うこと。]
- 4) 薬物乱用又は薬物依存傾向のある患者 [依存性を生じやすい。]
- 5) 呼吸抑制状態にある患者 [呼吸抑制を増強するおそれがある。]
- 6) 脳に器質的障害のある患者 [呼吸抑制や頭蓋内圧の上昇を来すおそれがある。]
- 7) オピオイド鎮痛剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- 8) ショック状態にある患者 [循環不全や呼吸抑制を増強するおそれがある。]
- 9) 高齢者

2.5.5.11.3 高齢者への投与

癌性疼痛患者を対象とした第Ⅱ相用量反応試験 (NS315/P2/02)、第Ⅱ相継続投与試験 (NS315/P2/03)、第Ⅲ相一般臨床試験 (NS315/P3/03)、第Ⅲ相比較対照試験 (NS315/P3/02) 及び第Ⅲ相追加比較試験 (NS315/P3/04) に組入れられた患者を 65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満及び 75 歳以上に層別し、有害事象の発現に関する差異を検討した結果、特記すべき所見は認められなかった (2.5.5.8 項参照)。

参考として添付した外国 (ドイツ) で実施された健康高齢者を対象とした薬物動態試験では、75 歳以上の被験者において C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び尿中排泄量 (U_{0-48h}) の増大並びに $t_{1/2, \beta}$ 及び MRT の延長が認められた (2.5.3.1.2.1 項参照)。

以上より、高齢者への投与に関し、国内で承認されている注射剤の添付文書を参考に、以下のように注意喚起することとした。

高齢者では、生理機能が低下していることが多く、代謝・排泄が遅延し副作用があらわれやすいので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

2.5.5.11.4 妊婦、産婦及び授乳婦等への投与

妊婦、産婦及び授乳婦の安全性の検討を目的とした臨床試験は実施していない。また、国内で実施したすべての臨床試験においては、妊婦又はその疑いがある患者及び授乳中の患者を除外したため、これらの患者への使用経験はない。

参考として添付した外国 (ドイツ) で実施された授乳婦への静脈内投与試験において、乳汁中へのトラマドール及び代謝物 (M1) の排泄量は少ないことが示されている (2.5.3.1.7.3 項参照)。

以上より、妊婦、産婦及び授乳婦への投与に関し、国内で承認されている注射剤の添付文書を参考に、以下のように注意喚起することとした。

- 1) 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。[妊婦、新生児に対する安全性は確立されていない。また、胎盤関門を通過し、習慣性による退薬症候が新生児に起こる可能性がある。なお、動物実験で、器官形成、骨化及び出生児の生存に影響を及ぼすことが報告されている。]
- 2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止すること。[静脈内投与 (国内未承認) の場合、0.1%が乳汁中に移行することが知られている。]

2.5.5.11.5 小児への投与

小児を対象とした臨床試験は実施していない（臨床試験は 20 歳以上を対象とした）。したがって、国内で承認されている注射剤の添付文書を参考に、以下のように注意喚起することとした。

小児等への投与に関する安全性は確立されていない（使用経験がない）。

2.5.5.11.6 その他の有害事象の予防、軽減、管理方法に関する安全性情報

NS-315 の依存性形成作用は弱いものの、外国において薬物依存が報告されていることから、注意が必要と考えられた。

その他の重要な有害事象として、悪心、嘔吐、便秘及び傾眠等が認められた（2.5.5.6.3 項参照）。NS-315 による悪心及び嘔吐の発現率並びに便秘の発現率と程度は、モルヒネに比べると低かったものの（2.5.5.5.2 項参照）、これらの副作用に対する制吐剤や下剤の使用は有効であると考えられた（2.5.5.7 項参照）。また、傾眠が認められたことから、自動車の運転等危険を伴う機械の操作には注意が必要と考えられた。

したがって、重要な基本的注意として、以下のように注意喚起することとした。

- 1) 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。
- 2) 本剤を投与した際に、悪心、嘔吐、便秘等の症状があらわれることがある。悪心・嘔吐に対する対策として制吐剤の併用を、便秘に対する対策として緩下剤の併用を考慮し、本剤投与時の副作用の発現に十分注意すること。
- 3) 眠気、めまいが起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないよう注意すること。

2.5.5.12 過量投与、依存性、反跳現象（退薬症候）及び乱用

2.5.5.12.1 過量投与

第Ⅲ相一般臨床試験（NS315/P3/03）において、予め設定した最高投与量である 400mg/日を越えて服用した症例が 1 例認められた。当該症例は、投与開始 7 日目に 450mg/日（75mg/回を 1 日 6 回）を服用したが、7 日目以降に副作用は認められなかった。

