

表 13 有害事象による中止 (5.3.5.1.1. Chronic pain: JNS013-JPN-04 試験、安全性解析対象)

| | |
|-------------------|--|
| 非盲検期 (37 例) | 悪心・嘔吐 7 例、嘔吐 6 例、傾眠 4 例、悪心及び悪心・嘔吐・浮動性めまい 各 2 例、浮動性めまい・嘔吐、悪心・浮動性めまい・そう痒症・口渇、味覚異常・便秘、悪心・嘔吐・倦怠感・浮動性めまい、悪心・嘔吐・浮動性めまい・上腹部痛・多汗症、無力症、悪心・嘔吐・浮動性めまい、悪心・異常感・多汗症、悪心・嘔吐・発熱、アレルギー性そう痒症、悪心・ほてり、悪心・尿閉、悪心・胸部不快感・不安・異常感、発疹、嘔吐・頭痛、食欲不振・便秘及び悪心・頭痛 各 1 例 |
| 二重盲検期の本剤群 (4 例) | 高血圧、悪心・嘔吐、嘔吐・下痢及び悪心・不眠症 各 1 例 |
| 二重盲検期のプラセボ群 (3 例) | 悪心 2 例、下痢 1 例 |

*: 因果関係が否定されている有害事象

二重盲検期の本剤群 2 例 (高血圧、悪心・嘔吐) 及びプラセボ群 2 例 (いずれも悪心) は、非盲検期に発現した有害事象により中止された

因果関係が否定されていない有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、非盲検期 79.1 % (219/277 例)、二重盲検期の本剤群 38.3 % (36/94 例) 及びプラセボ群 26.9 % (25/93 例) に認められ、主な事象は表 14 のとおりであった。

表 14 因果関係が否定されていない主な有害事象 (5.3.5.1.1. Chronic pain: JNS013-JPN-04 試験、安全性解析対象)

| | 非盲検期 | 二重盲検期 | |
|------------------------|------------|-----------|-----------|
| | | 本剤群 | プラセボ群 |
| 評価例数 | 277 | 94 | 93 |
| すべての有害事象 | 222 (80.1) | 47 (50.0) | 44 (47.3) |
| 因果関係が否定されていない有害事象 | 219 (79.1) | 36 (38.3) | 25 (26.9) |
| 悪心 | 125 (45.1) | 5 (5.3) | 3 (3.2) |
| 傾眠 | 77 (27.8) | 1 (1.1) | 2 (2.2) |
| 嘔吐 | 76 (27.4) | 1 (1.1) | 1 (1.1) |
| 便秘 | 51 (18.4) | 2 (2.1) | 0 |
| 浮動性めまい | 44 (15.9) | 3 (3.2) | 0 |
| 頭痛 | 21 (7.6) | 1 (1.1) | 2 (2.2) |
| そう痒症 | 18 (6.5) | 0 | 1 (1.1) |
| 異常感 | 15 (5.4) | 2 (2.1) | 0 |
| γ-GTP 増加 ^{a)} | 3 (1.1) | 9 (9.6) | 3 (3.2) |
| 血中尿素増加 | 1 (0.4) | 5 (5.3) | 1 (1.1) |

有害事象発現例数 (割合 %)、a) γ-GTP: γ-グルタミルトランスフェラーゼ

バイタルサイン (血圧及び脈拍数) 及び体重について、非盲検期に血圧上昇 2 例、二重盲検期の本剤群に血圧上昇及び体重減少 各 1 例が認められ、このうち非盲検期の血圧上昇 2 例は因果関係が否定されていない。

以上より申請者は、NSAIDs で十分な除痛が得られない腰痛症及び変形性関節症に伴う日本人慢性疼痛患者において、本剤のプラセボに対する優越性が検証され、安全性に関しては、悪心、嘔吐、傾眠、浮動性めまい、便秘等が認められたが、大きな問題はないと考えていることを説明した。

(5) 糖尿病性神経障害性疼痛患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2. Chronic pain: CAPSS-237 試験 <20 年 月 ~ 20 年 月 >)

下肢遠位性対称性の糖尿病性神経障害と診断された外国人患者で、日常的に下肢に糖尿病性神経障害性疼痛を有する (本剤投与開始前 7 日間のうち、4 日以上観察された 11 段階平均疼痛強

度³¹⁾の平均値が「5」以上)患者(目標症例数300例、各群150例)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、二重盲検下で漸増期間に本剤1回1錠(TRAM/APAP 37.5/325 mg)又はプラセボを投与1～3日目は1日1回(1錠/日、TRAM/APAP 37.5/325 mg)、投与4～6日目は1日2回(2錠/日、TRAM/APAP 75/650 mg)、投与7～9日目は1日3回(3錠/日、TRAM/APAP 112.5/975 mg)、投与10日目は1日4回(4錠/日、TRAM/APAP 150/1,300 mg)経口投与³²⁾した後、維持期間に本剤又はプラセボを1回2錠(TRAM/APAP 75/650 mg)、1日1～4回(2～8錠/日、TRAM/APAP 75/650～300/2,600 mg/日)の範囲で適宜増減して経口投与すると設定され、投与期間は、漸増期間10日間、維持期間8週間と設定された。また、漸増期間(投与10日目の来院24時間前まで)には救助鎮痛薬としてAPAP1回500 mgの追加投与可能と設定された。

総投与症例313例(本剤群160例、プラセボ群153例)全例が安全性解析対象であり、有効性データなし1例を除外した312例(本剤群160例、プラセボ群152例)がITT(Intent To Treat)であり、有効性解析対象であった。

安全性解析対象における本剤1日投与量(平均値±標準偏差)は、維持期間(最終7日間)4.6±2.0錠(TRAM/APAP 172.5/1,495±75/650 mg/日)、二重盲検期3.7±1.5錠(TRAM/APAP 138.8/1,203±56.3/488 mg)であった。

主要評価項目であるITTにおける最終評価時(維持期間最終7日間の平均値)の11段階平均疼痛強度のベースライン(投与開始前7日間の平均値)からの変化量(平均値±標準偏差)は、本剤群で-2.71±2.56、プラセボ群で-1.83±2.30であり、本剤群とプラセボ群の間に統計学的な有意差が認められた(p=0.001、投与群及び施設を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析)

有害事象(臨床検査値異常を含む)は、本剤群60.0%(96/160例)、プラセボ群58.8%(90/153例)に認められた。死亡例は認められず、その他の重篤な有害事象は本剤群5例(狭心症、胃腸出血、悪性新生物、有害事象³³⁾及び胸痛各1例)、プラセボ群5例(うっ血性心不全、蜂巣炎、腸閉塞、冠動脈疾患及び心房細動各1例)に認められ、このうち本剤群2例(狭心症及び胸痛各1例)、プラセボ群3例(蜂巣炎、腸閉塞、冠動脈疾患)は因果関係が否定されていない。有害事象による中止は、本剤群13例、プラセボ群10例に認められ、このうち本剤群12例(悪心3例、便秘2例、狭心症、背部痛、腹痛、嘔吐、回転性めまい、浮動性めまい及び傾眠各1例)、プラセボ群6例(蜂巣炎、末梢性浮腫、背部痛、吐血、不眠症・潮紅及び悪心各1例)は因果関係が否定されていない。

因果関係が否定されていない有害事象(臨床検査値異常を含む)は、本剤群36.3%(58/160例)、プラセボ群30.1%(46/153例)に認められ、主な事象は悪心(本剤群15例、プラセボ群

³¹⁾ 日々の平均的な痛みについて、患者により「0(痛みなし)～10(考えられる最大の痛み)」の11段階で評価された。なお、当該項目名は、提出された資料では「日々の平均的な痛み」と記載されているが、本報告書では評価方法が明確となるよう、「11段階平均疼痛強度」に置換えて記載した。

³²⁾ 漸増期間における用法・用量は医師の判断により適宜変更可能と設定され、漸増期間終了時の1日投与量が2錠以上の患者が維持期間に移行すると設定された。

³³⁾ 症例報告書(CRF)記載語は「L1-L3の椎弓切除」であった。

5例)、浮動性めまい(本剤群9例、プラセボ群1例)、頭痛(本剤群5例、プラセボ群10例)等であった。

バイタルサイン(血圧及び脈拍数)及び体重について、高血圧2例(いずれも本剤群)、血圧上昇1例(プラセボ群)及び体重減少3例(本剤群2例、プラセボ群1例)が認められたが、血圧上昇1例及び体重減少1例(いずれもプラセボ群)を除き、いずれも因果関係は否定されている。

以上より申請者は、外国人糖尿病性神経障害性疼痛患者において、本剤のプラセボに対する優越性が検証され、安全性に大きな問題は認められなかったと考えていることを説明した。

(6) 長期投与試験

1) 慢性疼痛を対象とした国内長期投与試験(5.3.5.2.4.Chronic pain: JNS013-JPN-05 試験<20 年 月~20 年 月>)

日本人慢性疼痛患者で、NSAIDsにより十分な除痛が得られない(VAS₄₈値が40mm以上80mm未満)患者(目標症例数160例)を対象に、本剤を長期投与したときの有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、投与回毎に患者が本剤1錠又は2錠(TRAM/APAP 37.5/325又は75/650mg)を選択して1日4回、4~8錠/日(TRAM/APAP 150/1,300~300/2,600mg)の範囲で適宜増減して経口投与すると設定され、投与期間は、治療第I期4週間、治療第II期48週間と設定された。

総投与症例190例全例がFAS及び安全性解析対象であり、有効性解析対象であった。

安全性解析対象における本剤1日投与量(平均値±標準偏差)は、治療第I期終了時 4.8 ± 2.1 錠(TRAM/APAP 180/1,560 ± 78.8/683 mg)、治療第II期終了時 5.0 ± 2.1 錠(TRAM/APAP 187.5/1,625 ± 78.8/683 mg)であった。

有効性評価項目であるVAS₂₄値のベースライン(前観察期終了前3日間の平均値)からの変化量(平均値±標準偏差)は、治療第I期終了時 -22.28 ± 21.19 mm(評価例数149例)、治療第II期終了時 -36.54 ± 21.94 mm(評価例数96例)であった。

有害事象(臨床検査値異常を含む)は、全例(190/190例)に認められた。死亡例は1例(死亡)³⁴⁾に認められ、因果関係は否定されていない。その他の重篤な有害事象及び有害事象による中止は表15のとおりであった。

³⁴⁾ 試験期間終了後に報告された症例で、31歳男性、糖尿病性神経障害性疼痛患者、本剤投与開始後25週目(Visit 9)に来院して以降、連絡が取れないため、本剤投与開始後30週目に医師の判断により中止されたが、本剤投与開始後32週目(中止後18日目)に自宅で死亡しているのが発見され、死亡推定時期は本剤投与開始後25週目(Visit 9)から26週目の間、死因は不詳の病死と判断され、解剖は実施されなかった。最終来院日(Visit 9)までに回復が確認されていない有害事象として、不眠症、発熱、悪心、嘔吐、 γ -GTP増加、尿中ブドウ糖陽性、胃食道逆流性疾患、C-反応性蛋白(CRP)増加及び血中トリグリセリド増加が認められ、このうち γ -GTP増加及び尿中ブドウ糖陽性を除き、因果関係は否定されていない。

