

タペンタ錠 25 mg
タペンタ錠 50 mg
タペンタ錠 100 mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は、ヤンセンファーマ株式会社に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に使用することは出来ません。

ヤンセンファーマ株式会社

目次

1.5	起原又は発見の経緯及び開発の経緯	3
1.5.1	起原又は発見の経緯	3
1.5.2	開発の経緯	3
1.5.2.1	非臨床試験の概略	9
1.5.2.2	臨床試験の概略	10
1.5.3	有用性	14
1.5.4	本邦での癌性疼痛以外の開発状況	14

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
CR	controlled release (徐放性)
EFD	study for effects on embryo-fetal development (胚・胎児発生に関する試験)
ER	extended release (徐放性)
FEED	study of fertility and early embryonic development to implantation (受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験)
IR	immediate release (即放性)
NA	noradrenaline (ノルアドレナリン)
NRS	numerical rating scale
PPND	study for effects on pre- and postnatal development, including maternal function (出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験)
PR	prolonged release (徐放性)
PR1	prolonged release type 1 (徐放性タイプ 1)
PR2	prolonged release type 2 (徐放性タイプ 2)
QOL	quality of life (生活の質)
SR	sustained release (徐放性)
TRF	tamper resistant formulation (乱用防止製剤)
WHO	World Health Organization (世界保健機関)
機構	独立行政法人医薬品医療機器総合機構

<治験実施計画書番号の標記について>

海外で実施したいくつかの臨床試験は、Janssen Research & Development 社（以下、JRD 社）と Grünenthal 社（以下、GRT 社）による 2 つの治験実施計画書番号が付与されている（JRD 社：R331333-PAI-xxxx，GRT 社：HP5503/xx 又は KF5503/xx）。本モジュールでは 1 つの治験実施計画書に 2 つの治験実施計画書番号がある場合、PAI-xxxx/HPxx 又は PAI-xxxx/KFxx と標記し、1 つの場合は PAI-xxxx 又は HPxx とした。

<用量の標記について>

タペンタドールの用量は、すべて遊離塩基換算量で記載した。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

タペンタドール塩酸塩は、GRT社（ドイツ）で創製された新規の中枢性鎮痛薬であり、強オピオイドに分類される。タペンタドール塩酸塩の化学構造式を図1.5.1-1に示す。タペンタドール塩酸塩は、薬理的に μ オピオイド受容体作用（オピオイド作用）及びノルアドレナリン（以下、NA）再取り込み阻害作用（非オピオイド作用）の二つの作用機序を有しており、非臨床試験において両作用機序が鎮痛作用に寄与することが確認されている。また、タペンタドール塩酸塩の主代謝物であるタペンタドールO-グルクロン酸抱合体は、鎮痛作用を示さないことが確認されている。

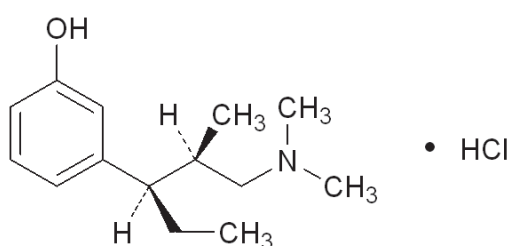


図 1.5.1-1 タペンタドール塩酸塩の化学構造式

タペンタドール塩酸塩の開発は、海外ではGRT社及びJRD社（米国）が共同で行っており、経口製剤については即放性（以下、IR）製剤及び徐放性（以下、ER）製剤が開発されている。IR製剤は急性疼痛に対する治療薬として世界37カ国で承認されており（2013年11月時点）、ER製剤は慢性疼痛に対する治療薬として世界37カ国で承認されている（2013年11月時点）。ER製剤の市販製剤には、乱用防止製剤（TRF）として開発され米国にて製造販売承認されているTRF錠、及び欧州等で製造販売承認されている徐放性タイプ2（PR2）錠がある。本邦では、ヤンセンファーマ株式会社がタペンタドール塩酸塩の開発を行っており、タペンタドール塩酸塩徐放錠（以下、タペンタドールER）を「中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛」を効能・効果として、医薬品製造販売承認を申請した。なお、本邦でのタペンタドールERの販売予定製剤は、米国の市販製剤と同様のTRF錠である。

1.5.2 開発の経緯

厚生労働省の人口動態調査結果によると、がんは1981年から本邦での死因の第1位となっている¹⁾。2011年の全死亡者のうちがんによる死亡者の割合は28.5%を占め、全死亡者の約3.5人に1人ががんで死亡している¹⁾。一般に年齢の増加とともにがんの発症リスクは増加していくため、高齢化が進む本邦ではがんによる死亡者数が今後も増加していくことが予測される。

がん患者は、がんの診断や治療開始前後の時期から身体的及び精神的苦しみを体験する²⁾。身体的苦しみには、痛み、全身倦怠感、食欲不振、便秘、悪心・嘔吐、不眠又は呼吸困難等が挙げられる²⁾。その中でも、痛みは早期がん治療を受けている患者の3人に1人に発現し、進行がん

患者では3人に2人以上に発現することが報告されている²⁾。また、この痛みの程度は50%が強い痛み、30%が耐え難いほど強い痛みと報告されており、痛みは患者のQOLを妨げる大きな要因となっている²⁾。このような背景を踏まえ、2007年4月に「がん対策基本法」が施行され³⁾、同年6月にがん対策の総合的かつ計画的な推進を目的とした「がん対策推進基本計画」が策定された⁴⁾。その後、2012年6月に「がん対策推進基本計画」の見直しが行われ、緩和ケアは、がん患者とその家族が可能な限り質の高い生活を送れるよう、がんと診断された時から行うことが必要とされた⁵⁾。

癌性疼痛の治療には薬物療法及び非薬物療法が組み合わせて用いられるが、薬物療法の中心となるのは鎮痛薬である⁶⁾。世界保健機関（以下、WHO）が発表したWHO方式がん疼痛治療法では、鎮痛薬の段階的な使用方法を示した三段階除痛ラダー（図1.5.2-1）に従った鎮痛薬の使用が推奨されている⁷⁾。タペンタドール塩酸塩が分類される強オピオイドは第3段階の薬剤に該当し、第1段階として使用される非オピオイド鎮痛薬、第2段階として使用される弱オピオイドに続き、癌性疼痛治療における重要な位置付けを担っている。

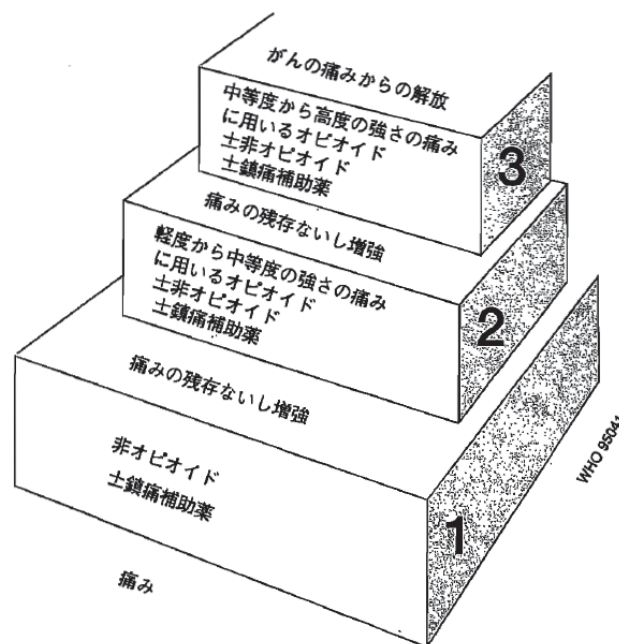


図 1.5.2-1 WHO 三段階除痛ラダー⁷⁾

本邦で癌性疼痛に対して使用される主な強オピオイドにはモルヒネ製剤、オキシコドン製剤及びフェンタニル製剤があり、これらの薬剤は μ オピオイド受容体作動作用を介して鎮痛作用を示す^{8), 9), 10)}。一般的に、経口投与が可能な患者にはオキシコドン経口製剤又はモルヒネ経口製剤から投与開始され、副作用の発現状況等を踏まえ、必要に応じてフェンタニル経皮吸収型製剤等へのオピオイドローテーションが行われる^{6), 7)}。しかしながら、海外と比較すると本邦で使用可能なオピオイドの種類は少ない状況にあり、本邦での新たなオピオイドの拡充が期待されている^{11), 12), 13)}。しかし、モルヒネ等の現在市販されているオピオイドは強力な鎮痛効果を有する一方で、オピオイドに特有な副作用である悪心、嘔吐又は便秘等の胃腸障害の発現が問題となる場合がある。悪心及び嘔吐は、オピオイドの投与開始初期あるいは増量時に生じることがある。

悪心及び嘔吐は数日以内に症状が治まることが多いが、患者にとって最も不快な症状の一つであり、服薬アドヒアランスを損なうことも多いため、制吐薬による積極的な対策が必要とされている⁶⁾。また、便秘は症状が継続すると悪心、嘔吐あるいは腹部膨満感が認められ、対処しないと宿便や麻痺性イレウスに進展する場合もある¹⁴⁾。便秘に対する耐性形成はほとんど起こらないため、下剤を継続的に投与するなどの対策が必要とされている⁶⁾。非臨床試験では、タペンタドール塩酸塩はヒト μ オピオイド受容体に対してアゴニスト活性を示す一方で、胃腸管機能の抑制作用はモルヒネよりも弱いことが確認されていることから、疼痛治療にタペンタドール塩酸塩を用いることでオピオイドの投与時によくみられる便秘の発現割合あるいは程度が軽減される可能性が示唆されている。また、非癌性慢性疼痛を対象に実施した海外第 III 相試験では、タペンタドール ER の有効性は強オピオイドの代表的な経口製剤であるオキシコドン徐放錠（以下、オキシコドン CR）に劣らない一方で、便秘、悪心、嘔吐等の胃腸障害の発現割合がオキシコドン CR と比較してタペンタドール ER で低いことが確認されている¹⁵⁾。

以上のことから、タペンタドール ER は本邦での癌性疼痛治療の選択肢を広げる有用な薬剤になり得ると判断し、本邦での開発に着手した。本申請に関する開発経緯図を図 1.5.2-2 に示す。

■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■										
	■	■	■	■									
	■	■	■	■									
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

図 1.5.2-2 開発経緯図

[illegible]

図 1.5.2-2 開発経緯図 (続き)

開発の経緯		開発の経緯	開発の経緯	開発の経緯	開発の経緯	開発の経緯	開発の経緯	開発の経緯	開発の経緯	開発の経緯
タペンタドール塩酸塩	タペンタドール塩酸塩	タペンタドール塩酸塩	タペンタドール塩酸塩	タペンタドール塩酸塩	タペンタドール塩酸塩	タペンタドール塩酸塩	タペンタドール塩酸塩	タペンタドール塩酸塩	タペンタドール塩酸塩	タペンタドール塩酸塩
	タペンタドール塩酸塩	タペンタドール塩酸塩	タペンタドール塩酸塩	タペンタドール塩酸塩	タペンタドール塩酸塩	タペンタドール塩酸塩	タペンタドール塩酸塩	タペンタドール塩酸塩	タペンタドール塩酸塩	タペンタドール塩酸塩
	タペンタドール塩酸塩	タペンタドール塩酸塩	タペンタドール塩酸塩	タペンタドール塩酸塩	タペンタドール塩酸塩	タペンタドール塩酸塩	タペンタドール塩酸塩	タペンタドール塩酸塩	タペンタドール塩酸塩	タペンタドール塩酸塩
	タペンタドール塩酸塩	タペンタドール塩酸塩	タペンタドール塩酸塩	タペンタドール塩酸塩	タペンタドール塩酸塩	タペンタドール塩酸塩	タペンタドール塩酸塩	タペンタドール塩酸塩	タペンタドール塩酸塩	タペンタドール塩酸塩
	タペンタドール塩酸塩	タペンタドール塩酸塩	タペンタドール塩酸塩	タペンタドール塩酸塩	タペンタドール塩酸塩	タペンタドール塩酸塩	タペンタドール塩酸塩	タペンタドール塩酸塩	タペンタドール塩酸塩	タペンタドール塩酸塩
	タペンタドール塩酸塩	タペンタドール塩酸塩	タペンタドール塩酸塩	タペンタドール塩酸塩	タペンタドール塩酸塩	タペンタドール塩酸塩	タペンタドール塩酸塩	タペンタドール塩酸塩	タペンタドール塩酸塩	タペンタドール塩酸塩

図 1.5.2-2 開発経緯図（続き）

1.5.2.1 非臨床試験の概略

1.5.2.1.1 品質に関する試験

1.5.2.1.1.1 原薬

タペンタドール塩酸塩を用いて、長期保存試験、加速試験及び苛酷試験を実施した。

1.5.2.1.1.2 製剤

TRF錠は、1錠中にタペンタドールとして25 mg、50 mg又は100 mgを含有するフィルムコーティング錠である。添加物として、ポリエチレンオキシド7000K、ヒプロメロース、マクロゴール6000NF、トコフェロール、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、食用青色2号アルミニウムレーキ（100 mg錠に添加）を含む。

1.5.2.1.2 薬理試験

効力を裏付ける試験は、作用機序として μ オピオイド受容体作動作用（*in vitro*）及びNA再取り込み阻害作用（*in vitro*及び*in vivo*）を検討し、鎮痛作用として急性侵害刺激、炎症性疼痛及び神経障害性疼痛の各種動物モデルを用いて検討した。

副次的薬理試験は、*in vitro*試験として各種機能分子への結合試験及び機能試験、*in vivo*試験として鎮咳作用及び局所麻酔作用を検討した。

安全性薬理試験は、コアバッテリー試験として中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響を、補足的安全性薬理試験として胃腸管系、腎／泌尿器系、並びに自律及び体性神経系に及ぼす影響を検討した。

1.5.2.1.3 薬物動態試験

吸収に関する試験として、細胞膜透過、P-糖たん白質に対する影響及び血漿又は血清中薬物動態について検討した。分布に関する試験として、体内分布、血漿又は血清たん白及びメラニンとの結合、血球移行、胎児移行及び脳内移行について検討した。代謝に関する試験として、肝ミクロソーム中代謝物、血漿又は血清中代謝物、尿中代謝物、キラル変換、代謝酵素（チトクロームP450及びウリジン二リン酸-グルクロン酸転移酵素の分子種）及び肝薬物代謝酵素系への影響について検討した。排泄に関する試験として、尿及び糞中排泄、並びに乳汁中排泄について検討した。薬物動態学的薬物相互作用に関する試験として、グルクロン酸抱合に対する影響について検討した。

1.5.2.1.4 毒性試験

毒性試験として、単回投与毒性試験（マウス及びラット：経口及び静脈内）、反復投与毒性試験（ラット4及び26週間：経口、ラット4週間：静脈内、イヌ13及び52週間：経口、イヌ4週間：静脈内、イヌ13週間：皮下）、遺伝毒性試験（*in vitro*及び*in vivo*試験）、がん原性試験（マウス及びラット：経口）、生殖発生毒性試験（ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関

する試験：静脈内，ラット及びウサギ胚・胎児発生に関する試験：静脈内及び皮下，ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験：経口）及び依存性試験（身体依存性及び精神依存性）を実施し，タペンタドール塩酸塩の安全性について検討した。

1.5.2.2 臨床試験の概略

1.5.2.2.1 海外の開発経緯

1.5.2.2.1.1 第Ⅰ相試験

欧米諸国では，タペンタドールは IR 製剤を急性疼痛の治療薬として，ER 製剤を慢性疼痛の治療薬として開発した。

IR 製剤の開発では，第Ⅰ相試験として 20 試験実施し，そのうち 19 試験では，主目的として生物薬剤学，薬物動態及び薬力学を検討した。残りの 1 試験では，主目的として安全性及び忍容性を検討した。第Ⅰ相試験では，外国人健康成人の薬物動態及び安全性の検討に加え，特殊集団での薬物動態及び安全性，並びにタペンタドール IR の依存性についても検討した。生物薬剤学的検討試験では，外国人健康成人を対象として絶対的バイオアベイラビリティ及び製剤間の生物学的同等性を検討した。薬物動態学的検討試験及び薬力学的検討試験では，外国人健康成人を対象として，薬物動態及びその用量比例性並びに薬物動態に対する食事の影響を評価し，薬力学的検討として，瞳孔径への影響，性ホルモンへの影響，消化管通過時間への影響及び QT/QTc 間隔への影響を評価した。また，特殊集団を対象として，薬物動態に対する腎機能障害の影響，肝機能障害の影響及び年齢の影響を評価した。薬物間相互作用については，外国人健康成人被験者を対象に評価した。

ER 製剤の開発では，第Ⅰ相試験として 28 試験実施した。生物製剤学的検討試験では，外国人健康成人を対象に絶対的バイオアベイラビリティ，相対的バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性を検討した。薬物動態学的検討試験では，外国人健康成人を対象に，薬物動態及びその用量比例性並びに薬物動態に対する，食事の影響，アルコールの影響及び製剤を咀嚼することの影響を評価し，薬力学的検討として，QT/QTc 間隔への影響を評価した。なお，特殊集団を対象とした検討，薬力学的検討及び薬物間相互作用の検討試験は IR 製剤で実施した成績を用いて評価した。

1.5.2.2.1.2 第Ⅲ相試験

欧米の多くの国では，慢性疼痛の適応にて承認された薬剤は「癌性」及び「非癌性」の慢性疼痛いずれに対しても同一の用法・用量で臨床使用される。タペンタドール ER についても，海外では非癌性の慢性疼痛を対象とした臨床試験成績に基づいて承認申請が行われており，これらの臨床試験成績を踏まえ，「中等度から高度（又は，やや高度）の慢性疼痛の管理」（米国，カナダ等），又は「高度の慢性疼痛の管理」（EU 承認国等）を効能・効果として世界 37 カ国で承認されている（2013 年 11 月時点）。

以上のように，タペンタドール ER の海外臨床試験は主として非癌性の慢性疼痛を対象に実施されているが，タペンタドール ER の癌性疼痛に対するデータを収集するため，癌性疼痛を対象

とした海外臨床第 III 相試験として PAI-3013/KF15 試験及び PAI-3014/KF16 試験の 2 試験が実施された。

PAI-3013/KF15 試験は、中等度から高度の癌性疼痛を有する被験者を対象に、タペンタドール ER (PR2 錠) の有効性及び安全性の評価を目的とした二重盲検試験 (ランダム化治療中止試験) であり、主として欧州で実施した。対象患者は、オピオイド新規導入患者 (非オピオイド鎮痛薬による鎮痛効果が不十分であり、タペンタドール ER が最初のオピオイドとして投与される患者) 又は経口モルヒネ換算で 160 mg/日以下のオピオイド鎮痛薬を投与している患者で、かつ実施されている疼痛治療に満足していない患者とした。治験薬投与期は、用量調節期 2 週間 [二重盲検期: タペンタドール ER 群又はモルヒネ徐放錠 (以下, SR) 群] 及び維持期 4 週間 (二重盲検期: プラセボ群, タペンタドール ER 群又はモルヒネ SR 群) の計 6 週間で構成され、治験薬を 1 日 2 回経口投与した。治験薬の初回投与量は、タペンタドール ER 群 200 mg/日, モルヒネ SR 群 80 mg/日とし、増量後の最高投与量はタペンタドール ER 群 500 mg/日, モルヒネ SR 群 200 mg/日とした。PAI-3013/KF15 試験は予定症例数 (622 例) を組み入れ完了した。PAI-3013/KF15 試験の結果、主要評価項目である維持期でのレスポnderの割合にて、プラセボに対するタペンタドール ER の優越性が確認されたことから、中等度から高度の癌性疼痛に対するタペンタドール ER の有効性が検証された。また、用量調節期でのレスポnderの割合から、モルヒネ SR に対するタペンタドール ER の非劣性が示された。タペンタドール ER 群の忍容性は良好であった。認められた主な有害事象はオピオイド投与時によくみられる胃腸障害及び神経系障害に分類される有害事象であり、用量調節期での胃腸障害の発現割合はモルヒネ SR 群と比較して数値的に低かった。

PAI-3014/KF16 試験は、PAI-3013/KF15 試験と同様に中等度から高度の癌性疼痛を有する患者を対象に、二重盲検試験 (ランダム化治療中止試験) として実施した。PAI-3014/KF16 試験は、症例の組み入れが進まなかったこと、及び PAI-3014/KF16 試験でレスキュー製剤として使用していたモルヒネ IR 錠が FDA の指示によりリコールされたため試験を中止した。

1.5.2.2.2 国内の開発経緯

1.5.2.2.2.1 第 I 相試験

日本人健康成人を対象に、第 I 相試験として 6 試験実施した。生物薬剤学的検討試験として 4 試験、及び薬物動態学的検討試験として 2 試験実施した。

生物薬剤学的検討では、国内第 II 相試験に用いた徐放性タイプ 1 (PR1) 錠及び国内第 III 相試験に用いた TRF 錠の相対的バイオアベイラビリティを検討した。また、TRF 錠の異なる含量間の生物学的同等性を検討した。薬物動態学的検討では、PR1 錠を用いた薬物動態の検討及び TRF 錠を用いた薬物動態の用量比例性の検討及び日本人及び韓国人健康成人との薬物動態の民族差について検討した。

1.5.2.2.2.2 第 II 相試験

想定されるタペンタドール ER の市販後対象患者として、非オピオイド鎮痛薬で十分な除痛が得られず、オピオイド鎮痛薬の投与が必要と判断された患者 (オピオイド新規導入患者)、及び

他のオピオイドが既に投与されておりタペンタドール ER への切り替えが必要となる患者（オピオイド切り替え患者）が考えられた。そこで、中等度から高度の癌性疼痛を有するオピオイド新規導入患者、及びオピオイド切り替え患者を対象に、タペンタドール ER の有効性及び安全性の探索的評価を目的とした国内第 II 相試験（JNS024PR-JPN-C01 試験、以下 JPN-C01 試験）を実施することとした。

平成 年 月 日に実施された 相談（受付番号： ）にて、 の適切性を確認した。当該相談での独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）からの助言を踏まえ、JPN-C01 試験を実施した。JPN-C01 試験は、中等度から高度の癌性疼痛を有する日本人被験者に対するタペンタドール ER（PR1 錠）の有効性、安全性及び薬物動態の検討を目的とした非盲検、非対照試験である。対象患者は、オピオイド鎮痛薬以外の薬物治療では十分な除痛が得られないためオピオイド鎮痛薬の投与が必要な患者（オピオイド新規導入患者）及びオピオイド鎮痛薬が投与され十分な除痛が得られている患者（オピオイド切り替え患者）とした。治験薬投与期は用量調節期（3～14 日間）及び用量固定期（5 日間）から構成され、タペンタドール ER を 1 日 2 回経口投与した。タペンタドール ER の初回投与量は、オピオイド新規導入患者では 50 mg/日とし、オピオイド切り替え患者では切り替え前のオピオイド鎮痛薬の投与量に基づき 50～400 mg/日とした。増量後の最高投与量は、いずれの患者集団でも 500 mg/日とした。

用量調節期に「用量調節を達成した症例の割合」は、オピオイド新規導入患者が 93.3% (28/30 例)，オピオイド切り替え患者が 80.6% (29/36 例) であった。また、有効性の主要評価項目である用量固定期における「疼痛コントロールを維持した症例」の割合は、オピオイド新規導入患者で 89.7% (26/29 例)，オピオイド切り替え患者で 92.9% (26/28 例) であった。有害事象の重症度は主に軽度又は中等度であり、主な有害事象は悪心、嘔吐、傾眠、便秘等のオピオイド投与時によくみられる事象であった。薬物動態について、定常状態での血清中タペンタドールの薬物動態は、25～250 mg/回の範囲において用量比例性を示すと考えられた。

以上のように、中等度から高度の癌性疼痛を有する日本人患者（オピオイド新規導入患者及びオピオイド切り替え患者）に対する、タペンタドール ER の有効性及び忍容性が探索的に確認された。

1.5.2.2.2.3 第三相試験

国内第Ⅱ相試験（JPN-C01 試験）の結果を踏まえ、第Ⅲ相試験としてオピオイド新規導入患者を対象とした JNS024ER-KAJ-C02 試験（以下、KAJ-C02 試験）、及びオピオイド切り替え患者を対象とした JNS024ER-JPN-C03 試験（以下、JPN-C03 試験）の 2 試験を計画した。平成 〇〇 年 〇 月 〇 日に実施された 〇〇〇〇 〇〇 〇〇 相談（受付番号： 〇〇〇〇）にて 〇〇〇〇 〇〇〇〇 を確認した。当該相談での機構からの助言を踏まえて両試験を実施した。

(1) 日韓共同第Ⅲ相試験 (KAJ-C02 試験)

KAJ-C02 試験は、中等度から高度の癌性疼痛を有する日本人及び韓国人被験者に対するタペンタドール ER (TRF 錠) の有効性及び安全性の評価を目的とした、ランダム化、実薬対照、二重盲検比較試験である。対象患者は非オピオイド鎮痛薬で十分な除痛が得られずオピオイド鎮痛薬

の投与が必要と判断された被験者（オピオイド新規導入患者）とし、対照薬には、強オピオイドの代表的な経口製剤であるオキシコドン CR を用いた。

治験薬投与期は4週間（用量調節期及び維持期を含む二重盲検期）で構成された。治験薬投与開始日の前日に被験者をタペンタドール ER 群又はオキシコドン CR 群のいずれかに1:1の割合でランダムに割り付け、治験薬投与開始日からタペンタドール ER 又はオキシコドン CR のいずれかを1日2回経口投与した。治験薬の初回投与量は、タペンタドール ER 群では50 mg/日、オキシコドン CR 群では10 mg/日とした。増量後の最高投与量は、タペンタドール ER 群では400 mg/日、オキシコドン CR 群では80 mg/日とした。

有効性主要評価項目〔11 ポイント Numerical Rating Scale (NRS) による平均疼痛強度スコアのベースラインから治験薬投与終了前3日間までの平均変化量〕の解析結果から、オキシコドン CR に対するタペンタドール ER の非劣性が検証された。タペンタドール ER の忍容性は良好であり、認められた主な有害事象は便秘、悪心、嘔吐、傾眠等のオピオイド投与時によくみられる事象であり、胃腸障害に分類される便秘及び悪心の発現割合はオキシコドン CR 群と比較してタペンタドール ER 群で数値的に低かった。タペンタドール ER 群に認められた有害事象の重症度は主に軽度又は中等度であった。なお、日本人部分集団でも、上記と同様の有効性及び安全性プロファイルが確認された。

(2) 国内第 III 相試験 (JPN-C03 試験)

JPN-C03 試験は、中等度から高度の癌性疼痛に対してオピオイド鎮痛薬を定時投与している日本人被験者を対象とした、非盲検、ランダム化、並行群間試験である。治験の分析感度を評価するため、参照薬として強オピオイドの代表的な経口製剤であるモルヒネ SR を用いた。JPN-C03 試験の主目的は、オピオイド鎮痛薬の切り替え後1週間以内の疼痛コントロール達成率及び安全性から、他のオピオイド鎮痛薬とタペンタドール ER の換算比を検討すること、及びタペンタドール ER (TRF 錠) を8週間経口投与した際の安全性及び忍容性の検討とした。治験薬投与開始日の前日に被験者をタペンタドール ER 群又はモルヒネ SR 群のいずれかに1:1の割合でランダムに割り付け、治験薬投与開始日からタペンタドール ER 又はモルヒネ SR のいずれかを1日2回経口投与した。治験薬の初回投与量は、切り替え前のオピオイド鎮痛薬の投与量に基づき、タペンタドール ER 群では100~400 mg/日、モルヒネ SR 群では30~120 mg/日とした。最高投与量は、タペンタドール ER 群では500 mg/日、モルヒネ SR 群では140 mg/日とした。

有効性主要評価項目とした「切り替え後1週以内の疼痛コントロールが達成された被験者の割合」は、タペンタドール ER 群では84.0%であり、換算表に基づき他のオピオイド鎮痛薬からタペンタドール ER へ切り替え、その後、適宜用量調節を行うことで大部分の被験者が疼痛コントロールを達成できた。また、NRS 等の副次評価項目の結果から、タペンタドール ER の有効性が8週間維持されていたことを確認した。なお、参照薬であるモルヒネ SR 群の「疼痛コントロールが達成された被験者の割合」が98.0%であり、当該試験が分析感度を有していたことが示された。タペンタドール ER の忍容性は良好であり、認められた主な有害事象は便秘、悪心、傾眠等のオピオイド投与時によくみられる事象であった。胃腸障害に分類される嘔吐及び便秘の発現割合はモルヒネ SR 群と比較してタペンタドール ER 群で数値的に低かった。タペンタドール ER 群に認められた有害事象の重症度は主に軽度又は中等度であった。

1.5.3 有用性

1.5.2 項に示したとおり、本邦では新たなオピオイド鎮痛薬の拡充が期待されている。また、オピオイド鎮痛薬は強力な鎮痛効果を有する一方で、オピオイド鎮痛薬の投与時によくみられる悪心、嘔吐又は便秘等の胃腸障害の発現がオピオイドによる疼痛治療の問題となることが報告されている。

日韓共同臨床試験及び国内臨床試験の結果から、中等度から高度の癌性疼痛に対してタペンタドール ER は有効であり、その忍容性は良好であることが確認された。特に KAJ-C02 試験では、非オピオイド鎮痛薬で十分な除痛が得られずオピオイド鎮痛薬の投与が必要と判断された被験者に対し、タペンタドール ER 又はオキシコドン CR を低用量から投与開始して被験者ごとに用量調節を行った結果、有効性主要評価項目についてオキシコドン CR に対するタペンタドール ER の非劣性が検証された。また、タペンタドール ER の忍容性は全般的に良好であり、オピオイド鎮痛薬の投与時によくみられる便秘及び悪心の発現割合が、オキシコドン CR 群と比較してタペンタドール ER 群で数値的に低かった。

以上を踏まえ、タペンタドール ER は上記に示した医療ニーズを満たす薬剤であり、本邦での癌性疼痛治療の選択肢を広げる有用な薬剤と考える。

1.5.4 本邦での癌性疼痛以外の開発状況

[REDACTED] [REDACTED]
 [REDACTED] [REDACTED]
 [REDACTED]

- **●**
- **●**

【参考文献】

- 1) 厚生労働省.人口動態統計月報年計（概数）の概況. 平成 23 年
- 2) 厚生労働省・日本医師会監修. In: がん緩和ケアに関するマニュアル改訂委員会, editor. がん緩和ケアに関するマニュアル. 改訂第 3 版. 財団法人 日本ホスピス・緩和ケア研究振興財団; 2010. p. 4-37.
- 3) e-Gov [homepage on the Internet]. がん対策基本法（平成十八年六月二十三日法律第九十八号）. Available from: <http://law.e-gov.go.jp/announce/H18HO098.html>
- 4) 厚生労働省.がん対策推進基本計画. 平成 19 年 6 月
- 5) 厚生労働省.がん対策推進基本計画. 平成 24 年 6 月
- 6) 特定非営利活動法人 日本緩和医療学会 [homepage on the Internet]. 特定非営利活動法人 日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン作成委員会. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン. Available from: <http://www.jspm.ne.jp/guidelines/pain/2010/index.php>
- 7) In: 世界保健機関（武田文和訳）, editor. がんの痛みからの解放－WHO 方式がん疼痛治療法－. 第 2 版. 東京: 金原出版株式会社; 1996.
- 8) MS コンチン[®]錠 添付文書. 第 7 版. 塩野義製薬株式会社; 2009.
- 9) オキシコンチン[®]錠 添付文書. 第 9 版. 塩野義製薬株式会社; 2012.
- 10) デュロテップ[®]MT パッチ 添付文書. 第 5 版. ヤンセンファーマ株式会社; 2012.
- 11) 岡本禎晃. 服薬指導の新しい知識, 最新情報. 緩和ケア. 2010;20:167-72.
- 12) 佐伯茂. 治療における最近の新薬の位置付け＜薬効別＞ ～新薬の広場～ がん性疼痛鎮痛薬. 医薬ジャーナル. 2011;47(S-1):209-19.
- 13) 服部政治, 五十嵐妙, 寶田潤子, 佐野博美, 大島勉, 横田美幸. がん性疼痛におけるオピオイド. Drug Delivery System. 2011;26-5:461-7.
- 14) 第 3 章 第 4 節 第 2 項 モルヒネの副作用と対策. In: 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, editor. Evidence-Based-Medicine に則ったがん疼痛治療ガイドライン. 第 1 版. 東京: 真興交易（株）医書出版部; 2000. p. 68-78.
- 15) Afilalo M, Morlion B. Efficacy of Tapentadol ER for Managing Moderate to Severe Chronic Pain. Pain Physician. 2013;16(1):27-40.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

タペンタドール塩酸塩徐放錠（以下、ER 錠）は、37 カ国で承認されている（2013 年 11 月時点）。米国を除く承認国では徐放性タイプ 2（prolonged release type2；以下、PR2）が、米国では乱用防止製剤（tamper resistant formulation；以下、TRF）が市販されており、本邦では米国と同じ TRF の製造販売承認申請を行った。欧米で承認された効能・効果は「中等度から高度（又は、やや高度）の慢性疼痛の管理」（米国、カナダ等）、又は「高度の慢性疼痛の管理」（EU 承認国等）である。なお、海外では即放（IR）錠の開発も行われており、「中等度から高度の急性疼痛の鎮痛」（米国、EU 承認国等）を適応として ER 錠承認国と同じ 37 カ国で承認されている（2013 年 11 月時点）。

また、タペンタドールは 35 カ国で Scheduled drug（指定薬物）に指定されている（2013 年 11 月時点）。

外国における承認取得状況を表 1.6-1 に、海外での Scheduled drug への指定状況を表 1.6-2 に、に示す。

5 頁以降に ER 錠及び IR 錠の企業中核データシート（CCDS；2012 年 12 月版、英文）並びに ER 錠の米国添付文書（USPI；2013 年 9 月版）及び EU 製品概要（EU SmPC；2013 年 9 月版）の英文及び和訳を示す。

表 1.6-1 外国における承認取得状況

(2013 年 11 月時点)

国名	ER 錠 [規格(mg)]	ER 錠 承認年月日	IR 錠 [規格(mg)]	IR 錠 承認年月日
オーストリア	PR2 [50, 100, 150, 200, 250]	2012 年 2 月 16 日	IR [50, 75, 100]	2012 年 2 月 16 日
オーストラリア	PR2 [50, 100, 150, 200, 250]	2011 年 12 月 24 日	IR [50, 75, 100]	2010 年 11 月 17 日
ベルギー	PR2 [25, 50, 100, 150, 200, 250]	50, 100, 150, 200, 250 mg: 2011 年 1 月 4 日 25 mg: 2012 年 8 月 3 日	IR [50, 75, 100]	2011 年 1 月 4 日
ブルガリア	PR2 [25, 50, 100, 150, 200, 250]	50, 100, 150, 200, 250 mg: 2011 年 3 月 14 日 25 mg: 2012 年 6 月 12 日	IR [50, 75, 100]	2011 年 3 月 14 日
カナダ	PR2 [50, 100, 150, 200, 250] TRF [50, 100, 150, 200, 250]	PR2:2010 年 12 月 2 日 TRF:2013 年 10 月 31 日	IR [50, 75, 100]	2012 年 1 月 16 日
チリ	PR2 [25, 50, 100, 150, 200, 250]	100, 150, 200, 250 mg: 2010 年 11 月 25 日 50 mg: 2012 年 7 月 20 日 25 mg: 2013 年 7 月 8 日	IR [50, 75, 100]	2009 年 12 月 23 日
コロンビア	PR2 [150, 200, 250]	150 mg 2013 年 8 月 8 日 200, 250 mg 2013 年 8 月 26 日	IR [50, 75, 100]	2013 年 8 月 27 日