したがって、過量投与に関する新たな情報はなく、国内で承認されている注射剤の添付文書及び外国（ドイツ）の CCDS を参考に、以下のように注意喚起することとした。

徴候、症状：中毒による典型的な症状は、縮瞳、嘔吐、心血管虚脱、昏睡に至る意識障害、痙攣、呼吸停止に至る呼吸抑制等が報告されている。

処置：緊急処置として、気道を確保し、症状に応じた呼吸管理と循環の管理を行うこと。本剤摂取後 2 時間以内の場合、胃内容物の吸引、胃洗浄あるいは活性炭投与等の処置が有効である。また、呼吸抑制に対してはナロキソンの投与、痙攣に対してはジアゼパムの静脈内投与を行うこと（ナロキソンは動物実験で痙攣を増悪させるとの報告がある）。本剤は透析によってはほとんど除去されず、急性中毒に対して、解毒のための血液透析、あるいは血液濾過のみの治療は不適切である。

2.5.5.12.2 依存性・退薬症候

第Ⅰ相単回投与試験（NS315/P1/01）、第Ⅰ相反復投与試験（NS315/P1/02）、第Ⅱ相継続投与試験（NS315/P2/03）及び第Ⅲ相一般臨床試験（NS315/P3/03）において、NS-315 の投与終了日に依存性調査 A を行った（2.5.5.2.2 項参照）。その結果、4 試験すべてにおいて質問「この薬をのむと酔っ払ったようなフワフワした気分になりますか（鎮静・催眠作用の指標）」の比率が 12.5%～41.7%、第Ⅰ相単回投与試験において質問「この薬をのむと眠たくなったり、体を動かすのがおっくうになりますか（鎮静・催眠作用の指標）」の比率が 37.5%と、NS-315 には鎮静、催眠作用があることが示唆された。第Ⅱ相継続投与試験（NS315/P2/03）及び第Ⅲ相一般臨床試験（NS315/P3/03）において、質問「この薬をずっと続けてのみたいです（依存性の指標）」の比率が 37.5%及び 30.6%と高値を示したが、いずれも「いいえ」以外の回答者全員から「鎮痛効果があるため」との主旨のコメントを得ている。以上のとおり、NS-315 が鎮静・催眠作用を有することが示唆されたが、依存性形成を示唆する成績は得られなかった。

第Ⅰ相反復投与試験（NS315/P1/02）において、NS-315 の投与終了 1 週間後に依存性調査 B を行った。100mg 反復投与群の 6 人中 1 人が質問 No.1 「あの薬をやめてから、いらいらして落ちつかなくなりましたか」に、同じく 6 人中 1 人が質問 No.2 「あの薬をやめてから以前より眠れなくなりましたか」に該当すると答えた。しかしながら、いずれも回答は「少し」であり、明らかな退薬症候を示唆する成績とは考えられなかった。

国内臨床試験（NS315/P2/02、NS315/P2/03、NS315/P3/03、NS315/P3/04）の投与終了（又は中止）後に認められた有害事象のうち、離脱症状を疑わせる症状は第Ⅲ相一般臨床試験（NS315/P3/03）で発現した「気分変動（イライラ感）」1 例のみであり、治験責任医師により退薬症候の可能性ありと評価された。

海外製造販売後の安全性情報 3,673 件（1999 年 4 月 13 日～2008 年 12 月 17 日）のうち、「離脱症状」に関連した事象（MedDRA PT「離脱」で検索後、該当しない事象を削除）は 201 件であった。

身体依存形成の有無を検討するために実施された海外臨床試験では、NS-315 は依存性を形成しないか、あるいは、形成しても他のオピオイドに比べて非常に弱いことが示唆された（2.7.4.5.7 項参照）。

以上より、NS-315 投与終了後に離脱症状が発現するリスクは相対的に低いものとする。また、本剤は、WHO ラダーの第 2 段階薬であり、本剤投与終了後はモルヒネ等の強オピオイドが投与されるため、臨床現場で本剤投与終了後に離脱症状が発現する可能性はきわめて低いと考えられる。

2.5.5.12.3 反跳現象

今回実施した癌性疼痛患者を対象としたすべての臨床試験において、試験終了後は他の鎮痛剤が投与されたため、NS-315 投与中止により以前より強い疼痛が出現するような反跳現象の観察はできなかった。