表 15 死亡以外の重篤な有害事象及び有害事象による中止 (5.3.5.2.4.Chronic pain: JNS013-JPN-05 試験)

| | |
|---|--|
| 死亡以外の重篤な有害事象 (24例、このうち11例は因果関係が否定されていない) | 結腸ポリープ2例、転倒・転落、メレナ*、排尿困難*、悪心*・嘔吐*、関節リウマチ、嘔吐*、イレウス、気管支炎、骨壊死、悪心*・嘔吐*・浮動性めまい*・腎盂腎炎*、突発難聴*、脊椎靭帯骨化症*、意識消失*・胃腸炎*、尿管結石、閉塞性動脈硬化症、プリンツメタル狭心症・開放骨折、尿管障害*、背部痛、脳梗塞、上部消化管出血*・糖尿病性自律神経ニューロパチー、硬膜下血腫*及び腰部脊柱管狭窄症 各1例 |
| 有害事象による中止 (62例、このうち54例は因果関係が否定されていない) | 悪心8例*、悪心・嘔吐7例*、傾眠及び腰部脊柱管狭窄症 各2例*、悪心*・便秘*、便秘*・発疹*、悪心*・嘔吐*・動悸*・浮動性めまい*・多汗症*、メレナ*、胃潰瘍*、浮動性めまい*、排尿困難*、嘔吐*・下痢*・胃腸音異常、悪心*・傾眠*、関節リウマチ、嘔吐*、浮動性めまい*・便秘*・排尿困難*、下痢*、骨壊死、尿閉*、浮動性めまい*、悪心*・嘔吐*・食欲不振*、悪心*・嘔吐*・浮動性めまい*・傾眠*・便秘*、骨関節炎、浮動性めまい*・記憶障害、鼻咽頭炎、脊椎靭帯骨化症*、悪心*・嘔吐*・浮動性めまい*、悪心*・嘔吐*・食欲不振*・浮動性めまい*、悪心*・嘔吐*・食欲不振*・浮動性めまい*・頭痛*、胃潰瘍*、悪心*・食欲不振*・消化不良*、逆流性食道炎*、悪心*・嘔吐*・冷汗*、末梢性浮腫*、狭心症、食欲不振*、便秘*・浮動性めまい*、肝機能検査異常*、食欲不振*・上部消化管出血*、硬膜下血腫*、味覚異常*、脊椎圧迫骨折、悪心*・食欲減退*・口唇炎*・胃不快感*、便秘*、悪心*・嘔吐*・浮動性めまい*・冷汗*及び浮動性めまい*・頭痛* 各1例 |

*: 因果関係が否定されていない有害事象

因果関係が否定されていない有害事象（臨床検査値異常を含む）は、96.3 %（183/190 例）に認められ、主な事象は悪心 102 例、便秘 74 例、嘔吐 71 例、浮動性めまい 51 例、傾眠 38 例、頭痛 23 例、体重減少 20 例、胃不快感及び γ -GTP 増加 各 18 例、食欲不振 16 例、上腹部痛 14 例、倦怠感 13 例、異常感 12 例、下痢、口渇及び高血圧各 11 例、多汗症及び血中クレアチンホスホキナーゼ（CPK）増加 各 10 例等であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）及び体重について、血圧上昇 11 例、収縮期血圧上昇 2 例、拡張期血圧低下 1 例、血圧変動 1 例、体重減少 23 例及び体重増加 3 例が認められ、このうち血圧上昇 5 例、血圧変動 1 例及び体重減少 20 例は因果関係が否定されていない。

以上より申請者は、NSAIDs により十分な除痛が得られない日本人慢性疼痛患者において、本剤を長期投与したとき、鎮痛効果は維持され、安全性に大きな問題は認められなかったと考えていることを説明した。

2) 腰痛症又は変形性関節症に伴う慢性疼痛患者を対象とした海外第Ⅲ相/継続長期投与試験（参考 5.3.5.1.10.Chronic pain 及び 5.3.5.2.3.Chronic pain: TRAMAP-ANAG-006 試験<19■■年■■月～19■■年■■月>）

腰痛症又は変形性関節症に伴う慢性疼痛を有する外国人患者を対象に、本剤を長期投与したときの安全性及び有効性を検討するため、アセトアミノフェンとコデインリン酸塩（COD）の配合剤（APAP/COD 配合剤、本邦未承認）を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験（二重盲検期）に継続する非盲検非対照試験（非盲検期）が実施された。

用法・用量は、二重盲検期に、本剤 1 回 1 若しくは 2 錠（TRAM/APAP 37.5/325 又は 75/650 mg）、又は APAP/COD 配合剤（本邦未承認）1 若しくは 2 カプセル（APAP/COD 300/30 又は 600/60 mg）を 4～6 時間毎に 10 錠/日（TRAM/APAP 375/3,250 mg/日）又は 10 カプセル/日（APAP/COD 3,000/300 mg/日）を超えない範囲（ただし、高齢者は 8 錠/日<TRAM/APAP 300/2,600 mg/日>又は 8 カプセル/日<APAP/COD 2,400/240 mg/日>を超えない範囲）でダブルダミー法により経口投与し、非盲検期に、本剤 1 回 1、2 又は 3 錠（TRAM/APAP 37.5/325、75/650 又は 112.5/975 mg）を 4～6 時間毎に、10 錠/日（TRAM/APAP 375/3,250 mg/日）を超えない範囲（ただし、高齢者は 8 錠/日<TRAM/APAP 300/2,600 mg/日>を超えない範囲）で適宜増減して経口投与すると設定され、投与期間は、二重盲検期 4 週間、非盲検期 93 週間と設定された。

総投与症例 403 例（二重盲検期の本剤群で非盲検期へ移行しなかった症例 [本剤群-非移行例] 92 例、二重盲検期の本剤群から非盲検期へ移行した症例 [本剤群-移行例] 217 例、二重盲検期の APAP/COD 群から非盲検期へ移行した症例 [APAP/COD 群-移行例] 94 例）から安全性データなし 2 例を除外した 401 例（本剤群-非移行例 92 例、本剤群-移行例 217 例、APAP/COD 群-移行例 92 例）が安全性解析対象³⁵⁾であり、安全性解析対象から本剤投与量に関するデータなし 5 例を除外した 396 例（本剤群-非移行例 92 例、本剤群-移行例 215 例、APAP/COD 群-移行例 89 例）が有効性解析対象³⁵⁾であった。

有効性解析対象における本剤 1 日投与量（平均値）は、二重盲検期 4.3～5.4 錠（本剤群-非移行例 3.0～3.7 錠、本剤群-移行例 3.2～4.1 錠）、非盲検期 5.6～6.1 錠（本剤群-移行例 5.5～6.6 錠、APAP/COD 群-移行例 5.9～6.8 錠）で推移し、試験期間を通じた平均 1 日投与量（平均値 ± 標準偏差）は、本剤群-非移行例 3.0 ± 2.3 錠（TRAM/APAP 112.5/975 mg）、本剤群-移行例 4.3 ± 2.4 錠（TRAM/APAP 161.3/780 mg）、APAP/COD 群-移行例 5.1 ± 2.5 錠（TRAM/APAP 191.3/1,658 ± 93.8/813 mg）であった。

有効性評価項目である各投与日 1 回目の本剤投与後 6 時間における最大疼痛改善度 (PAR: Pain Relief Rating)³⁶⁾（平均値）は、二重盲検期 2.2～2.3（本剤群-非移行例 1.8～2.0、本剤群-移行例 2.3）、非盲検期 2.4～2.7（本剤群-移行例 2.4～2.7、APAP/COD 群-移行例 2.4～2.6）で推移した。

有害事象（臨床検査値異常を含む）³⁷⁾は、87.5 % (351/401 例) [本剤群-非移行例 84.8 % (78/92 例)、本剤群-移行例 89.9 % (195/217 例)、APAP/COD 群-移行例 84.8 % (78/92 例)] に認められた。死亡例は 1 例（心筋梗塞³⁸⁾）に認められ、その他の重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は表 16、主な有害事象³⁷⁾は表 17 のとおりであった。

³⁵⁾ 提出された資料では、「非盲検期の有効性解析対象」及び「非盲検期の安全性解析対象」と定義されているが、本剤投与時の有効性及び安全性を検討するため、二重盲検期の本剤群も含めて集計されていることから、本報告書ではそれぞれ「有効性解析対象」及び「安全性解析対象」に置き換えて記載した。

³⁶⁾ 本剤投与後 6 時間までの最大の痛みの改善度（最大疼痛改善度）を、患者により「0: 不変、1: 軽度改善、2: 中等度改善、3: 著明改善、4: 完全改善」の 5 段階で評価された。

³⁷⁾ 海外第Ⅲ相/継続長期投与試験（参考 5.3.5.1.10-Chronic pain 及び 5.3.5.2.3-Chronic pain: TRAMAP-ANAG-006 試験）では、因果関係について「ほぼ確実、可能性大、可能性小、多分なし」の 4 段階で評価されており、「関連なし」の区分が設定されていないため、すべての事象が「因果関係が否定されていない有害事象」として集計されている。

³⁸⁾ 73 歳、男性で、動脈硬化性心疾患、境界域高血圧、心雑音、片頭痛、十二指腸潰瘍、憩室炎、良性前立腺肥大、L5 椎間板破裂、鼠径部ヘルニア縫合の既往歴を有する患者で、本剤投与開始後 529 日目に広範囲心筋梗塞のため死亡し、因果関係は「多分なし」と判定されている。

表 16 死亡以外の重篤な有害事象及び有害事象による中止

(参考 5.3.5.1.10-*Chronic pain* 及び 5.3.5.2.3-*Chronic pain*: TRAMAP-ANAG-006 試験)

| | | |
|--------------|----------------------|---|
| 死亡以外の重篤な有害事象 | 本剤群-非移行例 (0例) | - |
| | 本剤群-移行例 (18例) | 状態悪化 3 例、損傷 2 例、関節痛、気管支肺炎・呼吸障害・肺炎、気胸、四肢動脈血栓症、腸管穿孔、狭心症、大腸炎、心障害・僧帽弁閉鎖不全症、胸痛・頰脈、肺炎、心筋梗塞、痙攣、胆石症 各 1 例 |
| | APAP/COD 群-移行例 (10例) | 心停止、胃腸障害、動脈硬化症・腸管虚血・膵炎・胸水・肺炎・肝梗塞、稽留流産、損傷、状態悪化、脳血管発作・脳血管障害、失神、女性乳癌、腹痛・下痢 各 1 例 |
| 有害事象による中止 | 本剤群-非移行例 (37例) | 悪心・嘔吐 4 例、傾眠 3 例、嘔吐 2 例、便秘、浮動性めまい、傾眠・悪心、傾眠・胃炎・神経過敏・無力症、悪心・嘔吐・浮動性めまい、悪心・嘔吐・浮動性めまい・口内乾燥・多汗症、浮動性めまい・頰脈、便秘・呼吸困難・無力症、悪心・下痢・インフルエンザ疾患、頭痛・腹痛、嘔吐・頭痛・発疹、悪心・嘔吐・浮動性めまい・口内乾燥・多汗症・倦怠感、背部痛、悪心・便秘・神経過敏・ほてり、単純ヘルペス、傾眠・浮動性めまい・動悸・呼吸障害・疲労・錯乱状態、過敏症、傾眠・口内乾燥・そう痒症、蕁麻疹、便秘・異常感、腹痛、下痢・不眠症・びくびく感・精神緩慢、嘔吐・浮動性めまい、悪心・嘔吐・浮動性めまい・疲労、片頭痛、下痢・食欲不振、悪心・湿性咳嗽及び頭痛 各 1 例 |
| | 本剤群-移行例 (38例) | うつ病及び状態悪化 各 3 例、傾眠及び悪心・嘔吐各 2 例、浮動性めまい、便秘、神経腫、疼痛・関節痛・腱障害・新生物、回転性めまい、嘔吐・腹痛・多汗症、血小板生成減少、悪心・浮動性めまい・失見当識、滑液包炎、傾眠・直腸出血、尿蛋白、関節リウマチ、悪心・嘔吐・疲労、傾眠・視力障害、悪寒・多汗症、大腸炎、胃不快感・変色便、悪心・上腹部痛、悪心・傾眠、心筋梗塞、胸痛・頰脈、体重減少、痙攣、疲労、扁桃炎、消化不良、悪心・便秘・腹部膨満及び疼痛 各 1 例 |
| | APAP/COD 群-移行例 (19例) | 状態悪化 2 例、頸部痛・状態悪化、傾眠、筋骨格不快感、腹痛・下痢、腹痛・便秘・四肢痛、消化不良、悪心、心停止、蕁麻疹、悪心・頭痛・そう痒症、動脈硬化・腸管虚血、損傷、心筋梗塞、嘔吐、うつ病、尿蛋白及び関節痛 各 1 例 |