国名	ER錠 [規格(mg)]	ER錠 承認年月日	IR錠 [規格(mg)]	IR錠 承認年月日
キプロス	PR2 [50, 100, 150, 200, 250]	2012年3月15日	IR [50, 75, 100]	2012年3月15日
チェコ	PR2 [25, 50, 100, 150, 200, 250]	50, 100, 150, 200, 250 mg: 2011年1月12日 25 mg: 2012年5月2日	IR [50, 75, 100]	2011年1月12日
デンマーク	PR2 [25, 50, 100, 150, 200, 250]	50, 100, 150, 200, 250 mg: 2010年8月30日 25 mg: 2012年5月15日	IR [50, 75, 100]	2010年8月30日
エクアドル	PR2 [50, 100, 150, 200, 250]	2013年4月16日	IR [50, 75]	2013年4月16日
エストニア	PR2 [25, 50, 100, 150, 200, 250]	50, 100, 150, 200, 250 mg: 2010年10月22日 25 mg: 2012年5月4日	IR [50, 75, 100]	2010年10月22日
フィンランド	PR2 [25, 50, 100, 150, 200, 250]	50, 100, 150, 200, 250 mg: 2011年9月22日 25 mg: 2012年6月5日	IR [50, 75, 100]	2011年9月22日
フランス	PR2 [50, 100, 150, 200, 250]	2011年10月3日	IR [50, 75, 100]	2011年10月3日
ドイツ	PR2 [25, 50, 100, 150, 200, 250]	50, 100, 150, 200, 250 mg: 2010年8月19日 25 mg: 2012年5月7日	IR [50, 75, 100]	2010年8月19日
ギリシャ	PR2 [25, 50, 100, 150, 200, 250]	50, 100, 150, 200, 250 mg: 2011年3月15日 25 mg: 2013年4月25日	IR [50, 75, 100]	2011年3月15日
ハンガリー	PR2 [25, 50, 100, 150, 200, 250]	50, 100, 150, 200, 250 mg: 2011年2月18日 25 mg: 2012年7月11日	IR [50, 75, 100]	2011年2月18日
アイスランド	PR2 [25, 50, 100, 150, 200, 250]	50, 100, 150, 200, 250 mg: 2010年9月24日 25 mg: 2012年6月4日	IR [50, 75, 100]	2010年9月24日
アイルランド	PR2 [25, 50, 100, 150, 200, 250]	50, 100, 150, 200, 250 mg: 2010年12月21日 25 mg: 2012年5月25日	IR [50, 75, 100]	2010年12月21日
イタリア	PR2 [50, 100, 150, 200, 250]	2011年7月8日	IR [50, 75, 100]	2011年7月8日
ラトビア	PR2 [25, 50, 100, 150, 200, 250]	50, 100, 150, 200, 250 mg: 2010年11月26日 25 mg: 2012年5月24日	IR [50, 75, 100]	2010年11月26日
リトアニア	PR2 [25, 50, 100, 150, 200, 250]	50, 100, 150, 200, 250 mg: 2011年2月19日 25 mg: 2012年8月2日	IR [50, 75, 100]	2011年2月19日
ルクセンブルク	PR2 [25, 50, 100, 150, 200, 250]	50, 100, 150, 200, 250 mg: 2010年11月15日 25 mg: 2012年8月22日	IR [50, 75, 100]	2010年11月15日

国名	ER錠 [規格(mg)]	ER錠 承認年月日	IR錠 [規格(mg)]	IR錠 承認年月日
マルタ	PR2 [25, 50, 100, 150, 200, 250]	50, 100, 150, 200, 250 mg: 2011年1月18日 25 mg: 2012年8月1日	IR [50, 75, 100]	2011年1月18日
メキシコ	PR2 [50, 100, 150, 200, 250]	2010年7月30日	IR [50, 75, 100]	2010年10月6日
オランダ	PR2 [50, 100, 150, 200, 250]	2012年3月21日	IR [50, 75, 100]	2012年3月21日
ノルウェー	PR2 [25, 50, 100, 150, 200, 250]	50, 100, 150, 200, 250 mg: 2011年1月7日 25 mg: 2012年5月8日	IR [50, 75, 100]	2011年1月7日
ポーランド	PR2 [25, 50, 100, 150, 200, 250]	50, 100, 150, 200, 250 mg: 2011年5月24日 25 mg: 2012年7月20日	IR [50, 75, 100]	2011年5月26日
ポルトガル	PR2 [25, 50, 100, 150, 200, 250]	50, 100, 150, 200, 250 mg: 2010年10月21日 25 mg: 2012年5月18日	IR [50, 75, 100]	2010年10月21日
ルーマニア	PR2 [25, 50, 100, 150, 200, 250]	50, 100, 150, 200, 250 mg: 2011年2月28日 25 mg: 2012年8月31日	IR [50, 75, 100]	2011年2月28日
スロバキア	PR2 [25, 50, 100, 150, 200, 250]	50, 100, 150, 200, 250 mg: 2010年11月7日 25 mg: 2012年4月24日	IR [50, 75, 100]	2010年11月7日
スロベニア	PR2 [25, 50, 100, 150, 200, 250]	50, 100, 150, 200, 250 mg: 2010年12月10日 25 mg: 2012年7月11日	IR [50, 75, 100]	2010年12月10日
スペイン	PR2 [25, 50, 100, 150, 200, 250]	50, 100, 150, 200, 250 mg: 2010年12月30日 25 mg: 2012年5月14日	IR [50, 75, 100]	2010年12月30日
スウェーデン	PR2 [25, 50, 100, 150, 200, 250]	50, 100, 150, 200, 250 mg: 2010年9月10日 25 mg: 2012年6月12日	IR [50, 75, 100]	2010年9月10日
スイス	PR2[50, 100, 150, 200, 250]	2013年11月20日	IR [50, 75, 100]	2011年2月22日
英国	PR2 [25, 50, 100, 150, 200, 250]	50, 100, 150, 200, 250 mg: 2011年2月4日 25 mg: 2012年4月27日	IR [50, 75, 100]	2011年2月4日
米国	TRF [50, 100, 150, 200, 250]	2011年8月25日	IR [50, 75, 100]	2008年11月20日

表 1.6-2 外国における Scheduled drug への指定状況

(2013 年 11 月時点)

国名	指定年月日	各国における指定区分	国名	指定年月日	各国における指定区分
オーストリア	2012 年 10 月 30 日	Schedule I.2	ラトビア	2011 年 6 月 1 日	Schedule II
オーストラリア	2011 年 1 月 1 日	Schedule 8	リトアニア	2009 年 11 月 22 日	Schedule II
ベルギー	2011 年 10 月 23 日	Toxic Substances	ルクセンブルク	2011 年 4 月 13 日	Toxic Substances
ブルガリア	2011 年 11 月 10 日	Schedule II	マルタ	2009 年 11 月 6 日	Schedule I
チリ	2010 年 3 月 19 日	Schedule I	メキシコ	2010 年 7 月 30 日	Schedule I
キプロス	2011 年 10 月 27 日	Scheduled	オランダ	2012 年 5 月 9 日	List I
チェコ	2011 年 4 月 22 日	Schedule I	ニューゼーランド	2012 年 5 月 1 日	Schedule 2/Part 3 (Class B3)
デンマーク	2010 年 9 月 2 日	Schedule B	ノルウェー	2011 年 8 月 1 日	Narcotics
エストニア	2011 年 2 月 12 日	Schedule II	ポルトガル	2012 年 3 月 27 日	Table I-A
フィンランド	2011 年 11 月 1 日	Schedule IV	セルビア	2013 年 3 月 26 日	List 1
フランス	2010 年 5 月 26 日	Narcotics	スロバキア	2011 年 3 月 1 日	Annex I, group 2
ドイツ	2010 年 6 月 1 日	Schedule III	スロベニア	2010 年 12 月 14 日	Schedule II
ギリシャ	2010 年 9 月 2 日	Schedule C	スペイン	2011 年 8 月 24 日	Narcotics
ハンガリー	2012 年 4 月 3 日	Schedule P2	スウェーデン	2010 年 9 月 1 日	Schedule II
アイスランド	2010 年 10 月 4 日	Scheduled	スイス	2010 年 12 月 1 日	Scheduled
アイルランド	2010 年 5 月 11 日	Narcotic Schedule II	英国	2011 年 3 月 28 日	Class A, Schedule II
イタリア	2010 年 6 月 9 日	Schedule IIA	米国	2009 年 6 月 22 日	Schedule II
韓国	2011 年 2 月 1 日	Scheduled			



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use NUCYNTA® ER safely and effectively. See full prescribing information for NUCYNTA® ER.

NUCYNTA® ER (tapentadol) extended-release oral tablets C-II
Initial U.S. Approval: 2008

WARNING: ABUSE POTENTIAL, LIFE-THREATENING RESPIRATORY DEPRESSION, ACCIDENTAL EXPOSURE, and INTERACTION WITH ALCOHOL

See full prescribing information for complete boxed warning.

- NUCYNTA® ER contains tapentadol, a Schedule II controlled substance. Monitor for signs of misuse, abuse, and addiction during NUCYNTA® ER therapy. (5.1)
- Fatal respiratory depression may occur, with highest risk at initiation and with dose increases. Instruct patients on proper administration of NUCYNTA® ER tablets to reduce the risk. (5.2)
- Accidental ingestion of NUCYNTA® ER can result in fatal overdose of tapentadol, especially in children. (5.3)
- Instruct patients not to consume alcoholic beverages or use prescription or non-prescription products containing alcohol while taking NUCYNTA® ER because of the risk of increased and potentially fatal plasma tapentadol levels. (5.4)

INDICATIONS AND USAGE

NUCYNTA® ER is an opioid agonist indicated for the management of:

- moderate to severe chronic pain in adults (1)
- neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy (DPN) in adults (1)

when a continuous, around-the-clock opioid analgesic is needed for an extended period of time.

Limitations of Use

- NUCYNTA® ER is not for use:
 - As an as-needed (prn) analgesic (1)
 - For pain that is mild or not expected to persist for an extended period of time (1)
 - For acute pain (1)
 - For postoperative pain, unless the patient is already receiving chronic opioid therapy prior to surgery, or if the postoperative pain is expected to be moderate to severe and persist for an extended period of time. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Individualize dosing based on patient's prior analgesic treatment experience, and titrate as needed to provide adequate analgesia and minimize adverse reactions. (2.1, 2.2)
- The initial dose in patients not currently taking opioid analgesics is 50 mg twice a day. (2.1)
- Instruct patients to swallow NUCYNTA® ER tablets whole. (2.7)
- Use a gradual downward titration when NUCYNTA® ER is discontinued in a physically dependent patient. (2.3, 5.13)
- Reduce the dose of NUCYNTA® ER in patients with moderate hepatic impairment. (2.4)
- NUCYNTA® ER use in patients with severe renal impairment is not recommended. (2.5)
- Conservative initial dosing of NUCYNTA® ER in elderly patients is recommended due to possible decreased renal and hepatic function. (2.6)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- Extended-Release Tablets: 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg (3)

CONTRAINDICATIONS

- Significant respiratory depression (4)
- Acute or severe bronchial asthma (4)
- Known or suspected paralytic ileus (4)
- Hypersensitivity to tapentadol or to any other ingredients of the product (4)
- Concurrent use of monoamine oxidase inhibitors (MAOI) or use within the last 14 days. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

See Boxed WARNINGS

- Elderly, cachectic, and debilitated patients and patients with chronic pulmonary disease: Monitor closely because of increased risk of respiratory depression. (5.5, 5.6)
- Interaction with CNS depressants: Consider dose reduction of one or both drugs because of additive effects. (5.7, 7.3)
- Hypotensive effect: Monitor during dose initiation and titration. (5.8)
- Patients with head injury or increased intracranial pressure: Monitor for sedation and respiratory depression. Avoid use of NUCYNTA® ER in patients with impaired consciousness or coma susceptible to intracranial effects of CO₂ retention. (5.9)
- Seizures: Use with caution in patients with a history of seizures. (5.10)
- Serotonin Syndrome: Potentially life-threatening condition could result from concomitant administration of drugs with serotonergic activity. (5.11)

ADVERSE REACTIONS

The most common (≥10%) adverse reactions were nausea, constipation, dizziness, headache, and somnolence. (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Janssen Pharmaceuticals, Inc. at 1-800-526-7736 (1-800-JANSSEN) or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- CNS depressants: Increased risk of respiratory depression, hypotension, profound sedation, coma or death. When combined therapy with CNS depressant is contemplated, the dose of one or both agents should be reduced. (7.3)
- Mixed agonist/antagonist opioids (i.e., pentazocine, nalbuphine, and butorphanol): May reduce analgesic effect and/or precipitate withdrawal symptoms. (7.5)
- Monitor for signs of serotonin syndrome when NUCYNTA® ER is used concurrently with SSRIs, SNRIs, tricyclic antidepressants, or triptans. (7.4)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Pregnancy: Based on animal data, may cause fetal harm. (8.1)
- Nursing mothers: Closely monitor infants of nursing women receiving NUCYNTA® ER. (8.3)
- Renal or hepatic impairment: not recommended in patients with severe renal or hepatic impairment. Reduce dose in patients with moderate hepatic impairment. (8.7, 8.8)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION AND MEDICATION GUIDE.

Revised: 9/2013

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: ABUSE POTENTIAL, LIFE-THREATENING RESPIRATORY DEPRESSION, ACCIDENTAL EXPOSURE, AND INTERACTION WITH ALCOHOL

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Initial Dosing
- 2.2 Titration and Maintenance of Therapy
- 2.3 Discontinuation of NUCYNTA® ER
- 2.4 Patients with Hepatic Impairment
- 2.5 Patients with Renal Impairment
- 2.6 Elderly Patients
- 2.7 Administration of NUCYNTA® ER

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Abuse Potential
- 5.2 Life Threatening Respiratory Depression
- 5.3 Accidental Exposure
- 5.4 Interaction with Alcohol
- 5.5 Elderly, Cachectic, and Debilitated Patients
- 5.6 Use in Patients with Chronic Pulmonary Disease
- 5.7 Interactions with CNS Depressants and Illicit Drugs
- 5.8 Hypotensive Effect
- 5.9 Use in Patients with Head Injury or Increased Intracranial Pressure
- 5.10 Seizures
- 5.11 Serotonin Syndrome Risk
- 5.12 Use in Patients with Gastrointestinal Conditions
- 5.13 Avoidance of Withdrawal
- 5.14 Driving and Operating Heavy Machinery
- 5.15 Hepatic Impairment
- 5.16 Renal Impairment

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Studies Experience
- 6.2 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Alcohol
- 7.2 Monoamine Oxidase Inhibitors
- 7.3 CNS Depressants
- 7.4 Serotonergic Drugs
- 7.5 Mixed Agonist/Antagonist Opioid Analgesics
- 7.6 Anticholinergics

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Labor and Delivery
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Neonatal Withdrawal Syndrome
- 8.7 Renal Impairment
- 8.8 Hepatic Impairment

9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

- 9.1 Controlled Substance
- 9.2 Abuse
- 9.3 Dependence

10 OVERDOSAGE

- 10.1 Clinical Presentation

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Moderate to Severe Chronic Low Back Pain
- 14.2 Neuropathic Pain Associated with Diabetic Peripheral Neuropathy

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

[*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed]

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: ABUSE POTENTIAL, LIFE-THREATENING RESPIRATORY DEPRESSION, ACCIDENTAL EXPOSURE, and INTERACTION WITH ALCOHOL

Abuse Potential

NUCYNTA[®] ER contains tapentadol, an opioid agonist and Schedule II controlled substance with an abuse liability similar to other opioid agonists, legal or illicit [*see Warnings and Precautions (5.1)*]. Assess each patient's risk for opioid abuse or addiction prior to prescribing NUCYNTA[®] ER. The risk for opioid abuse is increased in patients with a personal or family history of substance abuse (including drug or alcohol abuse or addiction) or mental illness (e.g., major depressive disorder). Routinely monitor all patients receiving NUCYNTA[®] ER for signs of misuse, abuse, and addiction during treatment [*see Drug Abuse and Dependence (9)*].

Life-threatening Respiratory Depression

Respiratory depression, including fatal cases, may occur with use of NUCYNTA[®] ER, even when the drug has been used as recommended and not misused or abused [*see Warnings and Precautions (5.2)*]. Proper dosing and titration are essential and NUCYNTA[®] ER should only be prescribed by healthcare professionals who are knowledgeable in the use of potent opioids for the management of chronic pain. Monitor for respiratory depression, especially during initiation of NUCYNTA[®] ER or following a dose increase. Instruct patients to swallow NUCYNTA[®] ER tablets whole. Crushing, dissolving, or chewing NUCYNTA[®] ER can cause rapid release and absorption of a potentially fatal dose of tapentadol.

Accidental Exposure

Accidental ingestion of NUCYNTA[®] ER, especially in children, can result in a fatal overdose of tapentadol [*see Warnings and Precautions (5.3)*].

Interaction with Alcohol

The co-ingestion of alcohol with NUCYNTA[®] ER may result in an increase of plasma levels and potentially fatal overdose of tapentadol [*see Warnings and Precautions (5.4)*]. Instruct patients not to consume alcoholic beverages or use prescription or non-prescription products that contain alcohol while on NUCYNTA[®] ER.

1 INDICATIONS AND USAGE

NUCYNTA[®] ER (tapentadol) is indicated for the management of:

- moderate to severe chronic pain in adults
- neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy (DPN) in adults

when a continuous, around-the-clock opioid analgesic is needed for an extended period of time [*see Clinical Studies (14.1, 14.2)*].

Limitations of Usage

NUCYNTA[®] ER is not intended for use:

- ! As an as-needed (prn) analgesic
- ! For pain that is mild or not expected to persist for an extended period of time
- ! For acute pain
- ! For postoperative pain unless the patient is already receiving chronic opioid therapy prior to surgery or if the postoperative pain is expected to be moderate to severe and persist for an extended period of time.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Initial Dosing

Initiate the dosing regimen for each patient individually, taking into account the patient's prior analgesic treatment experience. Monitor patients closely for respiratory depression, especially within the first 72 hours of initiating therapy with NUCYNTA[®] ER [*see Warnings and Precautions (5.2)*].

Consider the following factors when selecting an initial dose of NUCYNTA[®] ER:

- ! Total daily dose, potency, and kind of any prior analgesic the patient has been taking previously;
- ! Reliability of the relative potency estimate used to calculate the equivalent dose of tapentadol needed (Note: potency estimates may vary with the route of administration);
- ! Patient's degree of opioid experience and opioid tolerance;
- ! General condition and medical status of the patient;
- ! Concurrent medication;
- ! Type and severity of the patient's pain.

NUCYNTA[®] ER tablets must be taken whole, one tablet at a time, with enough water to ensure complete swallowing immediately after placing in the mouth [*see Patient Counseling Information (17)*].

NUCYNTA[®] ER is administered at a frequency of twice daily (every 12 hours).

Discontinue all other tapentadol and tramadol products when beginning and while taking NUCYNTA[®] ER [see *Serotonin Syndrome Risk (5.11)*]. Although the maximum approved total daily dose of NUCYNTA[®] immediate-release formulation is 600 mg per day, the maximum total daily dose of NUCYNTA[®] ER is 500 mg. Do not exceed a total daily dose of NUCYNTA[®] ER of 500 mg.

Use of NUCYNTA[®] ER as the First Opioid Analgesic

Initiate NUCYNTA[®] ER therapy with the 50 mg tablet twice daily (at 12 hour intervals).

Conversion from NUCYNTA[®] to NUCYNTA[®] ER

Patients can be converted from NUCYNTA[®] to NUCYNTA[®] ER using the equivalent total daily dose of NUCYNTA[®] and dividing it into two equal doses of NUCYNTA[®] ER separated by approximately 12-hour intervals. As an example, a patient receiving 50 mg of NUCYNTA[®] four times per day (200 mg/day) may be converted to 100 mg NUCYNTA[®] ER twice a day.

Conversion from other Opioids to NUCYNTA[®] ER

While there are useful tables of oral and parenteral equivalents, there is substantial inter-patient variation in the relative potency of different opioid drugs and formulations. Specific recommendations are not available because of a lack of systematic evidence for these types of analgesic substitutions. As such, it is safer to underestimate a patient's 24-hour NUCYNTA[®] ER requirement and provide rescue medication (e.g., immediate-release opioid or non-opioid) than to overestimate and manage an adverse reaction. In general, begin with half of the estimated daily tapentadol requirement as the initial dose, managing inadequate analgesia by supplementation with immediate-release rescue medication.

Published relative potency/equianalgesia data are available and may be referred to in clinical practice guidelines such as those published by authorities in the field of pain medicine, but such ratios are approximations. Consider contacting your specific state medical or pharmacy professional societies for further information on how to safely convert patients from one opioid to another.

2.2 Titration and Maintenance of Therapy

Individually titrate NUCYNTA[®] ER to a dose that provides adequate analgesia and minimizes adverse reactions. Continually reevaluate patients receiving NUCYNTA[®] ER to assess the maintenance of pain control and the relative incidence of adverse reactions. During chronic therapy, especially for non-cancer-related pain (or pain associated with other terminal illnesses), periodically reassess the continued need for the use of opioid analgesics.

Titrate patients to adequate analgesia with dose increases of 50 mg no more than twice daily every three days. In clinical studies, efficacy with NUCYNTA[®] ER was demonstrated relative to placebo in the dosage range of 100 mg to 250 mg twice daily [*see Clinical Studies (14)*].

If the level of pain increases, attempt to identify the source of increased pain, while adjusting the NUCYNTA[®] ER dose to decrease the level of pain.

Patients who experience breakthrough pain may require dosage adjustment or rescue medication with an appropriate dose of an immediate-release opioid or non-opioid medication.

If signs of excessive opioid-related adverse reactions are observed, the next dose may be reduced. Adjust the dose to obtain an appropriate balance between management of pain and opioid-related adverse reactions.

During chronic, around-the-clock opioid therapy, especially for non-cancer pain syndromes, reassess the continued need for around-the-clock opioid therapy regularly (e.g., every 6 to 12 months) as appropriate.

2.3 Discontinuation of NUCYNTA[®] ER

When the patient no longer requires therapy with NUCYNTA[®] ER tablets, use a gradual downward titration of the dose to prevent signs and symptoms of withdrawal in the physically-dependent patient.

2.4 Patients with Hepatic Impairment

The use of NUCYNTA[®] ER in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Score 10-15) is not recommended.

In patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh Score 7 to 9), initiate treatment using 50 mg NUCYNTA[®] ER and administer no more frequently than once every 24 hours. The maximum recommended dose for patients with moderate hepatic impairment is 100 mg of NUCYNTA[®] ER once daily [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

No dosage adjustment is recommended in patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh Score 5 to 6) [*see Warnings and Precautions (5.15) and Clinical Pharmacology (12.3)*].

2.5 Patients with Renal Impairment

No dosage adjustment is recommended in patients with mild or moderate renal impairment. NUCYNTA[®] ER use in patients with severe renal impairment is not recommended [*see Warnings and Precautions (5.16) and Clinical Pharmacology (12.3)*].

2.6 Elderly Patients

In general, recommended dosing for elderly patients with normal renal and hepatic function is the same as for younger adult patients with normal renal and hepatic function. Because elderly patients are more likely to have decreased renal and hepatic function, consideration should be given to starting elderly patients with the lower range of recommended doses [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

2.7 Administration of NUCYNTA[®] ER

Instruct patients to swallow NUCYNTA[®] ER tablets whole. The tablets are not to be cut, crushed, dissolved, or chewed due to the risk of rapid release and absorption of a potentially fatal dose of tapentadol [see *Warnings and Precautions* (5.1, 5.2)].

Instruct patients to take NUCYNTA[®] ER one tablet at a time and with enough water to ensure complete swallowing immediately after placing in the mouth [see *Warnings and Precautions* (5.2), and *Patient Counseling Information* (17)].

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

NUCYNTA[®] ER 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg and 250 mg extended-release tablets are available in the following colors and prints:

- ! 50 mg extended-release tablets are white oblong-shaped with a black print “OMJ 50” on one side
- ! 100 mg extended-release tablets are light-blue oblong-shaped with a black print “OMJ 100” on one side
- ! 150 mg extended-release tablets are blue-green oblong-shaped with a black print “OMJ 150” on one side
- ! 200 mg extended-release tablets are blue oblong-shaped with a depression in the middle running lengthwise on each side and a black print “OMJ 200” on one side
- ! 250 mg extended-release tablets are dark blue oblong-shaped with a depression in the middle running lengthwise on each side and a white print “OMJ 250” on one side.

4 CONTRAINDICATIONS

NUCYNTA[®] ER is contraindicated in:

- ! Patients with significant respiratory depression
- ! Patients with acute or severe bronchial asthma or hypercarbia in an unmonitored setting or in the absence of resuscitative equipment
- ! Patients with known or suspected paralytic ileus

- ! Patients with hypersensitivity (e.g. anaphylaxis, angioedema) to tapentadol or to any other ingredients of the product [*see Adverse Reactions (6.2)*].
- ! Patients who are receiving monoamine oxidase inhibitors (MAOI) or who have taken them within the last 14 days due to potential additive effects on norepinephrine levels which may result in adverse cardiovascular events [*see Drug Interactions(7.2)*].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Abuse Potential

NUCYNTA[®] ER contains tapentadol, an opioid agonist and a Schedule II controlled substance. Tapentadol can be abused in a manner similar to other opioid agonists legal or illicit. Opioid agonists are sought by drug abusers and people with addiction disorders and are subject to criminal diversion. Consider these risks when prescribing or dispensing NUCYNTA[®] ER in situations where there is concern about increased risks of misuse, abuse, or diversion. Concerns about abuse, addiction, and diversion should not, however, prevent the proper management of pain.

Assess each patient's risk for opioid abuse or addiction prior to prescribing NUCYNTA[®] ER. The risk for opioid abuse is increased in patients with a personal or family history of substance abuse (including drug or alcohol abuse or addiction) or mental illness (e.g., major depression). Patients at increased risk may still be appropriately treated with modified-release opioid formulations; however these patients will require intensive monitoring for signs of misuse, abuse, or addiction. Routinely monitor all patients receiving opioids for signs of misuse, abuse, and addiction because these drugs carry a risk for addiction even under appropriate medical use.

Misuse or abuse of NUCYNTA[®] ER by crushing, chewing, snorting, or injecting the dissolved product will result in the uncontrolled delivery of the opioid and pose a significant risk that could result in overdose and death [*see Overdosage (10)*].

Contact local state professional licensing board or state controlled substances authority for information on how to prevent and detect abuse or diversion of this product.

5.2 Life Threatening Respiratory Depression

Respiratory depression is the chief hazard of opioid agonists, including NUCYNTA[®] ER. Respiratory depression, if not immediately recognized and treated, may lead to respiratory arrest and death. Respiratory depression from opioids is manifested by a reduced urge to breathe and a decreased rate of respiration, often associated with a "sighing" pattern of breathing (deep breaths separated by abnormally long pauses). Carbon dioxide (CO₂) retention from opioid-induced respiratory depression can exacerbate the sedating effects of opioids. Management of respiratory

depression may include close observation, supportive measures, and use of opioid antagonists, depending on the patient's clinical status [*see Overdosage (10)*].

While serious, life-threatening, or fatal respiratory depression can occur at any time during the use of NUCYNTA[®] ER, the risk is greatest during the initiation of therapy or following a dose increase. Closely monitor patients for respiratory depression when initiating therapy with NUCYNTA[®] ER and following dose increases. Instruct patients against use by individuals other than the patient for whom NUCYNTA[®] ER was prescribed and to keep NUCYNTA[®] ER out of the reach of children, as such inappropriate use may result in fatal respiratory depression.

To reduce the risk of respiratory depression, proper dosing and titration of NUCYNTA[®] ER are essential [*see Dosage and Administration (2)*]. Overestimating the NUCYNTA[®] ER dose when converting patients from another opioid product can result in fatal overdose with the first dose. Respiratory depression has also been reported with use of modified-release opioids when used as recommended and not misused or abused.

To further reduce the risk of respiratory depression, consider the following:

- ! Proper dosing and titration are essential and NUCYNTA[®] ER should only be prescribed by healthcare professionals who are knowledgeable in the use of potent opioids for the management of chronic pain.
- ! Instruct patients to swallow NUCYNTA[®] ER tablets whole. The tablets are not to be cut, crushed, dissolved, or chewed. The resulting tapentadol dose may be fatal, particularly in opioid-naïve individuals.
- ! NUCYNTA[®] ER is contraindicated in patients with respiratory depression and in patients with conditions that increase the risk of life-threatening respiratory depression [*see Contraindications (4)*].

5.3 Accidental Exposure

Accidental ingestion of NUCYNTA[®] ER, especially in children, can result in a fatal overdose of tapentadol.

5.4 Interaction with Alcohol

The co-ingestion of alcohol with NUCYNTA[®] ER can result in an increase of tapentadol plasma levels and potentially fatal overdose of tapentadol. Instruct patients not to consume alcoholic beverages or use prescription or non-prescription products containing alcohol while on NUCYNTA[®] ER therapy [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

5.5 Elderly, Cachectic, and Debilitated Patients

Respiratory depression is more likely to occur in elderly, cachectic, or debilitated patients as they may have altered pharmacokinetics or altered clearance compared to younger, healthier patients.

Therefore, monitor such patients closely, particularly when initiating and titrating NUCYNTA[®] ER and when NUCYNTA[®] ER is given concomitantly with other drugs that depress respiration [see *Warnings and Precautions* (5.2)].

5.6 Use in Patients with Chronic Pulmonary Disease

Monitor for respiratory depression those patients with significant chronic obstructive pulmonary disease or cor pulmonale, and patients having a substantially decreased respiratory reserve, hypoxia, hypercarbia, or pre-existing respiratory depression, particularly when initiating therapy and titrating with NUCYNTA[®] ER, as in these patients, even usual therapeutic doses of NUCYNTA[®] ER may decrease respiratory drive to the point of apnea [see *Warnings and Precautions* (5.2)]. Consider the use of alternative non-opioid analgesics in these patients if possible.

5.7 Interactions with CNS Depressants and Illicit Drugs

Hypotension, and profound sedation, coma or respiratory depression may result if NUCYNTA[®] ER is used concomitantly with other CNS depressants (e.g., sedatives, anxiolytics, hypnotics, neuroleptics, muscle relaxants, other opioids and illicit drugs). When considering the use of NUCYNTA[®] ER in a patient taking a CNS depressant, assess the duration of use of the CNS depressant and the patient's response, including the degree of tolerance that has developed to CNS depression. Additionally, consider the patient's use, if any, of alcohol and/or illicit drugs that can cause CNS depression. If NUCYNTA[®] ER therapy is to be initiated in a patient taking a CNS depressant, start with a lower NUCYNTA[®] ER dose than usual and monitor patients for signs of sedation and respiratory depression and consider using a lower dose of the concomitant CNS depressant [see *Drug Interactions* (7.3)].

5.8 Hypotensive Effect

NUCYNTA[®] ER may cause severe hypotension. There is an increased risk in patients whose ability to maintain blood pressure has already been compromised by a reduced blood volume or concurrent administration of certain CNS depressant drugs (e.g., phenothiazines or general anesthetics) [see *Drug Interactions* (7.3)]. Monitor these patients for signs of hypotension after initiating or titrating the dose of NUCYNTA[®] ER. In patients with circulatory shock, NUCYNTA[®] ER may cause vasodilation that can further reduce cardiac output and blood pressure. Avoid the use of NUCYNTA[®] ER in patients with circulatory shock.

5.9 Use in Patients with Head Injury or Increased Intracranial Pressure

Monitor patients taking NUCYNTA[®] ER who may be susceptible to the intracranial effects of CO₂ retention (e.g., those with evidence of increased intracranial pressure or brain tumors) for signs of sedation and respiratory depression, particularly when initiating therapy with

NUCYNTA[®] ER. NUCYNTA[®] ER may reduce respiratory drive, and the resultant CO₂ retention can further increase intracranial pressure. Opioids may also obscure the clinical course in a patient with a head injury.

Avoid the use of NUCYNTA[®] ER in patients with impaired consciousness or coma.

5.10 Seizures

NUCYNTA[®] ER has not been evaluated in patients with a predisposition to a seizure disorder, and such patients were excluded from clinical studies. The active ingredient tapentadol in NUCYNTA[®] ER may aggravate convulsions in patients with convulsive disorders, and may induce or aggravate seizures in some clinical settings. Monitor patients with a history of seizure disorders for worsened seizure control during NUCYNTA[®] ER therapy.

5.11 Serotonin Syndrome Risk

Cases of life-threatening serotonin syndrome have been reported with the concurrent use of tapentadol and serotonergic drugs. Serotonergic drugs comprise Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs), Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNRIs), tricyclic antidepressants (TCAs), triptans, drugs that affect the serotonergic neurotransmitter system (e.g. mirtazapine, trazodone, and tramadol), and drugs that impair metabolism of serotonin (including MAOIs). This may occur within the recommended dose. Serotonin syndrome may include mental-status changes (e.g., agitation, hallucinations, coma), autonomic instability (e.g., tachycardia, labile blood pressure, hyperthermia), neuromuscular aberrations (e.g., hyperreflexia, incoordination) and/or gastrointestinal symptoms (e.g., nausea, vomiting, diarrhea) and can be fatal [*see Serotonergic Drugs (7.4)*].

5.12 Use in Patients with Gastrointestinal Conditions

NUCYNTA[®] ER is contraindicated in patients with GI obstruction, including paralytic ileus. The tapentadol in NUCYNTA[®] ER may cause spasm of the sphincter of Oddi. Monitor patients with biliary tract disease, including acute pancreatitis, for worsening symptoms.

5.13 Avoidance of Withdrawal

Avoid the use of mixed agonist/antagonist analgesics (i.e., pentazocine, nalbuphine, and butorphanol) in patients who have received or are receiving a course of therapy with a full opioid agonist analgesic, including NUCYNTA[®] ER. In these patients, mixed agonists/antagonists analgesics may reduce the analgesic effect and/or may precipitate withdrawal symptoms.

When discontinuing NUCYNTA[®] ER, gradually taper the dose [*see Dosage and Administration (2.3)*].

5.14 Driving and Operating Heavy Machinery

NUCYNTA[®] ER may impair the mental or physical abilities needed to perform potentially hazardous activities such as driving a car or operating machinery. Warn patients not to drive or operate dangerous machinery unless they are tolerant to the effects of NUCYNTA[®] ER and know how they will react to the medication.

5.15 Hepatic Impairment

A study with an immediate-release formulation of tapentadol in subjects with hepatic impairment showed higher serum concentrations of tapentadol than in those with normal hepatic function. Avoid use of NUCYNTA[®] ER in patients with severe hepatic impairment. Reduce the dose of NUCYNTA[®] ER in patients with moderate hepatic impairment [*see Dosage and Administration (2.4) and Clinical Pharmacology (12.3)*]. Closely monitor patients with moderate hepatic impairment for respiratory and central nervous system depression when initiating and titrating NUCYNTA[®] ER.

5.16 Renal Impairment

Use of NUCYNTA[®] ER in patients with severe renal impairment is not recommended due to accumulation of a metabolite formed by glucuronidation of tapentadol. The clinical relevance of the elevated metabolite is not known [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed in more detail in other sections of the labeling:

- ! Respiratory Depression [*see Warnings and Precautions (5.2)*]
- ! Interaction with Alcohol [*see Warnings and Precautions (5.4)*]
- ! Chronic Pulmonary Disease [*see Warnings and Precautions (5.6)*]
- ! Hypotensive Effects [*see Warnings and Precautions (5.8)*]
- ! Interactions with Other CNS Depressants [*see Warnings and Precautions (5.7)*]
- ! Drug abuse, addiction, and dependence [*see Drug Abuse and Dependence (9.2, 9.3)*]
- ! Gastrointestinal Effects [*see Warnings and Precautions (5.12)*]
- ! Seizures [*see Warnings and Precautions (5.10)*]
- ! Serotonin Syndrome [*see Warnings and Precautions (5.11)*]

6.1 Clinical Studies Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in clinical practice.

Commonly-Observed Adverse Reactions in Clinical Studies with NUCYNTA[®] ER in Patients with Chronic Pain due to Low Back Pain or Osteoarthritis

The safety data described in Table 1 below are based on three pooled, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, 15-week studies of NUCYNTA[®] ER (dosed 100 to 250 mg BID after a 50 mg BID starting dose) in patients with chronic pain due to low back pain (LBP) and osteoarthritis (OA). These trials included 980 NUCYNTA[®] ER-treated patients and 993 placebo-treated patients. The mean age was 57 years old; 63% were female and 37% were male; 83% were White, 10% were Black, and 5% were Hispanic.

The most common adverse reactions (reported by $\geq 10\%$ in any NUCYNTA[®] ER dose group) were: nausea, constipation, dizziness, headache, and somnolence.

The most common reasons for discontinuation due to adverse reactions in eight Phase 2/3 pooled studies reported by $\geq 1\%$ in any NUCYNTA[®] ER dose group for NUCYNTA[®] ER- and placebo-treated patients were nausea (4% vs. 1%), dizziness (3% vs. $<1\%$), vomiting (3% vs. $<1\%$), somnolence (2% vs. $<1\%$), constipation (1% vs. $<1\%$), headache (1% vs. $<1\%$), and fatigue (1% vs. $<1\%$), respectively.