2.5.5.12.4 乱用

今回実施した臨床試験において、乱用を示唆する成績は認められなかった。また、国内で市販されている注射剤に関する乱用の報告もない。

外国での乱用に関する情報は、2.5.5.13.2 項に示す。

2.5.5.13 世界における市販後使用経験

2.5.5.13.1 世界における使用経験の程度

2.5.1.5 項に記載したとおり、これまでにトラマドール塩酸塩を投与された患者数は、全世界で1億人以上と推定されている¹⁹⁾。

2.5.5.13.2 新たに明らかとなった安全性上の問題点

2.5.5.13.2.1 乱用の可能性及び WHO 依存性調査会の結論

米国において、トラマドール塩酸塩は1994年8月に制定された米国薬物乱用防止諮問委員会(DAAC)の推奨により、非スケジュール収載薬として1995年4月にFDAによって承認された。DAACは20年間にわたる疫学データの検討から、トラマドール塩酸塩の乱用率が非常に低いことを認め、スケジュール非収載薬として市販されることが公衆衛生上の利益をもたらすものと判断した。しかしながら、トラマドール塩酸塩はスケジュール非収載薬として市販される最初の μ -オピオイド受容体アゴニストであることから、乱用される可能性を否定することができず、特別な監視プログラムによる乱用プロフィールの把握が必須とされた。1995年4月5日から1998年6月30日までの期間、監視プログラムにより明らかとなったトラマドール塩酸塩の乱用プロフィールに関する成績の要約を以下に示す³⁸⁾。

要約

米国で Ultram[®]として市販されているトラマドール塩酸塩は、その乱用リスクが十分に低く、スケジュール収載に値しないと仮定に基づき、1995年4月にスケジュール非収載薬として導入された。しかし、承認は、乱用率が意外に高い場合に、これを検出する革新的な傾向性監視プログラムを作成し、独立運営委員会が監督することを条件としたものであった。この市販後監視プログラムは、ハイリスク母集団における乱用を薬物乱用の専門家からなる広範で重要な情報提供者のネットワークを介して調査し、乱用が疑われる症例の報告を組織的に収集し、科学的に評価したものに及びFDAのメドウォッチシステムを介して受理した乱用についての自発報告によって構成された。1ヵ月の乱用率は、リスク・ベネフィット比(すなわち、トラマドール塩酸塩が処方された患者100,000例当たりの乱用症例数)として算定した。トラマドール塩酸塩導入後3年間のデータから、報告された乱用率は低いことが示された。導入直後の18ヵ月間に実験が行われたように思われ、ピーク時の乱用率は、トラマドール塩酸塩服用患者100,000例あたり約2例に達したが、1998年6月までの2年間において、報告された乱用率は有意に低下し($P=0.011$)、最後の18ヵ月では患者100,000例あたり1例未満のレベルに達した。乱用症例の圧倒的多数(97%)に物質乱用歴のあることが判明し、乱用は米国中の孤立した区域に限って認められた。いずれの区域でも、有意な街路上での薬物乱用者が認められなかったことは注目に値する。このように、データから、トラマドール塩酸塩をスケジュールに収載しないという判断が支持され、更に、新規薬剤の乱用を効果的にモニターするための傾向性の市販後監視プログラムをうまく開発できることが示唆される。

トラマドール塩酸塩のスケジュール化に関し、WHO Expert Committee on Drug Dependence では第28回委員会(1992年)において予備検討がなされ、その時点ではCritical Reviewの勧告は

なかったが、第 32 回委員会（2000 年）³⁹⁾において Critical Review が勧告され、第 33 回委員会（2002 年）⁴⁰⁾において Critical Review が実施された。その結果、「薬理的に、トラマドール塩酸塩は典型的な μ -オピオイド受容体アゴニストより複雑である。その代謝物の一つは強い μ -オピオイド受容体アゴニストである。このことはトラマドール塩酸塩のオピオイド様鎮痛効果と一致しているばかりでなく、オピオイド乱用者によるオピオイドの乱用と類似したトラマドール塩酸塩の乱用傾向と一致する。トラマドール塩酸塩乱用の可能性は、オピオイド依存症の有病率、販売戦略のタイプ並びに他の要因により国々によって異なるように思われる。今回用意された情報では委員会がトラマドール塩酸塩の国際的な規制を勧告するのに十分ではないが、WHO がトラマドール塩酸塩の調査を続けることを勧告するには十分である。」と結論された。第 34 回委員会（2006 年）⁴¹⁾では、第 33 回委員会以降の調査結果が検討され、「トラマドール塩酸塩乱用の危険性は少なく、Critical Review で再度詳細検討する必要はない」と結論された。

2.5.5.13.2 痙攣誘発に関する警告 (warning)