-: 該当なし

表 17 主な有害事象 (参考 5.3.5.1.10-*Chronic pain* 及び 5.3.5.2.3-*Chronic pain*: TRAMAP-ANAG-006 試験)

| | 本剤群-非移行例 | 本剤群-移行例 | APAP/COD 群-移行例 |
|------------|-----------|------------|----------------|
| 投与期間 | 4 週間 | 97 週間 | 93 週間 |
| 評価例数 | 92 | 217 | 92 |
| すべての有害事象 | 78 (84.8) | 195 (89.9) | 78 (84.8) |
| 悪心 | 22 (23.9) | 50 (23.0) | 13 (14.1) |
| 浮動性めまい | 19 (20.7) | 42 (19.4) | 4 (4.3) |
| 傾眠 | 15 (16.3) | 39 (18.0) | 5 (5.4) |
| 頭痛 | 10 (10.9) | 39 (18.0) | 10 (10.9) |
| 便秘 | 17 (18.5) | 32 (14.7) | 8 (8.7) |
| 上気道感染 | 0 | 34 (15.7) | 14 (15.2) |
| 損傷 | 2 (2.2) | 31 (14.3) | 12 (13.0) |
| 下痢 | 8 (8.7) | 22 (10.1) | 9 (9.8) |
| 嘔吐 | 14 (15.2) | 15 (6.9) | 5 (5.4) |
| 状態悪化 | 2 (2.2) | 18 (8.3) | 14 (15.2) |
| インフルエンザ様症状 | 1 (1.1) | 25 (11.5) | 5 (5.4) |
| 腹痛 | 4 (4.3) | 13 (6.0) | 10 (10.9) |

有害事象発現例数 (割合 %)

バイタルサイン (血圧及び脈拍数) 及び体重について、高血圧 (二重盲検期の本剤群 11 例及び APAP/COD 群 6 例) 及び血圧上昇 (二重盲検期の本剤群 1 例及び APAP/COD 群 0 例) が認められた。

以上より申請者は、腰痛症又は変形性関節症に伴う外国人慢性疼痛患者において、本剤を長期投与したとき、鎮痛効果は維持され、安全性にも大きな問題は認められなかったと考えていることを説明した。

<審査の概略>

(1) 本剤の臨床的位置づけについて

1) 抜歯後疼痛及び慢性疼痛における鎮痛を適応症とすることについて

機構は、本邦における本剤の予定効能・効果を「抜歯後疼痛」及び「慢性疼痛」における鎮痛とした経緯について、申請者に説明を求めた。

申請者は、海外（ただし、米国を除く²⁾）において、本剤は急性又は慢性によらず中等度から（やや）高度の疼痛に対して承認されており、本邦においても、同様の適応症とするための開発を検討したが、急性疼痛に関しては、術後疼痛全般を対象とした場合、手術侵襲や原疾患の重症度等により疼痛の程度が大きく異なるため、検証的試験を実施することは困難であると考え、合併症や併用薬による影響が小さく、患者背景が均一な集団での検討が可能な「抜歯後疼痛」に限定して国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.1.Postoperative dental pain: JNS013-JPN-03 試験）を実施したこと、一方、慢性疼痛に関しては、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1.Chronic pain: JNS013-JPN-04 試験）では腰痛症又は変形性関節症に伴う慢性疼痛、国内長期投与試験（5.3.5.2.4.Chronic pain: JNS013-JPN-05 試験）では疾患によらない慢性疼痛に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたこと、さらに海外臨床試験では腰痛症又は変形性関節症に伴う慢性疼痛（参考 5.3.5.1.3.Chronic pain: CAPSS-104 試験、参考 5.3.5.1.6.Chronic pain: CAPSS-114 試験、参考 5.3.5.1.8.Chronic pain: CAPSS-105 試験、参考 5.3.5.1.10.Chronic pain 及び 5.3.5.2.3.Chronic pain: TRAMAP-ANAG-006 試験、参考 5.3.5.1.4.Chronic pain: CAPSS-112 試験、参考 5.3.5.1.7.Chronic pain: PRI/TRP-CAN-1 試験、参考 5.3.5.1.9.Chronic pain: GRTF-ZAL1 試験）、糖尿病性神経障害性疼痛（5.3.5.1.2.Chronic pain: CAPSS-237 試験）、線維筋痛症（参考 5.3.5.1.5.Chronic pain: CAPSS-113 試験）等の様々な疾患に対する本剤の鎮痛効果が示されていることから、本剤の有効性及び安全性は慢性疼痛の疾患によらず同様に期待できると考え、本剤の予定効能・効果は「抜歯後疼痛」及び「慢性疼痛」における鎮痛とすることが適切と判断したことを説明した。

2) 抜歯後疼痛及び慢性疼痛の治療における本剤の臨床的位置づけについて

機構は、抜歯後疼痛及び慢性疼痛の治療における本剤の臨床的位置づけについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、抜歯後疼痛治療における本剤の臨床的位置づけについて、本邦では APAP や NSAIDs（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等）が用いられている³⁹⁾ が、下顎埋伏智歯の抜歯のように骨削除や歯冠分割等の侵襲性の高い手技を伴う抜歯ではより高度の疼痛が予想され、海外では軽度から中等度の疼痛には APAP、中等度の疼痛には NSAIDs、これらで十分な除痛が得られない中等度以上の疼痛にはオピオイド鎮痛剤や作用機序が異なる複数の薬剤を組み合わせた TRAM/APAP 配合剤、APAP/COD 配合剤等が推奨されていること（Mehlich DR, *J Am Dent Assoc*, 133: 861-871, 2002、Haas DA, *J Can Dent Assoc*, 68: 476-482, 2002、Haute Autorité de Santé, *Clinical practice guideline*, 2005）から、本邦において本剤は、APAP や NSAIDs では確実な鎮痛効果が期待できない抜歯後疼痛患者に対して、新たな選択肢を与えるものと考えていることを説明した。

³⁹⁾ 歯科領域での術後疼痛（抜歯後疼痛を含む）に対して 20 年 月 から 20 年 月 までに処方された薬剤の割合は、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 %、アセトアミノフェン % 等であった（ B 社* , 20)

また申請者は、慢性疼痛治療における本剤の臨床的位置づけについて、非がん性の慢性疼痛治療は、WHO（World Health Organization）方式がん疼痛治療ガイドラインの3段階除痛ラダー（武田文和著、世界保健機関編、*がんの痛みからの解放*、東京、金原出版株式会社、1996）に準じて行われており（Breivik H et al, *Acta Anaesthesiol Scand.* 45: 1059-1066, 2001、Gardner-Nix J et al, *CMAJ*, 169: 38-43, 2003、Kalso E et al, *Pain*, 112: 372-380, 2004、Trescot AM et al, *Pain Physician*, 11: S5-S62, 2008、Cifuentes M et al, *Pain*, 151: 22-29, 2010）、3段階除痛ラダーにおいて本剤の有効成分であるAPAPは第1段階（非オピオイド鎮痛剤）、TRAMは第2段階（弱オピオイド鎮痛剤）に位置づけられていること、2005年以降に報告されたメタアナリシス及び臨床研究の系統的レビューを基に慢性疼痛の治療方針を要約した報告（Kroenke K et al, *Gen Hosp Psychiatry*, 31: 206-219, 2009）では、APAP及びNSAIDsの単剤治療で疼痛管理が不十分な場合の神経障害性疼痛、線維筋痛症及び変形性関節症に伴う慢性疼痛に対して、TRAMが推奨されており、APAPと併用可能とされていること、また非選択的NSAIDsでは消化器障害や腎機能障害のリスク、選択的COX-2阻害剤では冠動脈疾患の潜在的リスクがあるため、これらのリスク要因を有する患者や長期的な疼痛管理には、TRAM/APAP併用が推奨されていること（Schnizer TJ et al, *Clin Rheumatol*, 25: S22-S29, 2006、Schug SA, *Ther Clin Risk Manag*, 3: 717-723, 2007）、しかしながら、本邦では非がん性の慢性疼痛の薬物療法におけるAPAP及びNSAIDs以外の選択肢は限られており、臨床使用実態下では鎮痛補助薬として抗うつ薬や抗てんかん薬等が用いられているが、これらのみでは十分な疼痛管理が得られないことも多いこと、一方、医療用麻薬であるモルヒネ塩酸塩やフェンタニルクエン酸塩は強力な鎮痛効果を有するものの、オピオイド鎮痛剤に特徴的な副作用や薬物依存への懸念、患者の麻薬に対する抵抗感等があることから、本邦において本剤は、非オピオイド鎮痛剤では十分な疼痛管理が得られない患者に対して、医療用麻薬の適用以前に考慮される新たな選択肢を与えるものと考えていることを説明した。

機構は、一般的に神経障害性疼痛に対してはNSAIDsは十分な鎮痛効果を示さないと言われている（小川節郎編、*神経障害性疼痛診療ガイドブック*、南山堂、44-48, 2010）ことから、神経障害性疼痛に対してAPAPを配合する意義について、申請者に説明を求めた。

申請者は、海外では神経障害性疼痛の治療において、抗うつ薬、抗てんかん薬、リドカイン等が第一選択薬、麻薬性鎮痛剤及びTRAMが第二選択薬として位置づけられているが、APAPもこれらの薬剤の補助的な鎮痛剤として位置づけられていること（Namaka M et al, *Consult Pharm* 24: 885-902, 2009）、神経障害性疼痛の管理にはTRAMが有効であるが、アスピリンやAPAP及びこれらの配合剤が有用な場合もあると報告（Namaka M et al, *Clin Ther*, 26: 951-979, 2004）されていること、神経障害性疼痛患者を対象としたプレガバリンやラモトリギン等の臨床試験（Lesser H et al, *Neurology*, 63: 2104-2110、Eisenberg E et al, *Neurology*, 57: 505-509, 2001、Gimbel JS et al, *Neurology* 60: 927-934, 2003、Goldstein DJ et al, *Pain*, 116: 109-118, 2005）では救助鎮痛剤としてAPAPが用いられていること、本剤は神経障害性疼痛に分類される糖尿病性神経障害性疼痛に対してもプラセボに対する優越性が検証されており（5.3.5.1.2.Chronic pain: CAPSS-237試験）、神経障害性疼痛患者を対象としたTRAMに対する比較試験は実施していないものの、APAPを配合した本剤を用いることにより、TRAM単剤と比較して低用量のTRAMでの有効性が期待できると考えていることを説明した。