Table 1: Adverse Drug Reactions Reported by $\geq 1\%$ of NUCYNTA[®] ER-Treated Patients and Greater than Placebo-treated Patients in Pooled Parallel-Group Trials¹

	NUCYNTA [®] ER 50 to 250 mg BID ² (n=980)	Placebo (n=993)
Nausea	21%	7%
Constipation	17%	7%
Dizziness	17%	6%
Headache	15%	13%
Somnolence	12%	4%
Fatigue	9%	4%
Vomiting	8%	3%
Dry mouth	7%	2%
Hyperhidrosis	5%	<1%
Pruritus	5%	2%
Insomnia	4%	2%
Dyspepsia	3%	2%
Lethargy	2%	<1%
Asthenia	2%	<1%
Anxiety	2%	1%
Decreased appetite	2%	<1%
Vertigo	2%	<1%
Hot flush	2%	<1%
Disturbance in attention	1%	<1%
Tremor	1%	<1%
Chills	1%	0%
Abnormal dreams	1%	<1%
Depression	1%	<1%
Vision blurred	1%	<1%
Erectile dysfunction	1%	<1%

¹ MedDRA preferred terms. The trials included forced titration during the first week of dosing.

² NUCYNTA[®] ER dosed between 100 and 250 mg BID after a starting dose of 50 mg BID

Commonly-Observed Adverse Reactions in Clinical Studies with NUCYNTA[®] ER in Patients with Neuropathic Pain Associated with Diabetic Peripheral Neuropathy

The types of adverse reactions seen in the studies of patients with painful diabetic peripheral neuropathy (DPN) were similar to what was seen in the low back pain and osteoarthritis trials. The safety data described in Table 2 below are based on two pooled, randomized withdrawal, double-blind, placebo-controlled, 12-week studies of NUCYNTA[®] ER (dosed 100 to 250 mg BID) in patients with neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy. These trials included 1040 NUCYNTA[®] ER-treated patients and 343 placebo-treated patients. The mean age was 60 years old; 40% were female and 60% were male; 76% were White, 12% were Black, and 12% were “Other”. The most commonly reported ADRs (incidence $\geq$ 10% in NUCYNTA[®] ER-treated subjects) were: nausea, constipation, vomiting, dizziness, somnolence, and headache.

Table 2 lists the common adverse reactions reported in 1% or more of NUCYNTA[®] ER-treated patients and greater than placebo-treated patients with neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy in the two pooled studies.

Table 2: Adverse Drug Reactions Reported by $\geq 1\%$ of NUCYNTA[®] ER-Treated Patients and Greater than Placebo-Treated Patients in Pooled Trials (Studies DPN-1 and DPN-2)¹

	NUCYNTA [®] ER 50 to 250 mg BID ² (n=1040)	Placebo ³ (n=343)
Nausea	27%	8%
Dizziness	18%	2%
Somnolence	14%	<1%
Constipation	13%	<1%
Vomiting	12%	3%
Headache	10%	5%
Fatigue	9%	<1%
Pruritus	8%	0%
Dry mouth	7%	<1%
Diarrhea	7%	5%
Decreased appetite	6%	<1%
Anxiety	5%	4%
Insomnia	4%	3%
Hyperhidrosis	3%	2%
Hot flush	3%	2%
Tremor ⁴	3%	3%
Abnormal dreams	2%	0%
Lethargy	2%	0%
Asthenia	2%	<1%
Irritability	2%	1%
Dyspnea	1%	0%
Nervousness	1%	0%
Sedation	1%	0%
Vision blurred	1%	0%

Pruritus generalized	1%	0%
Vertigo	1%	<1%
Abdominal discomfort	1%	<1%
Hypotension	1%	<1%
Dyspepsia	1%	<1%
Hypoesthesia	1%	<1%
Depression	1%	<1%
Rash	1%	<1%
Chills ⁴	1%	1%
Feeling cold ⁴	1%	1%
Drug withdrawal syndrome	1%	<1%

¹ MedDRA preferred terms.

² NUCYNTA[®] ER dosed between 100 and 250 mg BID after a starting dose of 50 mg BID. It includes ADR reported in the open-label titration period for all subjects and in the double-blind maintenance period for the subjects who were randomized to NUCYNTA[®] ER.

³ It includes ADR reported in the double-blind maintenance period for the subjects who were randomized to placebo after receiving NUCYNTA[®] ER during the open-label titration period.

⁴ Tremor was observed in 3.4% of NUCYNTA[®] ER-treated subjects vs. 3.2% in placebo group, chills- in 1.3% vs. 1.2% in placebo, and feeling cold- in 1.3% vs. 1.2% in placebo.

Other Adverse Reactions Observed During the Premarketing Evaluation of NUCYNTA[®] ER

The following additional adverse drug reactions occurred in less than 1% of NUCYNTA[®] ER-treated patients in ten Phase 2/3 clinical studies:

Nervous System Disorders: paresthesia, balance disorder, syncope, memory impairment, mental impairment, depressed level of consciousness, dysarthria, presyncope, coordination abnormal

Gastrointestinal disorders: impaired gastric emptying

General disorders and administration site conditions: feeling abnormal, feeling drunk

Psychiatric disorders: perception disturbances, disorientation, confusional state, agitation, euphoric mood, drug dependence, thinking abnormal, nightmare

Skin and subcutaneous tissue disorders: urticaria

Metabolism and nutrition disorders: weight decreased

Cardiac disorders: heart rate increased, palpitations, heart rate decreased, left bundle branch block

Vascular Disorder: blood pressure decreased

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: respiratory depression

Renal and urinary disorders: urinary hesitation, pollakiuria

Reproductive system and breast disorders: sexual dysfunction

Eye disorders: visual disturbance

Immune system disorders: drug hypersensitivity

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions, not noted in Section 6.1 above, have been identified during post approval use of tapentadol. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Psychiatric disorders: hallucination, suicidal ideation, panic attack

Anaphylaxis, angioedema, and anaphylactic shock have been reported very rarely with ingredients contained in NUCYNTA[®] ER. Advise patients how to recognize such reactions and when to seek medical attention.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Alcohol

Concomitant use of alcohol with NUCYNTA[®] ER can result in an increase of tapentadol plasma levels and potentially fatal overdose of tapentadol. Instruct patients not to consume alcoholic beverages or use prescription or non-prescription products containing alcohol while on NUCYNTA[®] ER therapy [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

7.2 Monoamine Oxidase Inhibitors

NUCYNTA[®] ER is contraindicated in patients who are receiving monoamine oxidase inhibitors (MAOI) or who have taken them within the last 14 days due to potential additive effects on norepinephrine levels, which may result in adverse cardiovascular events [see *Contraindications* (4)].

7.3 CNS Depressants

Concurrent use of NUCYNTA[®] ER and other central nervous system (CNS) depressants including sedatives or hypnotics, general anesthetics, phenothiazines, tranquilizers, and alcohol can increase the risk of respiratory depression, hypotension, profound sedation or coma. Monitor patients receiving CNS depressants and NUCYNTA[®] ER for signs of respiratory depression and hypotension. When such combined therapy is contemplated, start NUCYNTA[®] ER at 1/3 to 1/2 of the usual dosage and consider using a lower dose of the concomitant CNS depressant.

7.4 Serotonergic Drugs

There have been post-marketing reports of serotonin syndrome with the concomitant use of tapentadol and serotonergic drugs (e.g., SSRIs and SNRIs). Caution is advised when NUCYNTA[®] ER is co-administered with other drugs that may affect serotonergic neurotransmitter systems such as SSRIs, SNRIs, MAOIs, and triptans. If concomitant treatment of NUCYNTA[®] ER with a drug affecting the serotonergic neurotransmitter system is clinically warranted, careful observation of the patient is advised, particularly during treatment initiation and dose increases [*see Warning and Precautions (5.11)*].

7.5 Mixed Agonist/Antagonist Opioid Analgesics

The concomitant use of NUCYNTA[®] ER with mixed agonist/antagonists (e.g., butorphanol, nalbuphine, and pentazocine) and partial agonists (e.g., buprenorphine) may precipitate withdrawal symptoms. Avoid the use of agonist/antagonists and partial agonists with NUCYNTA[®] ER.

7.6 Anticholinergics

The use of NUCYNTA[®] ER with anticholinergic products may increase the risk of urinary retention and/or severe constipation, which may lead to paralytic ileus.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C: There are no adequate and well-controlled studies of NUCYNTA[®] ER in pregnant women. NUCYNTA[®] ER should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Tapentadol HCl was evaluated for teratogenic effects in pregnant rats and rabbits following intravenous and subcutaneous exposure during the period of embryofetal organogenesis. When tapentadol was administered twice daily by the subcutaneous route in rats at dose levels of 10, 20, or 40 mg/kg/day [producing up to 1.36 times the plasma exposure at the maximum recommended human dose (MRHD) of 500 mg/day for NUCYNTA[®] ER based on an area under

the time-curve (AUC) comparison], no teratogenic effects were observed. Evidence of embryofetal toxicity included transient delays in skeletal maturation (i.e., reduced ossification) at the 40 mg/kg/day dose which was associated with significant maternal toxicity. Administration of tapentadol HCl in rabbits at doses of 4, 10, or 24 mg/kg/day by subcutaneous injection [producing 0.3, 0.8, and 2.5 times the plasma exposure at the MRHD based on an AUC comparison, respectively] revealed embryofetal toxicity at doses ≥ 10 mg/kg/day. Findings included reduced fetal viability, skeletal delays and other variations. In addition, there were multiple malformations including gastroschisis/thoracogastroschisis, amelia/phocomelia, and cleft palate at doses ≥ 10 mg/kg/day and above, and ablepharia, encephalopathy, and spina bifida at the high dose of 24 mg/kg/day. Embryofetal toxicity, including malformations, may be secondary to the significant maternal toxicity observed in the study.

In a study of pre- and postnatal development in rats, oral administration of tapentadol at doses of 20, 50, 150, or 300 mg/kg/day to pregnant and lactating rats during the late gestation and early postnatal period [resulting in up to 2.28 times the plasma exposure at the MRHD on an AUC basis] did not influence physical or reflex development, the outcome of neurobehavioral tests or reproductive parameters. At maternal tapentadol doses ≥ 150 mg/kg/day, a dose-related increase in pup mortality was observed to postnatal Day 4. Treatment-related developmental delay was observed in the dead pups, including incomplete ossification. In addition, significant reductions in pup body weights and body weight gains at doses associated with maternal toxicity (150 mg/kg/day and above) was seen throughout lactation.

8.2 Labor and Delivery

NUCYNTA[®] ER is not for use in women during and immediately prior to labor, where shorter acting analgesics or other analgesic techniques are more appropriate. Occasionally, opioid analgesics may prolong labor by temporarily reducing the strength, duration, and frequency of uterine contractions. However, these effects are not consistent and may be offset by an increased rate of cervical dilatation which tends to shorten labor.

Opioids cross the placenta and may produce respiratory depression and psychophysiologic effects in neonates. Closely observe neonates whose mothers received opioid analgesics during labor for signs of respiratory depression. An opioid antagonist, such as naloxone, should be available for reversal of opioid-induced respiratory depression in the neonate in such situations.

8.3 Nursing Mothers

There is insufficient/limited information on the excretion of tapentadol in human or animal breast milk. Physicochemical and available pharmacodynamic/toxicological data on tapentadol point to excretion in breast milk and risk to the breastfeeding child cannot be excluded.

Because of the potential for adverse reactions in nursing infants from NUCYNTA[®] ER, a decision should be made whether to discontinue nursing or discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

Withdrawal symptoms can occur in breast-feeding infants when maternal administration of NUCYNTA[®] ER is stopped.

8.4 Pediatric Use

The safety and efficacy of NUCYNTA[®] ER in pediatric patients less than 18 years of age have not been established.

8.5 Geriatric Use

Of the total number of patients in Phase 2/3 double-blind, multiple-dose clinical studies of NUCYNTA[®] ER, 28% (1023/3613) were 65 years and over, while 7% (245/3613) were 75 years and over. No overall differences in effectiveness or tolerability were observed between these patients and younger patients.

In general, recommended dosing for elderly patients with normal renal and hepatic function is the same as for younger adult patients with normal renal and hepatic function. Because elderly patients are more likely to have decreased renal and hepatic function, consideration should be given to starting elderly patients with the lower range of recommended doses [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

8.6 Neonatal Withdrawal Syndrome

Chronic maternal use of NUCYNTA[®] ER during pregnancy can affect the neonate with subsequent withdrawal signs. Neonatal withdrawal syndrome presents as irritability, hyperactivity and abnormal sleep pattern, high pitched cry, tremor, vomiting, diarrhea and failure to gain weight. The onset, duration and severity of neonatal withdrawal syndrome vary based on the drug used, duration of use, the dose of last maternal use, and rate of elimination drug by the newborn. Neonatal opioid withdrawal syndrome may be life-threatening and should be treated according to protocols developed by neonatology experts.

8.7 Renal Impairment

The safety and effectiveness of NUCYNTA[®] ER has not been established in patients with severe renal impairment ($CL_{CR} < 30$ mL/min). Use of NUCYNTA[®] ER in patients with severe renal impairment is not recommended due to accumulation of a metabolite formed by glucuronidation of tapentadol. The clinical relevance of the elevated metabolite is not known [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

8.8 Hepatic Impairment

Administration of tapentadol resulted in higher exposures and serum levels of tapentadol in subjects with impaired hepatic function compared to subjects with normal hepatic function [see *Clinical Pharmacology* (12.3)]. The dose of NUCYNTA[®] ER should be reduced in patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh Score 7 to 9) [see *Dosage and Administration* (2.4)].

Use of NUCYNTA[®] ER is not recommended in severe hepatic impairment (Child-Pugh Score 10 to 15) [see *Warnings and Precautions* (5.15)].

9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

9.1 Controlled Substance

NUCYNTA[®] ER contains tapentadol, a Schedule II controlled substance with a high potential for abuse similar to fentanyl, methadone, morphine, oxycodone, and oxymorphone. NUCYNTA[®] ER is subject to misuse, abuse, addiction, and criminal diversion [see *Warnings and Precautions* (5.1)]. The high drug content in the extended release formulation adds to the risk of adverse outcomes from abuse and misuse.

9.2 Abuse

All patients treated with opioids require careful monitoring for signs of abuse and addiction, because use of opioid analgesic products carries the risk of addiction even under appropriate medical use.

Drug abuse is the intentional non-therapeutic use of an over-the-counter or prescription drug, even once, for its rewarding psychological or physiological effects. Drug abuse includes, but is not limited to the following examples: the use of a prescription or over-the-counter drug to get "high", or the use of steroids for performance enhancement and muscle build up.

Drug addiction is a cluster of behavioral, cognitive, and physiological phenomena that develop after repeated substance use and include: a strong desire to take the drug, difficulties in controlling its use, persisting in its use despite harmful consequences, a higher priority given to drug use than to other activities and obligations, increased tolerance, and sometimes a physical withdrawal.

"Drug-seeking" behavior is very common to addicts and drug abusers. Drug-seeking tactics include emergency calls or visits near the end of office hours, refusal to undergo appropriate examination, testing or referral, repeated claims of loss of prescriptions, tampering with prescriptions and reluctance to provide prior medical records or contact information for other treating physician(s). "Doctor shopping" (visiting multiple prescribers) to obtain additional

prescriptions is common among drug abusers, people suffering from untreated addiction and criminals seeking drugs to sell.

Abuse and addiction are separate and distinct from physical dependence and tolerance. Physicians should be aware that addiction may not be accompanied by concurrent tolerance and symptoms of physical dependence in all addicts. In addition, abuse of opioids can occur in the absence of true addiction and is characterized by misuse for non-medical purposes, often in combination with other psychoactive substances.

NUCYNTA[®] ER can be diverted for non-medical use into illicit channels of distribution. Careful record-keeping of prescribing information, including quantity, frequency, and renewal requests, as required by law, is strongly advised.

Proper assessment of the patient, proper prescribing practices, periodic re-evaluation of therapy, and proper dispensing and storage are appropriate measures that help to limit abuse of opioid drugs.

9.3 Dependence

Both tolerance and physical dependence can develop during chronic opioid therapy. Tolerance is the need for increasing doses of opioids to maintain a defined effect such as analgesia (in the absence of disease progression or other external factors). Tolerance may occur to both the desired and undesired effects of drugs, and may develop at different rates for different effects.

Physical dependence results in withdrawal symptoms after abrupt discontinuation or a significant dose reduction of a drug. Withdrawal also may be precipitated through the administration of drugs with opioid antagonist activity, e.g., naloxone, nalmefene, or mixed agonist/antagonist analgesics (pentazocine, butorphanol, buprenorphine, nalbuphine). Physical dependence may not occur to a clinically significant degree until after several days to weeks of continued opioid usage.

NUCYNTA[®] ER should be discontinued by a gradual downward titration [*see Dosage and Administration (2.3)*]. If NUCYNTA[®] ER is abruptly discontinued in a physically-dependent patient, an abstinence syndrome may occur. Some or all of the following can characterize this syndrome: restlessness, lacrimation, rhinorrhea, yawning, perspiration, chills, piloerection, myalgia, mydriasis, irritability, anxiety, backache, joint pain, weakness, abdominal cramps, insomnia, nausea, anorexia, vomiting, diarrhea, increased blood pressure, respiratory rate, or heart rate.

Infants born to mothers physically dependent on opioids will also be physically dependent and may exhibit respiratory difficulties and withdrawal symptoms [see *Use in Specific Populations* (8.1, 8.2, 8.6)].

10 OVERDOSAGE

10.1 Clinical Presentation

Acute overdosage with opioids can be manifested by respiratory depression, somnolence progressing to stupor or coma, skeletal muscle flaccidity, cold and clammy skin, constricted pupils, and sometimes pulmonary edema, bradycardia, hypotension and death. Marked mydriasis rather than miosis may be seen due to severe hypoxia in overdose situations.

In case of overdose, priorities are the re-establishment of a patent and protected airway and institution of assisted or controlled ventilation if needed. Employ other supportive measures (including oxygen, vasopressors) in the management of circulatory shock and pulmonary edema as indicated. Cardiac arrest or arrhythmias will require advanced life support techniques.

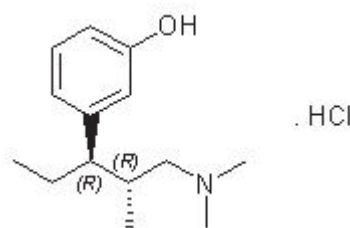
The opioid antagonists, naloxone or nalmefene, are specific antidotes to respiratory depression resulting from opioid overdose. Opioid antagonists should not be administered in the absence of clinically significant respiratory or circulatory depression secondary to tapentadol overdose. Such agents should be administered cautiously to patients who are known, or suspected to be, physically dependent on NUCYNTA[®] ER. In such cases, an abrupt or complete reversal of opioid effects may precipitate an acute withdrawal syndrome.

Because the duration of reversal would be expected to be less than the duration of action of tapentadol in NUCYNTA[®] ER, carefully monitor the patient until spontaneous respiration is reliably re-established. NUCYNTA[®] ER will continue to release tapentadol adding to the tapentadol load for up to 24 hours after administration necessitating prolonged monitoring. If the response to opioid antagonists is suboptimal or not sustained, additional antagonist should be given as directed in the product's prescribing information.

In an individual physically dependent on opioids, administration of an opioid receptor antagonist may precipitate an acute withdrawal. The severity of the withdrawal produced will depend on the degree of physical dependence and the dose of the antagonist administered. If a decision is made to treat serious respiratory depression in the physically dependent patient, administration of the antagonist should be begun with care and by titration with smaller than usual doses of the antagonist.

11 DESCRIPTION

NUCYNTA[®] ER (tapentadol) is a mu-opioid receptor agonist, supplied in extended-release film-coated tablets for oral administration, containing 58.24, 116.48, 174.72, 232.96, and 291.20 mg of tapentadol hydrochloride in each tablet strength, corresponding to 50, 100, 150, 200, and 250 mg of tapentadol free-base, respectively. The chemical name is 3-[(1*R*,2*R*)-3-(dimethylamino)-1-ethyl-2-methylpropyl]phenol monohydrochloride. The structural formula is:



The molecular weight of tapentadol HCl is 257.80, and the molecular formula is C₁₄H₂₃NO•HCl. The n-octanol: water partition coefficient log P value is 2.89. The pKa values are 9.36 and 10.45. In addition to the active ingredient tapentadol HCl, tablets also contain the following inactive ingredients: alpha-tocopherol (vitamin E), hypromellose, polyethylene glycol, and polyethylene oxide. The film coating is comprised of polyvinyl alcohol, polyethylene glycol, talc, titanium dioxide, and the colorant FD&C Blue #2 aluminum lake is used for 100, 150, 200, and 250 mg strengths; and additionally, yellow iron oxide is used in 150 mg tablets. Printing inks contain shellac glaze and propylene glycol for all strengths, and black iron oxide (50, 100, 150 and 200 mg tablets) or titanium dioxide (250 mg tablets).

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Tapentadol is a centrally-acting synthetic analgesic. The exact mechanism of action is unknown. Although the clinical relevance is unclear, preclinical studies have shown that tapentadol is a mu-opioid receptor (MOR) agonist and a norepinephrine reuptake inhibitor (NRI). Analgesia in animal models is derived from both of these properties.

12.2 Pharmacodynamics

Tapentadol is 18 times less potent than morphine in binding to the human mu-opioid receptor and is 2-3 times less potent in producing analgesia in animal models. Tapentadol has been shown to inhibit norepinephrine reuptake in the brains of rats resulting in increased norepinephrine concentrations. In preclinical models, the analgesic activity due to the mu-opioid receptor agonist activity of tapentadol can be antagonized by selective mu-opioid antagonists (e.g., naloxone), whereas the norepinephrine reuptake inhibition is sensitive to norepinephrine modulators. Tapentadol exerts its analgesic effects without a pharmacologically active metabolite.

Effects on the cardiovascular system: There was no effect of therapeutic and supratherapeutic doses of tapentadol on the QT interval. In a randomized, double-blind, placebo- and positive-controlled crossover study, healthy subjects were administered five consecutive immediate-release formulation doses of tapentadol 100 mg every 6 hours, tapentadol 150 mg every 6 hours, placebo and a single oral dose of moxifloxacin. Similarly, the immediate-release formulation tapentadol had no relevant effect on other ECG parameters (heart rate, PR interval, QRS duration, T-wave or U-wave morphology).

Concentration-Efficacy Relationships

The minimum effective plasma concentration of tapentadol for analgesia varies widely among patients, especially among patients who have been previously treated with agonist opioids. As a result, individually titrate patients to achieve a balance between therapeutic and adverse effects. The minimum effective analgesic concentration of tapentadol for any individual patient may increase over time due to an increase in pain, progression of disease, development of a new pain syndrome and/or potential development of analgesic tolerance.

Concentration-Adverse Experience Relationships

There is a general relationship between increasing opioid plasma concentration and increasing frequency of adverse experiences such as nausea, vomiting, CNS effects, and respiratory depression.

Effects on the Central Nervous System (CNS)

The principal therapeutic action of tapentadol is analgesia. Tapentadol causes respiratory depression, in part by a direct effect on the brainstem respiratory centers. The respiratory depression involves a reduction in the responsiveness of the brain stem respiratory centers to both increases in carbon dioxide tension and electrical stimulation. Tapentadol depresses the cough reflex by direct effect on the cough center in the medulla.

Tapentadol causes miosis, even in total darkness. Pinpoint pupils are a sign of opioid overdose but are not pathognomonic (e.g., pontine lesions of hemorrhagic or ischemic origin may produce similar findings). Marked mydriasis rather than miosis may be seen with hypoxia in overdose situations [*see Overdosage (10)*]. Other therapeutic effects of tapentadol include anxiolysis, euphoria, and feeling of relaxation, drowsiness and changes in mood.

Effects on the Gastrointestinal Tract and on Other Smooth Muscle

Gastric, biliary and pancreatic secretions are decreased by tapentadol. Tapentadol causes a reduction in motility and is associated with an increase in tone in the antrum of the stomach and duodenum. Digestion of food in the small intestine is delayed and propulsive contractions are decreased. Propulsive peristaltic waves in the colon are decreased, while tone is increased to the

point of spasm. The end result is constipation. Tapentadol can cause a marked increase in biliary tract pressure as a result of spasm of the sphincter of Oddi, and transient elevations in serum amylase. Tapentadol may also cause spasm of the sphincter of the urinary bladder.

Effects on the Cardiovascular System

Tapentadol produces peripheral vasodilation which may result in orthostatic hypotension.

Effects on the Endocrine System

Opioid agonists have been shown to have a variety of effects on the secretion of hormones. Opioids inhibit the secretion of ACTH, cortisol, and luteinizing hormone (LH) in humans. They also stimulate prolactin, growth hormone (GH) secretion, and pancreatic secretion of insulin and glucagon.

Effects on the Immune System

Opioids have been shown to have a variety of effects on components of the immune system in *in vitro* and animal models. The clinical significance of these findings is unknown.

CNS Depressant/Alcohol Interaction

Additive pharmacodynamic effects may be expected when NUCYNTA[®] ER is used in conjunction with alcohol, other opioids, or illicit drugs that cause central nervous system depression.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

The mean absolute bioavailability after single-dose administration (fasting) of NUCYNTA[®] ER is approximately 32% due to extensive first-pass metabolism. Maximum serum concentrations of tapentadol are observed between 3 and 6 hours after administration of NUCYNTA[®] ER. Dose proportional increases for AUC have been observed after administration of NUCYNTA[®] ER over the therapeutic dose range.

Steady-state exposure of tapentadol is attained after the third dose (i.e., 24 hours after first twice daily multiple dose administration). Following dosing with 250 mg every 12 hours, minimal accumulation was observed.

Food Effect

The AUC and C_{max} increased by 6% and 17%, respectively, when NUCYNTA[®] ER tablet was administered after a high-fat, high-calorie breakfast. NUCYNTA[®] ER may be given with or without food.

Distribution

Tapentadol is widely distributed throughout the body. Following intravenous administration, the volume of distribution (V_z) for tapentadol is 540 +/- 98 L. The plasma protein binding is low and amounts to approximately 20%.

Metabolism

In humans, about 97% of the parent compound is metabolized. Tapentadol is mainly metabolized via Phase 2 pathways, and only a small amount is metabolized by Phase 1 oxidative pathways. The major pathway of tapentadol metabolism is conjugation with glucuronic acid to produce glucuronides. After oral administration approximately 70% (55% O-glucuronide and 15% sulfate of tapentadol) of the dose is excreted in urine in the conjugated form. A total of 3% of drug was excreted in urine as unchanged drug. Tapentadol is additionally metabolized to N-desmethyl tapentadol (13%) by CYP2C9 and CYP2C19 and to hydroxy tapentadol (2%) by CYP2D6, which are further metabolized by conjugation. Therefore, drug metabolism mediated by cytochrome P450 system is of less importance than phase 2 conjugation.

None of the metabolites contribute to the analgesic activity.

Excretion

Tapentadol and its metabolites are excreted almost exclusively (99%) via the kidneys. The terminal half-life is on average 5 hours after oral administration. The total clearance of tapentadol is 1603 +/-227 mL/min.

Special Populations

Geriatric Patients

The mean exposure (AUC) to tapentadol was similar in elderly subjects compared to young adults, with a 16% lower mean C_{max} observed in the elderly subject group compared to young adult subjects.

Renal Impairment

AUC and C_{max} of tapentadol were comparable in subjects with varying degrees of renal function (from normal to severely impaired). In contrast, increasing exposure (AUC) to tapentadol-O-glucuronide was observed with increasing degree of renal impairment. In subjects with mild (CL_{CR} = 50 to <80 mL/min), moderate (CL_{CR} = 30 to <50 mL/min), and severe (CL_{CR} = <30 mL/min) renal impairment, the AUC of tapentadol-O-glucuronide was 1.5-, 2.5-, and 5.5-fold higher compared with normal renal function, respectively.

Hepatic Impairment

Administration of tapentadol resulted in higher exposures and serum levels to tapentadol in subjects with impaired hepatic function compared to subjects with normal hepatic function. The

ratio of tapentadol pharmacokinetic parameters for the mild hepatic impairment group (Child-Pugh Score 5 to 6) and moderate hepatic impairment group (Child-Pugh Score 7 to 9) in comparison to the normal hepatic function group were 1.7 and 4.2, respectively, for AUC; 1.4 and 2.5, respectively, for $C_{\max}$; and 1.2 and 1.4, respectively, for $t_{1/2}$. The rate of formation of tapentadol-O-glucuronide was lower in subjects with increased liver impairment.

Pharmacokinetic Drug Interactions

Tapentadol is mainly metabolized by Phase 2 glucuronidation, a high capacity/low affinity system; therefore, clinically relevant interactions caused by Phase 2 metabolism are unlikely to occur. Naproxen and probenecid increased the AUC of tapentadol by 17% and 57%, respectively. These changes are not considered clinically relevant and no change in dose is required.

No changes in the pharmacokinetic parameters of tapentadol were observed when acetaminophen and acetylsalicylic acid were given concomitantly.

Only a minor amount of tapentadol is metabolized via the oxidative pathway. In addition, *in vitro* studies did not reveal any potential of tapentadol to either inhibit or induce cytochrome P450 enzymes. Thus, clinically relevant interactions mediated by the cytochrome P450 system are unlikely to occur.

The pharmacokinetics of tapentadol were not affected when gastric pH or gastrointestinal motility were increased by omeprazole and metoclopramide, respectively.

Plasma protein binding of tapentadol is low (approximately 20%). Therefore, the likelihood of pharmacokinetic drug-drug interactions by displacement from the protein binding site is low.

Drug Interaction/Alcohol Interaction

NUCYNTA[®] ER may be expected to have additive effects when used in conjunction with alcohol, other opioids, or illicit drugs that cause central nervous system depression, because respiratory depression, hypotension, hypertension, and profound sedation, coma or death may result [see *Warnings and Precautions* (5.4)].

An *in vivo* study examined the effect of alcohol (240 mL of 40%) on the bioavailability of a single dose of 100 mg and 250 mg of NUCYNTA[®] ER tablet in healthy, fasted volunteers. After co-administration of a 100 mg NUCYNTA[®] ER tablet and alcohol, the mean $C_{\max}$ value increased by 48% compared to control with a range of 0.99-fold to 4.38-fold. The mean tapentadol AUC_{last} and AUC_{inf} were increased by 17%; the $T_{\max}$ and $t_{1/2}$ were unchanged. After co-administration of a 250 mg NUCYNTA[®] ER tablet and alcohol, the mean $C_{\max}$ value

increased by 28% compared to control with a range of 0.90-fold to 2.67-fold. The mean tapentadol AUC_{last} and AUC_{inf} were increased by 16%; the T_{max} and t_{1/2} were unchanged.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

Tapentadol was administered to rats (diet) and mice (oral gavage) for two years.

In mice, tapentadol HCl was administered by oral gavage at dosages of 50, 100 and 200 mg/kg/day for 2 years (up to 0.34 times in the male mice and 0.25 times in the female mice the plasma exposure at the maximum recommended human dose [MRHD] for NUCYNTA[®] ER on an area under the time-curve [AUC] basis). No increase in tumor incidence was observed at any dose level.

In rats, tapentadol HCl was administered in diet at dosages of 10, 50, 125 and 250 mg/kg/day for two years (up to 0.20 times in the male rats and 0.75 times in the female rats the MRHD on an AUC basis). No increase in tumor incidence was observed at any dose level.

Mutagenesis

Tapentadol did not induce gene mutations in bacteria, but was clastogenic with metabolic activation in a chromosomal aberration test in V79 cells. The test was repeated and was negative in the presence and absence of metabolic activation. The one positive result for tapentadol was not confirmed *in vivo* in rats, using the two endpoints of chromosomal aberration and unscheduled DNA synthesis, when tested up to the maximum tolerated dose.

Impairment of Fertility

Tapentadol HCl was administered intravenously to male or female rats at dosages of 3, 6, or 12 mg/kg/day (representing exposures of up to approximately 0.56 times in the male rats and 0.50 times in the female rats the exposure at the MRHD on an AUC basis, based on extrapolation from toxicokinetic analyses in a separate 4-week intravenous study in rats). Tapentadol did not alter fertility at any dose level. Maternal toxicity and adverse effects on embryonic development, including decreased number of implantations, decreased numbers of live conceptuses, and increased pre- and post-implantation losses occurred at dosages ≥ 6 mg/kg/day.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

In toxicological studies with tapentadol, the most common systemic effects of tapentadol were related to the mu-opioid receptor agonist and norepinephrine reuptake inhibition pharmacodynamic properties of the compound. Transient, dose-dependent and predominantly CNS-related findings were observed, including impaired respiratory function and convulsions,

the latter occurring in the dog at plasma levels ($C_{\max}$), which are in the range associated with the maximum recommended human dose (MRHD).

14 CLINICAL STUDIES

The efficacy of NUCYNTA[®] ER was studied in five studies in patients with moderate to severe chronic pain and DPN. Efficacy was demonstrated in one randomized, double-blind, placebo- and active-controlled study in patients with chronic low back pain (LBP), and two randomized, double-blind, placebo-controlled studies in patients with pain related to diabetic peripheral neuropathy (DPN-1 and DPN-2).

14.1 Moderate to Severe Chronic Low Back Pain

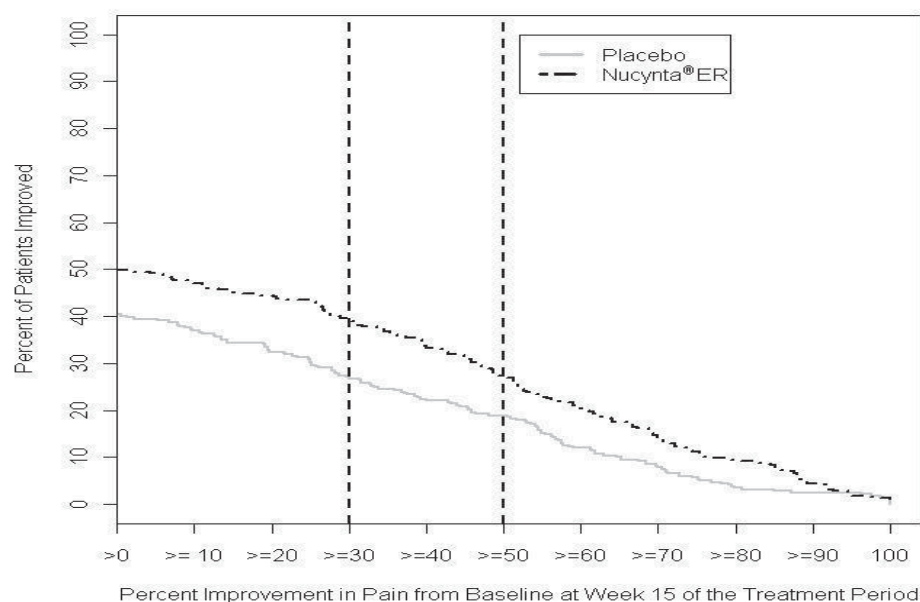
In the LBP study, patients 18 years of age or older with chronic low back pain and a baseline pain score of ≥ 5 on an 11-point numerical rating scale (NRS), ranging from 0 to 10 were enrolled and randomized to 1 of 3 treatments: NUCYNTA[®] ER, active-control (an extended-release Schedule II opioid analgesic), or placebo.

Patients randomized to NUCYNTA[®] ER initiated therapy with a dose of 50 mg twice daily for three days. After three days, the dose was increased to 100 mg twice daily. Subsequent titration was allowed over a 3-week titration period to a dose up to 250 mg twice daily, followed by a 12-week maintenance period. There were 981 patients randomized. The mean age of the study population was 50 (range 18 to 89) years; the mean baseline pain intensity score was 8 (SD 1). Approximately half of the patients were opioid-naïve (had not taken opioids during the three months prior to the screening visit).

The number of patients completing the study was 51% in the placebo group, 54% in the NUCYNTA[®] ER group and 43% in the active-control group. Lack of efficacy was the most common reason for discontinuation among placebo-treated patients (21%), whereas adverse events were the most common reason for discontinuation among the active treatment groups (17% and 32% for NUCYNTA[®] ER and active-control, respectively).

After 15 weeks of treatment, patients taking NUCYNTA[®] ER had a significantly greater pain reduction compared to placebo. The proportion of patients with various degrees of improvement is shown in Figure 1. The figure is cumulative, such that patients, whose change from baseline is, for example 50%, are also included at every level of improvement below 50%. Patients who did not complete the study were assigned 0% improvement.