トラマドール塩酸塩は、1995 年 3 月に米国で発売後、急速に市場に浸透し、1996 年 4 月時点で累計投与患者数は 600 万人を超え、処方件数は毎週 17 万件を超えるまでになった。このように大規模に処方されたことも一因となり、副作用が多数報告されたため FDA が懸念し、販売会社である OM 社に対して添付文書を改訂するよう話し合いがもたれた。その中で、懸念された症状は、乱用/依存性/禁断症状/意図的過量、痙攣及びアナフィラキシー反応であった。痙攣に関しては、多くが元来発症リスクが高い患者で認められていたことから、1996 年 8 月改訂の添付文書では、「痙攣発作閾値を低下させる薬剤（三環系抗うつ剤及び SSRI 等）を服用中の場合トラマドール塩酸塩投与により痙攣発作の危険性を増大させる可能性がある」との内容の警告 (warning) が記載された。1996 年 12 月の改訂では三環系抗うつ剤及び SSRI 等に加え、「オピオイド服用中の場合にもトラマドール塩酸塩投与により痙攣発作の危険性を増大させる」との内容が追加記載された。

そこで、モルヒネとの交叉比較試験である第Ⅲ相比較対照試験 (NS315/P3/02) では痙攣発作の危険性を有する患者を除外する等、安全性 (痙攣発作発現) に十分注意を払いながら試験を実施した。また、第Ⅲ相比較対照試験 (NS315/P3/02)、第Ⅲ相一般臨床試験 (NS315/P3/03) 及び第Ⅲ相追加臨床試験 (NS315/P3/04) では、試験終了後、他のオピオイドに切り替えられることを想定し、治験薬投与終了後 7 日目までの痙攣発作発現の有無を調査した。その結果、試験期間中及び治験薬投与終了後 7 日間を通して、治験薬との因果関係が疑われる痙攣発作の発現は認められなかった。

国内で販売されている注射剤に関しては、3 例の痙攣関連情報が報告されている。1 例は注射剤を経口投与したもので、2 例は静脈内投与したものであり、いずれも因果関係は否定されなかったが、すべて抗てんかん薬 (デパケンあるいはフェニトイン) の投与により消失した。

2.5.5.13.3 安全性のための規制上の措置

発売国約 100 ヶ国いずれにおいても、麻薬に準ずる規制を受けていない。また、国内で承認されている注射剤は、「劇薬/指定医薬品/処方せん医薬品」であり、「麻薬」、「習慣性医薬品」

あるいは「向精神薬」のいずれの規制も受けていない（表 2.5.5.13.3-1）。

表 2.5.5.13.3-1 トラマドール塩酸塩及び他のオピオイドの規制上の措置

	トラマドール塩酸塩	モルヒネ	コデイン	ペンタゾシン
日本	劇、指、処	劇、 <u>麻</u> 、指	劇、 <u>麻</u> 、指 (100倍散は除く)	劇、 <u>向</u> 、 <u>習</u> 、指、処
米国	処方箋薬	Schedule II	単剤:Schedule II 合剤:Schedule III 低用量合剤: Schedule V	合剤:Schedule IV
ドイツ	処方箋薬	麻薬	処方箋薬	麻薬
イギリス	規制なし	CD-A(Schedule II)	CD-B	CD-B(Schedule III)

劇:劇薬、指:指定医薬品、処:処方せん医薬品、麻:麻薬、向:向精神薬、習:習慣性医薬品

Schedule I: Heroin, LSD

Schedule II: High potential for abuse

Schedule III: Some potential for abuse

Schedule IV: Low potential for abuse

Schedule V: Subject to state and local regulation

CD(Controlled drug): 強いものから順に A、B、C

2.5.5.14 他地域で得られたデータの新天地への外挿 (ICH E5)

本承認申請では、安全性（癌性疼痛対象）の評価対象として外国で実施された試験は利用しない。

しかし、市販後の情報を含め、外国の使用実績により得られた安全性情報をもとに外国の添付文書は記載されており、国内において NS-315 を安全に使用するための参考となる。よって、外国の添付文書に記載されている安全性に関する注意事項は、可能な限り、国内の添付文書に反映させることとした（2.5.5.11 項参照）。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

国内に WHO 第 2 段階経口剤が少ないことは癌性疼痛治療における大きな課題であり、副作用が少なく、有効で使いやすい鎮痛剤が必要とされている (2.5.1.4 項参照)。以下に、WHO 第 2 段階経口剤である NS-315 のベネフィットとリスクを示す。