以上について機構は、本剤の適応症について、急性疼痛に関しては日本人患者における有効性及び安全性が確認された抜歯後疼痛に限定し、慢性疼痛に関しては疾患によらない慢性疼痛全般に本剤の有効性及び安全性が期待できると判断することに、臨床上大きな問題はないと考える。また機構は、本邦において、抜歯後疼痛及び慢性疼痛の治療の選択肢は限られていることから、本剤は非オピオイド鎮痛剤で治療困難な抜歯後疼痛及び慢性疼痛に対して新たな選択肢を与えるものであり、本剤の配合意義については、TRAM 及び APAP 単剤を上回る鎮痛効果が確認されていること、TRAM の用量を低減させ、副作用の軽減が期待できること（「3. 非臨床に関する資料、（i）薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞（1）TRAM/APAP 併用時の鎮痛作用について」の項参照）から、配合意義が認められるものとする。なお、このような機構の考え方については、専門協議において検討したい。

（2）本剤の用法・用量について

1) TRAM 及び APAP の配合比について

機構は、本剤の配合比（1錠中に TRAM/APAP 37.5/325 mg を含有、配合比 1: 8.67）の設定根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は、海外において、TRAM 及び APAP 単剤の経口剤は鎮痛薬として広く使用されており、その1回投与量は TRAM 50～100 mg、APAP 650～1,000 mg であるため、本剤の配合比はこれら各単剤の用量に基づき検討されており、海外で実施された抜歯後疼痛患者を対象とした予備試験（CA 試験）において、TRAM/APAP 100/500 mg（配合比 1: 5）を単回経口投与したときの投与後 8 時間までの TOTPAR²⁷⁾ は APAP 500 mg との間に統計学的な有意差が認められたものの、TRAM 100 mg との間に有意差は認められなかったこと、一方、海外第Ⅱ相試験（参考 5.3.5.2.1-Postoperative dental pain: TRAMAP-ANAG-007 試験）において、TRAM/APAP 25/650 及び 50/650 mg（配合比 1: 26 及び 1: 13）又は同量の各単剤を単回経口投与したときの投与後 8 時間までの TOTPAR は表 18 のとおりであり、TRAM/APAP 50/650 mg（配合比 1: 13）は TRAM/APAP 25/650 mg（配合比 1: 26）と比較して同一用量の各単剤よりも優れる傾向を示し、TRAM 50 mg との間に有意差は認められたものの、APAP 650 mg との間の有意差は認められなかったことから、TRAM の配合比を増量し、TRAM/APAP 75/650 mg（配合比 1: 8.67）を選択して抜歯後疼痛患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1.2-Postoperative dental pain: TRAMAP-ANAG-010 試験、参考 5.3.5.1.3-Postoperative dental pain: TRAMAP-ANAG-012 試験、参考 5.3.5.1.4-Postoperative dental pain: TRAMAP-ANAG-013 試験）を実施した結果、いずれの試験においても TRAM/APAP 75/650 mg を単回経口投与したとき、投与後 8 時間までの TOTPAR は TRAM 75 mg 及び APAP 650 mg との間に統計学的な有意差が認められたことから、抜歯後疼痛に対する本剤 1 回投与量を TRAM/APAP 75/650 mg（配合比 1: 8.67）と設定したことを説明した。

表 18 抜歯後疼痛患者を対象とした海外臨床試験における投与後 8 時間までの TOTPAR (有効性解析対象)

| | | TRAM/APAP の 1 回投与量 | 投与後 8 時間までの TOTPAR ^{a)} | | |
|-------------|--------------------------------------|-----------------------|----------------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| | | | TRAM/APAP | TRAM ^{b)} | APAP ^{b)} |
| 海外第 II 相試験 | TRAMAP- ANAG-007 試験 ^{b)} | 25/650 mg | 6.6 ± 7.4 (50) | 3.3 ± 5.5 (50) p= 0.013 | 7.8 ± 8.3 (49) p= 0.458 |
| | | 50/650 mg | 9.8 ± 8.8 (50) | 6.1 ± 9.4 (49) p= 0.047 | 7.8 ± 8.3 (49) p= 0.261 |
| 海外第 III 相試験 | TRAMAP- ANAG-010 試験 ^{c)} | 75/650 mg | 13.7 ± 8.2 (80) | 8.1 ± 8.5 (78) p< 0.001 | 10.1 ± 7.1 (80) p= 0.002 |
| | TRAMAP- ANAG-012 試験 ^{d)} | | 11.1 ± 9.7 (80) | 5.0 ± 8.3 (80) p< 0.001 | 7.5 ± 7.4 (80) p= 0.003 |
| | TRAMAP- ANAG-013 試験 ^{e)} | | 7.0 ± 10.0 (80) | 11.4 ± 10.4 (80) p= 0.002 | 8.2 ± 9.5 (80) p= 0.020 |

上段: 平均値 ± 標準偏差 (評価例数)、下段: TRAM/APAP に対する各単剤の p 値、2 標本 t 検定

- a) 各評価時点 (投与後 0.5、1、2、3、4、5、6、7 及び 8 時間) における痛みの改善度 (PAR: Pain relief) について、患者により「0: 改善なし、1: 軽度改善、2: 中等度改善、3: 著明改善、4: 完全改善」の 5 段階で評価したときの総和 (累積値)
 b) TRAM 及び APAP の 1 回投与量は TRAM/APAP の各単剤と同一
 c) 参考 5.3.5.2.1-Postoperative dental pain、d) 参考 5.3.5.1.2-Postoperative dental pain、e) 参考 5.3.5.1.3-Postoperative dental pain
 f) 参考 5.3.5.1.4-Postoperative dental pain

また申請者は、慢性疼痛に対しては、TRAM 及び APAP 各単剤に対する優越性の検証を目的とした臨床試験は実施していないものの、同一配合比の本剤を用いた亜急性腰痛患者を対象とした海外第 II 相試験 (参考 5.3.5.1.9-Chronic pain: GRTE-ZAL1 試験) において、本剤 1 回 1 若しくは 2 錠 (TRAM/APAP 37.5/325 又は 75/650 mg)、又は TRAM 50 若しくは 100 mg を適宜増減して 1 日 4 回、10 日間反復経口投与したとき、本剤 1 錠 (TRAM/APAP 37.5/325 mg) は TRAM 50 mg とほぼ同程度の鎮痛効果を示したことから、当該配合比を用いて様々な慢性疼痛患者を対象とした海外第 III 相試験を実施したことを説明した。

その上で申請者は、日本人における本剤の配合比については、本剤の薬物動態は日本人及び外国人で大きく異なること (5.3.3.1.1: JNS013-JPN-01 試験)、腰痛症及び変形性関節症に伴う慢性疼痛患者を対象とした TRAM を用いた国内第 II 相試験 (5.3.5.2.1-Chronic pain: JNS013-JPN-02 試験) の成績から日本人においても TRAM の海外承認用量 (100~400 mg/日) と同用量での有効性が期待できることが示唆されたため、国内臨床試験では海外における本剤の承認用量 (1 回 1 又は 2 錠、1 日 8 錠 < TRAM/APAP 300/2,600 mg/日 > を超えない) と同一用量を用いて有効性及び安全性の検討を行ったことを説明した。

2) APAP の投与量が本邦における既承認用量を上回ることについて

機構は、APAP の成人に対する承認用量は、海外では 1 回 650~1,000 mg、1 日最大 4,000 mg であるのに対し、本邦では 1 回 300~500 mg、1 日最大 1,500 mg¹⁾ であり、本剤の臨床最高用量 (1 回 TRAM/APAP 75/650 mg、1 日最大 TRAM/APAP 300/2,600 mg) は本邦における APAP の既承認用量を上回ることから、当該用量を日本人患者における推奨用量として設定することの適切性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本邦における APAP の承認用量 (1 回 300~500 mg、1 日最大 1,500 mg)¹⁾ は海外と比較して明らかに低く、当該用量の範囲内では十分な鎮痛効果が得られない場合があり (小川節郎, ペインクリニック, 25: 827, 2004、医薬品・治療研究会編訳, 鎮痛・解熱治療ガイドライン第 1 版, 医薬ビジランスセンター, 30-31, 2000)、上限用量の見直しが必要であること (山口重樹ほか, ペインクリニック, 29: 606-613, 2008、平田純生, 薬局, 57: 2969-2979, 2006、鈴木勉, 痛みと臨床, 6: 136-139, 2006)、下顎埋伏智歯の抜歯後疼痛 (中野みゆきほか, 日口診誌, 17: 205-210, 2004、

佐野公人ほか, 歯学, 91: 102-104, 2004) や腰痛症に伴う慢性疼痛 (那須耀夫, 診断と治療, 92: 176-178, 2004) に高用量 (1回 600~1,000 mg) の APAP が有用であること等が報告されていることから、APAP の反応性は国内外で大きく異なるものではなく、APAP は本邦における既承認用量を上回るものの、海外と同一用量の本剤を用いて、日本人における有効性及び安全性を検討することに大きな問題はないと考えたことを説明した。

その上で申請者は、本剤 1回 2錠 (TRAM/APAP 75/650 mg)、1日 8錠 (TRAM/APAP 300/2,600 mg/日) を上限として実施した国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1-Chronic pain: JNS013-JPN-04 試験) 及び国内長期投与試験 (5.3.5.2.4-Chronic pain: JNS013-JPN-05 試験) における本剤 1日投与錠数の分布は表 19、本剤平均 1日投与量は表 20 のとおりであり、半数以上の症例が本剤 4錠/日 (TRAM/APAP 150/1,300~187.5/1,625 mg/日) 以下で疼痛管理が得られたこと、両試験における本剤平均 1日投与量は海外第Ⅲ相/継続長期投与試験 (参考 5.3.5.1.10-Chronic pain 及び 5.3.5.2.3-Chronic pain: TRAMAP-ANAG-006 試験) と比較して、投与開始後 4週目までの投与開始初期は日本人でやや高値を示したが、用法・用量の規定の違い⁴⁰⁾ が影響したと考えており、投与開始後 8週目以降は日本人と外国人ではほぼ同様であったことを説明した。

表 19 国内第Ⅲ相試験及び国内長期投与試験における本剤 1日投与量の分布
(5.3.5.1.1-Chronic pain: JNS013-JPN-04 試験、5.3.5.2.4-Chronic pain: JNS013-JPN-05 試験、安全性解析対象)

| | 評価例数 | 1錠 | 2錠 | 3錠 | 4錠 | 5錠 | 6錠 | 7錠 | 8錠 |
|--|------|--------------|--------------|-------------|---------------|-------------|-------------|------------|--------------|
| 国内第Ⅲ相試験 ^{a)} (非盲検期終了時、投与開始後 2週時) | 187 | - | - | - | 109 (58.3) | 18 (9.6) | 18 (9.6) | 6 (3.2) | 36 (19.3) |
| 国内長期投与試験 ^{b)} (第 I 期終了時、投与開始後 4週時) | 142 | 15 (10.6) | 25 (17.6) | 11 (7.7) | 53 (37.3) | 7 (4.9) | 8 (5.6) | 0 | 23 (16.2) |