Figure 1: Percentage of Patients Achieving Various Levels of Improvement in Pain Intensity - Study LBP¹



¹ The last week of Study LBP was Week 15.

14.2 Neuropathic Pain Associated with Diabetic Peripheral Neuropathy

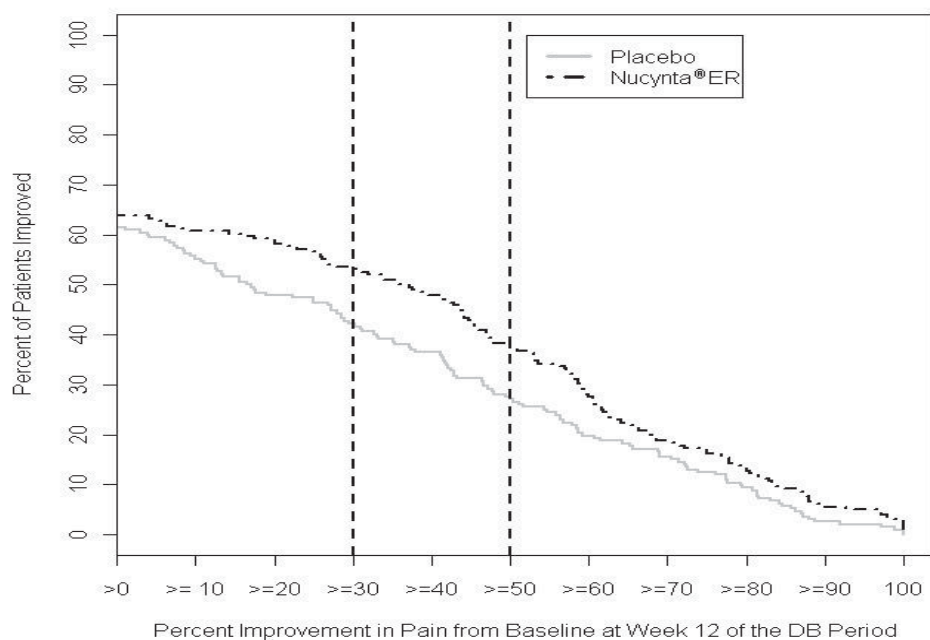
In the two DPN studies, patients 18 years of age or older with pain due to diabetic peripheral neuropathy and a pain score of ≥ 5 on an 11-point numerical rating scale (NRS) ranging from 0 (no pain) to 10 (worst possible pain) were enrolled. Following an open-label treatment period in which NUCYNTA[®] ER was administered to all patients for three weeks and titrated to an individually stable dose, patients who had tolerated the drug and demonstrated at least a 1-point improvement in pain intensity on the NRS at the end of the open-label titration period were randomized to either continue the NUCYNTA[®] ER dose (100 mg to 250 mg twice a day) reached during the open-label titration period, or receive placebo for 12 weeks of maintenance treatment. During the first 4 days of the double-blind maintenance period patients were permitted to take tapentadol ER 25 mg up to two times a day as additional medication. After the first 4 days, patients were allowed to take tapentadol ER 25 mg once daily as needed for pain, in addition to the patient's assigned study drug. Patients recorded their pain in a diary twice daily.

Study DPN-1: A total of 591 patients entered open-label treatment and 389 patients met the criteria for randomization into the double-blind treatment period. The mean age of the randomized population was 60 (range 29 to 87) years; approximately two-thirds of the patients were opioid-naïve (had not taken opioids during the three months prior to the screening visit).

During the titration period, 34% of patients discontinued open-label NUCYNTA® ER. The most common reasons for discontinuation in the double-blind treatment period were lack of efficacy in the placebo group (14%) and adverse events in the NUCYNTA® ER group (15%).

After 12 weeks of treatment, NUCYNTA® ER provided a significantly greater reduction in pain intensity from baseline to the end of the 12-week double-blind period compared to placebo. Figure 2 displays the proportion of randomized patients achieving various degrees of improvement in pain intensity from the start of the open-label titration period to the last week of the randomized withdrawal period. The figure is cumulative, such that patients, whose change from baseline is, for example 50%, are also included at every level of improvement below 50%. Patients who did not complete the study were assigned 0% improvement.

Figure 2: Percentage of Patients Achieving Various Levels of Improvement in Pain Intensity - DPN-1



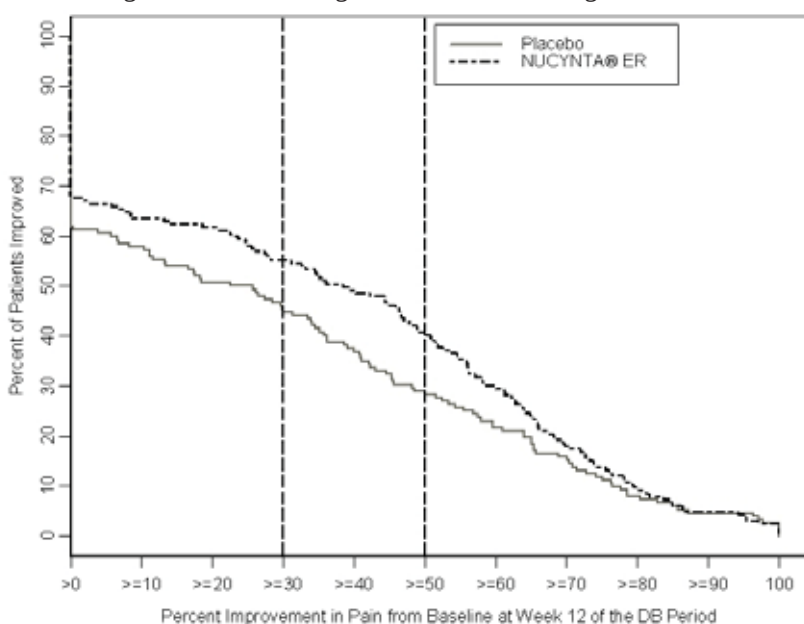
Study DPN-2: A total of 459 patients entered open-label treatment and 320 patients met the criteria for randomization into the double-blind treatment period. The mean age of the randomized population was 59 (range 28 to 83) years; approximately two-thirds of the patients were opioid-naïve (had not taken opioids during the three months prior to the screening visit).

During the titration period, 22% of patients discontinued open-label NUCYNTA® ER and 6% of patients were not subsequently randomized because they failed to have at least 1-point improvement in pain intensity. The most common reason for discontinuation in the double-blind

treatment period was adverse events in both the placebo group (9%) and the NUCYNTA® ER group (14%).

After 12 weeks of treatment, NUCYNTA® ER provided a significantly greater reduction in pain intensity from baseline to the end of the 12-week double-blind period compared to placebo. Figure 3 displays the proportion of randomized patients achieving various degrees of improvement in pain intensity from the start of the open-label titration period to the last week of the randomized withdrawal period. The figure is cumulative, such that patients, whose change from baseline is, for example 50%, are also included at every level of improvement below 50%. Patients who did not complete the study were assigned 0% improvement.

Figure 3: Percentage of Patients Achieving Various Levels of Improvement in Pain Intensity-DPN-2



16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

NUCYNTA® ER tablets are available in the following strengths and packages:

50 mg extended-release tablets are white oblong-shaped with a black print “OMJ 50” on one side and are available in bottles of 60 with child-resistant closure (NDC 50458-860-01) and unit dose blister packs of 100 (10 blister strips of 10 tablets each), for hospital use only (NDC 50458-860-02).

100 mg extended-release tablets are light-blue oblong-shaped with a black print “OMJ 100” on one side and are available in bottles of 60 with child-resistant closure (NDC 50458-861-01) and unit dose blister packs of 100 (10 blister strips of 10 tablets each), for hospital use only (NDC 50458-861-02).

150 mg extended-release tablets are blue-green oblong-shaped with a black print “OMJ 150” on one side and are available in bottles of 60 with child-resistant closure (NDC 50458-862-01) and unit dose blister packs of 100 (10 blister strips of 10 tablets each), for hospital use only (NDC 50458-862-02).

200 mg extended-release tablets are blue oblong-shaped with a depression in the middle running lengthwise on each side and with a black print “OMJ 200” on one side, and are available in bottles of 60 with child-resistant closure (NDC 50458-863-01) and unit dose blister packs of 100 (10 blister strips of 10 tablets each), for hospital use only (NDC 50458-863-02).

250 mg extended-release tablets are dark blue oblong-shaped with a depression in the middle running lengthwise on each side and with a white print “OMJ 250” on one side, and are available in bottles of 60 with child-resistant closure (NDC 50458-864-01) and unit dose blister packs of 100 (10 blister strips of 10 tablets each), for hospital use only (NDC 50458-864-02).

Storage and Handling

Store up to 25°C (77°F); excursions permitted to 15° - 30°C (59° - 86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

Protect from moisture.

Keep NUCYNTA[®] ER in a secure place out of reach of children.

NUCYNTA[®] ER tablets that are no longer needed should be destroyed by flushing down the toilet.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See *FDA-approved patient labeling (Medication Guide)*

Abuse Potential

Inform patients that NUCYNTA[®] ER contains tapentadol, a Schedule II controlled substance that is subject to abuse. Instruct patients not to share NUCYNTA[®] ER with others and to take steps to protect NUCYNTA[®] ER from theft or misuse.

Life-threatening Respiratory Depression

Discuss the risk of respiratory depression with patients, explaining that the risk is greatest when starting NUCYNTA[®] ER or when the dose is increased. Advise patients how to recognize respiratory depression and to seek medical attention if they are experiencing breathing difficulties.

Accidental Exposure

Instruct patients to take steps to store NUCYNTA[®] ER securely. Accidental exposure, especially in children, may result in serious harm or death. Advise patients to dispose of unused NUCYNTA[®] ER by flushing the tablets down the toilet.

Risks from Concomitant Use of Alcohol and other CNS Depressants

Inform patients that the concomitant use of alcohol with NUCYNTA[®] ER can increase the risk of life-threatening respiratory depression. Instruct patients not to consume alcoholic beverages, as well as prescription and over-the-counter drug products that contain alcohol, during treatment with NUCYNTA[®] ER.

Inform patients that potentially serious additive effects may occur if NUCYNTA[®] ER is used with other CNS depressants, and not to use such drugs unless supervised by a health care provider.

Concurrent use of MAOI

Inform patients not to take NUCYNTA[®] ER while using any drugs that inhibit monoamine oxidase. Patients should not start MAOIs while taking NUCYNTA[®] ER.

Seizures

Inform patients that NUCYNTA[®] ER could cause seizures if they are at risk for seizures or have epilepsy. Patients should be advised to stop taking NUCYNTA[®] ER if they have a seizure while taking NUCYNTA[®] ER and call their healthcare provider right away.

Serotonin Syndrome

Inform patients that NUCYNTA[®] ER could cause a rare but potentially life-threatening condition resulting from concomitant administration of serotonergic drugs (including Serotonin Reuptake Inhibitors, Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors and tricyclic antidepressants. Warn patients of the symptoms of serotonin syndrome and to seek medical attention right away if symptoms develop.

Instruct patients to inform their physicians if they are taking, or plan to take additional medications including CNS Depressants, MAO inhibitors, mixed agonists/antagonist opioid analgesics, anticholinergics, SSRIs, SNRIs, or tricyclic antidepressants.

Important Administration Instructions

Instruct patients how to properly take NUCYNTA[®] ER, including the following:

- ! Swallowing NUCYNTA[®] ER tablets whole
- ! Not cutting, crushing, chewing, or dissolving the tablets

- ! Using NUCYNTA[®] ER exactly as prescribed to reduce the risk of life-threatening adverse reactions (e.g., respiratory depression)
- ! Not discontinuing NUCYNTA[®] ER without first discussing the need for a tapering regimen with the prescriber
- ! To take each tablet with enough water to ensure complete swallowing immediately after placing in mouth.

Hypotension

Inform patients that NUCYNTA[®] ER may cause orthostatic hypotension and syncope. Instruct patients how to recognize symptoms of low blood pressure and how to reduce the risk of serious consequences should hypotension occur (e.g., sit or lie down, carefully rise from a sitting or lying position).

Driving or Operating Heavy Machinery

Inform patients that NUCYNTA[®] ER may impair the ability to perform potentially hazardous activities such as driving a car or operating heavy machinery. Advise patients not to perform such tasks until they know how they will react to the medication.

Constipation

Advise patients of the potential for severe constipation, including management instructions and when to seek medical attention.

Anaphylaxis

Inform patients that anaphylaxis has been reported with ingredients contained in NUCYNTA[®] ER. Advise patients how to recognize such a reaction and when to seek medical attention.

Pregnancy

Advise female patients that NUCYNTA[®] ER can cause fetal harm and to inform the prescriber if they are pregnant or plan to become pregnant.

Manufactured by:
Janssen Ortho, LLC
Gurabo, PR 00778

Manufactured for:
Janssen Pharmaceuticals, Inc.
Titusville, NJ 08560

© Janssen Pharmaceuticals, Inc. 2011
Revised: September 2013

Medication Guide

NUCYNTA[®] ER (new-SINN-tah E-R) (tapentadol) extended-release oral tablets, CII

NUCYNTA[®] ER is:

- ! A strong prescription pain medicine that contains an opioid (narcotic) that is used to treat moderate to severe around-the-clock pain and pain from damaged nerves (neuropathic pain) that happens with diabetes.

Important information about NUCYNTA[®] ER:

- ! Get emergency help right away if you take too much NUCYNTA[®] ER (overdose). NUCYNTA[®] ER overdose can cause life threatening breathing problems that can lead to death.
- ! Never give anyone else your NUCYNTA[®] ER. They could die from taking it. Store NUCYNTA[®] ER away from children and in a safe place to prevent stealing or abuse. Selling or giving away NUCYNTA[®] ER is against the law.

Do not take NUCYNTA[®] ER if you have:

- ! severe asthma, trouble breathing, or other lung problems.
- ! a bowel blockage or have narrowing of the stomach or intestines.
- ! taken a monoamine oxidase inhibitor (MAOI) medicine or have taken a MAOI medicine within the last 14 days.

Before taking NUCYNTA[®] ER, tell your healthcare provider if you have a history of:

- ! head injury, seizures
- ! problems urinating
- ! abuse of street or prescription drugs, alcohol addiction, or mental health problems.
- liver, kidney, thyroid problems
- pancreas or gallbladder problems

Tell your healthcare provider if you are:

- ! **pregnant or planning to become pregnant.** NUCYNTA[®] ER may harm your unborn baby.
- ! **breastfeeding.** NUCYNTA[®] ER passes into breast milk and may harm your baby.
- ! taking prescription or over-the-counter medicines, vitamins, or herbal supplements.

When taking NUCYNTA[®] ER:

- ! Do not change your dose. Take NUCYNTA[®] ER exactly as prescribed by your healthcare provider.
- ! Take your prescribed dose every 12 hours at the same time every day. Do not take more than your prescribed dose in 24 hours. If you miss a dose take the missed dose as soon as possible. If it is almost time for your next dose, skip the missed dose and go back to your regular dosing schedule.
- ! Swallow NUCYNTA[®] ER whole with enough water to make sure that you completely swallow the tablet right away. Do not cut, break, chew, crush, dissolve, or inject NUCYNTA[®] ER.
- ! **Call your healthcare provider if the dose you are taking does not control your pain.**
- ! **Do not stop taking NUCYNTA[®] ER without talking to your healthcare provider.**
- ! After you stop taking NUCYNTA[®] ER flush any unused tablets down the toilet.

While taking NUCYNTA[®] ER Do Not:

- ! Drive or operate heavy machinery, until you know how NUCYNTA[®] ER affects you. NUCYNTA[®] ER can make you sleepy, dizzy, or lightheaded.
- ! Drink alcohol or use prescription or over-the-counter medicines that contain alcohol.

The possible side effects of NUCYNTA[®] ER are:

- ! constipation, nausea, sleepiness, vomiting, tiredness, headache, dizziness, abdominal pain. Call your healthcare provider if you have any of these symptoms and they are severe.

Get emergency medical help if you have:

- ! trouble breathing, shortness of breath, fast heartbeat, chest pain, swelling of your face, tongue or throat, extreme drowsiness, a seizure, or you are feeling faint.
- ! agitation, hallucinations, coma, feeling overheated, or heavy sweating.

These are not all the possible side effects of NUCYNTA[®] ER. Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088. **For more information go to dailymed.nlm.nih.gov**

Manufactured by: Janssen Ortho LLC, Gurabo, PR 00778; Manufactured for: Janssen Pharmaceuticals, Inc. Titusville, NJ 08560, www.Nucynta.com or call 1-800-526-7736

処方情報の要旨

以下の要旨は、NUCYNTA® ER を安全かつ有効に使用するための情報すべてを網羅していない。そのため、全処方情報を必ず読むこと。

NUCYNTA® ER (タペンタドール) 徐放錠 C-II

初回米国承認：2008 年

警告：乱用の可能性、生命を脅かす呼吸抑制、偶発的曝露及びアルコールとの相互作用

枠組み警告全文は、完全版の処方情報を参照すること。

- NUCYNTA® ER は Schedule II の規制物質であるタペンタドールを含有する。NUCYNTA® ER の投与中は誤用、乱用及び嗜癖の徴候を観察すること(5.1)。
- 致死性の呼吸抑制が発現する可能性があり、そのリスクは投与開始時及び増量時に最も高い。リスクの軽減のため、NUCYNTA® ER 錠の正しい使用法を患者に指導すること(5.2)。
- 特に小児では、NUCYNTA® ER の偶発的誤飲により、タペンタドールが過量投与されることとなり、死に至ることがある(5.3)
- NUCYNTA® ER の使用中にアルコール飲料を摂取したり、アルコールを含有する処方薬又は一般用医薬品を使用したりすると、血漿中タペンタドール濃度が上昇するリスクがあり、死に至る可能性があるため、これらを使用しないように患者を指導すること(5.4)。

適応症

NUCYNTA® ER は以下の管理に適応となるオピオイド作動薬である。長期間にわたり持続的な、定時投与によるオピオイド鎮痛剤が必要な場合の、

- 成人における中等度から高度の慢性疼痛(1)
- 成人における糖尿病性末梢性ニューロパチー(DPN)に関連する神経障害性疼痛(1)

使用の制限

- NUCYNTA® ER は以下の目的には使用しない。
 - 頓用鎮痛剤として(1)
 - 軽度の疼痛又は長期間持続するとは考えられない疼痛(1)
 - 急性疼痛(1)
 - 術後疼痛。ただし、長期オピオイド療法が術前に既に行われている場合又は術後疼痛が中等度から高度であり、長期にわたり持続すると考えられる場合を除く。(1)

用法・用量

- 患者の鎮痛剤投与歴を考慮して用量を設定し、十分な鎮痛を得、副作用を最小限にするため、必要に応じて用量を調節する(2.1, 2.2)。
- オピオイド鎮痛剤を使用していない患者に対する初回投与量は 50 mg 1 日 2 回とする(2.1)。
- NUCYNTA® ER 錠は嚥まずに飲み込むよう、患者を指導すること(2.7)。
- 身体依存症の患者で NUCYNTA® ER を中止する場合は、漸減により中止すること(2.3, 5.13)。
- 中等度肝機能障害の患者では NUCYNTA® ER の用量を減量すること(2.4)。
- 重度腎機能障害の患者に対する NUCYNTA® ER の投与は推奨されない(2.5)。
- 高齢患者では腎機能及び肝機能が低下していることがあるため、NUCYNTA® ER の初期投与は慎重に行うこと(2.6)。

剤型及び含量

- 徐放錠：50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg(3)

禁忌

- 重篤な呼吸抑制(4)
- 急性又は重度の気管支喘息(4)
- 既知の麻痺性イレウス又は麻痺性イレウスの疑い(4)
- タペンタドール又は本剤のいずれかの成分に対する過敏症(4)
- モノアミン酸化酵素阻害剤(MAOI)の現在の使用又は過去 14 日以内の使用(4)

警告及び使用上の注意

枠組み警告参照

- 高齢患者、悪液質患者、衰弱患者及び慢性肺疾患を有する患者：呼吸抑制のリスクが高まるため、厳密な観察を行うこと(5.5, 5.6)。
- 中枢神経抑制剤との相互作用：相加作用があるため、どちらか 1 剤又は両剤の減量を考慮すること(5.7, 7.3)。
- 降圧作用：投与開始時及び用量調節時には観察を行うこと(5.8)。
- 頭部損傷又は頭蓋内圧上昇を呈する患者：鎮静及び呼吸抑制の観察を行う。意識障害又は昏睡を呈し、CO₂ 貯留による頭蓋内の作用の影響を受けやすい患者では、NUCYNTA® ER の使用は避けること(5.9)。
- 発作：発作の病歴のある患者では慎重に投与すること(5.10)。
- セロトニン症候群：セロトニン作動活性を示す薬剤との併用では、生命を脅かし得る状態が生じる可能性がある(5.11)。

副作用

最も一般的な (10%以上) 副作用は、悪心、便秘、浮動性めまい、頭痛及び傾眠であった(6)。

副作用の疑われる場合は、Janssen Pharmaceuticals 社 (1-800-526-7736) 又は FDA (1-800-FDA-1088) 又は www.fda.gov/medwatch に報告すること。

薬物相互作用

- 中枢神経抑制剤：呼吸抑制、低血圧、深い鎮静、昏睡又は死亡のリスクが高まる。中枢神経抑制剤との併用を考慮する場合は、どちらか 1 剤又は両剤の減量を行うこと(7.3)。
- 混合作動性/拮抗性オピオイド (ペンタゾシン, nalbuphine 及び butorphanol)：鎮痛効果を減弱させたり、離脱症状を引き起こしたりする可能性がある(7.5)。
- NUCYNTA® ER を選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI)、三環系抗うつ剤、トリプタンのいずれかと併用する場合は、セロトニン症候群の徴候を観察すること(7.4)。

特殊集団

- 妊婦：動物でのデータによれば、胎児に害を及ぼす可能性がある(8.1)。
- 授乳婦：NUCYNTA® ER を投与されている患者が授乳する場合、乳児を十分に観察すること(8.3)。
- 腎機能障害又は肝機能障害：重度の腎機能障害又は肝機能障害の患者への投与は推奨されない。中等度肝機能障害患者では、用量を減量する(8.7, 8.8)。

患者カウンセリング情報及び医薬品ガイドについては 17 章を参照すること。

2013 年 9 月改訂

全処方情報: 目次*

警告：乱用の可能性、生命を脅かす呼吸抑制、偶発的曝露、及びアルコールとの相互作用

1 適応症

2 用法・用量

- 2.1 初回投与
- 2.2 用量の調節及び維持
- 2.3 NUCYNTA® ER の中止
- 2.4 肝機能障害患者
- 2.5 腎機能障害患者
- 2.6 高齢患者
- 2.7 NUCYNTA® ER の投与

3 剤型及び含量

4 禁忌

5 警告及び使用上の注意

- 5.1 乱用の可能性
- 5.2 生命を脅かす呼吸抑制
- 5.3 偶発的曝露
- 5.4 アルコールとの相互作用
- 5.5 高齢患者、悪液質患者及び衰弱患者
- 5.6 慢性肺疾患を有する患者での使用
- 5.7 中枢神経抑制剤及び違法薬物との相互作用
- 5.8 降圧作用
- 5.9 頭部損傷又は頭蓋内圧上昇を呈する患者での使用
- 5.10 発作
- 5.11 セロトニン症候群のリスク
- 5.12 胃腸症状を有する患者での使用
- 5.13 離脱の回避
- 5.14 自動車の運転及び重機の操作
- 5.15 肝機能障害
- 5.16 腎機能障害

6 副作用

- 6.1 臨床試験の経験
- 6.2 市販後の経験

7 薬物相互作用

- 7.1 アルコール

- 7.2 モノアミン酸化酵素阻害剤
- 7.3 中枢神経抑制剤
- 7.4 セロトニン作動薬
- 7.5 混合作動性／拮抗性オピオイド鎮痛剤
- 7.6 抗コリン作用薬

8 特殊集団

- 8.1 妊婦への投与
- 8.2 分娩及び出産
- 8.3 授乳婦への投与
- 8.4 小児への投与
- 8.5 高齢者への投与
- 8.6 新生児の離脱症候群
- 8.7 腎機能障害
- 8.8 肝機能障害

9 薬物乱用及び依存

- 9.1 規制物質
- 9.2 乱用
- 9.3 依存

10 過量投与

- 10.1 臨床症状

11 性状

12 臨床薬理

- 12.1 作用機序
- 12.2 薬力学
- 12.3 薬物動態

13 非臨床毒性

- 13.1 がん原性、変異原性、生殖能障害
- 13.2 動物における毒性及び／又は薬理所見

14 臨床試験

- 14.1 中等度～高度の慢性腰痛
- 14.2 糖尿病性末梢性ニューロパチーに関連する神経障害性疼痛

16 供給形態、保管及び取り扱い方法

17 患者カウンセリング情報

[*全処方情報に掲載されていないセクション及びサブセクションは記載していない]

全処方情報

警告：乱用の可能性，生命を脅かす呼吸抑制，偶発的曝露及びアルコールとの相互作用

乱用の可能性

NUCYNTA[®] ER は，他の合法及び違法のオピオイド作動薬に類似した乱用傾向のあるオピオイド作動薬であり，Schedule II の規制物質であるタペンタドールを含有する[警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]。NUCYNTA[®] ER を処方する前に，各患者でオピオイド乱用又は嗜癖のリスクを評価すること。物質乱用（薬物乱用又はアルコールの乱用又は嗜癖など）又は精神疾患（大うつ病性障害など）の病歴又は家族歴を有する患者では，オピオイド乱用のリスクが高まる。NUCYNTA[®] ER を投与する患者では，投与中，誤用，乱用及び嗜癖の徴候について定期的に観察を行うこと[薬物の乱用及び依存(9) 参照]。

生命を脅かす呼吸抑制

NUCYNTA[®] ER は，推奨通りに使用し，誤用や乱用がない場合でも，死亡例を含む呼吸抑制を引き起こすことがある[警告及び使用上の注意(5.2) 参照]。正しい投与方法及び用量調節を行うことが重要である。また，NUCYNTA[®] ER の処方は，慢性疼痛の管理における強オピオイドの使用に精通した医療専門家が行わなければならない。特に，NUCYNTA[®] ER の投与開始時又は増量後には，呼吸抑制の観察を行うこと。NUCYNTA[®] ER は噛まずに飲み込むよう，患者を指導する。NUCYNTA[®] ER を砕いたり，溶解したり，噛んだりすると，致命的となり得る用量のタペンタドールが，急速に放出され，吸収されることがある。

偶発的曝露

特に小児では，NUCYNTA[®] ER の偶発的誤飲により，タペンタドールが過量投与されることがとなり，死に至ることがある[警告及び使用上の注意(5.3)]。

アルコールとの相互作用

アルコールと NUCYNTA[®] ER を同時に使用すると，血漿中濃度が上昇し，致命的なタペンタドールの過量投与になる可能性がある[警告及び使用上の注意(5.4)]。NUCYNTA[®] ER の使用中は，アルコール飲料を摂取したり，アルコールを含有する処

方薬又は一般用医薬品を使用したりしないよう、患者を指導すること。

1 適応症

NUCYNTA[®] ER（タペンタドール）は以下の管理に適応となる。

長期間にわたり持続的な定時投与によるオピオイド鎮痛剤が必要な場合の、

- 成人における中等度から高度の慢性疼痛
- 成人における糖尿病性末梢性ニューロパチー(DPN)に関連する神経障害性疼痛

[臨床試験(14.1, 14.2)参照]

使用の制限

NUCYNTA[®] ER は以下の使用には適応されない。

- 頓用鎮痛剤として
- 軽度の疼痛又は長期間持続するとは考えられない疼痛
- 急性疼痛
- 術後疼痛。ただし、長期オピオイド療法が術前に既に行われている場合又は術後疼痛が中等度から高度であり、長期にわたり持続すると考えられる場合を除く

2 用法・用量

2.1 初回投与

患者の鎮痛剤投与歴を考慮して、患者ごとに設定した投与法により投与を開始する。特に、NUCYNTA[®] ER 初回投与後 72 時間は、呼吸抑制の観察を十分に行う[警告及び使用上の注意(5.2)参照]。

NUCYNTA[®] ER の初回用量を選択する際には、以下の要素を考慮する。

- 患者に鎮痛剤投与歴がある場合はその 1 日投与量，力価及び種類。
- 必要なタペンタドールの等価量を算出するために用いた，推定相対力価の信頼性（注：推定力価は投与経路によって異なることがある）。
- 患者のオピオイド投与歴及びオピオイドに対する耐性の程度。
- 患者の疾病及び全身状態。
- 併用薬。
- 疼痛の種類及び重症度。

NUCYNTA[®] ER 錠は、1 回に 1 錠ずつ嚙まずに服用し、口に入れたら直ちに、十分な水で完全に飲み込む[患者カウンセリング情報(17)参照]。

NUCYNTA[®] ER は 1 日 2 回（12 時間ごと）の頻度で投与する。

NUCYNTA[®] ER の投与開始時及び投与中は、他のタペンタドール製剤及びトラマドール製剤はすべて中止する[セロトニン症候群のリスク(5.11)参照]。NUCYNTA[®]速放性製剤で承認されている最大 1 日投与量は 600 mg/日であるが、NUCYNTA[®] ER の最大 1 日投与量は 500 mg である。NUCYNTA[®] ER の 1 日投与量 500 mg を超えて投与しないこと。

初めてのオピオイド鎮痛剤としての NUCYNTA[®] ER の使用

NUCYNTA[®] ER 50 mg 錠 1 日 2 回（12 時間おき）の用量で投与を開始する。

NUCYNTA[®] から NUCYNTA[®] ER への切り替え

NUCYNTA[®] から NUCYNTA[®] ER への切り替えでは、NUCYNTA[®] 1 日投与量の等用量の NUCYNTA[®] ER を均等に 2 回分に分け、約 12 時間間隔で投与する。たとえば、NUCYNTA[®] 50 mg を 1 日 4 回（200 mg/日）投与されている患者の場合、NUCYNTA[®] ER 100 mg 1 日 2 回に切り替えるとよい。

他のオピオイド剤から NUCYNTA[®] ER への切り替え

経口及び非経口の場合の等鎮痛用量を示す有用な換算表があるが、各種オピオイド剤及び剤型の間の相対力価には、患者により大きな違いがある。これら代替となる各種鎮痛剤については、体系的なエビデンスが不足しているため、具体的な推奨事項はない。そのため、患者が 24 時間に必要とする NUCYNTA[®] ER の用量を少なく見積もり、レスキュー投与の薬剤（速放性オピオイド剤、非オピオイド剤など）を使用する方が、用量を過量に見積もり、副作用の管理をするよりも安全である。一般的には、初回用量として 1 日に必要と推測されるタペンタドール用量の半分で開始し、鎮痛が不十分な際には速放性のレスキュー投与薬を補充して管理する。

相対力価／等鎮痛量に関して公表されているデータがあり、鎮痛剤分野の権威が公表しているものなどの診療ガイドラインでこれらが参照されている場合があるが、これらの比は概算である。1 つのオピオイド剤から他のオピオイド剤への安全な切り替えのさらに詳細な方法については、州の医学又は薬学関連学会に問い合わせることを検討すること。

2.2 用量の調節及び維持

十分な鎮痛が得られ、副作用が最小限になるような用量になるよう、NUCYNTA[®] ER の用量を個別に調節する。NUCYNTA[®] ER 投与患者では継続的に評価を実施して、疼痛管理の維持及び副作用の相対的発現率を評価する。慢性疼痛、特に非癌性疼痛（又は他の末期疾患に関連する疼痛）に対する長期投与では、オピオイド鎮痛剤を継続して使用する必要性の有無を定期的に再評価する。

十分な鎮痛が得られるまで、3 日ごとに、1 日 2 回以下の投与で 50 mg ずつ増量する。臨床試験では、NUCYNTA[®] ER の用量 100 mg～250 mg 1 日 2 回の範囲で、プラセボに対する相対的な有効性が示された[臨床試験(14)参照]。

疼痛の程度が増悪した場合、疼痛の程度を軽減するために NUCYNTA[®] ER の用量を調節すると同時に、疼痛増悪の原因の特定を試みる。

突出痛を呈した患者に対しては、用量の調節、あるいは速放性オピオイド剤又は非オピオイド剤の適切な用量をレスキュー投与する必要があることがある。

過度のオピオイド関連副作用の徴候が見られる場合は、次の投与量を減量してもよい。疼痛管理とオピオイド関連副作用の間に適切なバランスが取れるように、用量を調節する。

慢性疼痛、特に非癌性疼痛症候群に対する長期にわたるオピオイドの定時投与では、定時投与を継続する必要性の有無を、必要に応じて定期的に（6～12 カ月ごと）再評価する。

2.3 NUCYNTA[®] ER の中止

身体依存症の患者において、NUCYNTA[®] ER 錠の投与が必要ではなくなった場合、離脱の徴候及び症状を予防するため、用量は漸減させること。

2.4 肝機能障害患者

重度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 10～15）に対する NUCYNTA[®] ER の使用は推奨されない。

中等度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 7～9）では、NUCYNTA[®] ER 50 mg から投与を開始し、投与頻度は 24 時間ごとに 1 回を超えないこと。中等度肝機能障害患者に対する最大推奨用量は NUCYNTA[®] ER 100 mg 1 日 1 回である[臨床薬理(12.3)参照]。

軽度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 5～6）での用量調節は不要である[警告及び使用上の注意(5.15)及び臨床薬理(12.3)参照]。

2.5 腎機能障害患者

軽度又は中等度腎機能障害患者での用量調節は不要である。重度腎機能障害患者に対する NUCYNTA[®] ER の使用は推奨されない[警告及び使用上の注意(5.16)及び臨床薬理(12.3)参照]。

2.6 高齢患者

一般に、腎機能及び肝機能が正常な高齢患者における推奨用法・用量は、腎機能及び肝機能が正常な若年成人患者と同一である。高齢患者では腎機能及び肝機能は低下していることが多いため、推奨用量の中でより低用量から投与を開始することを考慮する[臨床薬理(12.3)参照]。

2.7 NUCYNTA[®] ER の投与

NUCYNTA[®] ER 錠は嚙まずに飲み込むよう、患者を指導する。錠剤を分割したり、砕いたり、溶解したり、嚙んだりすると、致命的となり得る用量のタペンタドールが、急速に放出され、吸収されるリスクが生じるため、行わないこと[警告及び使用上の注意(5.1, 5.2)参照]。

NUCYNTA[®] ER 錠は、1 回に 1 錠ずつ服用し、口に入れたら直ちに十分な水で完全に飲み込むよう、患者を指導すること[警告及び使用上の注意(5.2)及び患者カウンセリング情報(17)参照]。

3 剤型及び含量

NUCYNTA[®] ER 徐放錠 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg 及び 250 mg は以下の色及び印字で提供される。

- 50 mg 徐放錠は白色、楕円形で、片側に「OMJ 50」と黒で印字されている。
- 100 mg 徐放錠は淡青色、楕円形で、片側に「OMJ 100」と黒で印字されている。
- 150 mg 徐放錠は青緑色、楕円形で、片側に「OMJ 150」と黒で印字されている。
- 200 mg 徐放錠は青色、楕円形で、両側の中央に縦方向のくぼみがあり、片側には「OMJ 200」と黒で印字されている。
- 250 mg 徐放錠は濃青色、楕円形で、両側の中央に縦方向のくぼみがあり、片側には「OMJ 250」と白で印字されている。

4 禁忌

NUCYNTA[®] ER は以下の患者には禁忌である。

- 顕著な呼吸抑制を呈する患者
- 急性又は重度の気管支喘息あるいは高炭酸ガス血症を有する患者で、観察が行われていない又は蘇生機器の備えがない場合
- 麻痺性イレウスを合併又はその合併が疑われる患者
- タペンタドール又は本剤の他の成分に対する過敏症（アナフィラキシー、血管浮腫など）を有する患者[副作用(6.2)参照]。
- ノルエピネフリン濃度に対して相加作用を及ぼす可能性があり、有害な心血管事象が生じることがあるため、モノアミン酸化酵素阻害剤(MAOI)を投与されている患者又は過去 14 日以内に投与された患者[薬物相互作用(7.2)参照]。