2.5.6.1 ベネフィット

2.5.6.1.1 軽度から中等度の癌性疼痛患者に有効である

軽度から中等度の癌性疼痛を有する患者を対象とした臨床試験において、NS-315 は 1 日 4 回、100~400mg/日の用量で有効性を示した。

すなわち、第 II 相用量反応試験 (NS315/P2/02) において、NS-315 は 100~300mg/日 (1 日 4 回投与) の用量範囲で癌性疼痛に対して有効性を示した。第 II 相継続投与試験 (NS315/P2/03) 及び第 III 相一般臨床試験 (NS315/P3/03) では、NS-315 を有効かつ安全に長期投与 (4 週以上) できること及び 400mg/日まで有効かつ安全に使用できることが示された。更に、第 III 相比較対照試験 (NS315/P3/02) 及び第 III 相追加比較試験 (NS315/P3/04) では、NS-315 100~300mg/日の有効性はモルヒネ 20~60mg/日に相当すること (モルヒネの効力を 1.0 とした場合、NS-315 の効力は約 0.2) が示された。

以上より、WHO 除痛ラダー第 2 段階である軽度から中等度の痛みを有する癌性疼痛患者に対し、NS-315 の適用が有用な治療になると考えられた。

2.5.6.1.2 強オピオイド (モルヒネ) に比べて副作用が少ない

モルヒネを代表とする強オピオイドでは、呼吸抑制や依存形成といった重大な副作用の他に、悪心、嘔吐、便秘及び傾眠という代表的な副作用が高頻度で認められる。これらの副作用は、疼痛治療の導入や継続を妨げるばかりではなく、患者の QOL を著しく低下させる。

そこで、第 III 相追加比較試験 (NS315/P3/04) において、NS-315 及びモルヒネの安全性を直接比較した。

その結果、NS-315 群及びモルヒネ群それぞれの副作用発現率は、70.8% (34/48 例) 及び 91.5% (43/47 例) と、NS-315 群の副作用発現率が有意に低かった ($P=0.0102$)。比較的よく見られる副作用の中で、モルヒネ投与群に比べて NS-315 投与群において高頻度で認められた副作用はなかった。オピオイド投与で認められる主な副作用の悪心、嘔吐、便秘及び傾眠の発現率は、NS-315 群の方がモルヒネ群に比べて低い傾向であった (それぞれ $P=0.0703$ 、 $P=0.0906$ 、 $P=0.0577$ 及び $P=0.6008$)。更に、NS-315 群の便秘の程度 (便秘スコア) はモルヒネ群に比べて有意に軽いことが明らかとなった ($P=0.0073$)。これらの成績は、すでに外国で報告されている成績^{42~47)}と一致した。

以上より、NS-315 は、癌性疼痛治療の第 2 段階薬として代用されている低用量モルヒネに比べて、より安全に使用でき、安全にオピオイド鎮痛薬を導入するために必要な薬剤であると考えられた。

2.5.6.1.3 依存性形成・乱用を起こす可能性が低い

ラット及びサルを用いた依存性試験において、トラマドール塩酸塩の身体依存の程度はモルヒネより明らかに弱く、精神依存はモルヒネ、コデイン及びペンタゾシンより明らかに弱いと評価された (2.5.5.3.1.2 項参照)。更に、第 I 相単回投与試験 (NS315/P1/01)、第 I 相反復投与試験 (NS315/P1/02)、第 II 相継続投与試験 (NS315/P2/03) 及び第 III 相一般臨床試験 (NS315/P3/03) で実施した依存性調査 A の結果、NS-315 による依存性形成を示唆する成績は得られなかった (2.5.5.12.2 項参照)。

一般に、痛みを有する患者にオピオイドを投与しても、精神依存は形成されにくいことが報告されている¹⁶⁾が、国内で癌性疼痛に対する適応を有する薬剤は規制上、すべて「麻薬」又は「向精神薬」の指定を受けており、医療機関及び患者の双方にとって薬剤管理が繁雑である。一方、国内で承認されている NS-315 と同一成分の注射剤 (トラマール[®]注 100) は、「麻薬・向精神薬」指定を受けておらず、世界的にもスケジュール化されていない。更に、米国で実施された市販後調査の結果、トラマドール塩酸塩の乱用率は 100,000 人当たり 1 人未満と、乱用の可能性はきわめて低いことが示された (2.5.5.13.2.1 項参照)。

以上のとおり、NS-315 の依存性形成作用は弱く、乱用を起こす可能性も極めて低いことから、麻薬及び向精神薬取締法の規制を受けずに取り扱うことができる唯一の経口オピオイド鎮痛剤になりうると考えられた。

2.5.6.2 リスク

2.5.6.2.1 薬物依存・乱用のリスク

2.5.6.1.3 項に、NS-315 の依存性形成作用及び乱用の危険性が低いことを本剤のベネフィットとして記載した。しかし、NS-315 による依存性形成及び乱用を完全に否定することはできない。そこで、NS-315 の薬物依存・乱用の危険性について、「使用上の注意：重大な副作用」の項に記載し、注意喚起することとした。