症例数 (割合 %)、-: 該当なし

a) 二重盲検期移行症例 (非盲検期終了前の VAS₂₄ 値がベースラインから 15 mm を超えて改善した症例) における分布

b) 第 I 期終了時 (投与開始後 4週時) に本剤が継続投与されていた症例における分布

表 20 国内外の臨床試験における本剤 1日投与量
(5.3.5.1.1-Chronic pain: JNS013-JPN-04 試験、5.3.5.2.4-Chronic pain: JNS013-JPN-05 試験、
参考 5.3.5.1.10-Chronic pain 及び 5.3.5.2.3-Chronic pain: TRAMAP-ANAG-006 試験、安全性解析対象)

| 試験期間 | 国内第Ⅲ相試験 | | 国内 | 海外第Ⅲ相/継続長期投与試験 | |
|---------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| | 非盲検期 ^{a)} | 二重盲検期 ^{b)} | 長期投与試験 | 二重盲検期 ^{b)} | 非盲検期 ^{c)} |
| | 2週間 | 4週間 | 52週間 | 4週間 | 97週間 |
| 本剤投与開始後 | 2週目 | 5.2 ± 1.6 (4.0) (187例) | - | 4.7 ± 2.0 (4.0) (166例) | 3.8 ± 2.5 (3.4) (271例) |
| | 4又は5週目 | - | - | 4.9 ± 2.0 (4.0) (150例) | 4.0 ± 2.5 (3.5) (254例) |
| | 8又は9週目 | - | - | 5.1 ± 1.9 (4.2) (146例) | - |
| 全期間の平均 | 4.7 ± 1.5 (4.1) (187例) | 5.2 ± 1.6 (4.0) (94例) | 4.6 ± 1.9 (4.0) (190例) | 3.5 ± 2.3 (3.0) (307例) | 4.2 ± 2.5 (3.8) (396例) |

上段: 平均値 ± 標準偏差 (中央値)、下段: (評価例数)、-: 該当なし

a) 二重盲検期移行症例のみ、b) 二重盲検期の本剤群のみ、c) 二重盲検期の対照薬 (APAP/COD) 群を含む

d) 二重盲検期の本剤群では非盲検期 1週時、二重盲検期の対照薬群では非盲検期 5週時

e) 二重盲検期の本剤群では非盲検期 5週時、二重盲検期の対照薬群では非盲検期 9週時

また申請者は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1-Chronic pain: JNS013-JPN-04 試験) 及び国内長期投与試験

⁴⁰⁾ 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1-Chronic pain: JNS013-JPN-04 試験) 及び国内長期投与試験 (5.3.5.2.4-Chronic pain: JNS013-JPN-05 試験) では、本剤の用法・用量を「1回 1又は2錠を 1日 4回」と規定したのに対し、海外第Ⅲ相/継続長期投与試験 (参考 5.3.5.1.10-Chronic pain 及び 5.3.5.2.3-Chronic pain: TRAMAP-ANAG-006 試験) では、「1回 1~3錠を必要に応じて 4~6時間毎」と投与回数を必ずしも 1日 4回と規定していなかったため、海外における TRAM の用法として 1日 1回から徐々に投与回数を増やして漸増することが推奨されていることを踏まえて、本剤投与時にも投与初期には徐々に漸増された可能性があると考えられている。

験 (5.3.5.2.4-*Chronic pain*: JNS013-JPN-05 試験)において、本剤平均1日投与量(各投与期の平均値)のAPAPの既承認用量である1,500 mg/日(本剤4.6錠)を超えた症例とそれ以下の症例の主な有害事象は表21のとおりであり、APAPとして1,500 mg/日を超えた症例では1,500 mg/日以下の症例と比較して鼻咽頭炎、不眠症、体重減少、 γ -GTP増加及び血中CPK増加の発現率が高値を示したが、不眠症1例(中等度)を除きいずれも軽度であり、APAP 1,500 mg/日超の症例で安全性に関する特段の問題は認められなかったことを説明した。

表21 国内第Ⅲ相及び長期投与試験におけるAPAP平均1日投与量別の主な有害事象
(5.3.5.1.1-*Chronic pain*: JNS013-JPN-04 試験、5.3.5.2.4-*Chronic pain*: JNS013-JPN-05 試験、安全性解析対象)

| | 国内第Ⅲ相試験 | | | | 国内長期投与試験 | | |
|-----------------------|-----------------|-----------|-----------|-----------|------------|-----------|-----------|
| | 非盲検期 | | 二重盲検期 | | 1,500以下 | 1,500超 | |
| APAP平均1日投与量(mg) | 1,500以下 | 1,500超 | 1,500以下 | 1,500超 | 1,500以下 | 1,500超 | |
| 評価例数 | 188 | 89 | 56 | 38 | 112 | 78 | |
| すべての有害事象 | 151 (80.3) | 71 (79.8) | 26 (46.4) | 21 (55.3) | 112 (100) | 78 (100) | |
| 因果関係が否定されていない有害事象 | 150 (79.8) | 69 (77.5) | 21 (37.5) | 15 (39.5) | 109 (97.3) | 74 (94.9) | |
| 主な有害事象 (因果関係を問わない) | 傾眠 | 53 (28.2) | 24 (27.0) | 1 (1.8) | 0 | 31 (27.7) | 7 (9.0) |
| | 浮動性めまい | 36 (19.1) | 9 (10.1) | 1 (1.8) | 2 (5.3) | 38 (33.9) | 15 (19.2) |
| | 頭痛 | 18 (9.6) | 3 (3.4) | 1 (1.8) | 0 | 21 (18.8) | 7 (9.0) |
| | 悪心 | 89 (47.3) | 36 (40.4) | 2 (3.6) | 3 (7.9) | 64 (57.1) | 39 (50.0) |
| | 嘔吐 | 56 (29.8) | 20 (22.5) | 0 | 1 (2.6) | 48 (42.9) | 23 (29.5) |
| | 便秘 | 33 (17.6) | 19 (21.3) | 3 (5.4) | 0 | 40 (35.7) | 35 (44.9) |
| | 胃不快感 | 7 (3.7) | 5 (5.6) | 1 (1.8) | 0 | 8 (7.1) | 10 (12.8) |
| | 鼻咽頭炎 | 6 (3.2) | 0 | 4 (7.1) | 1 (2.6) | 22 (19.6) | 27 (34.6) |
| | 不眠症 | 0 | 2 (2.2) | 2 (3.6) | 1 (2.6) | 4 (3.6) | 11 (14.1) |
| | 高血圧 | 1 (0.5) | 1 (1.1) | 0 | 0 | 5 (4.5) | 9 (11.5) |
| | γ -GTP増加 | 1 (0.5) | 2 (2.2) | 7 (12.5) | 4 (10.5) | 5 (4.5) | 16 (20.5) |
| | 血中CPK増加 | 1 (0.5) | 4 (4.5) | 1 (1.8) | 1 (2.6) | 6 (5.4) | 13 (16.7) |
| 体重減少 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.6) | 4 (3.6) | 19 (24.4) | |

有害事象発現例数(割合%)

機構は、米国ではAPAPの過量投与による急性肝不全の発現が問題視されており、2009年6月にはFDA(Food and Drug Administration)のAdvisory CommitteeによるCDER(Center for Drug Evaluation and Research)との合同会議が開催されていることから、本剤投与時のAPAPによる肝機能障害のリスクについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、FDAでは、1990年代後半からAPAPの過量投与時に認められる急性肝不全について調査が開始され、2002年にはAPAPを含有する一般用医薬品について、肝機能障害に関する注意喚起を行うとともに、「APAP」ではなく「アセトアミノフェン」と表記すること、他のAPAP含有製剤との併用を避け、推奨用量を超えて投与しないよう注意喚起することを薬剤師会に要請する等の対策を講じてきたが、2008年時点でこれらは適切に実施されておらず、2009年6月にAdvisory Committeeによる合同会議が開催されるに至ったこと、当該会議における対応策(案)として、一般用医薬品については、APAPの投与量は1回650 mg、1日2,600 mgを上限とすること、1錠又は1カプセル中にAPAP 325 mg含有の製剤のみ販売を認めること、医療用医薬品については、1回1,000 mg、1日4,000 mgまで許容するが、肝機能障害に関する警告を設けること、肝機能障害に着目した患者向けのガイドを作成すること、またAPAP配合剤については、一般用医薬品及び医療用医薬品をそれぞれ販売中止とすること等が挙げられ、意見聴取が行われたが、現時点でFDAから具体的な方針は明示されていないことを説明した。

また申請者は、当該会議においてAPAP配合剤の販売中止が対応策(案)として挙げられたことについて、1998年1月から2003年12月までに米国FDAに報告されたAPAPの過量投与に関

連する急性肝不全 275 例のうち、意図せずに過量投与した 131 例中 83 例 (63.3%)、意図的に過量投与した 122 例中 22 例 (18.0%) が APAP と医療用麻薬 (オキシコドンやヒドロコドン<本邦未承認>) の配合剤を用いていたことから、APAP 配合剤に含有する APAP への配慮がなされず、意図せずに過量投与となるリスクを懸念したものであると考えており、医療用医薬品としての APAP 配合剤の販売中止については 37 名中賛成 20 名、反対 17 名と意見が分かれていたこと、また変形性関節症患者 571 例を対象に APAP を 4,000 mg/日を最長 1 年間投与した臨床試験 (Temple AR et al, *Clin Ther.* 2006 28 222-235)、変形性関節症患者 178 例を対象に APAP 2,600 mg/日を最長 2 年間投与した臨床試験 (Williams HJ et al, *Arthritis Rheum*, 1993 36: 1196-1206)、変形性関節症患者を対象に APAP 2,000~4,000 mg/日を 1 週間から最長 2 年間投与したプラセボ又は NSAIDs を対照とした比較試験 10 試験に関するメタアナリシス (Zhang W et al, *Ann Rheum Dis* 2004: 63 901-907)、変形性関節症患者 1,197 例を対象に APAP 1950~4,000 mg を 4 週間から 1 年間投与したときの ALT 値に関するレトロスペクティブ調査 (Kuffner EK et al, *Curr Med Res Opin.* 2006: 22: 2137-2148) では、いずれも肝機能障害等の臨床的に問題となる副作用は認められていないことを説明した。

さらに申請者は、国内外の臨床試験において認められた肝機能障害に関連する有害事象⁴¹⁾ は表 22 及び表 23 のとおりであり、国内臨床試験では腰痛症又は変形性関節症に伴う慢性疼痛患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1.Chronic pain: JNS013-JPN-04 試験) において γ -GTP 増加の発現率がプラセボ群と比較して本剤群で高値を示したが、本剤群で認められた事象は肝機能異常 1 例 (中等度) を除きいずれも軽度であり、転帰はいずれも回復又は軽快したこと、海外臨床試験⁴²⁾ では本剤群とプラセボ群に異なる傾向は認められなかったことを説明した。

表 22 国内臨床試験における肝機能障害に関連する有害事象 (安全性解析対象)

| | 抜歯後疼痛 | | | 慢性疼痛 | | | 国内長期 投与試験 ^{c)} |
|------------------------|-------------------------|---------|----------|-----------------------|-----------|---------|----------------------------|
| | 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 ^{a)} | | | 国内第Ⅲ相試験 ^{b)} | | | |
| | 単回 | | | 非盲検期 | 二重盲検期 | | |
| 投与期間 | | | | 2 週間 | 4 週間 | | 52 週間 |
| 投与群 | 本剤群 | TRAM 群 | APAP 群 | 本剤群 | 本剤群 | プラセボ群 | 本剤群 |
| 評価例数 | 132 | 66 | 130 | 277 | 94 | 93 | 190 |
| 肝機能障害に関連する すべての有害事象 | 13 (9.8) | 6 (9.1) | 11 (8.5) | 6 (2.2) | 13 (13.8) | 4 (4.3) | 32 (16.8) |
| 肝機能異常 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.7) | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 1 (0.5) |
| γ -GTP 増加 | 0 | 0 | 0 | 3 (1.1) | 11 (11.7) | 3 (3.2) | 21 (11.1) |
| 血中ビリルビン増加 | 12 (9.1) | 6 (9.1) | 11 (8.5) | 2 (0.7) | 0 | 0 | 0 |
| ALT 増加 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 2 (2.1) | 2 (2.2) | 9 (4.7) |
| AST 増加 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 2 (2.1) | 0 | 6 (3.2) |
| 肝機能検査異常 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 5 (2.6) |