5 警告及び使用上の注意

5.1 乱用の可能性

NUCYNTA[®] ER は、オピオイド作動薬であり、Schedule II の規制物質であるタペンタドールを含有する。タペンタドールは他の合法及び違法のオピオイド作動薬に類似した方法で乱用される可能性がある。オピオイド作動薬は薬物乱用者及び嗜癖障害のある者が求め、犯罪に転用される傾向がある。誤用、乱用又は転用のリスクが増大するという懸念がある場合、NUCYNTA[®] ER の処方又は調剤に際しては、このようなリスクを考慮すること。ただし、乱用、嗜癖及び転用の懸念があるために、疼痛の適切な管理が妨げられるべきではない。

NUCYNTA[®] ER を処方する前に、各患者のオピオイド乱用又は嗜癖のリスクを評価する。物質乱用（薬物又はアルコールの乱用又は嗜癖を含む）又は精神疾患（大うつ病など）の病歴又は家族歴のある患者では、オピオイド乱用のリスクが増大する。リスクが大きい患者でも、放出調節オピオイド製剤を用いて適切に治療することができると考えられるが、このような患者では、誤用、乱用及び嗜癖の徴候を集中的に観察する必要がある。オピオイド製剤は医学的に適切な使用を行った場合でも、嗜癖のリスクがあるため、オピオイド製剤を投与する患者はすべて、誤用、乱用及び嗜癖の徴候を定期的に観察すること。

NUCYNTA[®] ER を砕いたり、噛んだり、鼻から吸い込んだり、溶解した本製剤を注入したりするなど、誤用又は乱用すると、オピオイドが無制御に送達されて、過量投与や死亡に至る重大なリスクが生じる[過量投与(10)参照]。

本製剤の乱用又は転用を予防及び検出する方法に関する情報は、地方自治体の専門認可委員会又は州の規制物質管轄当局に問い合わせること。

5.2 生命を脅かす呼吸抑制

呼吸抑制は NUCYNTA[®] ER を含むのオピオイド作動薬による主要な副作用である。呼吸抑制が直ちに認識、治療されない場合、呼吸停止及び死亡に至る可能性がある。オピオイドによる呼吸抑制は呼吸刺激の低下及び呼吸数の低下等の症状を呈示し、呼吸の「ため息」のパターン（間に異常に長い間隔をおいた深い呼吸）を伴うことが多い。オピオイド誘発性呼吸抑制による二酸化炭素(CO₂)貯留は、オピオイドの鎮静作用を増悪させることがある。呼吸抑制の管理には、患者の臨床状態に応じた、厳密な観察、支持療法、オピオイド拮抗薬の使用などがある[過量投与(10)参照]。

NUCYNTA[®] ER 使用中はいつでも、重篤で生命を脅かす又は致死性の呼吸抑制が生じる可能性があるが、投与開始期又は増量後にこのリスクは最も高い。NUCYNTA[®] ER 投与の開始時及び増量後は、患者の呼吸抑制を厳密に観察すること。NUCYNTA[®] ER を不適切に使用すると、致死性の呼吸抑制が生じる可能性があることから、患者には、NUCYNTA[®] ER が処方された患者以外の人で NUCYNTA[®] ER を使用することがないように、また、小児の手の届かないところに保管するように指導する。

呼吸抑制のリスクを軽減するためには、NUCYNTA[®] ER を正しく投与し、用量を調節することが重要である[用法・用量(2)参照]。他のオピオイド製剤から NUCYNTA[®] ER への切り替えの際に、NUCYNTA[®] ER の用量を過剰に見積もると、初回投与時に致死性の過量投与が生じる可能性がある。放出調節オピオイド剤では、推奨通りに使用し、誤用又は乱用がなかった場合でも、呼吸抑制の発現が報告されている。

呼吸抑制のリスクをさらに軽減するために、以下を考慮すること。

- 適切な投与及び用量調節が重要であり、NUCYNTA[®] ER は、慢性疼痛の管理における強オピオイド剤の使用に精通した医療従事者が処方すべきである。
- NUCYNTA[®] ER 錠は噛まずに飲み込むよう、患者を指導する。錠剤は分割したり、砕いたり、溶解したり、嚙んだりしないこと。このようにしたタペンタドールの用量は、特にオピオイド使用の経験のない患者では致死性となることがある。
- 呼吸抑制を有する患者及び生命を脅かす呼吸抑制のリスクを増大させるような状態にある患者に対しては、NUCYNTA[®] ER は禁忌である[禁忌(4)参照]。

5.3 偶発的曝露

特に小児における NUCYNTA[®] ER の偶発的誤飲は、タペンタドールの致死性過量投与に至る可能性がある。

5.4 アルコールとの相互作用

アルコールと NUCYNTA[®] ER を同時に摂取すると、タペンタドールの血漿中濃度が上昇し、致死性の過量投与になる可能性がある。NUCYNTA[®] ER 使用中は、アルコール飲料を摂取したり、アルコールを含有する処方薬又は一般用医薬品を使用したりしないよう、患者を指導すること[臨床薬理(12.3)参照]。

5.5 高齢患者、悪液質患者及び衰弱患者

高齢患者、悪液質患者及び衰弱患者では、若年のより健康状態の良好な患者と比較して、薬物動態又はクリアランスに変化が生じる可能性があり、呼吸抑制がより発現しやすい。したがって、特に NUCYNTA[®] ER の開始時及び増量時、また NUCYNTA[®] ER と呼吸を抑制する他の薬剤を併用する場合は、患者の厳密な観察を行うこと。[警告及び使用上の注意(5.2)参照]。

5.6 慢性肺疾患を有する患者での使用

顕著な慢性閉塞性肺疾患又は肺性心を有する患者及び呼吸予備能の相当の低下、低酸素症、高炭酸ガス血症、呼吸抑制を合併のいずれかを呈する患者では、NUCYNTA[®] ER の通常の治療用量でも呼吸刺激が低下して、無呼吸にまで至ることがあるため、特に NUCYNTA[®] ER の開始時及び増量時には、呼吸抑制について観察すること[警告及び使用上の注意(5.2)参照]。可能な場合、これらの患者では代替の非オピオイド鎮痛剤の使用を考慮する。

5.7 中枢神経抑制剤及び違法薬物との相互作用

NUCYNTA[®] ER と他の中枢神経抑制剤（鎮静剤、抗不安剤、睡眠剤、神経遮断剤、筋弛緩剤、その他のオピオイド剤、違法薬物など）を併用すると、低血圧、深い鎮静、昏睡又は呼吸抑制が生じることがある。中枢神経抑制剤を使用している患者で NUCYNTA[®] ER の使用を考慮する場合は、中枢神経抑制剤の使用期間及び中枢神経抑制剤に対して発現した耐性の程度などの患者の反応を評価すること。さらに、中枢神経抑制を引き起こす可能性のあるアルコール及び／又は違法薬物を患者が使用している場合、それについても考慮する。中枢神経抑制剤を使用している患者で NUCYNTA[®] ER の投与を開始する場合は、通常の NUCYNTA[®] ER の用量よりも少ない用量で開始し、

鎮静及び呼吸抑制の徴候について患者の観察を行い、併用する中枢神経抑制剤の用量を減量することを検討する[薬物相互作用(7.3)参照]。

5.8 降圧作用

NUCYNTA[®] ER は重度の低血圧の原因になることがある。血液量が減少している又は特定の中枢神経抑制剤（フェノチアジン，全身麻酔剤など）を併用しているため，血圧を維持する能力が既に低下している患者では，リスクは増大する[薬物相互作用(7.3)参照]。これらの患者で NUCYNTA[®] ER を開始又は増量した後は，低血圧の徴候を観察すること。循環性ショックを呈する患者では，NUCYNTA[®] ER により血管拡張が発現し，それによりさらに心拍出量が減少し，血圧が低下する可能性がある。循環ショックを呈する患者における NUCYNTA[®] ER の使用は避けること。

5.9 頭部損傷又は頭蓋内圧上昇を呈する患者での使用

CO₂ 貯留の頭蓋内作用の影響を受けやすい患者（頭蓋内圧上昇又は脳腫瘍のエビデンスがある患者）に NUCYNTA[®] ER を投与する場合，特に NUCYNTA[®] ER の投与開始時には，鎮静及び呼吸抑制の徴候を観察すること。NUCYNTA[®] ER は呼吸刺激を低下させることがあり，その結果生じる CO₂ 貯留により，頭蓋内圧がさらに上昇する可能性がある。頭部損傷のある患者でも，オピオイドにより臨床経過が不明瞭になることがある。

意識障害又は昏睡を呈する患者に対する NUCYNTA[®] ER の使用は避けること。

5.10 発作

痙攣発作の素因のある患者に対して NUCYNTA[®] ER は評価されておらず，このような患者は臨床試験では除外された。NUCYNTA[®] ER の有効成分タペンタドールは，痙攣性疾患の患者における痙攣を悪化させ，特定の臨床状況では発作を誘発又は悪化させることがある。痙攣発作の既往のある患者では，NUCYNTA[®] ER 投与中，発作コントロールの悪化について観察すること。

5.11 セロトニン症候群のリスク

タペンタドールとセロトニン作動薬との併用で，生命を脅かすセロトニン症候群の症例が報告されている。セロトニン作動薬には，選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)，セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害剤(SNRI)，三環系抗うつ剤(TCA)，トリプタン，セロトニン神経伝達系に影響を及ぼす薬剤（ミルタザピン，トラゾドン，トラマドールなど）及びセロトニンの代謝を障害する薬剤（MAOIを含む）がある。これは推奨用量の範囲で発現することがある。セロトニン症候群としては，精神状態の変化

(激越、幻覚、昏睡など)、自律神経不安定(頻脈、不安定血圧、高熱など)、神経筋異常(反射亢進、協調運動障害など)及び／又は胃腸症状(悪心、嘔吐、下痢など)があり、致死性となることがある[セロトニン作動薬(7.4)参照]。

5.12 胃腸症状を有する患者での使用

麻痺性イレウスなどの消化管の閉塞を有する患者では NUCYNTA[®] ER は禁忌である。NUCYNTA[®] ER のタペンタドールはオッディ括約筋痙攣の原因になることがある。急性膵炎などの胆道疾患を有する患者では、症状の悪化を観察する。

5.13 離脱の回避

NUCYNTA[®] ER を含むオピオイド完全作動性鎮痛剤の投与コースを受けたことのある又は受けている患者では、混合作動性／拮抗性鎮痛剤(ペンタゾシン、ナルブフィン、ブトルファノールなど)の使用は避けること。これらの患者で混合作動性／拮抗性鎮痛剤を使用すると、鎮痛作用が減弱したり、離脱症状が発現したりすることがある。

NUCYNTA[®] ER を中止する際には、用量を漸減すること[用法・用量(2.3)参照]。

5.14 自動車の運転及び重機の操作

NUCYNTA[®] ER は、自動車の運転又は機械の操作など、危険が生じ得る活動の実施に必要な精神的又は身体的能力を障害することがある。患者が NUCYNTA[®] ER の作用に耐性があり、薬剤に対する患者の反応が既知でない限り、車の運転又は危険な機械の操作をしないよう、患者を指導すること。

5.15 肝機能障害

肝機能障害の被験者を対象としたタペンタドールの速放性製剤での試験では、血清中タペンタドール濃度は肝機能が正常な被験者よりも高かった。重度肝機能障害患者では、NUCYNTA[®] ER の使用は避けること。中等度肝機能障害患者では、NUCYNTA[®] ER の用量を減量する[用法・用量(2.4)及び臨床薬理(12.3)参照]。中等度肝機能障害患者で NUCYNTA[®] ER の投与開始及び用量調節を行う場合は、呼吸抑制及び中枢神経系抑制について厳密に観察すること。

5.16 腎機能障害

重度腎機能障害患者では、タペンタドールのグルクロン酸抱合により形成される代謝物が蓄積するため、NUCYNTA[®] ER の使用は推奨されない。この代謝物増加の臨床的意義は不明である[臨床薬理(12.3)参照]。

6 副作用

下記の副作用については、本文書の他の項でより詳細に論じている。

- 呼吸抑制 [警告及び使用上の注意(5.2)参照]
- アルコールとの相互作用 [警告及び使用上の注意(5.4)参照]
- 慢性肺疾患 [警告及び使用上の注意(5.6)参照]
- 降圧作用 [警告及び使用上の注意(5.8)参照]
- 他の中樞神経抑制剤との相互作用 [警告及び使用上の注意(5.7)参照]
- 薬物乱用、嗜癖及び依存 [薬物乱用及び依存(9.2, 9.3)参照]
- 胃腸作用 [警告及び使用上の注意(5.12)参照]
- 発作 [警告及び使用上の注意(5.10)参照]
- セロトニン症候群 [警告及び使用上の注意(5.11)参照]

6.1 臨床試験の経験

臨床試験は様々に異なる条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で観察された副作用発現率を、他の薬剤の臨床試験における発現率と直接比較することはできず、また、臨床現場で観察される発現率を反映していない可能性がある。

腰痛又は変形性関節症に起因する慢性疼痛患者を対象とした NUCYNTA[®] ER の臨床試験において頻繁に観察された副作用

表 1 に示した安全性データは、腰痛(LBP)及び変形性関節症(OA)に起因する慢性疼痛の患者を対象とした、NUCYNTA[®] ER (開始用量 50 mg 1 日 2 回[BID]の後、100 mg～250 mg BID) に関する 15 週間のランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験 3 試験を併合した成績に基づいている。これらの試験の被験者は、NUCYNTA[®] ER 投与患者 980 例及びプラセボ投与患者 993 例であった。平均年齢は 57 歳、女性 63%、男性 37%で、白人 83%、黒人 10%、ヒスパニック系 5%であった。

最も一般的な副作用 (いずれかの NUCYNTA[®] ER 投与群で 10%以上で報告されたもの) は、悪心、便秘、浮動性めまい、頭痛及び傾眠であった。

第 II/III 相試験 8 件を併合した中で、副作用による中止の理由として、いずれかの NUCYNTA[®] ER 投与群において 1%以上で報告された理由 (NUCYNTA[®] ER 投与群対プラセボ投与群) は、悪心 (4%対 1%)、浮動性めまい (3%対<1%)、嘔吐 (3%対<1%)、傾眠 (2%対<1%)、便秘 (1%対<1%)、頭痛 (1%対<1%)、疲労 (1%対<1%) であった。

表 1： 並行群間試験の併合において NUCYNTA[®] ER 投与患者の 1%以上で報告され、プラセボ投与患者の発現率よりも高かった副作用¹

	NUCYNTA [®] ER 50～250 mg BID ² (n=980)	プラセボ (n=993)
悪心	21%	7%
下痢	17%	7%
浮動性めまい	17%	6%
頭痛	15%	13%
傾眠	12%	4%
疲労	9%	4%
嘔吐	8%	3%
口内乾燥	7%	2%
多汗症	5%	<1%
そう痒症	5%	2%
不眠症	4%	2%
消化不良	3%	2%
嗜眠	2%	<1%
無力症	2%	<1%
不安	2%	1%
食欲減退	2%	<1%
回転性めまい	2%	<1%
ほてり	2%	<1%
注意力障害	1%	<1%
振戦	1%	<1%
悪寒	1%	0%
異常な夢	1%	<1%
うつ病	1%	<1%
霧視	1%	<1%
勃起不全	1%	<1%

¹ MedDRA 基本語。試験では投与開始 1 週目に強制的漸増が行われた。

² NUCYNTA[®] ER は開始用量 50 mg BID の後、100～250 mg BID で投与された。

糖尿病性末梢性ニューロパチーに関連する神経障害性疼痛患者における NUCYNTA[®] ER の臨床試験で頻繁に観察された副作用

有痛性糖尿病性末梢性ニューロパチー(DPN)の患者を対象とした試験における副作用の種類は、腰痛及び変形性関節症の試験で見られた副作用と類似したものであった。下記の表 2 に記載した安全性データは、糖尿病性末梢性ニューロパチーに関連する神経障害性疼痛を有する患者を対象とした、NUCYNTA[®] ER (100～250 mg BID で投与) に対する 12 週間のランダム化治療中止、二重盲検、プラセボ対照試験 2 件を併合した成績に基づく。これらの試験の被験者は NUCYNTA[®] ER 投与患者 1040 例及びプラセボ投与患者 343 例であった。平均年齢は 60 歳で、女性が 40%、男性が 60%であり、白人が 76%、黒人が 12%、「その他」が 12%であった。最も頻繁に報告された副作用 (NUCYNTA[®] ER 投与被験者の 10%以上で発現) は、悪心、便秘、嘔吐、浮動性めまい、傾眠及び頭痛であった。

表 2 は、糖尿病性末梢性ニューロパチーに関連する神経障害性疼痛を有する患者を対象とした 2 試験を併合した中で、NUCYNTA[®] ER 投与患者の 1%以上で報告され、プラセボ投与患者の発現率よりも高かった一般的な副作用を示したものである。

表 2： 2 試験（DPN-1 試験及び DPN-2 試験）の併合において NUCYNTA® ER 投与患者の 1%以上で報告され、プラセボ投与患者の発現率よりも高かった副作用¹

	NUCYNTA® ER 50～250 mg BID ² (n=1040)	プラセボ ³ (n=343)
悪心	27%	8%
浮動性めまい	18%	2%
傾眠	14%	<1%
便秘	13%	<1%
嘔吐	12%	3%
頭痛	10%	5%
疲労	9%	<1%
そう痒症	8%	0%
口内乾燥	7%	<1%
下痢	7%	5%
食欲減退	6%	<1%
不安	5%	4%
不眠症	4%	3%
多汗症	3%	2%
ほてり	3%	2%
振戦 ⁴	3%	3%
異常な夢	2%	0%
嗜眠	2%	0%
無力症	2%	<1%
易刺激性	2%	1%
呼吸困難	1%	0%
神経過敏	1%	0%
鎮静	1%	0%
霧視	1%	0%
全身性そう痒症	1%	0%
回転性めまい	1%	<1%
腹部不快感	1%	<1%

低血圧	1%	<1%
消化不良	1%	<1%
感覚鈍麻	1%	<1%
うつ病	1%	<1%
発疹	1%	<1%
悪寒 ⁴	1%	1%
冷感 ⁴	1%	1%
薬剤離脱症候群	1%	<1%

¹ MedDRA 基本語

² NUCYNTA[®] ER の開始用量 50 mg BID の後、100～250 mg BID を投与。全被験者の非盲検用量調節期及び NUCYNTA[®] ER にランダム化された被験者の二重盲検用量固定期に報告された副作用を含む。

³ 非盲検用量調節期に NUCYNTA[®] ER を投与された後、プラセボにランダム化された被験者の二重盲検用量固定期に報告された副作用を含む。

⁴ 振戦は NUCYNTA[®] ER 投与被験者の 3.4%及びプラセボ投与被験者の 3.2%，悪寒は 1.3%及び 1.2%，冷感 は 1.3%及び 1.2%でそれぞれ観察された。

NUCYNTA[®] ER の市販前評価で観察されたその他の副作用

第 II/III 相試験 10 件において、以下のその他の副作用が NUCYNTA[®] ER 投与患者の 1%未満で発現した。

神経系障害：錯感覚，平衡障害，失神，記憶障害，精神的機能障害，意識レベルの低下，構語障害，失神寸前の状態，協調運動異常

胃腸障害：胃排出不全

一般・全身障害および投与部位の状態：異常感，酩酊感

精神障害：知覚障害，失見当識，錯乱状態，激越，多幸気分，薬物依存，思考異常，悪夢

皮膚および皮下組織障害：蕁麻疹

代謝および栄養障害：体重減少

心臓障害：心拍数増加，動悸，心拍数減少，左脚ブロック

血管障害：血圧低下

呼吸器，胸郭および縦隔障害：呼吸抑制

腎および尿路障害：排尿躊躇，頻尿

生殖系および乳房障害：性機能不全

眼障害：視覚障害

免疫系障害：薬物過敏症

6.2 市販後の経験

以下の副作用は，上記の 6.1 項には記載されていないが，承認後のタペンタドールの使用で特定されたものである。これらの副作用は，大きさが明らかではない母集団から自発的に報告されたものであるため，確実な発現率の推定及び薬物曝露との因果関係の確立は不可能である。

精神障害：幻覚，自殺念慮，パニック発作

NUCYNTA[®] ER に含有される成分によるアナフィラキシー，血管浮腫及びアナフィラキシーショックがごく稀に報告されている。このような反応をどのようにして認識するか，またどのタイミングで受診するかについて，患者を指導すること。

7 薬物相互作用

7.1 アルコール

NUCYNTA[®] ER と同時にアルコールを摂取すると，タペンタドールの血漿中濃度が上昇し，致死性のタペンタドールの過量投与となる可能性がある。NUCYNTA[®] ER の使用中は，アルコール飲料を摂取したり，アルコールを含有する処方薬又は一般用医薬品を使用したりしないよう，患者を指導すること[臨床薬理(12.3)参照]。

7.2 モノアミン酸化酵素阻害剤

ノルエピネフリン濃度に対して相加作用を及ぼす可能性があり，有害な心血管事象が生じることがあるため，モノアミン酸化酵素阻害剤(MAOI)を投与されている患者又は過去 14 日以内に投与された患者に対しては，NUCYNTA[®] ER は禁忌である[禁忌(4)参照]。

7.3 中枢神経抑制剤

NUCYNTA[®] ER と鎮静剤又は睡眠薬，全身麻酔薬，フェノチアジン，精神安定剤，及びアルコールなど他の中枢神経(CNS)抑制剤を併用投与すると，呼吸抑制，低血圧，深

い鎮静又は昏睡のリスクが増大することがある。中枢神経抑制剤と NUCYNTA[®] ER を併用投与される患者では、呼吸抑制及び低血圧の徴候を観察すること。この併用投与を検討する場合は、NUCYNTA[®] ER の開始用量を通常の 3 分の 1～2 分の 1 にし、併用する中枢神経抑制剤の用量を減量することを検討すること。

7.4 セロトニン作動薬

タペンタドールとセロトニン作動薬（SSRI, SNRI など）の併用使用によるセロトニン症候群が市販後に報告されている。SSRI, SNRI, MAOI, トリプタンなど、セロトニン神経伝達系に影響を及ぼすと考えられる他の薬剤と、NUCYNTA[®] ER を併用する場合は、慎重に行うこと。NUCYNTA[®] ER とセロトニン神経伝達系に影響を及ぼす薬剤の併用投与が臨床的に必要な場合、特に投与開始時及び増量時には慎重に観察を行うことが推奨される[警告及び使用上の注意(5.11)参照]。

7.5 混合作動性／拮抗性オピオイド鎮痛剤

NUCYNTA[®] ER と混合作動薬／拮抗薬（butorphanol, nalbuphine, ペンタゾシンなど）及び部分作動薬（ブプレノルフィンなど）を併用すると、離脱症状が発現することがある。作動薬／拮抗薬及び部分作動薬と NUCYNTA[®] ER との併用は避けること。

7.6 抗コリン作用薬

NUCYNTA[®] ER と抗コリン製剤を併用すると、尿閉及び／又は重度便秘のリスクが増大し、麻痺性イレウスに至ることがある。

8 特殊集団

8.1 妊婦への投与

薬剤胎児危険度分類 C：妊婦を対象とした NUCYNTA[®] ER に関する適切な対照を置きよく管理された試験は実施されていない。NUCYNTA[®] ER は、胎児に対する潜在的リスクが潜在的ベネフィットにより正当化される場合にのみ投与するべきである。妊娠ラット及びウサギを用いて、胚・胎児の器官形成期にタペンタドール塩酸塩を静脈内及び皮下投与し、催奇形性作用を評価した。タペンタドール 10, 20 及び 40 mg/kg/日（濃度-時間曲線下面積(AUC)比で、NUCYNTA[®] ER の最大推奨臨床用量(MRHD)500 mg/日をヒトに投与したときの血漿中曝露量の最大 1.36 倍に相当）を 1 日 2 回、ラットに皮下投与しても、催奇形性作用は観察されなかった。胚・胎児毒性の根拠として、顕著な母動物毒性を伴った 40 mg/kg/日における骨格成熟の一過性の遅延（骨化の抑制）がみられた。ウサギにタペンタドール塩酸塩 4, 10 及び 24 mg/kg/日（AUC 比で、MRHD 投与時の血漿中曝露量のそれぞれ 0.3 倍, 0.8 倍及び 2.5 倍に相当）を皮下投与

したとき、10 mg/kg/日以上用量で胚・胎児毒性が認められた。所見には胎児生存率の低下、骨格形成の遅延、その他の変異があった。さらに、10 mg/kg/日以上用量で腹壁破裂／胸腹壁破裂、無肢症／あざらし肢症、及び口蓋裂、24 mg/kg/日の高用量で無眼瞼、脳症及び二分脊椎を含む奇形複合が見られた。奇形を含む胚・胎児毒性は、本試験で観察された母動物に対する顕著な毒性に伴って二次的に生じた可能性が考えられる。

ラットを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験において、妊娠後期及び出生後早期の妊娠ラット及び授乳ラットにタペンタドール 20, 50, 150, 300 mg/kg/日（AUC 比で、MRHD 投与時の血漿中曝露量の最大 2.28 倍に相当）を経口投与しても、身体的発達又は反射、神経行動学的試験又は生殖パラメータに影響は認められなかった。母動物に対するタペンタドールの用量 150 mg/kg/日以上で、仔ラットの用量関連性の死亡率上昇が生後 4 日まで観察された。死亡した仔ラットでは、不完全骨化など、投与関連性の発達遅延が観察された。さらに、母動物に毒性がみられた用量（150 mg/kg/日以上）において、授乳期間を通して、仔ラットの体重及び体重増加量の有意な減少がみられた。

8.2 分娩及び出産

NUCYNTA[®] ER は分娩中及び分娩直前の女性には適応ではなく、このような状況では短時間作用型鎮痛剤又はその他の鎮痛方法の方が適切である。オピオイド鎮痛剤は一時的に、子宮収縮力を低下させ、その期間を短縮、頻度を低下させることにより、分娩時間を延長させることがある。しかし、このような作用が常に発現するとは限らず、また、子宮頸部拡張の割合を増大することによる分娩時間の短縮傾向があるため、この作用は相殺される可能性がある。

オピオイドは胎盤を通過して、新生児の呼吸抑制及び精神生理学的作用を及ぼすことがある。母親が分娩中にオピオイド鎮痛剤を投与された場合、新生児における呼吸抑制の徴候を厳密に観察すること。このような状況にある新生児に対しては、オピオイド誘発性呼吸抑制を回復させるため、ナロキソンなどのオピオイド拮抗薬が使用できるようにしておくべきである。

8.3 授乳婦への投与

タペンタドールのヒト又は動物の母乳中への排泄についての情報は不十分または限定的である。タペンタドールの物理的・化学的性質及び入手可能な薬物動態／毒性データから

は、母乳中への排泄が示唆されており、母乳摂取中の乳児に対するリスクを否定することはできない。

母乳摂取中の乳児では NUCYNTA[®] ER による副作用の可能性があることから、母親に対する本剤の重要性を考慮し、授乳を中止するか本剤を中止するかを判断すべきである。

母親に対する NUCYNTA[®] ER 投与を中止した場合、母乳摂取中の乳児で離脱症状が発現することがある。

8.4 小児への投与

18 歳未満の患者における NUCYNTA[®] ER の安全性及び有効性は確立されていない。

8.5 高齢者への投与

NUCYNTA[®] ER に関する二重盲検、反復投与、第 II/III 相試験における全患者のうち、65 歳以上は 28% (1023/3613 例)、75 歳以上は 7% (245/3613 例) であった。これらの患者とより若年の患者の間で、有効性及び忍容性の点で全体的な差は認められなかった。

一般的に、腎機能及び肝機能が正常な高齢患者における推奨用法・用量は、腎機能及び肝機能が正常な若年成人患者と同一である。高齢患者では腎機能及び肝機能は低下している可能性が高いため、推奨用量の中でより低用量から投与を開始することを考慮する [臨床薬理(12.3)参照]。

8.6 新生児の離脱症候群

母親が妊娠中に NUCYNTA[®] ER を長期使用すると、新生児で後に離脱の徴候が発現することがある。新生児の離脱症候群は、易刺激性、運動亢進及び異常な睡眠パターン、甲高い泣き声、振戦、嘔吐、下痢及び体重増加不良などとして発現する。新生児の離脱症候群の発現、持続期間及び重症度は、使用した薬剤、使用期間、母親が最後に使用した用量及び新生児による薬物排出速度により異なる。新生児のオピオイド離脱症候群は生命を脅かすものとなることがあるため、新生児専門医が作成したプロトコールに従った治療を行うべきである。

8.7 腎機能障害

重度腎機能障害患者 ($CL_{CR} < 30$ mL/分) における NUCYNTA[®] ER の安全性及び有効性は確立されていない。重度腎機能障害患者では、タペンタドールのグルクロン酸抱合に

より生成される代謝物が蓄積するため、NUCYNTA[®] ER の使用は推奨されない。この代謝物増加の臨床的意義は不明である[臨床薬理(12.3)参照]。

8.8 肝機能障害

肝機能が正常な被験者と比較して肝機能障害の被験者では、タペンタドール投与による曝露量は高くなり、血清中タペンタドール濃度は高くなった[臨床薬理(12.3)参照]。中等度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 7～9）では、NUCYNTA[®] ER の用量を減量すること[用法・用量(2.4)参照]。

重度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 10～15）に対する NUCYNTA[®] ER の使用は推奨されない[警告及び使用上の注意(5.15)参照]。

9 薬物乱用及び依存

9.1 規制物質

NUCYNTA[®] ER は、フェンタニル、メサドン、モルヒネ、オキシコドン及び oxymorphone に類似した乱用の可能性が高い、Schedule II の規制物質であるタペンタドールを含有する。NUCYNTA[®] ER では誤用、乱用、嗜癖、犯罪への転用が起きやすい[警告及び使用上の注意(5.1)参照]。徐放製剤では薬物含有量が多いため、乱用及び誤用による有害な結果が生じるリスクが増大する。

9.2 乱用

オピオイド鎮痛剤の使用には、それが適切な医学的使用であっても、嗜癖のリスクが伴うため、オピオイドを投与された患者ではすべて、乱用及び嗜癖の徴候を注意深く観察する必要がある。

薬物乱用とは、心理的又は生理的な報酬効果を求めて、一般用医薬品又は処方薬を、たとえ 1 回であっても意図的に治療以外の目的で使用するものである。薬物乱用には、「高揚感」を得るための処方薬又は一般用医薬品の使用、パフォーマンスの強化及び筋肉の増強のためのステロイドの使用があるが、これらに限られるわけではない。

薬物嗜癖は、物質の反復使用の後に発現する、行動、認知、生理に関連する一連の現象であり、これには当該薬物の摂取に対する強力な願望、使用の制御が困難であること、有害な結果にも関わらず使用を継続すること、他の活動や義務よりも薬物使用により高い優先順位をおくこと、耐性の強化、時には身体的離脱症状などがある。

「薬物探索行動」は、嗜癖者及び薬物乱用者できわめてよく見られる。薬物探索の戦略には、診察時間終了間際に緊急の電話や来院をする、適切な診察、検査、紹介を受けることを拒否する、処方薬をなくしたと繰り返し訴える、処方箋の改ざん、薬剤服用の記録又は他の担当医の連絡先をなかなか提供しないなどがある。薬物乱用者、嗜癖を有し治療を受けていない人及び薬物を販売しようとする犯罪者の間では、追加の処方薬を手に入れるため、「ドクターショッピング」（複数の処方医で受診すること）を行うことが頻繁にある。

乱用及び嗜癖は、身体依存及び耐性とは別の異なるものである。すべての嗜癖者において、嗜癖に伴い耐性及び身体依存症状があるわけではないことを、医師は認識すべきである。さらに、オピオイドの乱用は、真の嗜癖がない場合でも生じることがあり、その特徴として、医療以外の目的のための誤用があり、これと同時に他の向精神物質を使用することが多い。

NUCYNTA® ER は、違法な流通経路により医療以外の使用目的に転用されることがある。法律に規定されている通り、処方量、頻度、新たな処方の要求など、処方情報を注意深く記録することが強く推奨される。

オピオイド製剤の乱用を制限するために有用な適切な対策には、患者の適切な評価、適切な処方行為、投与の定期的再評価、適切な調剤及び保管がある。

9.3 依存

長期オピオイド療法中には耐性と身体依存の双方が発現し得る。耐性とは、鎮痛などの目的とした効果を維持するために、用量の増量が必要となることである（疾患の進行又は他の外的要因がない場合）。耐性は薬剤の望ましい作用及び望ましくない作用の双方に生じ、各種作用に対して異なる率で発現する可能性がある。

身体依存の場合、薬剤を突然中止したり、用量を顕著に減量したりすると、離脱症状が生じる。離脱は、オピオイド拮抗作用を示す薬剤、たとえばナロキソン、nalmefene 又は混合作動性／拮抗性鎮痛剤（ペンタゾシン、butorphanol、ブプレノルフィン、nalbuphine）の投与によっても生じることがある。身体依存が臨床的に意義のある程度に生じるのは、オピオイドを数日から数週間連続使用した後のことであると考えられる。

NUCYNTA® ER の中止は漸減により行うべきである[用法・用量(2.3)参照]。身体依存を示す患者で NUCYNTA® ER を突然中止すると、退薬症候が発現することがある。これらの症候の特徴には以下の一部又はすべてが含まれる。落ち着きのなさ、流涙、鼻漏、

あくび、発汗、悪寒、立毛、筋肉痛、散瞳、易刺激性、不安、背部痛、関節痛、脱力、腹部痙痛、不眠症、悪心、食欲不振、嘔吐、下痢、血圧上昇、呼吸数増加、心拍数増加。

オピオイドへの身体依存を示す母親から生まれた乳児も、身体依存を示し、呼吸困難及び離脱症状を発現することがある[特殊集団(8.1, 8.2, 8.6)参照]。

10 過量投与

10.1 臨床症状

オピオイド急性過量投与の症状として、呼吸抑制、昏迷又は昏睡にまで進行する傾眠、骨格筋弛緩、皮膚冷湿、瞳孔収縮があり、時には肺水腫、徐脈、低血圧及び死亡に至ることがある。過量投与では重度低酸素症に起因する症状として、縮瞳よりも顕著な散瞳が見られることがある。

過量投与における優先事項は、気道の確保、必要な場合は換気の補助又は人工換気である。循環性ショック及び肺水腫の管理では、必要に応じてその他の支持的処置（酸素、昇圧薬など）を行う。心停止又は不整脈では、高度な生命維持管理が必要である。

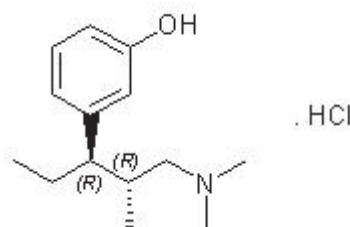
オピオイド拮抗薬、ナロキソン、nalmefene は、オピオイドの過量投与から生じる呼吸抑制に対する特異的解毒剤である。タペンタドールの過量投与に続発した、臨床的に重篤な呼吸抑制又は循環抑制がない場合は、オピオイド拮抗薬は投与しないこと。このような薬剤は、NUCYNTA[®] ER への身体依存が既知の患者又は身体依存が疑われる患者に対しては、慎重に投与する。この場合、オピオイド作用が急激又は完全に消失することにより、急性離脱症候群が発現することがある。

オピオイド拮抗薬の作用時間は、NUCYNTA[®] ER 中のタペンタドールの作用時間よりも短いことが予測されるため、自然呼吸が確実に再確立されるまで、注意深く患者の観察を行うこと。NUCYNTA[®] ER 投与から最長 24 時間までは、タペンタドールが継続的に放出され、タペンタドール負荷量が増加するため、長期間の観察が必要である。オピオイド拮抗薬に対する反応が最適ではない又は持続しない場合、製品の処方情報に従って、追加の拮抗薬を投与する。

オピオイドへの身体依存を示す者では、オピオイド受容体拮抗薬の投与により急性離脱が発現することがある。発現する離脱の重症度は、身体依存の程度及び投与した拮抗薬の用量により異なる。身体依存を示す患者の重篤な呼吸抑制に対する治療を行う場合は、拮抗薬の投与は慎重に、通常の用量よりも少量から開始して、漸増すること。

11 性状

NUCYNTA® ER (タペンタドール) は μ オピオイド受容体作動薬であり、経口投与用にフィルムコーティングされた徐放錠として提供される。各含量の錠剤にはタペンタドール塩酸塩が 58.24 mg, 116.48 mg, 174.72 mg, 232.96 mg 及び 291.20 mg 含有され、それぞれタペンタドール遊離塩基 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg 及び 250 mg に相当する。化学名は 3-[(1R,2R)-3-(dimethylamino)-1-ethyl-2-methylpropyl]phenol monohydrochloride である。構造式は以下の通りである。