第 I 相単回投与試験 (NS315/P1/01)、第 I 相反復投与試験 (NS315/P1/02)、第 II 相継続投与試験 (NS315/P2/03) 及び第 III 相一般臨床試験 (NS315/P3/03) で実施した依存性調査 A の結果、NS-315 は鎮静・催眠作用を有することが示唆された。よって、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させない方がよい。

2.5.6.2.2 痙攣発作誘発のリスク

米国の添付文書では、「警告 (warning)」としてトラマドール塩酸塩による痙攣発作誘発の危険性が記載されており、危険因子として選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI 抗うつ剤又は食欲抑制剤)、三環系抗うつ剤 (TCA)、他の三環性化合物 (例、シクロベンザプリン、プロメタジン等) 及び他のオピオイドとの併用が挙げられている。

癌性疼痛治療においては、鎮痛補助剤として三環系抗うつ剤や SSRI 等が併用される場合が多く^{1,3,4)}、NS-315 の臨床使用にあたっては、これらの薬剤との併用が予想される。また、本剤は WHO 除痛ラダー第 2 段階薬であり、痛みの程度の増加に伴ってモルヒネ等の他のオピオイドに切り替えられる (切り替え時には本剤と他のオピオイドが血中に共存する)。したがって、鎮痛補助剤との併用時あるいは他のオピオイドへの切り替え時には、十分な観察が必要であると考えられる。

以上より、NS-315 の痙攣発作誘発の危険性については、「使用上の注意：重大な副作用」の項に記載し、注意喚起することとした。

2.5.6.2.3 その他のリスク

有害事象の予防、軽減、管理方法について 2.5.5.11 項に記載した。

2.5.6.3 ベネフィットとリスクに関する結論

ベネフィット及びリスクを考慮した NS-315 の特徴は以下のとおりである。

- 1) 軽度から中等度の癌性疼痛患者に対し、1日4回、100~400mg/日の用法・用量で有効性を示す。
- 2) NS-315 100~300mg/日の用量範囲において、モルヒネの効力を1.0とした場合の本剤の効力は約0.2（効力比5:1）である。
- 3) NS-315 の副作用発現率はモルヒネに比べて低い。
- 4) 悪心・嘔吐には制吐剤、便秘には下剤（酸化マグネシウム等）を使用する等、副作用対策が確立されている。
- 5) NS-315 の依存性形成作用は弱く、乱用を起こす可能性も極めて低い。
- 6) NS-315 は、麻薬及び向精神薬取締法の規制を受けずに取り扱うことができる唯一の経口オピオイド鎮痛剤である。

以上より、WHO 除痛ラダー第2段階である軽度から中等度の痛みを有する患者に対し、NS-315 の適用が有用な治療になると考えられた。国内では第2段階薬として使用できる経口剤はコデインしかなくやむを得ず比較的少量のモルヒネを適用していたという現状において、新たにNS-315 が加わることで疼痛緩和医療上、鎮痛剤の選択肢が広がり、患者及び医療従事者双方にとって有益であると考えられる。