有害事象発現例数 (割合 %)

a) 5.3.5.1.1-Postoperative dental pain: JNS013-JPN-03 試験、b) 5.3.5.1.1.Chronic pain: JNS013-JPN-04 試験、

c) 5.3.5.2.4.Chronic pain: JNS013-JPN-05 試験

⁴¹⁾ 肝機能障害に関連する有害事象として、MedDRA 高位語 (HLT) の「肝不全及びその関連疾患、肝酵素及び肝機能障害、肝細胞障害及び肝炎 NEC」「肝機能検査」、「肝胆道系画像検査」及び「肝胆道系病理組織学的検査」に該当する基本語 (PT) について集計された。

⁴²⁾ 海外臨床試験では、臨床検査値異常について、追加検査や何らかの処置を要する場合にのみ有害事象として報告された。

表 23 慢性疼痛患者を対象とした海外臨床試験における肝機能障害に関連する有害事象（安全性解析対象）

| 投与期間 | 海外第Ⅲ相試験 | | | | | | 海外長期 投与試験 ^{d)} |
|------------------------|---------------------|---------|---------------------|---------|---------------------|---------|----------------------------|
| | 10 日間 ^{a)} | | 66 日間 ^{b)} | | 91 日間 ^{c)} | | 97 週間 |
| 投与群 | 本剤群 | プラセボ群 | 本剤群 | プラセボ群 | 本剤群 | プラセボ群 | 本剤群 |
| 評価例数 | 197 | 111 | 160 | 153 | 797 | 792 | 309 |
| 肝機能障害に関連する すべての有害事象 | 1 (0.5) | 1 (0.9) | 1 (0.6) | 1 (0.7) | 13 (1.6) | 5 (0.6) | 3 (1.0) |
| γ-GTP 増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (0.4) | 2 (0.3) | 0 |
| 血中ビリルビン増加 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 1 (0.3) |
| ALT 増加 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.7) | 5 (0.6) | 2 (0.3) | 0 |
| AST 増加 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 3 (0.4) | 1 (0.1) | 0 |
| 肝機能検査異常 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 4 (0.5) | 0 | 2 (0.6) |
| 肝酵素上昇 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |

- a) 変形性関節症に伴う疼痛が再燃した患者を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験（参考 5.3.5.1.8.Chronic pain: CAPSS-105 試験）
- b) 糖尿病性神経障害性疼痛患者を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験（5.3.5.1.2.Chronic pain: CAPSS-237 試験）
- c) 腰痛症に伴う慢性疼痛患者（参考 5.3.5.1.4.Chronic pain: CAPSS-112 試験、参考 5.3.5.1.7.Chronic pain: PRI/TRP-CAN-1 試験）、変形性関節症に伴う慢性疼痛患者（参考 5.3.5.1.3.Chronic pain: CAPSS-104 試験、参考 5.3.5.1.6.Chronic pain: CAPSS-114 試験）、線維筋痛症患者（参考 5.3.5.1.5.Chronic pain: CAPSS-113 試験）を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験 5 試験を併合した結果
- d) 二重盲検期 4 週間（参考 5.3.5.1.10.Chronic pain: TRAMAP-ANAG-006 試験）及び非盲検期 23 ヶ月間（5.3.5.2.3.Chronic pain: TRAMAP-ANAG-006 試験）を通じた二重盲検期の本剤群における結果。なお、二重盲検期の対照薬群（APAP/COD 配合剤）では非盲検期に肝機能障害に関連する有害事象は認められなかった。

その上で申請者は、本剤の臨床最高用量（1回2錠、1日4回）は APAP として 1回 650 mg、1日最大 2,600 mg であり、米国 FDA の Advisory Committee による合同会議において、医療用医薬品として挙げられた上限（1回 1,000 mg、1日最大 4,000 mg）よりも低用量であること、APAP 4,000 mg/日以下で長期投与した臨床試験において安全性上の問題は報告されていないこと、本剤を用いた国内外の臨床試験において臨床的に問題となる肝機能障害に関連する有害事象は認められていないことから、本剤投与時に APAP の過量投与による肝機能障害が問題となる可能性は低いと考えていること、しかしながら、米国 FDA の Advisory Committee の検討資料として引用された有害事象データベースの分析やレトロスペクティブな検討結果では、APAP 4,000 mg/日を超える用量での急性肝不全の報告が多いものの、一方で 4,000 mg/日以下の用量での比較的短期間でも肝機能の悪化を来す可能性が示唆されているため、本剤の添付文書（案）においては、重篤な肝機能障害を有する患者を禁忌、肝機能障害のある患者を慎重投与とし、アルコールとの相互作用に関する注意喚起を行っていることを説明した。

以上について機構は、本剤の用法・用量について、日本人患者での配合比の検討は行われていないものの、海外と同一製剤（TRAM: APAP 配合比 1: 8.67）を用いた国内臨床試験において有効性及び安全性が確認されていることから、当該試験成績に基づき、抜歯後疼痛に対して 1回2錠（頓用）とすること、慢性疼痛に対して 1回1錠、1日4回（TRAM/APAP 150/1,300 mg/日）を推奨用量とし、1回2錠、1日8錠を超えないこととすることに大きな問題はないと考える。また機構は、本剤投与時の APAP による肝機能障害については、製造販売後調査において引き続き検討するとともに、一般用医薬品を含む他の APAP 含有製剤と併用され、意図せず高用量の APAP が投与されることがないように、配合成分を明示し、患者等に適切な情報提供を行う必要があると考える。

(3) 慢性疼痛の疾患別の本剤の有効性及び安全性について

機構は、慢性疼痛患者における本剤の有効性について、疾患により異なる傾向が認められていないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1.Chronic pain: JNS013-JPN-04 試験）における疾患別の Kaplan-Meier 曲線は図 6、国内長期投与試験（5.3.5.2.4.Chronic pain: JNS013-JPN-05 試験）における疾患別の VAS₂₄ 値のベースラインからの変化量の推移は表 24 のとおりであり、いずれの疾患においても本剤の有効性は大きく異ならなかったことを説明した。

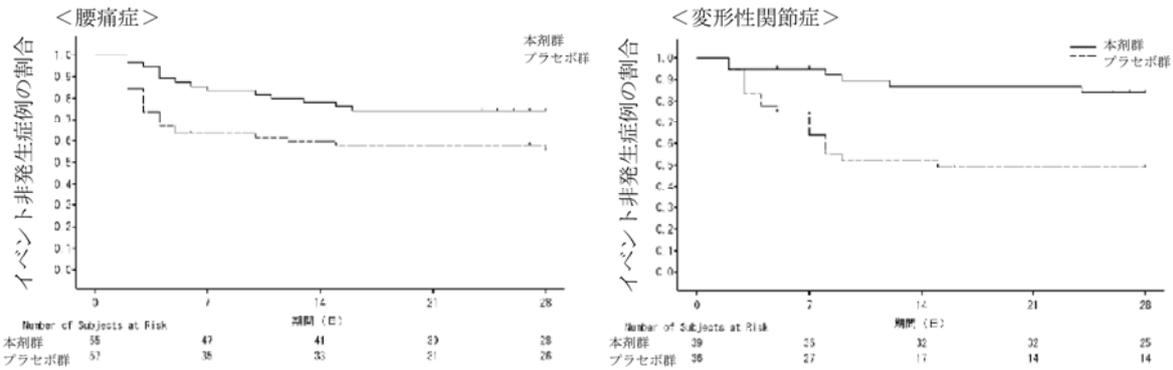


図 6 国内第Ⅲ相試験の二重盲検期における鎮痛効果不十分をイベントとした疾患別の Kaplan-Meier 曲線 (5.3.5.1.1.Chronic pain: JNS013-JPN-04 試験、FAS)

表 24 国内長期投与試験における疾患別の VAS₂₄ 値のベースラインからの変化量の推移 (5.3.5.2.4.Chronic pain: JNS013-JPN-05 試験、FAS、LOCF)

| 対象疾患 | 腰痛症 | 変形性関節症 | 関節リウマチ | 頸肩腕症候群 | DPN | PHN | |
|--|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 評価例数 | 39 | 27 | 31 | 18 | 29 | 41 | |
| ベースラインの VAS ₂₄ 値 | 66.6 ± 12.3 | 64.4 ± 11.0 | 62.8 ± 10.7 | 70.1 ± 9.9 | 63.4 ± 14.4 | 67.8 ± 10.6 | |
| VAS ₂₄ 値の ベースライン からの変化量 | 2 週目 | -15.5 ± 22.6 | -16.9 ± 20.3 | -12.2 ± 16.7 | -14.0 ± 18.9 | -18.3 ± 20.0 | -14.2 ± 14.9 |
| | 4 週目 | -18.8 ± 23.6 | -19.5 ± 20.5 | -17.6 ± 24.3 | -19.9 ± 21.2 | -21.8 ± 23.9 | -17.1 ± 15.3 |
| | 8 週目 | -21.8 ± 25.1 | -19.2 ± 21.8 | -17.5 ± 23.9 | -27.4 ± 22.7 | -24.4 ± 22.6 | -22.7 ± 21.8 |
| | 12 週目 | -24.4 ± 25.4 | -21.5 ± 21.7 | -18.0 ± 24.3 | -29.2 ± 22.5 | -22.2 ± 24.5 | -21.7 ± 21.6 |
| | 24 週目 | -24.5 ± 27.8 | -25.3 ± 21.8 | -21.6 ± 26.9 | -30.6 ± 28.5 | -26.6 ± 25.6 | -26.3 ± 22.6 |
| | 52 週目 | -24.2 ± 27.2 | -27.5 ± 21.5 | -18.8 ± 23.3 | -32.8 ± 24.9 | -31.1 ± 25.1 | -28.0 ± 24.6 |

平均値 ± 標準偏差、DPN: 糖尿病性神経障害性疼痛、PHN: 帯状疱疹後神経痛

また申請者は、海外第Ⅲ相試験における VAS 値⁴³⁾ 及び鎮痛効果不十分による中止⁴⁴⁾ は表 25 のとおりであり、侵害受容性疼痛に分類される腰痛症（参考 5.3.5.1.4.Chronic pain: CAPSS-112 試験、参考 5.3.5.1.7.Chronic pain: PRI/TRP-CAN-1 試験）及び変形性関節症（参考 5.3.5.1.3.Chronic pain: CAPSS-104 試験、参考 5.3.5.1.6.Chronic pain: CAPSS-114 試験）に伴う慢性疼痛患者を対象とした 4 試験では最終評価時の VAS 値⁴³⁾、神経障害性疼痛に分類される糖尿病性神経障害性疼痛患者を対象とした試験（5.3.5.1.2.Chronic pain: CAPSS-237 試験）では最終 7 日間の 11 段階平均疼痛強度のベースラインからの変化量³¹⁾（「<提出された資料の概略> (5) 糖尿病性神経障害性疼痛患者を対象とした海外第Ⅲ相試験」の項参照）、線維筋痛症患者を対象とした試験（参考 5.3.5.1.5.Chronic pain: CAPSS-113 試験）では鎮痛効果不十分による中止までの期間⁴⁴⁾ を主要評価項目として、本剤の有効性を検討した結果、変形性関節症に伴う慢性疼痛患者を対象とした 1 試験（参考