タペンタドール塩酸塩の分子量は 257.80 であり、分子式は $C_{14}H_{23}NO \cdot HCl$ である。n-オクタノール／水分配係数の log P 値は 2.89 である。pKa 値は 9.36 及び 10.45 である。錠剤には有効成分のタペンタドール塩酸塩の他に、 α -トコフェロール (ビタミン E)、ヒプロメロース、ポリエチレングリコール及びポリエチレンオキシドの添加物を含有する。フィルムコーティングの成分はポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、タルク及び酸化チタンであり、着色料 FD&C 青#2 アルミニウムレーキが含量 100 mg, 150 mg, 200 mg 及び 250 mg の錠剤に、黄色三二酸化鉄が 150 mg の錠剤に使用されている。印字用インクには、シェラック及びプロピレングリコールがすべての含量の錠剤に含まれ、また、黒酸化鉄 (50 mg, 100 mg, 150 mg 及び 200 mg 錠) 又は酸化チタン (250 mg 錠) が含まれる。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

タペンタドールは中枢作用性の合成鎮痛薬である。正確な作用機序は不明である。臨床での意義は明確になっていないが、非臨床試験では、タペンタドールが μ オピオイド受容体(MOR)作動薬及びノルエピネフリン再取り込み阻害薬(NRI)であることが示されている。動物モデルにおける鎮痛作用は、これら両特性によって発揮される。

12.2 薬力学

ヒト μ オピオイド受容体に対するタペンタドールの結合力はモルヒネの 1/18 であり、動物モデルにおける鎮痛作用はモルヒネの 1/2～1/3 である。ラットの脳において、タペンタドールはノルエピネフリンの再取り込みを阻害することが示されており、その結果、ノルエピネフリンの濃度が上昇する。非臨床モデルでは、タペンタドールの μ オピオイド受容体作動作用により生じる鎮痛作用は、選択的 μ オピオイド受容体拮抗薬（ナロキソンなど）により拮抗され、ノルエピネフリン再取り込み阻害作用はノルエピネフリンの調節物質に対して感受性を示す。タペンタドールの鎮痛作用は、薬理学的作用を有する代謝物の関与なしに発揮される。

心血管系に対する作用：タペンタドールの治療用量及び治療用量を超える用量が QT 間隔に及ぼす作用はない。ランダム化、二重盲検、プラセボ及び陽性対照クロスオーバー試験において、健康被験者に対して、タペンタドールの速放性製剤 100 mg 及び 150 mg を 6 時間ごとに 5 回連続投与、プラセボ投与、モキシフロキサシンを単回経口投与した。同様に、タペンタドール速放性製剤は他の ECG パラメータ（心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、T 波又は U 波の形状）に対して関連する作用を示さなかった。

濃度－有効性の関係

鎮痛作用に関するタペンタドールの最低有効血漿中濃度は、患者により、特にオピオイド作動薬の投与歴のある患者では大きく異なる。そのため、治療効果と有害作用の間のバランスを取るために、患者ごとに用量を調節する。疼痛の増悪、疾患の進行、新たな疼痛症候群の発現及び／又は鎮痛剤に対する耐性の発現があるため、いずれの患者においてもタペンタドールの鎮痛作用に必要な最低有効濃度は、時間と共に上昇する可能性がある。

濃度－有害事象の関係

血漿中オピオイド濃度の上昇と、悪心、嘔吐、中枢神経作用及び呼吸抑制などの有害事象の頻度増加との間には、一般的に関連性がある。

中枢神経系(CNS)に対する作用

タペンタドールの主な治療効果は鎮痛である。タペンタドールは、部分的には脳幹の呼吸中枢に直接作用することにより、呼吸抑制を引き起こす。呼吸抑制には、二酸化炭素分圧の上昇及び電氣的刺激に対する脳幹呼吸中枢の反応性の低下が関わっている。タペンタドールは延髄の咳中枢に直接作用することにより、咳反射を抑制する。

タペンタドールは完全な暗闇でも縮瞳を引き起こす。針孔瞳孔はオピオイド過量投与の徴候であるが、特徴的なものではない（橋病変に出血源又は虚血源がある場合も類似の所見が見られる）。過量投与の低酸素症では、縮瞳よりも顕著な散瞳が見られる[過量投与(10)参照]。タペンタドールによる他の治療効果としては、不安緩解、多幸症、ゆったり感、傾眠状態及び気分の変化がある。

胃腸管及びその他の平滑筋に対する作用

タペンタドールにより胃液分泌、胆汁分泌及び膵液分泌が抑制される。タペンタドールは胃腸管運動を低下させ、また胃幽門及び十二指腸の緊張が亢進する。小腸における食物の消化は遅延し、蠕動運動が抑制される。結腸における推進蠕動は抑制され、緊張が亢進して攣縮に至る。最終的には便秘になる。タペンタドールによるオッディ括約筋の攣縮及び血清中アミラーゼの一過性の増加によって胆管圧が顕著に上昇する。また、タペンタドールは膀胱括約筋の攣縮を惹起する。

心血管系に対する作用

タペンタドールは末梢血管拡張を引き起こし、そのため起立性低血圧に至ることがある。

内分泌系に対する作用

オピオイド作動薬はホルモン分泌に様々な影響を及ぼすことが示されている。オピオイドはヒトの副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)、コルチゾール及び黄体ホルモン(LH)の分泌を抑制する。また、プロラクチン、成長ホルモン(GH)分泌、膵臓のインスリン及びグルカゴン分泌を刺激する。

免疫系に対する作用

オピオイドは *in vitro* 及び動物モデルにおいて、免疫系の構成要素に対して様々な影響を及ぼすことが示されている。これら所見の臨床的意義は不明である。

中枢神経抑制剤／アルコールとの相互作用

NUCYNTA[®] ER を、中枢神経系を抑制するアルコール、他のオピオイド又は違法薬物と併用した場合、相加的な薬力学的作用が予測される。

12.3 薬物動態

吸収

著しい初回通過代謝のため、NUCYNTA[®] ER を単回投与（空腹時）したときの平均絶対的バイオアベイラビリティは約 32%である。タペンタドールは NUCYNTA[®] ER 投与

後 3～6 時間に最高血清中濃度に到達した。治療用量の範囲で NUCYNTA[®] ER を投与した後、AUC は用量に比例して増加した。

3 回目の投与後（1 日 2 回投与の最初の投与から 24 時間後）に、タペンタドールの曝露量は定常状態に到達する。250 mg の 12 時間ごと投与後には、わずかな累積が認められた。

食事の影響

高脂質、高カロリーの朝食後に NUCYNTA[®] ER 錠を投与すると、AUC が 6%、C_{max} が 17%増加した。NUCYNTA[®] ER の投与に食事制限は不要である。

分布

タペンタドールは身体全体に広範に分布する。タペンタドール静脈内投与後の分布容積（V_z）は 540±98 L である。血漿蛋白結合率は低く、約 20%である。

代謝

ヒトでは親化合物の約 97%が代謝される。タペンタドールは主に第 2 相反応により代謝され、第 1 相酸化反応による代謝はわずかである。タペンタドールの主な代謝経路はグルクロン酸との抱合であり、これによりグルクロン酸抱合体が産生される。経口投与後、用量の約 70%（55%はタペンタドール-O-グルクロン酸抱合体、15%はタペンタドール硫酸抱合体）は、抱合体として尿中に排泄される。薬剤の 3%は未変化体として尿中に排泄される。さらにタペンタドールは CYP2C9 及び CYP2C19 によりタペンタドール-N-脱メチル化体（13%）に、CYP2D6 によりタペンタドール水酸化体（2%）にそれぞれ代謝され、これらはさらに抱合により代謝される。したがって、チトクローム P450 を介した薬物代謝は、第 2 相抱合反応より重要ではない。

鎮痛作用に寄与する代謝物はない。

排泄

タペンタドール及びその代謝物は、ほぼすべて（99%）腎排泄される。経口投与後の平均消失半減期は 5 時間である。タペンタドールの全身クリアランスは 1603±227 mL/分である。

特別な集団への投与

高齢患者

高齢被験者におけるタペンタドールの平均曝露量（AUC）は、若年成人における曝露量と同程度であり、高齢被験者における平均 $C_{\max}$ は、若年成人と比較して 16%低かった。

腎機能障害

様々な程度の腎機能（正常～重度の障害）を有する被験者において、タペンタドールの AUC 及び $C_{\max}$ は同程度であった。一方、腎機能障害の重症度が高くなると、タペンタドール-*O*-グルクロン酸抱合体の曝露量（AUC）は増加した。軽度（クレアチニンクリアランス[CL_{CR}]が 50～80 mL/分未満）、中等度（ CL_{CR} が 30～50 mL/分未満）及び重度（ CL_{CR} が 30 mL/分未満）の腎機能障害を有する被験者において、タペンタドール-*O*-グルクロン酸抱合体の AUC は、腎機能が正常な被験者と比較してそれぞれ 1.5 倍、2.5 倍及び 5.5 倍であった。

肝機能障害

肝機能障害を有する被験者では、タペンタドール投与後の曝露量及び血清中濃度は、肝機能が正常な被験者と比較して高かった。肝機能正常群と比較した、軽度肝機能障害群（Child-Pugh 分類 5～6）及び中等度肝機能障害群（Child-Pugh 分類 7～9）のタペンタドール薬物動態パラメータの比は、AUC ではそれぞれ 1.7 及び 4.2、 $C_{\max}$ ではそれぞれ 1.4 及び 2.5、 $t_{1/2}$ ではそれぞれ 1.2 及び 1.4 であった。肝機能障害が増悪するにつれ、タペンタドール-*O*-グルクロン酸抱合体の生成率は低くなった。

薬物動態的相互作用

タペンタドールは、高容量/低親和性である第 2 相グルクロン酸抱合により主に代謝されるため、第 2 相反応により臨床的に意義のある相互作用が生じる可能性は低い。タペンタドールの AUC は、ナプロキセン及びプロベネシドによりそれぞれ 17%及び 57%増加した。これらの変化は臨床的に重要ではないと考えられるため、用量の調節は必要ではない。

アセトアミノフェン及びアセチルサリチル酸を併用投与しても、タペンタドールの薬物動態パラメータに変化は認められなかった。

酸化反応により代謝されるタペンタドールはわずかである。また *in vitro* 試験では、タペンタドールはチトクローム P450 酵素を強力に阻害及び誘導しなかった。したがって、チトクローム P450 を介する、臨床的に意義のある相互作用が生じる可能性は低い。

オメプラゾール及びメトクロプラミドにより、それぞれ胃内 pH が上昇し、消化管運動が亢進しても、タペンタドールの薬物動態は影響を受けなかった。

タペンタドールの血漿蛋白結合率は低い（約 20%）。したがって、蛋白結合の置換による薬物動態的薬物-薬物相互作用の可能性は低い。

薬物相互作用／アルコールとの相互作用

NUCYNTA[®] ER と中枢神経系を抑制するアルコール、他のオピオイド又は違法薬物を併用すると、相加作用が予測され、呼吸抑制、低血圧、高血圧、深い鎮静又は昏睡が発現し、死亡に至ることがある[警告及び使用上の注意(5.4)参照]。

In vivo 試験において、空腹時の健康被検者に、NUCYNTA[®] ER 錠 100 mg 及び 250 mg を単回投与したときの曝露量に対するアルコール（40%で 240 mL）の影響を検討した。NUCYNTA[®] ER 錠 100 mg とアルコールを併用したとき、平均 C_{max} は対照群と比較して 48%上昇し、その範囲は 0.99 倍～4.38 倍であった。タペンタドールの平均 AUC_{last} 及び AUC_{inf} は 17%増加し、 T_{max} 及び $t_{1/2}$ に変化はなかった。NUCYNTA[®] ER 錠 250 mg とアルコールを併用したとき、平均 C_{max} は対照と比較して 28%上昇し、その範囲は 0.90 倍～2.67 倍であった。タペンタドールの平均 AUC_{last} 及び AUC_{inf} は 16%増加し、 T_{max} 及び $t_{1/2}$ に変化はなかった。

13 非臨床毒性

13.1 がん原性，変異原性，生殖能障害

がん原性

ラット（混餌投与）及びマウス（強制経口投与）にタペンタドールを2年間投与した。

マウスには、タペンタドール塩酸塩 50, 100 及び 200 mg/kg/日を2年間強制経口投与した〔濃度-時間曲線下面積（AUC）比で、NUCYNTA[®] ER の最大推奨臨床用量（MRHD）をヒトに投与したときの血漿中曝露量と比較して、雄では最高 0.34 倍、雌では最高 0.25 倍に相当〕。いずれの用量においても、腫瘍発生率の増加は観察されなかった。

ラットには、タペンタドール塩酸塩 10, 50, 125 及び 250 mg/kg/日が混餌投与により 2 年間投与された（AUC 比で、MRHD 投与時の血漿中曝露量と比較して、雄では最高 0.20 倍、雌では最高 0.75 倍に相当）。いずれの用量においても、腫瘍発生率の増加は観察されなかった。

変異原性

タペンタドールは細菌の遺伝子突然変異を誘発しなかったが、V79 細胞を用いた染色体異常試験において、代謝活性化に伴い染色体異常を誘発した。再試験では、代謝活性化系の存在下、非存在下のいずれの場合も陰性であった。タペンタドールの変異原性が陽性となった 1 回の試験結果は、染色体異常及び不定期 DNA 合成を評価項目として、最大耐用量まで検討した *in vivo* ラット試験においては確認されなかった。

生殖能障害

タペンタドール塩酸塩 3, 6 及び 12 mg/kg/日（別途実施されたラット 4 週間静脈内投与試験におけるトキシコキネティクス試験結果からの外挿により、AUC 比で MRHD 投与時の曝露量と比較して、雄ラットでは最高約 0.56 倍、雌ラットでは最高 0.50 倍の曝露量）が、雌雄ラットに静脈内投与された。タペンタドールのいずれの用量においても、受胎能に影響はなかった。着床数の減少、生存胎児数の減少、並びに着床前及び着床後胚損失率の増加など、母動物毒性及び胚・胎児発生に対する毒性が、6 mg/kg/日以上用量で発現した。

13.2 動物における毒性及び／又は薬理所見

タペンタドールの毒性試験において最も多く認められたタペンタドールの全身作用は、 μ オピオイド受容体作動作用及びノルエピネフリン再取り込み阻害作用という薬力学的特性に関係するものであった。呼吸機能の障害及び痙攣など、主に中枢神経系に関連する所見が一過性かつ用量依存的に観察された。痙攣はイヌにおいて、ヒトに対する最大推奨臨床用量(MRHD)に相当する血漿中濃度(C_{max})の範囲で発現した。

14 臨床試験

中等度～高度の慢性疼痛及び糖尿病性末梢性ニューロパチー（DPN）を有する患者を対象とした 5 試験において、NUCYNTA[®] ER の有効性が検討された。慢性腰痛(LBP)患者におけるランダム化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照試験 1 件、及び糖尿病性末梢性ニューロパチー（DPN-1 及び DPN-2）に関連する疼痛を有する患者におけるランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験 2 件において、有効性が示された。

14.1 中等度～高度の慢性腰痛

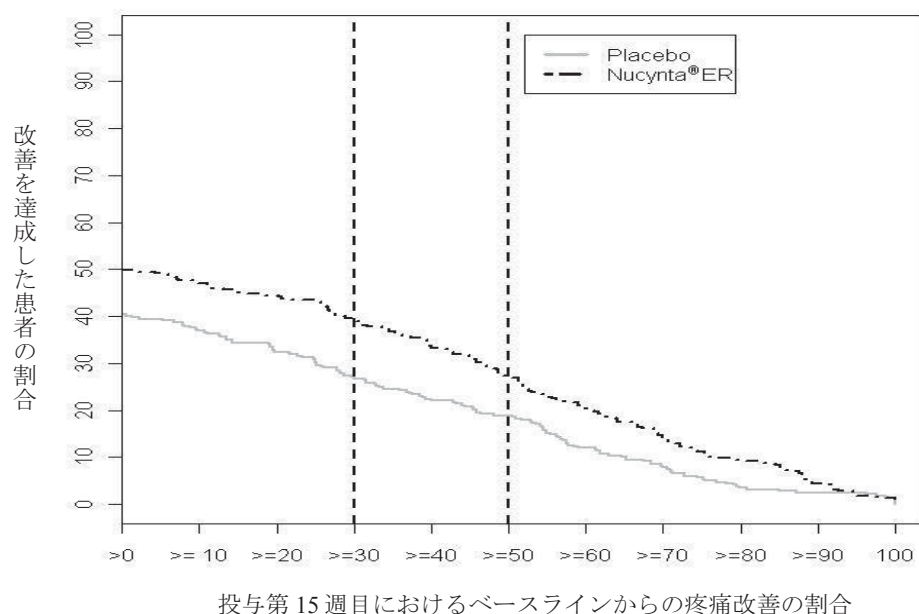
LBP を対象とした試験において、18 歳以上で、慢性腰痛を有し、0～10 の 11 ポイント数値的評価スコア(NRS)によるベースラインの疼痛スコアが 5 以上の患者が、NUCYNTA[®] ER、実対照薬（Schedule II の徐放性オピオイド鎮痛剤）、プラセボの 3 投与群のうちの 1 つにランダム化された。

NUCYNTA[®] ER にランダム化された患者では、50 mg 1 日 2 回の 3 日間投与から開始された。3 日間経過した後は 100 mg 1 日 2 回に増量された。以降は、3 週間の用量調節期において最大 250 mg 1 日 2 回までの増量が可能とされ、続いて 12 週間の用量固定期が設けられた。ランダム化された患者は 981 例であった。試験母集団の平均年齢は 50 歳（範囲 18～89 歳）であり、ベースラインにおける平均疼痛強度スコアは 8 (SD 1)であった。約半数はオピオイド使用経験のない（スクリーニング来院の前 3 カ月間においてオピオイドを使用しなかった）患者であった。

試験を終了した患者数は、プラセボ群で 51%，NUCYNTA[®] ER 群で 54%，実薬対照群で 43%であった。中止の理由として最も多かったものは、プラセボ投与患者(21%)では有効性の不足、実薬投与群（NUCYNTA[®] ER 群で 17%，実薬対照群で 32%）では有害事象であった。

15 週間の投与後、NUCYNTA[®] ER 投与患者における疼痛の軽減は、プラセボ投与患者と比較して有意に大きかった。各種程度の改善を示した患者の割合を図 1 に示す。図は累積の割合を表しており、たとえば、ベースラインからの変化が 50%の患者は、50%未満の各レベルの改善にも含まれている。試験を終了しなかった患者の改善は 0%とした。

図 1： 各レベルの疼痛強度改善を達成した患者の割合－LBP 試験¹



¹ LBP 試験の最終週は第 15 週目であった。

14.2 糖尿病性末梢性ニューロパチーに関連する神経障害性疼痛

DPN を対象とした試験 2 件では、18 歳以上で、糖尿病性末梢性ニューロパチーに起因する疼痛を有し、0（疼痛なし）～10（最悪の疼痛）の 11 ポイント数値的評価スコア (NRS) による疼痛スコアが 5 以上の患者が登録された。全患者に NUCYNTA® ER を 3 週間投与し、各患者の安定用量に達するまで用量を調節した非盲検投与期の後、忍容性が良好で、非盲検用量調節期の終了時に NRS による疼痛強度に 1 ポイント以上の改善が認められた患者が、12 週間の用量固定期において、非盲検用量調節期に到達した NUCYNTA® ER の用量（100 mg～250 mg 1 日 2 回）を継続投与する群又はプラセボを投与する群にランダムに割り付けられた。二重盲検用量固定期の最初の 4 日間は、追加投与として、タペンタドール徐放錠 25 mg を最大 1 日 2 回まで使用することが許可された。最初の 4 日間が経過した後は、各患者に割り付けられた試験薬の他に、疼痛に対して必要な場合は、タペンタドール徐放錠 25 mg を 1 日 1 回投与することが許可された。患者は 1 日 2 回、患者日誌に疼痛について記録した。

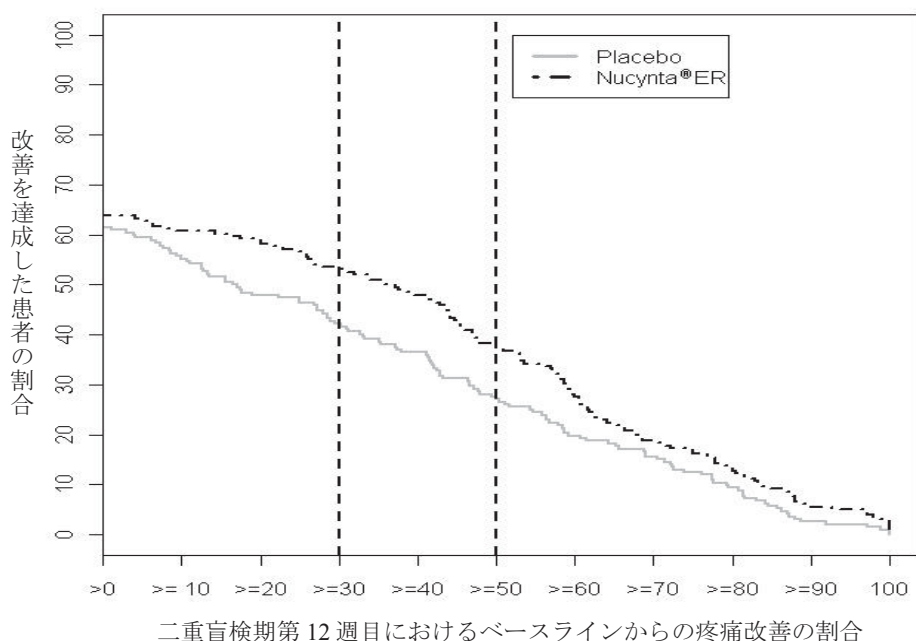
DPN-1 試験では、計 591 例の患者が非盲検投与を開始し、389 例が二重盲検投与期へのランダム化の基準を満たした。ランダム化された患者の平均年齢は 60 歳（範囲 29～87

歳)であり, 約3分の2はオピオイド使用の経験がない(スクリーニング来院の前3カ月間においてオピオイドを使用しなかった)患者であった。

用量調節期において, 患者の34%が非盲検のNUCYNTA[®] ERを中止した。二重盲検投与期における中止の理由として最も多かったものは, プラセボ群(14%)では有効性の不足, NUCYNTA[®] ER群(15%)では有害事象であった。

12週間の投与後, ベースラインから12週間の二重盲検期終了時点までのNUCYNTA[®] ER投与による疼痛の軽減は, プラセボ投与と比較して有意に大きかった。図2は, 非盲検用量調節期開始時点からランダム化離脱期の最終週における, 各種程度の疼痛強度改善を達成したランダム化された患者の割合を示したものである。図は累積の割合を表しており, たとえば, ベースラインからの変化が50%の患者は, 50%未満の各レベルの改善にも含まれている。試験を終了しなかった患者の改善は0%とした。

図2: 各レベルの疼痛強度改善を達成した患者の割合—DPN-1

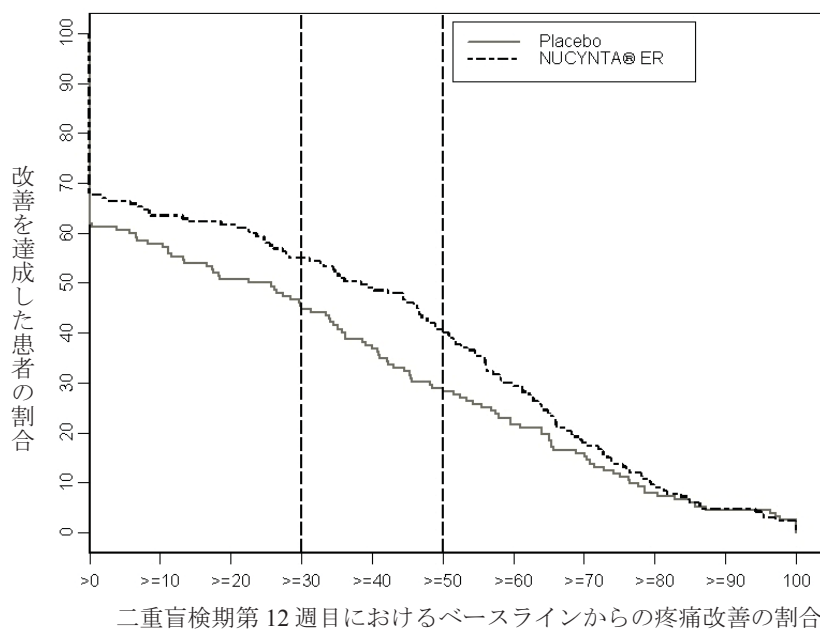


DPN-2 試験では, 計 459 例の患者が非盲検投与を開始し, 320 例が二重盲検投与期へのランダム化の基準を満たした。ランダム化された患者の平均年齢は 59 歳 (範囲 28~83 歳)であり, 約3分の2はオピオイド使用の経験がない(スクリーニング来院の前3カ月間においてオピオイドを使用しなかった)患者であった。

用量調節期において、患者の 22%が非盲検の NUCYNTA[®] ER を中止し、患者の 6%は疼痛強度の 1 ポイント以上の改善を達成しなかったため、次のランダム化の対象にならなかった。二重盲検投与期における中止の理由として最も多かったものは、プラセボ群 (9%)及び NUCYNTA[®] ER 群(14%)双方において有害事象であった。

12 週間の投与後、ベースラインから 12 週間の二重盲検期終了時点までの NUCYNTA[®] ER 投与による疼痛の軽減は、プラセボ投与と比較して有意に大きかった。図 3 は、非盲検用量調節期開始時点からランダム化離脱期の最終週における、各種程度の疼痛強度改善を達成したランダム化された患者の割合を示したものである。図は累積の割合を表しており、たとえば、ベースラインからの変化が 50%の患者は、50%未満の各レベルの改善にも含まれている。試験を終了しなかった患者の改善は 0%とした。

図 3： 各レベルの疼痛強度改善を達成した患者の割合－DPN-2



16 供給形態、保管及び取り扱い方法

NUCYNTA[®] ER 錠は以下の含量及び包装のものが入手できる。

50 mg 徐放錠は白色、楕円形で、片側に「OMJ 50」と黒で印字されており、CR（チャイルド・レジスタント）キャップの付いた 60 錠ボトル(NDC 50458-860-01)及び 100 錠ブリスターパック（各 10 錠のブリスター10 個）で供給され、病院での使用専用(NDC 50458-860-02)である。

100 mg 徐放錠は淡青色，楕円形で，片側に「OMJ 100」と黒で印字されており，CR キャップの付いた 60 錠ボトル(NDC 50458-861-01)及び 100 錠ブリスターパック（各 10 錠のブリスター10 個）で供給され，病院での使用専用(NDC 50458-861-02)である。

150 mg 徐放錠は青緑色，楕円形で，片側に「OMJ 150」と黒で印字されており，CR キャップの付いた 60 錠ボトル(NDC 50458-862-01)及び 100 錠ブリスターパック（各 10 錠のブリスター10 個）で供給され，病院での使用専用(NDC 50458-862-02)である。

200 mg 徐放錠は青色，楕円形で，両側の中央に縦方向のくぼみがあり，片側には「OMJ 200」と黒で印字されており，CR キャップの付いた 60 錠ボトル(NDC 50458-863-01)及び 100 錠ブリスターパック（各 10 錠のブリスター10 個）で供給され，病院での使用専用(NDC 50458-863-02)である。

250 mg 徐放錠は濃青色，楕円形で，両側の中央に縦方向のくぼみがあり，片側には「OMJ 250」と白で印字されており，CR キャップの付いた 60 錠ボトル(NDC 50458-864-01)及び 100 錠ブリスターパック（各 10 錠のブリスター10 個）で供給され，病院での使用専用(NDC 50458-864-02)である。

保管及び取扱い方法

25°C(77° F)以下で保存すること。15°C～30°C(59° F～86° F)への逸脱は許容範囲である[USP の管理室温を参照]。

湿気を避けること。

NUCYNTA® ER は子供の手の届かない安全なところに保管すること。

必要のなくなった NUCYNTA® ER 錠は，トイレに流して廃棄すること。

17 患者カウンセリング情報

FDA により承認された患者向け添付文書（医薬品ガイド）を参照すること。

乱用の可能性

NUCYNTA® ER は乱用されやすい Schedule II の規制物質であるタペンタドールを含有することを患者に知らせること。NUCYNTA® ER を他の人に渡さないこと，また，盗難又は誤用から NUCYNTA® ER を守る対策を取るよう，患者を指導すること。

生命を脅かす呼吸抑制

呼吸抑制のリスクについて患者と話し合い、NUCYNTA[®] ER 投与の開始時又は増量時にリスクは最大になることを説明すること。呼吸抑制をどのように認識するかを説明し、また、呼吸困難を経験したら、受診するよう指導すること。

偶発的曝露

NUCYNTA[®] ER を安全に保管する対策を取るよう患者を指導すること。特に小児の偶発的曝露は、重篤な障害又は死亡に至ることがある。使用しなかった NUCYNTA[®] ER 錠はトイレに流して廃棄するよう、患者を指導すること。

アルコール及び他の中樞神経抑制剤との併用使用から生じるリスク

アルコールと NUCYNTA[®] ER を併用使用すると、生命を脅かす呼吸抑制のリスクが増大し得ることを、患者に知らせること。NUCYNTA[®] ER の投与中は、アルコール飲料を摂取したり、アルコールを含有する処方薬又は一般用医薬品を使用したりしないよう、患者を指導すること。

NUCYNTA[®] ER を他の中樞神経抑制剤と併用すると、重篤になり得る相加作用が生じるため、医療提供者の監督下で使用するのではない限り、このような薬剤は使用しないよう、患者を指導すること。

MAOI の併用投与

モノアミン酸化酵素阻害剤の使用中には、NUCYNTA[®] ER を使用しないよう、患者を指導すること。NUCYNTA[®] ER の使用中は MAOI 投与を開始してはならない。

発作

発作のリスクがある又はてんかんを有する場合、NUCYNTA[®] ER により発作が引き起こされる可能性があることを、患者に知らせること。NUCYNTA[®] ER 服用中に発作を発現した場合、NUCYNTA[®] ER の使用を中止し、医療提供者に直ちに連絡するよう、患者を指導すること。

セロトニン症候群

NUCYNTA[®] ER とセロトニン作動薬（セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、三環系抗うつ剤など）とを併用した場合、稀ではあるが、生命を脅かす症状の原因となることがある旨、患者に知らせること。患者に、セロトニン症候群の症状を伝えて、症状が発現したら直ちに診察を受けるよう指導すること。

中枢神経抑制剤、MAO 阻害剤、混合作動性／拮抗性オピオイド鎮痛剤、抗コリン作用薬、SSRI、SNRI、三環系抗うつ剤など、他の薬剤を使用している又は使用する予定がある場合、担当医に知らせるよう、患者を指導すること。

投与に関する重要な指示

以下を含め、NUCYNTA[®] ER の正しい服用方法について、患者に伝えること。

- NUCYNTA[®] ER 錠は噛まずに飲み込む。
- 錠剤を分割したり、砕いたり、噛んだり、溶解したりしない。
- 生命を脅かす有害事象（呼吸抑制など）のリスクを軽減するため、NUCYNTA[®] ER は処方通りに使用する。
- NUCYNTA[®] ER を中止する場合は、必ず処方者と漸減投与の必要性について話し合う。
- 錠剤は口に入れた後、直ちに十分な水で完全に飲み込む。

低血圧

NUCYNTA[®] ER は起立性低血圧及び失神の原因になる場合があることを、患者に知らせること。低血圧の症状を認識する方法、低血圧が発現した場合に重篤な結果が生じるリスクを軽減する方法（座る又は横になる、座った又は横たわった状態から立ち上がる時には注意して行うなど）について、患者を指導すること。

自動車の運転及び重機の操作

NUCYNTA[®] ER は、自動車の運転又は重機の操作など、危険が生じ得る活動の実施に必要な能力を障害することがある。薬剤に対する反応が明らかになるまでは、このような活動をしないよう、患者を指導すること。

便秘

重度の便秘が発現する可能性について患者に伝え、その管理に関する指示を与え、診察を受ける必要がある場合について知らせる。

アナフィラキシー

NUCYNTA[®] ER に含有される成分によるアナフィラキシーの発現が報告されていることを、患者に伝える。そのような反応を認識する方法、また、診察を受ける必要がある場合について知らせること。

妊娠

女性の患者には、NUCYNTA® ER が胎児に害を及ぼす可能性があることを伝え、現在妊娠している又は妊娠する予定がある場合、処方者に知らせるよう指導すること。

製造者：

Janssen Ortho, LLC

Gurabo, PR 00778

製造委託者：

Janssen Pharmaceuticals, Inc.

Titusville, NJ 08560

© Janssen Pharmaceuticals, Inc. 2011

改訂：2013 年 9 月

医薬品ガイド
NUCYNTA® ER (new-SINN-tah E-R と発音)
(タペンタドール) 徐放経口錠,CII

NUCYNTA® ER は：

- オピオイド（麻薬）を含む強力な鎮痛用の処方せん薬で、24時間持続する中等度から高度の疼痛、糖尿病に伴って生じる神経損傷による疼痛（神経障害性疼痛）の治療に使用されます。

NUCYNTA® ER に関する重要な情報：

- NUCYNTA® ER を過剰に服用した場合は（過量投与）、直ちに救急処置を受けてください。NUCYNTA® ER を過剰に服用すると、生命を脅かす呼吸障害の原因となることがあり、時には死亡に至ります。
- 自分用のNUCYNTA® ERを他の人に決して譲渡しないでください。他の人がNUCYNTA® ERを服用すると、死亡することがあります。NUCYNTA® ERは子供の手の届かないところに保管し、盗難や乱用を防ぐため、安全な場所に保管してください。NUCYNTA® ERを販売又は譲渡することは、法律に違反します。

以下の場合、NUCYNTA® ER を使用しないでください：

- 重度の喘息、呼吸障害、肺障害のいずれかがある場合。
- 腸閉塞や、胃又は腸の狭窄がある場合。
- モノアミン酸化酵素阻害剤(MAOI)を使用している又は過去 14 日以内に MAOI を使用したことのある場合。

以下の病歴がある場合は、NUCYNTA® ER の使用前に医療提供者に伝えてください：

- 頭部損傷、発作
- 肝臓、腎臓、甲状腺いずれかの障害
- 排尿障害
- 膵臓又は胆嚢の障害
- ストリートドラッグ又は処方せん薬の乱用、アルコール依存、精神衛生問題のいずれか

以下の場合医療提供者に伝えてください：

- 妊娠中又は妊娠する予定がある。NUCYNTA® ER は胎児に害を及ぼす可能性があります。
- 授乳中。NUCYNTA® ER は母乳中に移行して、乳児に害を及ぼす可能性があります。
- 処方せん薬、一般用医薬品、ビタミン剤、ハーブサプリメントいずれかを使用している。

NUCYNTA® ER 服用の際には：

- 服用量を変えないでください。NUCYNTA® ER は担当の医療提供者から処方された通りに服用してください。
- 毎日同じ時間に、12 時間おきに処方された用量を服用してください。処方された用量以上を 24 時間以内に服用しないでください。飲み忘れた場合は、できるだけ早く忘れた分を服用してください。既に次に服用する時間に近づいている場合は、忘れた分は飲まずに、通常の服用スケジュールで服用してください。
- NUCYNTA® ERは噛まずに、錠剤すべてを十分な水で直ちに飲み込んでください。NUCYNTA® ERは割ったり、砕いたり、噛んだり、粉砕したり、溶解したりせず、また注射しないでください。
- 使用している用量で痛みをコントロールできない場合は、担当の医療提供者に連絡してください。
- 担当の医療提供者と相談せずに NUCYNTA® ER を中止しないでください。
- NUCYNTA® ER の使用を中止したら、使用しなかった錠剤はトイレに流してください。

NUCYNTA® ER を服用している間は、以下を行わないでください：

- NUCYNTA® ER によりどのような影響を受けるかが分かるまでは、車の運転又は重機の操作は行わないでください。NUCYNTA® ER により、眠気を催したり、めまいがしたり、ふらふらしたりすることがあります。
- アルコールを飲んだり、アルコールを含む処方せん薬や一般用医薬品を使用したりしないでください。

NUCYNTA® ER で起こり得る副作用：

- 便秘、吐き気、眠気、嘔吐、疲労、頭痛、めまい、腹痛。これらの症状があり、それが重い場合は、担当の医療提供者に連絡してください。

以下の場合、救急処置を受けてください：

- 呼吸障害、息切れ、心臓の鼓動が速い、胸が痛い、顔面、舌、喉の腫れ、非常に眠い、発作、気を失いような感じがある。
- 興奮、幻覚、昏睡、体が熱い感覚、多量の汗がある。

これらの副作用は、NUCYNTA® ER により生じ得る副作用すべてではありません。副作用に関する医学的なアドバイスについては、医師にお尋ねください。FDA（1-800-FDA-1088）に副作用を報告することもできます。より詳細な情報は、dailymed.nlm.nih.gov を参照してください。

製造者：Janssen Ortho LLC, Gurabo, PR 00778, 製造委託者：Janssen Pharmaceuticals, Inc. Titusville, NJ 08560, www.Nucynta.com
又は電話 1-800-526-7736

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

<TRADEMARK> <suffix> 25 mg prolonged-release tablets
<TRADEMARK> <suffix> 50 mg prolonged-release tablets
<TRADEMARK> <suffix> 100 mg prolonged-release tablets
<TRADEMARK> <suffix> 150 mg prolonged-release tablets
<TRADEMARK> <suffix> 200 mg prolonged-release tablets
<TRADEMARK> <suffix> 250 mg prolonged-release tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each prolonged-release tablet contains 25 mg tapentadol (as hydrochloride).
Each prolonged-release tablet contains 50 mg tapentadol (as hydrochloride).
Each prolonged-release tablet contains 100 mg tapentadol (as hydrochloride).
Each prolonged-release tablet contains 150 mg tapentadol (as hydrochloride).
Each prolonged-release tablet contains 200 mg tapentadol (as hydrochloride).
Each prolonged-release tablet contains 250 mg tapentadol (as hydrochloride).