2.5.7 参考文献

1. 第1章 総論. Evidence-Based Medicine に則ったがん疼痛治療ガイドライン. 日本緩和医療学会 がん疼痛治療ガイドライン作成委員会 編. 真興交易医書出版部. 2000; p.4-11.
<資料番号 5.4.4.2-1>
2. 平成18年人口動態統計月報年計(概数)の概況[monograph on the Internet].
厚生労働省大臣官房統計情報部; [cited 2007.6.8]. Available from:
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai06/index.html>. <資料番号 5.4.4.2-2>
3. 世界保健機関 編. がんの痛みからの解放(第2版). 金原出版. 1996. <資料番号 5.4.4.2-3>
4. 的場元弘. がん疼痛治療のレシピ(2007年版). 春秋社. p.14-33. <資料番号 5.4.4.2-4>
5. 小川節郎. 癌疼痛におけるリン酸コデインの経口投与方法. 臨床と薬物治療. 1990;9:1087-90.
<資料番号 5.4.4.2-5>
6. 中込昌子, 小川節郎, 佐伯茂, 加藤実, 熊澤光生, 鈴木太. リン酸コデインの効果的な投与方法の検討. ペインクリニック. 1993;14:533-6. <資料番号 5.4.4.2-6>
7. 末永和之, 佐野隆信. がん性疼痛治療におけるモルヒネ以外の鎮痛薬の役割. Pharma Medica. 2002;20:13-9. <資料番号 5.4.4.2-7>
8. 平賀一陽, 水口公信, 尾山力. 日本におけるがん患者の疼痛出現率および鎮痛法の現状. ペインクリニック. 1988;9:440-50. <資料番号 5.4.4.2-8>
9. 佐藤英俊. 痛みの薬物治療オピオイドローテーション. 看護技術. 2002;48:1387-90.
<資料番号 5.4.4.2-9>
10. 真野徹. 癌性疼痛治療薬. 医薬ジャーナル. 2007;43:369-74. <資料番号 5.4.4.2-10>
11. 後明郁男. 強い作用のオピオイドーモルヒネを使いこなす(2)ーモルヒネの副作用対策その1. 治療. 1995;77:1703-7. <資料番号 5.4.4.2-11>
12. 志真泰夫. モルヒネの副作用とその対策. 癌患者と対症療法. 1997;8:27-33.
<資料番号 5.4.4.2-12>
13. 加賀谷肇. モルヒネの副作用とその対策 モルヒネをより安全に使うために. 月刊薬事. 2002;44:443-8. <資料番号 5.4.4.2-13>
14. 吉野景子. 医療用麻薬の副作用対策. 痛みと臨床. 2006;6:98-108. <資料番号 5.4.4.2-14>
15. 高橋秀則. オピオイド受容体拮抗性鎮痛薬. ペインクリニック. 2006;27:S59-S66.
<資料番号 5.4.4.2-15>
16. 鈴木勉. 疼痛下におけるモルヒネの依存性. 癌患者と対症療法. 1997;8:59-62.
<資料番号 5.4.4.2-16>
17. 佐藤英俊. がん緩和医療と医師ー現状と展望ー. がん看護. 2003;8:183-6.
<資料番号 5.4.4.2-17>
18. 鈴木勉, 成田年. おさらい「オピオイドの薬理学・薬剤学」①. 薬局. 2007;58:2873-5.
<資料番号 5.4.4.2-18>
19. Tramal[homepage on the Internet]. Grünenthal; [cited 2007]. Tramal Worldwide. Available from:
http://www.tramal.com/tra/en_EN/html/tramal_04a.jhtml. <資料番号 5.4.4.2-19>
20. Tramal[homepage on the Internet]. Grünenthal; [cited 2007]. Product Profile. Available from:

- http://www.tramal.com/tra/en_EN/html/tramal_01e.jhtml. <資料番号 5.4.4.2-20>
21. 平賀一陽, 稲垣知由. 癌患者の痛みのアセスメント. *Current Therapy*. 1996;14:197-201. <資料番号 5.4.4.2-21>
 22. Hiraga K, Ohashi Y. Efficacy evaluation of analgesic agents used for cancer pain management by visual analogue scale. *Pain Research*. 1999;14:9-19. <資料番号 5.4.4.2-22>
 23. 第5章 がん疼痛に対する放射線治療. *Evidence-Based Medicine* に則ったがん疼痛治療ガイドライン. 日本緩和医療学会 がん疼痛治療ガイドライン作成委員会 編. 真興交易医書出版部. 2000; p.118-31. <資料番号 5.4.4.2-23>
 24. 川口俊明, 鈴木唯司, 小池博之, 久保隆, 由利康裕, 土田正義. LH-RH agonist, 酢酸ゴセレリンによる前立腺癌内分泌療法. *泌尿器外科*. 1995;8:257-63. <資料番号 5.4.4.2-24>
 25. 古武敏彦, 宇佐美道之, 赤座英之, 小磯謙吉, 井坂茂夫, 島崎淳, ほか. 前立腺癌に対するピカルタミド (Casodex®) の前期第II相試験. *泌尿紀要*. 1996;42:155-68. <資料番号 5.4.4.2-25>
 26. 山村秀夫, 田口鐵男, 武田文和. 末期癌患者の疼痛治療における S-8114 (硫酸モルヒネ徐放錠) 長期投与時の臨床評価. *基礎と臨床*. 1988;22:863-82. <資料番号 5.4.4.2-26>
 27. 武田文和, 小川秀道, 涌澤玲児, 卯木次郎, 水口公信, 平賀一陽. 癌患者の疼痛治療における PF-402 (硫酸モルヒネ徐放カプセル) の臨床評価 —後期第II相臨床試験—. *臨床医薬*. 1998;14:467-96. <資料番号 5.4.4.2-27>
 28. 武田文和, 小川秀道, 涌澤玲児, 卯木次郎, 水口公信, 平賀一陽, ほか. 癌患者の疼痛治療における PF-402 粒 (硫酸モルヒネ持続性経口製剤) の臨床評価. *臨床医薬*. 1998;14:993-1012. <資料番号 5.4.4.2-28>
 29. Periodic safety update report (PSUR) No.20 for Tramadol hydrochloride, 26 June 2007. <資料番号 5.4.4.2-29>
 30. 耐性試験. NS-315 (塩酸トラマドール) 治験薬概要書 (第8版). 日本新薬. 2005; p.139. <資料番号 5.4.4.2-30>
 31. 武田文和, 小川秀道, 平賀一陽, 涌澤玲児, 卯木次郎, 水口公信, ほか. 癌患者の疼痛治療における PF-402 (硫酸モルヒネ持続性経口製剤) の臨床評価 —硫酸モルヒネ徐放錠との比較—. *臨床医薬*. 1998;14:853-69. <資料番号 5.4.4.2-31>
 32. オキシコンチン®錠 添付文書. 2007. <資料番号 5.4.4.2-32>
 33. デュロテップ®パッチ 添付文書. 2008. <資料番号 5.4.4.2-33>
 34. Radbruch L, Sabatowski R, Loick G, Kulbe C, Kasper M, Grond S, et al. Constipation and the use of laxatives: a comparison between transdermal fentanyl and oral morphine. *Palliative Medicine*. 2000;14:111-9. <資料番号 5.4.4.2-34>
 35. Sykes NP. The relationship between opioid use and laxative use in terminally ill cancer patients. *Palliative Medicine*. 1998;12:375-82. <資料番号 5.4.4.2-35>
 36. 日本臨床腫瘍研究グループ. National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC Version 2.0, April 30, 1999). 日本語訳 JCOG 版. 第2版. 2001. <資料番号 5.4.4.2-36>
 37. 栗原雅直, 神保真也, 広瀬徹也, 朝野潤二, 遠藤俊一, 藤谷豊, ほか. 二重盲検法による ID-540 (Fludiazepam), Diazepam および Placebo の神経症に対する薬効の比較ならびに依存性調査表