⁴³⁾ 過去 48 時間における痛みの強度を患者により VAS で評価された。

⁴⁴⁾ 患者が鎮痛効果不十分を理由として他の鎮痛剤を必要として中止した場合を「鎮痛効果不十分による中止」とされた。

5.3.5.1.3.Chronic pain: CAPSS-104 試験) では本剤群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められなかったが、当該試験においても鎮痛効果不十分による中止では両群間に有意差が認められたこと、その他の試験ではいずれも主要評価項目において本剤群とプラセボ群の間に統計学的な有意差が認められ、本剤の有効性が検証されていることを説明した。

表 25 海外第Ⅲ相試験における VAS 値及び鎮痛効果不十分による中止例 (ITT、LOCF)

| 対象疾患 | 腰痛症 | | | |
|------------------------------------|----------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|
| 試験名 | CAPSS-112 試験 ^{a)} | | PRI/TRP-CAN-1 試験 ^{b)} | |
| 投与群 | 本剤群 | プラセボ群 | 本剤群 | プラセボ群 |
| 評価例数 | 161 | 157 | 167 | 169 |
| ベースラインの VAS 値 | 71.1 ± 14.5 | 68.9 ± 14.9 | 67.9 ± 15.0 | 67.6 ± 15.5 |
| 最終評価時の VAS 値 ^{e)} | 44.4 ± 30.6 ⁱ⁾ | 52.3 ± 29.1 ^{j)} | 47.4 ± 31.4 ^{k)} | 62.9 ± 27.5 ^{l)} |
| | (p= 0.015) | | (p< 0.001) | |
| 鎮痛効果不十分による中止例 (割合 %) ^{h)} | 31 (19.3) | 59 (37.6) | 30 (18.0) | 82 (48.5) |
| | (p< 0.001) | | (p< 0.001) | |
| 対象疾患 | 変形性関節症 | | | |
| 試験名 | CAPSS-104 試験 ^{c)} | | CAPSS-114 試験 ^{d)} | |
| 投与群 | 本剤群 | プラセボ群 | 本剤群 | プラセボ群 |
| 評価例数 | 161 | 157 | 153 | 153 |
| ベースラインの VAS 値 | 80.1 ± 13.0 | 79.9 ± 13.3 | 69.0 ± 12.5 ^{m)} | 69.5 ± 13.2 ^{m)} |
| 最終評価時の VAS 値 ^{e)} | 49.4 ± 31.8 | 54.1 ± 31.2 | 41.5 ± 26.0 ^{m)} | 48.3 ± 26.6 ^{m)} |
| | (p= 0.160) | | (p= 0.025) | |
| 鎮痛効果不十分による中止例 (割合 %) ^{h)} | 47 (29.2) | 69 (43.9) | 13 (8.5) | 26 (17.0) |
| | (p= 0.005) | | (p= 0.029) | |
| 対象疾患 | DPN | | 線維筋痛症 | |
| 試験名 | CAPSS-237 試験 ^{e)} | | CAPSS-113 試験 ^{f)} | |
| 投与群 | 本剤群 | プラセボ群 | 本剤群 | プラセボ群 |
| 評価例数 | 160 | 152 | 156 | 157 |
| ベースラインの VAS 値 | 68.0 ± 14.9 ⁿ⁾ | 65.7 ± 15.7 ^{o)} | 72.4 ± 14.3 | 71.5 ± 14.6 |
| 最終評価時の VAS 値 ^{e)} | 37.3 ± 24.1 ⁿ⁾ | 48.4 ± 24.9 ^{o)} | 53.4 ± 31.5 ^{p)} | 65.1 ± 28.8 ^{p)} |
| | (p< 0.001) | | (p< 0.001) | |
| 鎮痛効果不十分による中止例 (割合 %) ^{h)} | - | - | 39 (25.0) | 72 (45.9) |
| | | | (p< 0.001) | |

平均値 ± 標準偏差、-: 該当なし、DPN: 糖尿病性神経障害性疼痛

a) 参考 5.3.5.1.4.Chronic pain: CAPSS-112 試験、b) 参考 5.3.5.1.7.Chronic pain: PRI/TRP-CAN-1 試験

c) 参考 5.3.5.1.3.Chronic pain: CAPSS-104 試験、d) 参考 5.3.5.1.6.Chronic pain: CAPSS-114 試験、

e) 5.3.5.1.2.Chronic pain: CAPSS-237 試験、f) 参考 5.3.5.1.5.Chronic pain: CAPSS-113 試験

g) p 値は投与群及び施設を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析

h) p 値は投与群及び施設を因子としたロジスティック回帰分析

i) 158 例、j) 153 例、k) 163 例、l) 166 例、m) 151 例、n) 150 例、o) 148 例、p) 153 例

機構は、慢性疼痛患者における本剤の安全性について、疾患により異なる傾向が認められていないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1.Chronic pain: JNS013-JPN-04 試験) 及び国内長期投与試験 (5.3.5.2.4.Chronic pain: JNS013-JPN-05 試験) における疾患別の主な有害事象はそれぞれ表 26 及び表 27 のとおりであり、疾患により発現傾向に大きな違いは認められなかったことを説明した。

表 26 国内第Ⅲ相試験における疾患別の主な有害事象 (5.3.5.1.1.Chronic pain: JNS013-JPN-04 試験、安全性解析対象)

| | 非盲検期 | | 二重盲検期 | | | | |
|-----------------------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|
| | 腰痛症 | 変形性関節症 | 腰痛症 | | 変形性関節症 | | |
| | | | 本剤群 | プラセボ群 | 本剤群 | プラセボ群 | |
| 評価例数 | 160 | 117 | 55 | 57 | 39 | 36 | |
| すべての有害事象 | 125 (78.1) | 97 (82.9) | 22 (40.0) | 23 (40.4) | 25 (64.1) | 21 (58.3) | |
| 因果関係が否定されていない有害事象 | 122 (76.3) | 97 (82.9) | 17 (30.9) | 11 (19.3) | 19 (48.7) | 14 (38.9) | |
| 主な有害事象 (因果関係を問わない) | 傾眠 | 45 (28.1) | 32 (27.4) | 0 | 0 | 1 (2.6) | 2 (5.6) |
| | 浮動性めまい | 28 (17.5) | 17 (14.5) | 2 (3.6) | 0 | 1 (2.6) | 0 |
| | 悪心 | 78 (48.8) | 47 (40.2) | 1 (1.8) | 1 (1.8) | 4 (10.3) | 2 (5.6) |
| | 嘔吐 | 44 (27.5) | 32 (27.4) | 0 | 0 | 1 (2.6) | 1 (2.8) |
| | 便秘 | 22 (13.8) | 30 (25.6) | 2 (3.6) | 0 | 1 (2.6) | 0 |
| | 鼻咽頭炎 | 4 (2.5) | 2 (1.7) | 3 (5.5) | 10 (17.5) | 2 (5.1) | 7 (19.4) |
| | γ-GTP 増加 | 1 (0.6) | 2 (1.7) | 4 (7.3) | 2 (3.5) | 7 (17.9) | 1 (2.8) |

表 27 国内長期投与試験における疾患別の主な有害事象 (5.3.5.2.4.Chronic pain: JNS013-JPN-05 試験、安全性解析対象)

| 対象疾患 | 腰痛症 | 変形性関節症 | 関節リウマチ | 頸肩腕症候群 | DPN | PHN | |
|-----------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 評価例数 | 39 | 27 | 31 | 18 | 29 | 41 | |
| すべての有害事象 | 39 (100) | 27 (100) | 31 (100) | 18 (100) | 29 (100) | 41 (100) | |
| 因果関係が否定されていない有害事象 | 37 (94.9) | 27 (100) | 31 (100) | 17 (94.4) | 27 (93.1) | 39 (95.1) | |
| 主な有害事象 (因果関係を問わない) | 傾眠 | 5 (12.8) | 9 (33.3) | 4 (12.9) | 4 (22.2) | 7 (24.1) | 8 (19.5) |
| | 浮動性めまい | 9 (23.1) | 9 (33.3) | 11 (35.5) | 6 (33.3) | 5 (17.2) | 12 (29.3) |
| | 悪心 | 14 (35.9) | 15 (55.6) | 22 (71.0) | 13 (72.2) | 16 (55.2) | 22 (53.7) |
| | 嘔吐 | 8 (20.5) | 10 (37.0) | 15 (48.4) | 10 (55.6) | 15 (51.7) | 13 (31.7) |
| | 便秘 | 12 (30.8) | 13 (48.1) | 7 (22.6) | 12 (66.7) | 5 (17.2) | 23 (56.1) |
| | 鼻咽頭炎 | 9 (23.1) | 8 (29.6) | 7 (22.6) | 4 (22.2) | 5 (17.2) | 15 (36.6) |
| | γ-GTP 増加 | 3 (7.7) | 3 (11.1) | 1 (3.2) | 3 (16.7) | 3 (10.3) | 7 (17.1) |
| 体重減少 | 7 (17.9) | 3 (11.1) | 8 (25.8) | 1 (5.6) | 2 (6.9) | 2 (4.9) | |

有害事象発現例数 (割合 %)

これらに分類されない 5 例 (強直性脊椎炎、右変形性股関節症、両手関節炎、変形性股関節症及び下腿神経痛 各 1 例) のうち、全例 (5/5 例) に有害事象が認められたが、特有の傾向は認められなかった。

機構は、国内外の臨床試験成績から、本剤の有効性及び安全性は慢性疼痛の疾患により大きく異なる傾向は認められておらず、本剤の有効性及び安全性は慢性疼痛の疾患によらず期待できること (「(1) 本剤の臨床的位置づけについて」の項参照) を示唆するものとする。なお機構は、慢性疼痛の疾患別による本剤の有効性及び安全性については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

(4) 安全性について

1) 本剤の投与期間別の安全性について

機構は、本剤を長期投与したときの投与期間別の有害事象発現プロファイルについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内長期投与試験 (5.3.5.2.4.Chronic pain: JNS013-JPN-05 試験) における本剤投与期間別の主な有害事象は表 28 のとおりであり、傾眠、浮動性めまい、悪心、嘔吐及び便秘は投与開始後 4 週目までに多く認められ、γ-GTP 増加及び体重減少は投与開始後 5 週以降に多く認められたことを説明した。