Excipient(s) with known effect:

<TRADEMARK> <suffix> 25 mg contains 1.330 mg lactose.
<TRADEMARK> <suffix> 50 mg contains 3.026 mg lactose.
<TRADEMARK> <suffix> 100 mg contains 3.026 mg lactose.
<TRADEMARK> <suffix> 150 mg contains 3.026 mg lactose.
<TRADEMARK> <suffix> 200 mg contains 3.026 mg lactose.
<TRADEMARK> <suffix> 250 mg contains 3.026 mg lactose.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Prolonged-release tablet

[25 mg]: Slightly brownish-orange film-coated oblong shaped tablets (5.5 mm x 10 mm) marked with Grünenthal logo on one side and "H9" on the other side.

[50 mg]: White film-coated oblong shaped tablets (6.5 mm x 15 mm) marked with Grünenthal logo on one side and "H1" on the other side.

[100 mg]: Pale yellow film-coated oblong shaped tablets (6.5 mm x 15 mm) marked with Grünenthal logo on one side and "H2" on the other side.

[150 mg]: Pale pink film-coated oblong shaped tablets (6.5 mm x 15 mm) marked with Grünenthal logo on one side and "H3" on the other side.

[200 mg]: Pale orange film-coated oblong shaped tablets (7 mm x 17 mm) marked with Grünenthal logo on one side and "H4" on the other side.

[250 mg]: Brownish red film-coated oblong shaped tablets (7 mm x 17 mm) marked with Grünenthal logo on one side and "H5" on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

<TRADEMARK> <suffix> is indicated for the management of severe chronic pain in adults, which can be adequately managed only with opioid analgesics.

4.2 Posology and method of administration

Posology

The dosing regimen should be individualised according to the severity of pain being treated, the previous treatment experience and the ability to monitor the patient.

<TRADEMARK> <suffix> should be taken twice daily, approximately every 12 hours.

Initiation of therapy

Initiation of therapy in patients currently not taking opioid analgesics

Patients should start treatment with single doses of 50 mg tapentadol as prolonged-release tablet administered twice daily.

Initiation of therapy in patients currently taking opioid analgesics

When switching from opioids to <TRADEMARK> <suffix> and choosing the initial dose, the nature of the previous medicinal product, administration and the mean daily dose should be taken into account. This may require higher initial doses of <TRADEMARK> <suffix> for patients currently taking opioids compared to those not having taken opioids before initiating therapy with <TRADEMARK> <suffix>.

Titration and maintenance

After initiation of therapy the dose should be titrated individually to a level that provides adequate analgesia and minimises undesirable effects under the close supervision of the prescribing physician.

Experience from clinical trials has shown that a titration regimen in increments of 50 mg tapentadol as prolonged-release tablet twice daily every 3 days was appropriate to achieve adequate pain control in most of the patients. <The 25 mg tapentadol prolonged-release tablet can also be used for dose adjustments to meet individual patient requirements.>

Total daily doses of <TRADEMARK> <suffix> greater than 500 mg tapentadol have not yet been studied and are therefore not recommended.

Discontinuation of treatment

Withdrawal symptoms could occur after abrupt discontinuation of treatment with tapentadol (see section 4.8).

When a patient no longer requires therapy with tapentadol, it is advisable to taper the dose gradually to prevent symptoms of withdrawal.

Renal Impairment

In patients with mild or moderate renal impairment a dosage adjustment is not required (see section 5.2).

<TRADEMARK> <suffix> has not been studied in controlled efficacy trials in patients with severe renal impairment, therefore the use in this population is not recommended (see sections 4.4 and 5.2).

Hepatic Impairment

In patients with mild hepatic impairment a dosage adjustment is not required (see section 5.2).

<TRADEMARK> <suffix> should be used with caution in patients with moderate hepatic impairment. Treatment in these patients should be initiated at the lowest available dose strength, i.e. <25°mg><50°mg> tapentadol as prolonged-release tablet, and not be administered more frequently than once every 24 hours. At initiation of therapy a daily dose greater than 50 mg tapentadol as prolonged-release tablet is not recommended. Further treatment should reflect maintenance of analgesia with acceptable tolerability (see sections 4.4 and 5.2).

<TRADEMARK> <suffix> has not been studied in patients with severe hepatic impairment and therefore, use in this population is not recommended (see sections 4.4 and 5.2).

Older people (persons aged 65 years and over)

In general, a dose adaptation in older people is not required. However, as older people are more likely to have decreased renal and hepatic function, care should be taken in dose selection as recommended (see sections 4.2 and 5.2).

Paediatric Patients

The safety and efficacy of <TRADEMARK> <suffix> in children and adolescents below 18 years of age has not yet been established. Therefore <TRADEMARK> <suffix> is not recommended for use in this population.

Method of administration

<TRADEMARK> <suffix> has to be taken whole, not divided or chewed, to ensure that the prolonged-release mechanism is maintained. <TRADEMARK> <suffix> should be taken with sufficient liquid.

<TRADEMARK> <suffix> can be taken with or without food.

4.3 Contraindications

<TRADEMARK> <suffix> is contraindicated

- in patients with hypersensitivity to tapentadol or to any of the excipients listed in section 6.1.
- in situations where active substances with mu-opioid receptor agonist activity are contraindicated, i.e. patients with significant respiratory depression (in unmonitored settings or the absence of resuscitative equipment), and patients with acute or severe bronchial asthma or hypercapnia
- in any patient who has or is suspected of having paralytic ileus
- in patients with acute intoxication with alcohol, hypnotics, centrally acting analgesics, or psychotropic active substances (see section 4.5)

4.4 Special warnings and precautions for use

Potential for Abuse and Addiction/ Dependence Syndrome

<TRADEMARK> <suffix> has a potential for abuse and addiction. This should be considered when prescribing or dispensing <TRADEMARK> <suffix> in situations where there is concern about an increased risk of misuse, abuse, addiction, or diversion.

All patients treated with active substances that have mu-opioid receptor agonist activity should be carefully monitored for signs of abuse and addiction.

Respiratory Depression

At high doses or in mu-opioid receptor agonist sensitive patients, <TRADEMARK> <suffix> may produce dose-related respiratory depression. Therefore, <TRADEMARK> <suffix> should be administered with caution to patients with impaired respiratory functions. Alternative non-mu-opioid receptor agonist analgesics should be considered and <TRADEMARK> <suffix> should be employed only under careful medical supervision at the lowest effective dose in such patients. If respiratory depression occurs, it should be treated as any mu-opioid receptor agonist-induced respiratory depression (see section 4.9).

Head Injury and Increased Intracranial Pressure

<TRADEMARK> <suffix> should not be used in patients who may be particularly susceptible to the intracranial effects of carbon dioxide retention such as those with evidence of increased intracranial pressure, impaired consciousness, or coma. Analgesics with mu-opioid receptor agonist activity may obscure the clinical course of patients with head injury. <TRADEMARK> <suffix> should be used with caution in patients with head injury and brain tumors.

Seizures

<TRADEMARK> <suffix> has not been systematically evaluated in patients with a seizure disorder, and such patients were excluded from clinical trials. However, like other analgesics with mu-opioid agonist activity <TRADEMARK> <suffix> is not recommended in patients with a history of a seizure disorder or any condition that would put the patient at risk of seizures.

Renal Impairment

<TRADEMARK> <suffix> has not been studied in controlled efficacy trials in patients with severe renal impairment, therefore the use in this population is not recommended (see section 4.2 and 5.2).

Hepatic Impairment

Subjects with mild and moderate hepatic impairment showed a 2-fold and 4.5-fold increase in systemic exposure, respectively, compared with subjects with normal hepatic function. <TRADEMARK> <suffix> should be used with caution in patients with moderate hepatic impairment (see section 4.2 and 5.2), especially upon initiation of treatment.

<TRADEMARK> <suffix> has not been studied in patients with severe hepatic impairment and therefore, use in this population is not recommended (see sections 4.2 and 5.2).

Use in Pancreatic/Biliary Tract Disease

Active substances with mu-opioid receptor agonist activity may cause spasm of the sphincter of Oddi.

<TRADEMARK> <suffix> should be used with caution in patients with biliary tract disease, including acute pancreatitis.

Mixed opioid agonists/antagonists

Care should be taken when combining <TRADEMARK> <suffix> with mixed mu-opioid agonist/antagonists (like pentazocine, nalbuphine) or partial mu-opioid agonists (like buprenorphine). In patients maintained on buprenorphine for the treatment of opioid dependence, alternative treatment options (like e.g. temporary buprenorphine discontinuation) should be considered, if administration of full mu-agonists (like tapentadol) becomes necessary in acute pain situations. On combined use with buprenorphine, higher dose requirements for full mu-receptor agonists have been reported and close monitoring of adverse events such as respiratory depression is required in such circumstances.

<TRADEMARK> <suffix> prolonged-release tablets contain lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption, should not take this medicinal product.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Medicinal products like benzodiazepines, barbiturates and opioids (analgesics, antitussives or substitution treatments) may enhance the risk of respiratory depression if taken in combination with <TRADEMARK> <suffix>. CNS depressants (e.g. benzodiazepines, antipsychotics, H1-antihistamines, opioids, alcohol) can enhance the sedative effect of tapentadol and impair vigilance. Therefore, when a combined therapy of <TRADEMARK> <suffix> with a respiratory or CNS depressant is contemplated, the reduction of dose of one or both agents should be considered.

Mixed opioid agonists/antagonists

Care should be taken when combining <TRADEMARK> <suffix> with mixed mu-opioid agonist/antagonists (like pentazocine, nalbuphine) or partial mu-opioid agonists (like buprenorphine) (see also section 4.4).

In isolated cases there have been reports of serotonin syndrome in a temporal connection with the therapeutic use of tapentadol in combination with serotonergic medicinal products such as selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs). Signs of serotonin syndrome may be for example confusion, agitation, fever, sweating, ataxia, hyperreflexia, myoclonus and diarrhoea. Withdrawal of the serotonergic medicinal products usually brings about a rapid improvement. Treatment depends on the nature and severity of the symptoms.

The major elimination pathway for tapentadol is conjugation with glucuronic acid mediated via uridine diphosphate transferase (UGT) mainly UGT1A6, UGT1A9 and UGT2B7 isoforms. Thus, concomitant administration with strong inhibitors of these isoenzymes (e.g. ketoconazole, fluconazole, meclofenamic acid) may lead to increased systemic exposure of tapentadol (see section 5.2).

For patients on tapentadol treatment, caution should be exercised if concomitant drug administration of strong enzyme inducing drugs (e.g. rifampicin, phenobarbital, St John's Wort (*hypericum perforatum*)) starts or stops, since this may lead to decreased efficacy or risk for adverse effects, respectively.

Treatment with <TRADEMARK> <suffix> should be avoided in patients who are receiving monoamine oxidase (MAO) inhibitors or who have taken them within the last 14 days due to potential additive effects on synaptic noradrenaline concentrations which may result in adverse cardiovascular events, such as hypertensive crisis.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There is very limited amount of data from the use in pregnant women.

Studies in animals have not shown teratogenic effects. However, delayed development and embryotoxicity were observed at doses resulting in exaggerated pharmacology (mu-opioid-related CNS effects related to dosing above the therapeutic range). Effects on the postnatal development were already observed at the maternal NOAEL (see section 5.3).

<TRADEMARK> <suffix> should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the foetus.

Labour and Delivery

The effect of tapentadol on labour and delivery in humans is unknown. <TRADEMARK> <suffix> is not recommended for use in women during and immediately before labour and delivery. Due to the mu-opioid receptor agonist activity of tapentadol, new-born infants whose mothers have been taking tapentadol should be monitored for respiratory depression.

Lactation

There is no information on the excretion of tapentadol in human milk. From a study in rat pups suckled by dams dosed with tapentadol it was concluded that tapentadol is excreted in milk (see section 5.3). Therefore, a risk to the suckling child cannot be excluded. <TRADEMARK> <suffix> should not be used during breast feeding.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

<TRADEMARK> <suffix> may have major influence on the ability to drive and use machines, because it may adversely affect central nervous system functions (see section 4.8). This has to be expected especially at the beginning of treatment, when any change of dosage occurs as well as in connection with use of alcohol or tranquilisers (see section 4.4). Patients should be cautioned as to whether driving or use of machines is permitted.

4.8 Undesirable effects

The adverse drug reactions that were experienced by patients in the placebo controlled trials performed with <TRADEMARK> <suffix> were predominantly of mild and moderate severity. The most frequent adverse drug reactions were in the gastrointestinal and central nervous system (nausea, dizziness, constipation, headache and somnolence).

The table below lists adverse drug reactions that were identified from clinical trials performed with <TRADEMARK> <suffix> and from post-marketing environment. They are listed by class and frequency. Frequencies are defined as very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$), not known (cannot be estimated from the available data).

ADVERSE DRUG REACTIONS				
System Organ Class	Frequency			
	Very common	Common	Uncommon	Rare
Immune system disorders			Drug hypersensitivity*	
Metabolism and nutrition disorders		Decreased appetite	Weight decreased	
Psychiatric disorders		Anxiety, Depressed mood, Sleep disorder, Nervousness, Restlessness	Disorientation, Confusional state, Agitation, Perception disturbances, Abnormal dreams, Euphoric mood	Drug dependence, Thinking abnormal
Nervous system disorders	Dizziness, Somnolence, Headache	Disturbance in attention, Tremor, Muscle contractions involuntary	Depressed level of consciousness, Memory impairment, Mental impairment, Syncope, Sedation, Balance disorder, Dysarthria, Hypoaesthesia, Paraesthesia	Convulsion, Presyncope, Coordination abnormal
Eye disorders			Visual disturbance	
Cardiac disorders			Heart rate increased, Heart rate decreased, Palpitations	
Vascular disorders		Flushing	Blood pressure decreased	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Dyspnoea		Respiratory depression
Gastrointestinal disorders	Nausea, Constipation	Vomiting, Diarrhoea, Dyspepsia	Abdominal discomfort	Impaired gastric emptying
Skin and subcutaneous tissue disorders		Pruritus, Hyperhidrosis, Rash	Urticaria	
Renal and urinary disorders			Urinary hesitation, Pollakiuria	
Reproductive system and breast disorders			Sexual dysfunction	
General disorders and administration site conditions		Asthenia, Fatigue, Feeling of body temperature change, Mucosal dryness, Oedema	Drug withdrawal syndrome, Feeling abnormal, Irritability	Feeling drunk, Feeling of relaxation
<i>* Post-marketing rare events of angioedema, anaphylaxis and anaphylactic shock have been reported.</i>				

Clinical trials performed with <TRADEMARK> <suffix> with patient exposure up to 1 year have shown little evidence of withdrawal symptoms upon abrupt discontinuations and these were generally classified as

mild, when they occurred. Nevertheless, physicians should be vigilant for symptoms of withdrawal (see section 4.2) and treat patients accordingly should they occur.

The risk of suicidal ideation and suicides committed is known to be higher in patients suffering from chronic pain. In addition, substances with a pronounced influence on the monoaminergic system have been associated with an increased risk of suicidality in patients suffering from depression, especially at the beginning of treatment. For tapentadol data from clinical trials and post-marketing reports do not provide evidence for an increased risk.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via <[to be completed nationally]>.

4.9 Overdose

Symptoms

Human experience with overdose of tapentadol is very limited. Preclinical data suggest that symptoms similar to those of other centrally acting analgesics with mu-opioid receptor agonist activity are to be expected upon intoxication with tapentadol. In principle, these symptoms include, referring to the clinical setting, in particular miosis, vomiting, cardiovascular collapse, consciousness disorders up to coma, convulsions and respiratory depression up to respiratory arrest.

Management

Management of overdose should be focused on treating symptoms of mu-opioid agonism. Primary attention should be given to re-establishment of a patent airway and institution of assisted or controlled ventilation when overdose of tapentadol is suspected.

Pure opioid receptor antagonists such as naloxone are specific antidotes to respiratory depression resulting from opioid overdose. Respiratory depression following an overdose may outlast the duration of action of the opioid receptor antagonist. Administration of an opioid receptor antagonist is not a substitute for continuous monitoring of airway, breathing, and circulation following an opioid overdose. If the response to opioid receptor antagonists is suboptimal or only brief in nature, an additional dose of antagonist (e.g. naloxone) should be administered as directed by the manufacturer of the product.

Gastrointestinal decontamination may be considered in order to eliminate unabsorbed active substance. Gastrointestinal decontamination with activated charcoal or by gastric lavage may be considered within 2 hours after intake. Before attempting gastrointestinal decontamination, care should be taken to secure the airway.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Analgesics; opioids; other opioids
ATC code: N02AX06

Tapentadol is a strong analgesic with μ -agonistic opioid and additional noradrenaline reuptake inhibition properties. Tapentadol exerts its analgesic effects directly without a pharmacologically active metabolite.

Tapentadol demonstrated efficacy in preclinical models of nociceptive, neuropathic, visceral and inflammatory pain; efficacy has been verified in clinical trials with tapentadol prolonged-release tablets in non-malignant nociceptive and neuropathic chronic pain conditions as well as chronic tumour-related pain.

The trials in pain due to osteoarthritis and chronic low back pain showed similar analgesic efficacy of tapentadol to a strong opioid used as a comparator. In the trial in painful diabetic peripheral neuropathy tapentadol separated from placebo which was used as comparator.

Effects on the cardiovascular system: In a thorough human QT trial, no effect of multiple therapeutic and supratherapeutic doses of tapentadol on the QT interval was shown. Similarly, tapentadol had no relevant effect on other ECG parameters (heart rate, PR interval, QRS duration, T-wave or U-wave morphology).

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with <TRADEMARK><suffix> in all subsets of the paediatric population in severe chronic pain (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Mean absolute bioavailability after single-dose administration (fasting) of <TRADEMARK> <suffix> is approximately 32% due to extensive first-pass metabolism. Maximum serum concentrations of tapentadol are observed at between 3 and 6 hours after administration of prolonged-release tablets.

Dose proportional increases for AUC have been observed after administration of the prolonged-release tablets over the therapeutic dose range.

A multiple dose trial with twice daily dosing using 86 mg and 172 mg tapentadol administered as prolonged-release tablets showed an accumulation ratio of about 1.5 for the parent active substance which is primarily determined by the dosing interval and apparent half-life of tapentadol. Steady state serum concentrations of tapentadol are reached on the second day of the treatment regimen.

Food Effect

The AUC and C_{max} increased by 8% and 18%, respectively, when prolonged-release tablets were administered after a high-fat, high-calorie breakfast. This was judged to be without clinical relevance as it falls into the normal inter-subject variability of tapentadol PK parameters. <TRADEMARK> <suffix> may be given with or without food.

Distribution

Tapentadol is widely distributed throughout the body. Following intravenous administration, the volume of distribution (V_z) for tapentadol is 540 +/- 98 l. The serum protein binding is low and amounts to approximately 20%.

Metabolism

In humans, the metabolism of tapentadol is extensive. About 97% of the parent compound is metabolised. The major pathway of tapentadol metabolism is conjugation with glucuronic acid to produce glucuronides. After oral administration approximately 70% of the dose is excreted in urine as conjugated forms (55% glucuronide and 15% sulfate of tapentadol). Uridine diphosphate glucuronyl transferase (UGT) is the primary enzyme involved in the glucuronidation (mainly UGT1A6, UGT1A9 and UGT2B7 isoforms). A total of 3% of active substance is excreted in urine as unchanged active substance. Tapentadol is additionally metabolised to N-desmethyl tapentadol (13%) by CYP2C9 and CYP2C19 and to hydroxy tapentadol (2%) by CYP2D6, which are further metabolised by conjugation. Therefore, active substance metabolism mediated by cytochrome P450 system is of less importance than phase 2 conjugation. None of the metabolites contributes to the analgesic activity.

Elimination

Tapentadol and its metabolites are excreted almost exclusively (99%) via the kidneys. The total clearance after intravenous administration is 1530 +/- 177 ml/min. Terminal half-life is on average 5-6 hours after oral administration.

Special populations

Older people

The mean exposure (AUC) to tapentadol was similar in a trial with older subjects (65-78 years of age) compared to young adults (19-43 years of age), with a 16% lower mean C_{max} observed in the older subject group compared to young adult subjects.

Renal Impairment

AUC and C_{max} of tapentadol were comparable in subjects with varying degrees of renal function (from normal to severely impaired). In contrast, increasing exposure (AUC) to tapentadol-O-glucuronide was observed with increasing degree of renal impairment. In subjects with mild, moderate, and severe renal impairment, the AUC of tapentadol-O-glucuronide are 1.5-, 2.5-, and 5.5-fold higher compared with normal renal function, respectively.

Hepatic Impairment

Administration of tapentadol resulted in higher exposures and serum levels to tapentadol in subjects with impaired hepatic function compared to subjects with normal hepatic function. The ratio of tapentadol pharmacokinetic parameters for the mild and moderate hepatic impairment groups in comparison to the normal hepatic function group were 1.7 and 4.2, respectively, for AUC; 1.4 and 2.5, respectively, for C_{max} ; and 1.2 and 1.4, respectively, for $t_{1/2}$. The rate of formation of tapentadol-O-glucuronide was lower in subjects with increased liver impairment.

Pharmacokinetic Interactions

Tapentadol is mainly metabolised by Phase 2 glucuronidation, and only a small amount is metabolised by Phase 1 oxidative pathways.

As glucuronidation is a high capacity/low affinity system, which is not easily saturated even in disease, and as therapeutic concentrations of active substances are generally well below the concentrations needed for potential inhibition of glucuronidation, any clinically relevant interactions caused by Phase 2 metabolism are unlikely to occur. In a set of drug-drug interaction trials using paracetamol, naproxen, acetylsalicylic acid and probenecid, a possible influence of these active substances on the glucuronidation of tapentadol was investigated. The trials with probe active substances naproxen (500 mg twice daily for 2 days) and probenecid (500 mg twice daily for 2 days) showed increases in AUC of tapentadol by 17% and 57%, respectively. Overall, no clinically relevant effects on the serum concentrations of tapentadol were observed in these trials.

Furthermore, interaction trials of tapentadol with metoclopramide and omeprazole were conducted to investigate a possible influence of these active substances on the absorption of tapentadol. These trials also showed no clinically relevant effects on tapentadol serum concentrations.

In vitro studies did not reveal any potential of tapentadol to either inhibit or induce cytochrome P450 enzymes. Thus, clinically relevant interactions mediated by the cytochrome P450 system are unlikely to occur.

Plasma protein binding of tapentadol is low (approximately 20%). Therefore, the likelihood of pharmacokinetic drug-drug interactions by displacement from the protein binding site is low.

5.3 Preclinical safety data

Tapentadol was not genotoxic in bacteria in the Ames test. Equivocal findings were observed in an *in vitro* chromosomal aberration test, but when the test was repeated the results were clearly negative. Tapentadol was not genotoxic *in vivo*, using the two endpoints of chromosomal aberration and unscheduled DNA

synthesis, when tested up to the maximum tolerated dose. Long-term animal studies did not identify a potential carcinogenic risk relevant to humans.

Tapentadol had no influence on male or female fertility in rats, but there was reduced *in utero* survival at the high dose. It is not known whether this was mediated via the male or the female. Tapentadol showed no teratogenic effects in rats and rabbits following intravenous and subcutaneous exposure. However, delayed development and embryotoxicity were observed after administration of doses resulting in exaggerated pharmacology (mu-opioid related CNS effects related to dosing above the therapeutic range). After intravenous dosing in rats reduced *in utero* survival was seen. In rats, tapentadol caused increased mortality of the F₁ pups that were directly exposed via milk between days 1 and 4 post partum already at dosages that did not provoke maternal toxicities. There were no effects on neurobehavioral parameters.

Excretion into breast milk was investigated in rat pups suckled by dams dosed with tapentadol. Pups were dose-dependently exposed to tapentadol and tapentadol O-glucuronide. It was concluded that tapentadol is excreted in milk.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

[25 mg]:

Tablet core:

Hypromellose

Microcrystalline cellulose

Colloidal anhydrous silica

Magnesium stearate

Tablet coat:

Hypromellose

Lactose monohydrate

Talc

Macrogol 400

Macrogol 6000

Titanium dioxide (E 171)

Yellow iron oxide (E 172)

Red iron oxide (E 172)

[50 mg]:

Tablet core:

Hypromellose

Microcrystalline cellulose

Colloidal anhydrous silica

Magnesium stearate

Tablet coat:

Hypromellose

Lactose monohydrate

Talc

Macrogol 6000

Propylene glycol

Titanium dioxide (E 171)

[100 mg]:

Tablet core:

Hypromellose
Microcrystalline cellulose
Colloidal anhydrous silica
Magnesium stearate

Tablet coat:
Hypromellose
Lactose monohydrate
Talc
Macrogol 6000
Propylene glycol
Titanium dioxide (E 171)
Yellow iron oxide (E 172)

[150 mg]:
Tablet core:
Hypromellose
Microcrystalline cellulose
Colloidal anhydrous silica
Magnesium stearate

Tablet coat:
Hypromellose
Lactose monohydrate
Talc
Macrogol 6000
Propylene glycol
Titanium dioxide (E 171)
Yellow iron oxide (E 172)
Red iron oxide (E 172)

[200 mg]:
Tablet core:
Hypromellose
Microcrystalline cellulose
Colloidal anhydrous silica
Magnesium stearate

Tablet coat:
Hypromellose
Lactose monohydrate
Talc
Macrogol 6000
Propylene glycol
Titanium dioxide (E 171)
Yellow iron oxide (E 172)
Red iron oxide (E 172)

[250 mg]:
Tablet core:
Hypromellose
Microcrystalline cellulose
Colloidal anhydrous silica

Magnesium stearate

Tablet coat:

Hypromellose

Lactose monohydrate

Talc

Macrogol 6000

Propylene glycol

Titanium dioxide (E 171)

Yellow iron oxide (E 172)

Red iron oxide (E 172)

Black iron oxide (E 172)

6.2 Incompatibilities

Not applicable

6.3 Shelf life

[25 mg]:

2 years

[50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg]:

3 years

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

[25 mg]:

PVC/PVDC-aluminium blisters

Packs with 7, 10, 14, 20, 24, 28, 30, 40, 50, 54, 56, 60, 90, 100 prolonged-release tablets.

PVC/PVDC aluminium perforated unit-dose blisters

Packs with 10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 90x1, 100x1 prolonged-release tablets.

[50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg]:

PVC/PVDC-aluminium/paper/PET blisters.

Packs with 7, 10, 14, 20, 24, 28, 30, 40, 50, 54, 56, 60, 90, 100 prolonged-release tablets.

PVC/PVDC aluminium/paper/PET perforated unit-dose blisters.

Packs with 10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 90x1, 100x1 prolonged-release tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

<[To be completed nationally]>

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

<[To be completed nationally]>

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

<[To be completed nationally]>

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

<[To be completed nationally]>

1. 製品名

<販売名>徐放錠 25 mg
<販売名>徐放錠 50 mg
<販売名>徐放錠 100 mg
<販売名>徐放錠 150 mg
<販売名>徐放錠 200 mg
<販売名>徐放錠 250 mg

2. 組成・成分

各徐放錠は 1 錠中に 25 mg のタペンタドール（塩酸塩として）を含有する。
各徐放錠は 1 錠中に 50 mg のタペンタドール（塩酸塩として）を含有する。
各徐放錠は 1 錠中に 100 mg のタペンタドール（塩酸塩として）を含有する。
各徐放錠は 1 錠中に 150 mg のタペンタドール（塩酸塩として）を含有する。
各徐放錠は 1 錠中に 200 mg のタペンタドール（塩酸塩として）を含有する。
各徐放錠は 1 錠中に 250 mg のタペンタドール（塩酸塩として）を含有する。

作用既知の添加物：

<販売名>25 mg 錠は 1 錠中に 1.330 mg の乳糖を含有する。
<販売名>50 mg 錠は 1 錠中に 3.026 mg の乳糖を含有する。
<販売名>100 mg 錠は 1 錠中に 3.026 mg の乳糖を含有する。
<販売名>150 mg 錠は 1 錠中に 3.026 mg の乳糖を含有する。
<販売名>200 mg 錠は 1 錠中に 3.026 mg の乳糖を含有する。
<販売名>250 mg 錠は 1 錠中に 3.026 mg の乳糖を含有する。
添加物の一覧については 6.1 項参照

3. 性状

徐放錠

[25 mg]：淡褐橙色，楕円形のフィルムコート錠(5.5 mm x 10 mm)で，片面に Grünenthal のロゴ，もう一方の面に「H9」と印字されている。

[50 mg]：白色，楕円形のフィルムコート錠(6.5 mm x 15 mm)で，片面に Grünenthal のロゴ，もう一方の面に「H1」と印字されている。

[100 mg]：淡黄色，楕円形のフィルムコート錠(6.5 mm x 15 mm)で，片面に Grünenthal のロゴ，もう一方の面に「H2」と印字されている。

[150 mg]：淡桃色，楕円形のフィルムコート錠(6.5 mm x 15 mm)で，片面に Grünenthal のロゴ，もう一方の面に「H3」と印字されている。

[200 mg]：淡橙色，楕円形のフィルムコート錠(7 mm x 17 mm)で，片面に Grünenthal のロゴ，もう一方の面に「H4」と印字されている。

[250 mg]：帯褐赤色，楕円形のフィルムコート錠(7 mm x 17 mm)で，片面に Grünenthal のロゴ，もう一方の面に「H5」と印字されている。

4. 臨床特性

4.1 適応症

本剤は、オピオイド鎮痛剤によってのみ適切な管理が可能な、成人における重度の慢性疼痛の管理が適応となる。

4.2 用量・用法

用量

投与法は、疼痛の重症度、過去の治療経験及び患者観察の程度に従って患者ごとに設定すること。本剤は、1 日 2 回、約 12 時間ごとに投与すること。

投与開始

オピオイド鎮痛剤を使用していない患者に対する投与開始

タペンタドール徐放錠として 1 回 50 mg から投与を開始し、1 日 2 回投与すること。

オピオイド鎮痛剤を使用している患者に対する投与開始

他のオピオイドから本剤へ切り替える際の開始用量を選択する場合、前治療薬の性質、投与法、及び平均 1 日用量を考慮すること。この場合、本剤投与開始前にオピオイドを使用していなかった患者に比べ、オピオイドを使用している患者では、本剤はより高い開始用量が必要となることがある。

用量の調節及び維持

投与開始後、処方医師の慎重な監視下に、十分な鎮痛が得られ、望ましくない作用を最小限に抑える水準まで患者ごとに用量を調節する。

臨床試験から得られた経験によると、タペンタドール徐放錠として 50 mg ずつ、1 日 2 回、3 日ごとの増量方法が、ほとんどの患者で十分な疼痛コントロールを達成するのに適していることが示されている。＜個々の患者の状態によって、タペンタドール徐放錠 25 mg を用量調整に使用することができる。＞

タペンタドールとして 1 日 500 mg を超える本剤の用量は検討されていないため、推奨されない。

投与中止

タペンタドールの投与を突然中止すると、離脱症状が起きることがある（4.8 項参照）。タペンタドールの投与を必要としなくなった場合は、離脱症状を予防するために、用量を漸減することが推奨される。

腎機能障害患者

軽度又は中等度の腎機能障害患者での用量調節は不要である（5.2 項参照）。

本剤は、有効性検証試験にて、重度の腎機能障害患者を対象とした検討をしておらず、本患者集団への使用は推奨されない（4.4 項及び 5.2 項参照）。

肝機能障害患者

軽度の肝機能障害患者での用量調節は不要である（5.2 項参照）。

本剤は、中等度の肝機能障害患者では慎重に使用すること。中等度の肝機能障害患者への投与は、タペンタドール徐放錠として最も低い用量＜25 mg, 50 mg＞から開始し、24 時間ごとに 1 回を超える頻度で投与してはならない。投与開始時、タペンタドール徐放錠として 50 mg を超える 1 日量は推奨されない。その後の治療は、鎮痛の維持と、忍容性を考慮すること（4.4 項及び 5.2 項参照）。

本剤は重度の肝機能障害患者では検討されていないため、本患者集団への使用は推奨されない（4.4 項及び 5.2 項参照）。

高齢者（65 歳以上）

一般に、高齢者における用量調節は不要である。ただし、高齢者の腎及び肝機能は低下していることが多いため、用量調節は推奨方法に従って慎重に行うこと（4.2 項及び 5.2 項参照）。

小児患者

小児患者及び 18 歳未満の青少年患者における本剤の安全性及び有効性は確立していない。そのため、本剤は本患者集団に推奨されない。

用法

本剤は、その徐放性を維持するために、分割したり噛んだりせずに、そのまま投与すること。本剤は、十分な水で投与すること。本剤の投与に食事制限は不要である。

4.3 禁忌

本剤は、以下の患者に禁忌である。

- タペンタドール又は 6.1 項に記載した添加物のいずれかに過敏症を有する患者
- μ オピオイド受容体作動活性を有する作用成分が禁忌である場合、例えば重大な呼吸抑制を有する患者（観察が行われていない又は蘇生機器の備えがない場合）や、急性又は重度の気管支喘息あるいは高炭酸ガス血症を有する患者
- 麻痺性イレウスを合併又はその合併が疑われる患者
- アルコール、睡眠剤、中枢作用性鎮痛剤又は向精神作用成分に対する急性中毒を有する患者（4.5 項参照）

4.4 特別な警告及び使用上の注意

乱用及び嗜癖/依存症候群の可能性

本剤は、乱用及び嗜癖の可能性を有する。誤用、乱用、嗜癖又は転用のリスクが増大する懸念がある場合、本剤の処方又は調剤に際しては、このようなリスクを考慮すること。

μ オピオイド受容体作動活性を有する作用成分を投与する場合は、常に乱用及び嗜癖の徴候を注意深く観察する必要がある。

呼吸抑制

高用量又は μ オピオイド受容体作動薬に感受性の高い患者に本剤を投与すると、用量依存性の呼吸抑制が生じることがある。そのため、呼吸機能障害を有する患者に本剤を投与する場合は注意を要する。 μ オピオイド受容体作動活性のない他の鎮痛剤を考慮し、また、このような患者に対しては慎重な医学的監視を行う場合にのみ、最小有効量で本剤を投与すること。呼吸抑制が起きた場合は、 μ オピオイド受容体作動薬誘発性呼吸抑制として治療を行うこと（4.9 項参照）。

頭部損傷又は頭蓋内圧上昇

頭蓋内圧上昇、意識障害又は昏睡の兆候がある患者など、二酸化炭素貯留の頭蓋内作用の影響を特に受けやすい患者に本剤を使用してはならない。頭部損傷がある患者では、 μ オピオイド受容体作動活性を有する鎮痛剤により臨床経過が不明瞭になることがある。頭部損傷及び脳腫瘍を有する患者に本剤を投与する場合は、注意を要する。