- 試案について. 臨床評価. 1977;5:341-68. <資料番号 5.4.4.2-37>
38. Cicero TJ, Adams EH, Geller A, Inciardi JA, Muñoz A, Schnoll SH, et al. A postmarketing surveillance program to monitor Ultram[®] (tramadol hydrochloride) abuse in the United States. *Drug and Alcohol Dependence*. 1999;57:7-22. <資料番号 5.4.4.2-38>
 39. WHO expert committee on drug dependence. Thirty-second report. Geneva: World Health Organization; 2001. <資料番号 5.4.4.2-39>
 40. WHO expert committee on drug dependence. Thirty-third report. Geneva: World Health Organization; 2003. <資料番号 5.4.4.2-40>
 41. WHO expert committee on drug dependence. Thirty-fourth report. Geneva: World Health Organization; 2006. <資料番号 5.4.4.2-41>
 42. Osipova NA, Novikov GA, Beresnev VA, Loseva NA. Analgesic effect of tramadol in cancer patients with chronic pain: a comparison with prolonged-action morphine sulfate. *Current therapeutic research*. 1991;50:812-21. <資料番号 5.4.4.2-42>
 43. Grond S, Radbruch L, Meuser T, Loick G, Sabatowski R, Lehmann KA. High-dose tramadol in comparison to low-dose morphine for cancer pain relief. *J Pain Symptom Manage*. 1999;18:174-9. <資料番号 5.4.4.2-43>
 44. Wilder-Smith CH, Schimke J, Osterwalder B, Senn H-J. Oral tramadol, a μ -opioid agonist and monoamine reuptake-blocker, and morphine for strong cancer-related pain. *Ann Oncol*. 1994;5:141-6. <資料番号 5.4.4.2-44>
 45. Wilder-Smith CH, Hill L, Spargo K, Kalla A. Treatment of severe pain from osteoarthritis with slow-release tramadol or dihydrocodeine in combination with NSAID's: a randomised study comparing analgesia, antinociception and gastrointestinal effects. *Pain*. 2001;91:23-31. <資料番号 5.4.4.2-45>
 46. Wilder-smith CH, Hill L, Osler W, O'keefe S. Effect of tramadol and morphine on pain and gastrointestinal motor function in patients with chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 1999;44:1107-16. <資料番号 5.4.4.2-46>
 47. Wilder-Smith CH, Bettiga A. The analgesic tramadol has minimal effect on gastrointestinal motor function. *Br J Clin Pharmacol*. 1997;43:71-5. <資料番号 5.4.4.2-47>
 48. 上坂浩之. 漸増法による用量設定試験における累積反応率の諸問題. *応用統計学*. 1992;21:1-14. <資料番号 5.4.4.2-60>