表 28 国内長期投与試験における本剤投与期間別の主な有害事象 (5.3.5.2.4.Chronic pain: JNS013-JPN-05 試験、安全性解析対象)

| 投与期間 | 1~4 週 | 5~8 週 | 9~12 週 | 13~24 週 | 25~36 週 | 37~48 週 | 49 週以降 |
|-----------------------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 評価例数 | 190 | 151 | 138 | 128 | 112 | 101 | 96 |
| すべての有害事象 | 162 (85.3) | 85 (56.3) | 59 (42.8) | 95 (74.2) | 79 (70.5) | 58 (57.4) | 42 (43.8) |
| 因果関係が否定されていない有害事象 | 158 (83.2) | 60 (39.7) | 41 (29.7) | 63 (49.2) | 50 (44.6) | 36 (35.6) | 16 (16.7) |
| 主な有害事象 (因果関係を問わない) | 傾眠 | 38 (20.0) | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| | 浮動性めまい | 41 (21.6) | 3 (2.0) | 5 (3.6) | 4 (3.1) | 2 (1.8) | 1 (1.0) |
| | 悪心 | 88 (46.3) | 11 (7.3) | 3 (2.2) | 8 (6.3) | 4 (3.6) | 7 (6.9) |
| | 嘔吐 | 63 (33.2) | 4 (2.6) | 4 (2.9) | 6 (4.7) | 4 (3.6) | 4 (4.0) |
| | 便秘 | 51 (26.8) | 5 (3.3) | 3 (2.2) | 9 (7.0) | 5 (4.5) | 7 (6.9) |
| | 頭痛 | 17 (8.9) | 4 (2.6) | 2 (1.4) | 1 (0.8) | 4 (3.6) | 1 (1.0) |
| | 鼻咽頭炎 | 9 (4.7) | 5 (3.3) | 4 (2.9) | 23 (18.0) | 15 (13.4) | 5 (5.0) |
| | γ-GTP 増加 | 3 (1.6) | 8 (5.3) | 4 (2.9) | 3 (2.3) | 3 (2.7) | 2 (2.0) |
| 体重減少 | 2 (1.1) | 5 (3.3) | 4 (2.9) | 7 (5.5) | 4 (3.6) | 1 (1.0) | |

有害事象発現例数 (割合 %)

2) 有害事象による中止について

機構は、国内臨床試験において認められた有害事象による中止例について、申請者に説明を求めた。

申請者は、慢性疼痛患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1.Chronic pain: JNS013-JPN-04 試験) 及び国内長期投与試験 (5.3.5.2.4.Chronic pain: JNS013-JPN-05 試験) における主な有害事象による中止は表 29 のとおりであり、悪心、嘔吐、浮動性めまい等による中止が、特に本剤投与開始初期に多く認められたことを説明した。

表 29 慢性疼痛患者を対象とした国内臨床試験における主な有害事象による中止
(5.3.5.1.1.Chronic pain: JNS013-JPN-04 試験、5.3.5.2.4.Chronic pain: JNS013-JPN-05 試験、安全性解析対象)

| 投与期間 | 国内第Ⅲ相試験 | | | 国内長期投与試験 |
|-----------|-----------|---------|---------|-----------|
| | 非盲検期 | 二重盲検期 | | |
| 投与期間 | 2 週間 | 4 週間 | | 52 週間 |
| 投与群 | 本剤群 | 本剤群 | プラセボ群 | 本剤群 |
| 評価例数 | 277 | 94 | 93 | 190 |
| 有害事象による中止 | 41 (14.8) | 2 (2.1) | 1 (1.1) | 62 (32.6) |
| 傾眠 | 4 (1.4) | 0 | 0 | 4 (2.1) |
| 浮動性めまい | 7 (2.5) | 0 | 0 | 12 (6.3) |
| 悪心 | 24 (8.7) | 1 (1.1) | 0 | 27 (14.2) |
| 嘔吐 | 22 (7.9) | 1 (1.1) | 0 | 17 (8.9) |
| 便秘 | 2 (0.7) | 0 | 0 | 6 (3.2) |
| 食欲不振 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 6 (3.2) |

有害事象発現例数 (割合 %)

3) 薬物乱用及び薬物依存のリスクについて

機構は、本剤による薬物乱用及び薬物依存のリスクについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内外の臨床試験において、薬物乱用及び薬物依存の有害事象は報告されていないこと、本剤の海外製造販売後の安全性情報 (報告期間: 2001 年 8 月 15 日<国際誕生日>から 2010 年 10 月 31 日まで) において、重篤な有害事象として、薬物乱用 34 件、薬物依存 35 件及び離脱症候群 38 件が報告されているが、米国において、本剤 (TRAM/APAP 配合剤) 承認後 2 年間に報告された薬物乱用の発現頻度は 0.25/100,000 人であり、1997 年以降に報告された TRAM による発現頻度である約 1/100,000 人以下よりも低いこと (Cicero TJ et.al, *Pharmacoepidemiol Drug saf*, 14: 851-859, 2005)、また非がん性慢性疼痛患者における NSAIDs、TRAM 及びヒドロコドン (本邦未承認) の薬物乱用リスク (Abuse Index) は、NSAIDs と TRAM で同程度であり、ヒドロコドンは他の 2 剤と比較して大きかったと報告 (Adams EH et.al, *J Pain Symptom Manage*, 31: 465-476,

2006) されていること、WHO (World Health Organization) の 34th ECDD (Expert Committee on Drug Dependence) meeting in Geneva (2006 年 3 月) において、TRAM による乱用は近年臨床での適用機会が増大しているにもかかわらず、低いレベルを維持しており、薬物乱用の増加を示唆する情報はないと判断されていることから、本剤による薬物依存及び薬物乱用のリスクは低いと考えていること、しかしながら、前述した米国における薬物乱用の報告において、TRAM 及び本剤による薬物乱用の 94 %以上が薬物乱用の既往歴を有する患者であったこと (Cicero TJ et.al, *Pharmacoepidemiol Drug saf*, 14: 851-859, 2005) から、本剤は薬物乱用又は薬物依存傾向のある患者を慎重投与として注意喚起していることを説明した。

以上について機構は、本剤の薬物依存及び薬物乱用のリスクは低く、これらが臨床的に大きな問題となる可能性は低いと考えるが、一方で悪心、嘔吐、浮動性めまい等による中止例が多く認められているため、本剤の投与は非オピオイド鎮痛剤で十分な疼痛管理が得られない患者に対して慎重に検討されるべきであり、特に本剤の有効成分の一つである TRAM は本邦において抜歯後疼痛及び慢性疼痛に対する適応症を有していないことから、本剤の適正使用が確保されるよう、医療従事者及び患者に対して情報提供を適切に行う必要があると考える。また機構は、本剤による悪心、嘔吐、浮動性めまい、傾眠等の有害事象、並びに薬物乱用及び薬物依存リスクについては、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、特に問題は認めなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについては支障のないものと判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (5.3.5.1.1.Chronic pain: JNS013-JPN-04 試験、5.3.5.1.1.Postoperative dental pain: JNS013-JPN-03 試験) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の治験実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱 (条件つき併用可能療法規定の不遵守) が認められたが、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことに支障のないものと判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤の抜歯後疼痛及び慢性疼痛における鎮痛に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考えるが、本剤の臨床的位置づけについては、専門協議においてさらに検討が必要と考える。なお、本剤による悪心、嘔吐、浮動性めまい、傾眠等の有害事象、呼吸抑制、肝機能障害及び依存性のリスク、長期投与時の効果減弱の可能性、慢性疼痛の疾患別の有効性及び安全性等については、製造販売後調査において検討することが必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 23 年 1 月 11 日作成

I. 申請品目

| | |
|-----------|---------------------|
| [販 売 名] | トラムセット配合錠 |
| [一 般 名] | トラマドール塩酸塩、アセトアミノフェン |
| [申 請 者 名] | ヤンセン ファーマ株式会社 |
| [申請年月日] | 平成 21 年 10 月 22 日 |

II. 審査内容

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

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

(1) 本剤の臨床的位置づけ及び適正使用推進のための施策について

本剤の臨床的位置づけ（審査報告 (1) 「4. 臨床に関する資料、(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞ (1) 本剤の臨床的位置づけについて」の項参照）について、専門協議では、機構の考え方は支持され、抜歯後疼痛の治療においては、いわゆる難抜歯と言われる骨削除や歯冠分割等が必要となる侵襲性の高い抜歯後の疼痛に対して新たな選択肢となり、慢性疼痛の治療においては、非オピオイド鎮痛剤と医療用麻薬の中間に位置する新たな選択肢としての臨床的意義は大きく、特に近年増加する運動器疾患に伴う疼痛を有する高齢者に対して、配合剤とすることによりトラマドール塩酸塩単剤と比較して低用量で鎮痛効果が得られ、副作用の軽減が期待できることは有用であるとの意見が出された。一方で、オピオイド鎮痛剤を含めた鎮痛剤の新たな選択肢が増えつつあるなかで、本剤の臨床的位置づけを明確に情報提供すべきである、またトラマドール塩酸塩又はアセトアミノフェン単剤の効能・効果である抜歯後疼痛以外の術後疼痛及びがん性疼痛に対しても使用が制限されることがないように適切な開発を行うべきであるとの意見が出された。

これらの意見を踏まえて機構は、抜歯後疼痛及び非がん性慢性疼痛の治療における本剤の臨床的位置づけを明確にし、本剤の投与が適切ではない患者に安易に使用されないことがないように、また意図せずに過量投与となることを避けるため（審査報告 (1) 「4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞ (2) 本剤の用法・用量について」の項参照）、本剤と他のトラマドール又はアセトアミノフェン含有製剤を併用しないよう、添付文書において注意喚起するとともに、本剤の適正使用に関する資料を作成し、これらを歯科領域を含む医療従事者及び患者に周知すること、本剤の適応外使用を防止し、抜歯後疼痛以外の術後疼痛及びがん性疼痛に対しても、臨床的必要性を踏まえて適切な開発を検討することを申請者に求めた。

申請者は、本剤の添付文書（案）において、効能・効果を「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 非がん性慢性疼痛 抜歯後の疼痛」とし、慢性疼痛患者においてはその原因となる器質的病変、心理的・社会的要因、依存リスクを含めた包括的な診断を行い、本剤の投与の適否を慎重に判断すること、「警告」として、本剤とトラマドール又はアセトアミノフェンを含む他の薬剤（一般用医薬品を含む）との併用により、過量投与に至るおそれがあるため、これらの薬剤との併用を避けることを注意喚起することを説明した。

また申請者は、医療従事者向け資材として適正使用ハンドブック、患者向けの資材として処方時毎に配布可能なリーフレット等を作成し、歯科領域を含めて本剤の適正使用に係る情報提供を適切に行うとともに、本剤の抜歯後疼痛以外の術後疼痛及びがん性疼痛に対しては、臨床的必要性を今後検討していくことを説明した。

機構は、以上について了承するが、上記資材を用いた適正使用に関する情報提供が歯科領域を含めた医療従事者及び患者に対して適切になされる必要があると考える。

(2) 製造販売後調査について

機構は、製造販売後調査を実施し、本剤の安全性に関して、嘔吐、浮動性めまい、傾眠等の有害事象について検討するとともに、呼吸抑制、肝障害及び依存性のリスク、慢性疼痛の疾患別の安全性及び有効性、長期投与時の効果減弱の可能性等についても検討するよう申請者に求めた。

申請者は、抜歯後疼痛患者を対象に目標症例数 250 例、観察期間 1 週間とした使用成績調査、非がん性慢性疼痛患者を対象に目標症例数 1,200 例、観察期間 1 年とした長期特定使用成績調査をそれぞれ実施し、上記内容について検討できるよう調査項目、調査票等に配慮することを説明した。

機構は、上記の使用成績調査を速やかに実施し、得られた結果について、適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。

III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 6 年、製剤は劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品に該当しないと判断する。

| | |
|---------|---|
| [効能・効果] | 非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛 非がん性慢性疼痛 抜歯後の疼痛 |
| [用法・用量] | 非がん性慢性疼痛： 通常、成人には、1 回 1 錠、1 日 4 回経口投与する。投与間隔は 4 時間以上空けること。 なお、症状に応じて適宜増減するが、1 回 2 錠、1 日 8 錠を超えて投与しないこと。また、空腹時の投与は避けることが望ましい。 抜歯後の疼痛： |

通常、成人には、1回2錠を経口投与する。

なお、追加投与する場合には、投与間隔を4時間以上空け、1回2錠、1日8錠を超えて投与しないこと。また、空腹時の投与は避けることが望ましい。