発作

痙攣発作のある患者に対して本剤は系統的に評価されておらず、このような患者は臨床試験では除外された。ただし、 μ オピオイド受容体作動活性を有する他の鎮痛剤と同様に、本剤は痙攣発作の既往のある患者又は発作リスクのある状態の患者に推奨されない。

腎機能障害

本剤は、重度の腎機能障害を有する患者を対象とした有効性対照試験において検討されていないため、本患者集団への使用は推奨されない（4.2 項及び 5.2 項参照）。

肝機能障害

軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者では、肝機能正常被験者に比べ、全身曝露量がそれぞれ 2 倍及び 4.5 倍増加した。中等度の肝機能障害患者に本剤を投与する場合は、特に投与開始時に、注意を要する（4.2 項及び 5.2 項）。

本剤は、重度の肝機能障害患者を対象とした有効性対照試験において検討されていないため、本患者集団への使用は推奨されない（4.2 項及び 5.2 項参照）。

膵臓/胆道疾患

μ オピオイド受容体作動活性がある作用成分はオッディ括約筋痙攣を引き起こすことがある。急性膵炎を含む胆道疾患を有する患者に本剤を投与する場合は、注意を要する。

混合作用性/拮抗性オピオイド

本剤を混合作用性/拮抗性 μ オピオイド（例：ペンタゾシン, nalbuphine）又は部分作動性 μ オピオイド（例：ブプレノルフィン）と併用する場合は注意を要する。オピオイド依存の治療のためにブプレノルフィンの維持治療を受けている患者において、急性疼痛に対して μ 完全作動薬（例：タペンタドール）の投与が必要になった場合は、別の治療選択肢（例：ブプレノルフィンの一時中断）を考慮する必要がある。ブプレノルフィンと併用する場合、より高用量の μ 受容体完全作動薬が必要になることが報告されており、このような状況下では呼吸抑制のような有害事象を注意深く観察する必要がある。

本徐放錠は、乳糖を含有する。ガラクトース不耐症、Lapp ラクターゼ欠乏症又はグルコース・ガラクトース吸収不良症などの稀な遺伝的障害を有する患者に本剤を投与してはならない。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

ベンゾジアゼピン、バルビツール酸系催眠剤及びオピオイド（鎮痛剤、鎮咳剤又は代替治療薬）などの医薬品を本剤と併用すると、呼吸抑制のリスクが増大することがある。中枢神経抑制剤（例：ベンゾジアゼピン、抗精神病剤、H1-抗ヒスタミン剤、オピオイド、アルコール）は、タペンタドールの鎮静作用を増強し、覚醒状態を障害する可能性がある。そのため、本剤と呼吸機能抑制剤又は中枢神経抑制剤との併用を考慮する場合は、どちらか 1 剤又は両剤の減量を行うこと。

混合作用性/拮抗性オピオイド

本剤を混合作用性/拮抗性 μ オピオイド（例：ペンタゾシン, nalbuphine）又は部分作動性 μ オピオイド（例：ブプレノルフィン）と併用する場合は注意を要する（4.4 項参照）。

まれな例として、タペンタドールと選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) などのセロトニン作動剤との併用治療に関連して、セロトニン症候群が報告されている。セロトニン症候群の徴候には、錯乱、激越、発熱、発汗、運動失調、反射亢進、ミオクロヌス及び下痢などがある。セロトニン作動薬を中止すると、急速に改善に向かうことが多い。治療は症状の性質及び重症度によって異なる。

タペンタドールの主な代謝・消失経路は、ウリジン二リン酸-グルクロン酸転移酵素 (UGT) , 主にUGT1A6, UGT1A9及びUGT2B7の分子種を介したグルクロン酸との抱合である。そのため、これらの分子種の強力な阻害剤 (例: ケトコナゾール, フルコナゾール, meclofenamic acid) と併用すると、タペンタドールの全身曝露量が増加することがある (5.2項参照)。

タペンタドールの投与を受けている患者では、強力な酵素誘導剤 (例: リファンピシン, フェノバルビタール, セントジョーンズワート[セイヨウオトギリソウ]) の併用投与を開始又は中止すると、それぞれ効果が減弱することや、副作用のリスクが生じることがあるため、注意を要する。

シナプスのノルアドレナリン濃度への相加作用によって、高血圧クリーゼなどの有害な心血管障害を引き起こすことがあるため、モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤を投与されている患者又は過去 14 日以内に投与された患者に対しては、本剤の投与を避けること。

4.6 受胎能、妊婦及び授乳婦

妊婦

妊婦への投与に関するデータは限定的である。

動物試験では、催奇形性は示されていない。ただし、複数の用量で過剰な薬理作用 (治療範囲を超える投与量に伴う μ オピオイド関連中枢神経作用) によって発達遅延及び胎児毒性が観察された。出生後の発達に及ぼす影響は母動物の無毒性量 (NOAEL) でも観察された (5.3 項参照)。本剤は、胎児に対する潜在的リスクが潜在的ベネフィットにより正当化される場合にのみ投与すべきである。

分娩及び出産

ヒトの分娩及び出産に及ぼすタペンタドールの影響は不明である。分娩及び出産中又は分娩及び出産直前の妊婦への本剤投与は推奨されない。タペンタドールには μ オピオイド受容体作動活性があるため、母親にタペンタドールが投与されている場合は、新生児での呼吸抑制を観察すること。

授乳

タペンタドールのヒト母乳中への排泄についての情報はない。タペンタドールを投与した母ラットの乳汁を摂取したラット新生児を用いた試験より、タペンタドールは乳汁中に排泄されると結論された (5.3 項参照)。そのため、乳児のリスクは否定できない。授乳中は本剤を投与してはならない。

4.7 自動車の運転及び機械操作能力に及ぼす影響

本剤は、中枢神経系機能に悪影響を及ぼす可能性があるため、自動車の運転及び機械操作能力に重大な影響を及ぼすと考えられる（4.8 項参照）。この影響は特に、投与開始時、用量変更時及びアルコール又は精神安定剤併用時に生じると考えられる（4.4 項参照）。自動車を運転する場合や機械を操作する場合には患者に注意を促すこと。

4.8 望ましくない作用

本剤を用いて実施したプラセボ対照試験において患者に発現した副作用は主に軽度及び中等度であった。最も頻度が高かった副作用は、胃腸及び中枢神経系（悪心、浮動性めまい、便秘、頭痛及び傾眠）に発現した。

下表に、本剤の臨床試験及び市販後に確認された副作用を示す。これらの副作用をクラス及び発現頻度別に提示する。発現頻度は、極めて多い（10%以上）、多い（1%以上 10%未満）、少ない（0.1%以上 1%未満）、稀（0.01%以上 0.1%未満）、極めて稀（0.01%未満）、不明（利用可能なデータから推測できない）と定義した。

副作用				
器官別大分類	発現頻度			
	極めて多い	多い	少ない	稀
免疫系障害			薬物過敏症*	
代謝および栄養障害		食欲減退	体重減少	
精神障害		不安、抑うつ気分、睡眠障害、神経過敏、落ち着きのなさ	失見当識、錯乱状態、激越、知覚障害、異常な夢、多幸気分	薬物依存、思考異常
神経系障害	浮動性めまい、傾眠、頭痛	注意力障害、振戦、不随意性筋収縮	意識レベルの低下、記憶障害、精神的機能障害、失神、鎮静、平衡障害、構語障害、感覚鈍麻、錯感覚	痙攣、失神寸前の状態、協調運動異常
眼障害			視覚障害	
心臓障害			心拍数増加、心拍数減少、動悸	
血管障害		潮紅	血圧低下	
呼吸器、胸郭および縦隔障害		呼吸困難		呼吸抑制
胃腸障害	悪心、便秘	嘔吐、下痢、消化不良	腹部不快感	胃排出不全
皮膚および皮下組織障害		そう痒症、多汗症、発疹	蕁麻疹	
腎および尿路障害			排尿躊躇、頻尿	
生殖系および乳房障害			性機能不全	
一般・全身障害および投与部位の状態		無力症、疲労、体温変動感、粘膜乾燥、浮腫	薬剤離脱症候群、異常感、易刺激性	酩酊感、ゆったり感
* 市販後のまれな事象として、血管浮腫、アナフィラキシー及びアナフィラキシーショックが報告されている。				

最大 1 年間、患者に本剤を投与した臨床試験では、本剤を突然中止しても離脱症状のエビデンスはほとんど示されず、生じた場合でも概ね軽度と分類された。しかし、医師は離脱症状に注意し（4.2 項参照）、離脱症状が発現しうると想定し治療を行うこと。

慢性疼痛患者では、自殺念慮及び自殺企図のリスクが高いことが知られている。また、モノアミン作動系に強い影響を及ぼす物質は、うつ病患者では特に投与開始時に自殺傾向のリスク増加と

関連する。タペンタドールの臨床試験及び市販後報告のデータからは、リスク増加のエビデンスは得られていない。

副作用が疑われる事象の報告

本剤の販売承認後に発現した副作用が疑われる事象を報告することは重要である。これにより、本剤のリスク・ベネフィットバランスを継続的に観察することができる。医療従事者は<[各国で記載]>を介して、副作用が疑われる事象を報告するように求められている。

4.9 過量投与

症状

タペンタドールの過量投与に関するヒトでの知見は限定的である。前臨床データからは、タペンタドールによる中毒症状として、 μ オピオイド受容体作動活性を有する他の中枢神経作用性鎮痛剤の症状と類似した症状が起きることが示唆されている。臨床状況にもよるが、原則として、これらの症状には、縮瞳、嘔吐、心血管虚脱、昏睡に至る意識障害、痙攣及び呼吸停止に至る呼吸抑制などがある。

管理

過量投与の管理は μ オピオイド受容体作動作用の症状の治療に重点を置くこと。タペンタドールの過量投与が疑われる場合は、気道の確保及び換気補助又は人工換気に優先的に注意を払うこと。ナロキソンのような純粋なオピオイド受容体拮抗剤は、オピオイドの過量投与から生じる呼吸抑制に対する特異的解毒剤である。過量投与後の呼吸抑制は、オピオイド受容体拮抗剤の作用持続時間より長く続くことがある。オピオイド受容体拮抗剤の投与は、オピオイド過量投与後の気道、呼吸及び循環の持続的な観察の代用とはならない。オピオイド受容体拮抗剤に対する反応が最適でない場合や作用時間が短い場合は、製品の製造業者の使用説明書に従って、拮抗剤（例：ナロキソン）を追加投与すること。

吸収されていない作用成分を除去するために、胃腸の除染を考慮する。活性炭又は胃洗浄による胃腸除染は服用後 2 時間以内であれば考慮可能である。胃腸除染開始前に、気道の確保に注意を払うこと。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬物療法グループ：鎮痛剤，オピオイド，その他のオピオイド

ATC コード：N02AX06

タペンタドールは、 μ オピオイド受容体作動作用及びノルアドレナリン再取り込み阻害作用を有する強力な鎮痛薬である。タペンタドールの鎮痛作用は、薬理学的作用を有する代謝物の関与なしに直接発揮される。

タペンタドールは、侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛、内臓痛及び炎症性疼痛の前臨床モデルに対して鎮痛効果を示し、タペンタドール徐放錠を用いた臨床試験において、非がん性侵害受容性及び神経障害性の慢性疼痛並びに慢性の癌性疼痛に対する有効性が検証された。変形性関節症及び慢性腰痛症に起因する疼痛を対象とした試験では、対照薬として用いた強オピオイドと同様の鎮痛効果がタペンタドールで示された。有痛性糖尿病性末梢神経障害の試験では、タペンタドールとプラセボとの間に差が認められた。

心血管系に対する作用：ヒト through QT 試験において、タペンタドールの治療用量及び治療用量以上の用量は QT 間隔に無影響であることが示された。同様に、タペンタドールは他の ECG パラ

メータ（心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、T 波又は U 波の形状）に対して関連する作用を示さなかった。

小児患者集団

欧州医薬品庁は、重度の慢性疼痛小児患者のすべての部分集団に関して、本剤の試験結果の提出期限を延期した（小児への投与に関する情報については4.2項参照）。

5.2 薬物動態

吸収

著しい初回通過代謝のため、本剤を単回投与（空腹時）したときの平均絶対的バイオアベイラビリティは約 32%である。タペンタドールを徐放錠として投与したとき、投与後 3～6 時間に最高血清中濃度に到達した。

治療用量の範囲で徐放錠を投与したとき、AUC は用量に比例して増加した。

86 mg 及び 172 mg のタペンタドール徐放錠を 1 日 2 回投与する反復投与試験では、親化合物に対して約 1.5 の累積比が示された（累積比は、主にタペンタドールの投与間隔及びみかけの半減期により決まる）。タペンタドールの血清中濃度は投与 2 日目に定常状態に到達する。

食事の影響

高脂質、高カロリーの朝食後に徐放錠を投与すると、AUC が 8%、 C_{max} が 18%増加した。これは、タペンタドールの PK パラメータの被験者間変動の範囲内であるため、臨床的意味はないと判断された。本剤の投与に食事制限は不要である。

分布

タペンタドールは身体全体に広範に分布する。タペンタドール静脈内投与後の分布容積 (V_z) は 540 ± 98 L である。血清蛋白結合率は低く、約 20%である。

代謝

ヒトではタペンタドールは著しく代謝され、親化合物の約 97%が代謝される。タペンタドールの主要な代謝経路は、グルクロン酸抱合であり、これによりグルクロン酸抱合体が産生される。経口投与後、用量の約 70%は、抱合体（55%はタペンタドール-O-グルクロン酸抱合体、15%はタペンタドール硫酸抱合体）として尿中に排泄される。このグルクロン酸抱合に関与している主要な酵素は、UGT（主に UGT1A6, UGT1A9 及び UGT2B7 の分子種）である。親化合物の 3%は、未変化体として尿中に排泄される。さらにタペンタドールは CYP2C9 及び CYP2C19 によりタペンタドール-N-脱メチル体（13%）に、CYP2D6 によりタペンタドール水酸化体（2%）にそれぞれ代謝され、これらはさらに抱合により代謝される。したがって、チトクローム P450 を介した親化合物の代謝は、第 2 相抱合反応よりも重要でない。

鎮痛作用に寄与する代謝物はない。

排泄

タペンタドール及びその代謝物は、ほぼすべて（99%）が腎排泄される。静脈内投与後の全身クリアランスは 1530 ± 177 mL/min である。経口投与後の平均消失半減期は 5～6 時間である。

特別な集団への投与

高齢者

高齢被験者（年齢 65～78 歳）を対象とした試験におけるタペンタドールの平均曝露量（AUC）は、若年成人（年齢 19～43 歳）における曝露量と同程度であり、高齢被験者における平均 C_{max} は、若年成人と比較して 16%低かった。

腎機能障害

様々な程度の腎機能（正常～重度の障害）を有する被験者において、タペンタドールの AUC 及び C_{max} は同程度であった。一方、腎機能障害の重症度が高くなると、タペンタドール-O-グルクロン

酸抱合体への曝露量 (AUC) は増加した。軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者において、タペンタドール-O-グルクロン酸抱合体の AUC は、腎機能が正常な被験者と比較してそれぞれ 1.5 倍、2.5 倍及び 5.5 倍であった。

肝機能障害

肝機能障害を有する被験者では、タペンタドールの曝露量及び血清中濃度は、肝機能が正常な被験者と比較して高かった。肝機能正常群と比較した、軽度及び中等度の肝機能障害群におけるタペンタドールの PK パラメータの比は、AUC ではそれぞれ 1.7 及び 4.2、 C_{max} ではそれぞれ 1.4 及び 2.5、 $t_{1/2}$ ではそれぞれ 1.2 及び 1.4 であった。肝機能障害が増悪するにつれ、タペンタドール-O-グルクロン酸抱合体濃度は低くなった。

薬物動態的相互作用

タペンタドールは、第 2 相のグルクロン酸抱合により主に代謝され、第 1 相の酸化経路による代謝は少量である。

グルクロン酸抱合は高容量/低親和性で、疾患の場合でも容易には飽和しないことと、有効成分の治療濃度は概ねグルクロン酸抱合の阻害に必要とされる濃度より十分に低いことから、第 2 相の代謝による臨床的に意義のある相互作用が生じる可能性は低い。パラセタモール、ナプロキセン、アセチルサリチル酸及びプロベネシドを用いた一連の薬物-薬物間相互作用試験において、これらの有効成分がタペンタドールのグルクロン酸抱合に及ぼす影響の可能性を検討した。ナプロキセン (500 mg 1 日 2 回 2 日間) 及びプロベネシド (500 mg 1 日 2 回 2 日間) との併用試験では、タペンタドールの AUC がそれぞれ 17% 及び 57% 増加することが示されたが、全体では、これらの試験においてタペンタドールの血清濃度に及ぼす臨床的に意義のある影響は観察されなかった。

また、タペンタドールとメトクロプラミド及びオメプラゾールとの相互作用試験を実施して、これらの有効成分がタペンタドールの吸収に及ぼす影響について検討した。これらの試験でも、タペンタドールの血清中濃度に及ぼす臨床的に意義のある影響は認められなかった。

In vitro 試験では、タペンタドールはチトクローム P450 酵素を阻害あるいは誘導する可能性をしめさなかった。したがって、チトクローム P450 を介する、臨床的に意義のある相互作用が生じる可能性は低い。

タペンタドールの血漿蛋白結合率は低い (約 20%)。したがって、蛋白結合の置換による薬物動態的薬物-薬物間相互作用の可能性は低い。

5.3 前臨床安全性データ

細菌を用いた Ames 試験ではタペンタドールに遺伝毒性は認められなかった。*In vitro* 染色体異常試験で偽陽性の結果が得られたが、再試験の結果は明らかに陰性であった。染色体異常及び不定期 DNA 合成を評価項目とし、最大耐用量まで *in vivo* で検討しても、タペンタドールに遺伝毒性は認められなかった。動物を用いた長期間投与試験でも、ヒトに関連する潜在的な癌原性リスクは同定されなかった。

タペンタドールは雄雌問わずラットの生殖能に影響を及ぼさなかったが、高用量で子宮内生存率が低下した。この結果が雄又は雌のいずれに起因したかどうかは不明である。ラット及びウサギにタペンタドールを静脈内及び皮下投与しても催奇形性作用は認められなかった。ただし、複数の用量で過剰な薬理作用 (治療範囲を超える投与量に伴う μ オピオイド関連中枢神経作用) により発達遅延及び胎児毒性が観察された。ラットへの静脈内投与では、子宮内生存率の低下が観察された。ラットでは、母体毒性を誘発しなかった投与量でも分娩後 1~4 日目の授乳を介してタペンタドールに曝露した F₁ 出生児の死亡率が増加した。神経行動学的パラメータに及ぼす影響は認められなかった。

タペンタドールを投与した母ラットから授乳したラット新生児を用いて、乳汁中排泄を検討した。新生児は、タペンタドール及びタペンタドール-O-グルクロン酸抱合体に用量依存的に曝露した。タペンタドールは乳汁中に排泄されると結論された。

6. 製剤特性

6.1 添加物のリスト

[25 mg] :

素錠 :

ヒプロメロース

結晶セルロース

軽質無水ケイ酸

ステアリン酸マグネシウム

コーティング :

ヒプロメロース

乳糖一水和物

タルク

マクロゴール 400

マクロゴール 6000

酸化チタン(E 171)

黄色三二酸化鉄(E 172)

三二酸化鉄(E 172)

[50 mg] :

素錠 :

ヒプロメロース

結晶セルロース

軽質無水ケイ酸

ステアリン酸マグネシウム

コーティング :

ヒプロメロース

乳糖一水和物

タルク

マクロゴール 6000

プロピレングリコール

酸化チタン(E 171)

[100 mg] :

素錠 :

ヒプロメロース

結晶セルロース

軽質無水ケイ酸

ステアリン酸マグネシウム

コーティング :

ヒプロメロース

乳糖一水和物

タルク

マクロゴール 6000

プロピレングリコール

酸化チタン (E 171)

黄色三二酸化鉄 (E 172)

[150 mg] :

素錠：

ヒプロメロース
結晶セルロース
軽質無水ケイ酸
ステアリン酸マグネシウム

コーティング：

ヒプロメロース
乳糖一水和物
タルク
マクロゴール 6000
プロピレングリコール
酸化チタン(E 171)
黄色三二酸化鉄(E 172)
三二酸化鉄(E 172)

[200 mg]：

素錠：

ヒプロメロース
結晶セルロース
軽質無水ケイ酸
ステアリン酸マグネシウム

コーティング：

ヒプロメロース
乳糖一水和物
タルク
マクロゴール 6000
プロピレングリコール
酸化チタン(E 171)
黄色三二酸化鉄(E 172)
三二酸化鉄(E 172)

[250 mg]：

素錠：

ヒプロメロース
結晶セルロース
軽質無水ケイ酸
ステアリン酸マグネシウム

コーティング：

ヒプロメロース
乳糖一水和物
タルク
マクロゴール 6000
プロピレングリコール
酸化チタン(E 171)
黄色三二酸化鉄(E 172)
三二酸化鉄(E 172)
黒酸化鉄 (E 172)

6.2 配合禁忌

該当しない

6.3 使用期限

[25 mg]

2 年間

[50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg]

3 年間

6.4 貯蔵上の特別な注意

本剤に特別な貯蔵条件はない。

6.5 容器の性質及び内容

[25 mg]

PVC/PVDC-アルミニウムブリスター。

徐放錠 7, 10, 14, 20, 24, 28, 30, 40, 50, 54, 56, 60, 90, 100 錠入り包装。

PVC/PVDC アルミニウム/ミシン目入りブリスター包装。

徐放錠 10 錠 x1, 14 錠 x1, 20 錠 x1, 28 錠 x1, 30 錠 x1, 50 錠 x1, 56 錠 x1, 60 錠 x1, 90 錠 x1, 100 錠 x1 入り包装。

[50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg]

PVC/PVDC-アルミニウム/紙/PET ブリスター。

徐放錠 7, 10, 14, 20, 24, 28, 30, 40, 50, 54, 56, 60, 90, 100 錠入り包装。

PVC/PVDC アルミニウム/紙/PET ミシン目入りブリスター包装。

徐放錠 10 錠 x1, 14 錠 x1, 20 錠 x1, 28 錠 x1, 30 錠 x1, 50 錠 x1, 56 錠 x1, 60 錠 x1, 90 錠 x1, 100 錠 x1 入り包装。

上記のサイズすべては市販されない可能性あり。

6.6 廃棄上の特別な注意

特別な条件なし。

7. 販売承認取得者

<[各国で記載のこと]>

8. 販売承認番号

<[各国で記載のこと]>

9. 初回承認日/承認更新日

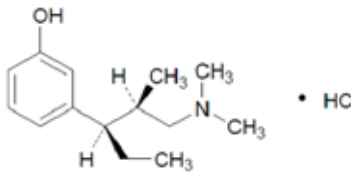
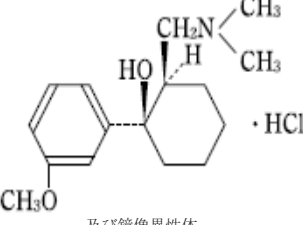
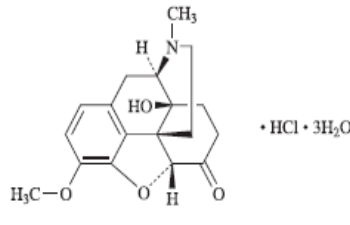
<[各国で記載のこと]>

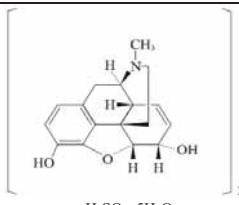
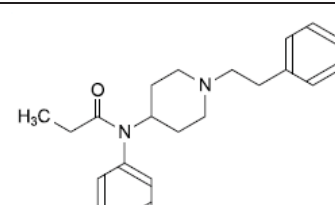
10. 改訂日

<[各国で記載のこと]>

1.7 同種同効品一覧表

現在国内で使用されている主な同種同効品一覧を以下に示す。

一般 の 名 称	タペンタドール塩酸塩			トラマドール塩酸塩			オキシコドン塩酸塩水和物																													
販 売 名	タペンタ錠 25mg, 同 50mg, 同 100mg			トラマールカプセル 25mg, 同 50mg			オキシコンチン錠 5mg, 同 10mg, 同 20mg, 同 40mg																													
会 社 名	ヤンセンファーマ株式会社			日本新薬株式会社			塩野義製薬株式会社																													
承 認 年 月 日 等	—			2010 年 7 月 23 日			2003 年 4 月 16 日																													
規 制 区 分	麻薬、処方せん医薬品			劇薬 処方せん医薬品			劇薬、麻薬、処方せん医薬品																													
化 学 構 造 式																																				
剤 型 ・ 含 量	<table><tr><td>販売名</td><td>タペンタ錠 25mg</td><td>タペンタ錠 50mg</td><td>タペンタ錠 100mg</td></tr><tr><td>成分・含量 (1錠中)</td><td>タペンタドール塩酸塩 29.12mg (タペンタドールとして 25mg) 含有</td><td>タペンタドール塩酸塩 58.24mg (タペンタドールとして 50mg) 含有</td><td>タペンタドール塩酸塩 116.48mg (タペンタドールとして 100mg) 含有</td></tr><tr><td>色・剤形</td><td>白色のフィルムコーティング錠</td><td>白色のフィルムコーティング錠</td><td>青色のフィルムコーティング錠</td></tr></table>			販売名	タペンタ錠 25mg	タペンタ錠 50mg	タペンタ錠 100mg	成分・含量 (1錠中)	タペンタドール塩酸塩 29.12mg (タペンタドールとして 25mg) 含有	タペンタドール塩酸塩 58.24mg (タペンタドールとして 50mg) 含有	タペンタドール塩酸塩 116.48mg (タペンタドールとして 100mg) 含有	色・剤形	白色のフィルムコーティング錠	白色のフィルムコーティング錠	青色のフィルムコーティング錠	トラマールカプセル 25mg：1 カプセル中にトラマドール塩酸塩 25mg を含有する。だいたい色と淡黄色よりなる硬カプセル剤である。 トラマールカプセル 50mg：1 カプセル中にトラマドール塩酸塩 50mg を含有する。緑色と淡黄色よりなる硬カプセル剤である。 及び鏡像異性体			<table><tr><td>販売名</td><td>オキシコンチン錠 5mg</td><td>オキシコンチン錠 10mg</td><td>オキシコンチン錠 20mg</td><td>オキシコンチン錠 40mg</td></tr><tr><td>成分・含量 (1錠中)</td><td>オキシコドン塩酸塩水和物 5.77mg (無水物として 5mg に相当)</td><td>オキシコドン塩酸塩水和物 11.54mg (無水物として 10mg に相当)</td><td>オキシコドン塩酸塩水和物 23.07mg (無水物として 20mg に相当)</td><td>オキシコドン塩酸塩水和物 46.14mg (無水物として 40mg に相当)</td></tr><tr><td>性状・剤形</td><td>うすだいたい色の円形のフィルムコーティング錠で、においはないが、わずかに特異なにおいがある。</td><td>白色の円形のフィルムコーティング錠で、においはないが、わずかに特異なにおいがある。</td><td>淡赤色の円形のフィルムコーティング錠で、においはないが、わずかに特異なにおいがある。</td><td>淡黄緑色の円形のフィルムコーティング錠で、においはないが、わずかに特異なにおいがある。</td></tr></table>			販売名	オキシコンチン錠 5mg	オキシコンチン錠 10mg	オキシコンチン錠 20mg	オキシコンチン錠 40mg	成分・含量 (1錠中)	オキシコドン塩酸塩水和物 5.77mg (無水物として 5mg に相当)	オキシコドン塩酸塩水和物 11.54mg (無水物として 10mg に相当)	オキシコドン塩酸塩水和物 23.07mg (無水物として 20mg に相当)	オキシコドン塩酸塩水和物 46.14mg (無水物として 40mg に相当)	性状・剤形	うすだいたい色の円形のフィルムコーティング錠で、においはないが、わずかに特異なにおいがある。	白色の円形のフィルムコーティング錠で、においはないが、わずかに特異なにおいがある。	淡赤色の円形のフィルムコーティング錠で、においはないが、わずかに特異なにおいがある。	淡黄緑色の円形のフィルムコーティング錠で、においはないが、わずかに特異なにおいがある。
販売名	タペンタ錠 25mg	タペンタ錠 50mg	タペンタ錠 100mg																																	
成分・含量 (1錠中)	タペンタドール塩酸塩 29.12mg (タペンタドールとして 25mg) 含有	タペンタドール塩酸塩 58.24mg (タペンタドールとして 50mg) 含有	タペンタドール塩酸塩 116.48mg (タペンタドールとして 100mg) 含有																																	
色・剤形	白色のフィルムコーティング錠	白色のフィルムコーティング錠	青色のフィルムコーティング錠																																	
販売名	オキシコンチン錠 5mg	オキシコンチン錠 10mg	オキシコンチン錠 20mg	オキシコンチン錠 40mg																																
成分・含量 (1錠中)	オキシコドン塩酸塩水和物 5.77mg (無水物として 5mg に相当)	オキシコドン塩酸塩水和物 11.54mg (無水物として 10mg に相当)	オキシコドン塩酸塩水和物 23.07mg (無水物として 20mg に相当)	オキシコドン塩酸塩水和物 46.14mg (無水物として 40mg に相当)																																
性状・剤形	うすだいたい色の円形のフィルムコーティング錠で、においはないが、わずかに特異なにおいがある。	白色の円形のフィルムコーティング錠で、においはないが、わずかに特異なにおいがある。	淡赤色の円形のフィルムコーティング錠で、においはないが、わずかに特異なにおいがある。	淡黄緑色の円形のフィルムコーティング錠で、においはないが、わずかに特異なにおいがある。																																
効 能 ・ 効 果	中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛 ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ 本剤は、非オピオイド鎮痛剤で治療困難な場合にのみ使用すること。			非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛 疼痛を伴う各種癌 慢性疼痛 ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ 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。			中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛																													
用 法 ・ 用 量	通常、成人にはタペンタドールとして 1 日 50～400mg を 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。			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。			通常、成人にはオキシコドン塩酸塩（無水物）として 1 日 10～80mg を 2 回に分割経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。																													
用 法 ・ 用 量 に 関 連 す る 使 用 上 の 注 意	《用法・用量に関連する使用上の注意》 1. 初回投与 本剤投与開始前のオピオイド鎮痛剤による治療の有無を考慮し、本剤の 1 日投与量を決め、2 分割して 12 時間ごとに投与すること。 1) オピオイド鎮痛剤を使用していない患者に本剤を投与する場合には、タペンタドールとして 25mg 1 日 2 回より開始すること。 2) 他のオピオイド鎮痛剤から本剤に変更する場合には、前治療薬の投与量等を考慮し、投与量を決めること。本剤の 1 日投与量は、タペンタドールとして、オキシコドン徐放錠 1 日投与量の 5 倍を目安とするが、初回投与量として 400mg/日を超える用量は推奨されない（タペンタドールとして 400mg/日を超える用量を初回投与量とした使用経験はない）。 3) フェンタニル経皮吸収型製剤から本剤へ変更する場合には、経皮フェンタニル貼付剤剥離後にフェンタニルの血中濃度が 50%に減少するまで 17 時間以上かかることから、剥離直後の本剤の使用は避け、本剤の使用を開始するまでに、フェンタニルの血中濃度が適切な濃度に低下するまでの時間をあけるとともに、本剤の低用量から投与することを考慮すること。			＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 1. 初回投与量 本剤を初回投与する場合は、1 回 25mg から開始することが望ましい。 2. 投与間隔 4～6 時間ごとの定時に経口投与すること。ただし、生活時間帯に合わせて投与間隔を調整することも可能とする。 3. 増量及び減量 本剤投与開始後は患者の状態を観察し、適切な鎮痛効果が得られ副作用が最小となるよう用量調整を行うこと。増量・減量の目安は、1 回 25mg（1 日 100mg）ずつ行うことが望ましい。 4. がん疼痛患者における疼痛増強時の臨時追加投与（レスキュー・ドーズ） 本剤服用中に疼痛が増強した場合や鎮痛効果が得られている患者で突出痛が発現した場合は、直ちに本剤の臨時追加投与を行って鎮痛を図ること。本剤の臨時追加投与の 1 回投与量は、定時投与中の本剤の 1 日量の 1/8～1/4 を経口投与すること。 5. 投与の継続 慢性疼痛患者において、本剤投与開始後 4 週間を経過してもなお期待する効果が得られない場合は、他の適切な治療への変更を検討すること。また、定期的に症状及び効果を確認し、投与の継続の必要性について検討すること。			＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 1. 初回投与 本剤の投与開始前のオピオイド系鎮痛薬による治療の有無を考慮して、1 日投与量を決め、2 分割して 12 時間ごとに投与すること。 (1) オピオイド系鎮痛薬を使用していない患者には、疼痛の程度に応じてオキシコドン塩酸塩として 10～20mg を 1 日投与量とすることが望ましい。 (2) モルヒネ製剤の経口投与を本剤に変更する場合には、モルヒネ製剤 1 日投与量の 2/3 量を 1 日投与量の目安とすることが望ましい。 (3) 経皮フェンタニル貼付剤から本剤へ変更する場合には、経皮フェンタニル貼付剤剥離後にフェンタニルの血中濃度が 50%に減少するまで 17 時間以上かかることから、剥離直後の本剤の使用は避け、本剤の使用を開始するまでに、フェンタニルの血中濃度が適切な濃度に低下するまでの時間をあけるとともに、本剤の低用量から投与することを考慮すること。																													

一般的 名称	モルヒネ硫酸塩水和物			フェンタニル													
販売名	MS コンチン錠 10mg, 同 30mg, 同 60mg			デュロテップ MT パッチ 2.1mg, 同 4.2mg, 同 8.4mg, 同 12.6mg, 同 16.8mg													
会社名	塩野義製薬株式会社			ヤンセンファーマ株式会社													
承認年 月日等	1988 年 9 月 20 日 (10mg) 1990 年 3 月 28 日 (30mg) 1994 年 3 月 15 日 (60mg)			2008 年 3 月 19 日													
規制区 分	劇薬、麻薬、処方せん医薬品			劇薬、麻薬、処方せん医薬品													
化学構 造式	 ・ H₂SO₄・5H₂O																
剤型・ 含量	<table><tr><td>販売名</td><td>MS コンチン錠 10mg</td><td>MS コンチン錠 30mg</td><td>MS コンチン錠 60mg</td></tr><tr><td>成分・含量 (1錠中)</td><td>モルヒネ硫酸塩水和物 10mg</td><td>モルヒネ硫酸塩水和物 30mg</td><td>モルヒネ硫酸塩水和物 60mg</td></tr><tr><td>性状・剤形</td><td>うすい黄褐色の円形のフィルムコーティング錠で、においはない。</td><td>青紫～赤紫色の円形のフィルムコーティング錠で、においはない。</td><td>だいたい色の円形のフィルムコーティング錠で、においはない。</td></tr></table>			販売名	MS コンチン錠 10mg	MS コンチン錠 30mg	MS コンチン錠 60mg	成分・含量 (1錠中)	モルヒネ硫酸塩水和物 10mg	モルヒネ硫酸塩水和物 30mg	モルヒネ硫酸塩水和物 60mg	性状・剤形	うすい黄褐色の円形のフィルムコーティング錠で、においはない。	青紫～赤紫色の円形のフィルムコーティング錠で、においはない。	だいたい色の円形のフィルムコーティング錠で、においはない。	本剤は、フェンタニルをアクリル酸 2-エチルヘキシル・酢酸ビニル・アクリル酸 2-ヒドロキシエチルコポリマーに溶解、固化し、成形した半透明で角が丸い長方形の経皮吸収型製剤である。 デュロテップ MT パッチ 2.1mg：フェンタニル 2.1mg を含有 デュロテップ MT パッチ 4.2mg：フェンタニル 4.2mg を含有 デュロテップ MT パッチ 8.4mg：フェンタニル 8.4mg を含有 デュロテップ MT パッチ 12.6mg：フェンタニル 12.6mg を含有 デュロテップ MT パッチ 16.8mg：フェンタニル 16.8mg を含有	
販売名	MS コンチン錠 10mg	MS コンチン錠 30mg	MS コンチン錠 60mg														
成分・含量 (1錠中)	モルヒネ硫酸塩水和物 10mg	モルヒネ硫酸塩水和物 30mg	モルヒネ硫酸塩水和物 60mg														
性状・剤形	うすい黄褐色の円形のフィルムコーティング錠で、においはない。	青紫～赤紫色の円形のフィルムコーティング錠で、においはない。	だいたい色の円形のフィルムコーティング錠で、においはない。														
効能・ 効果	激しい疼痛を伴う各種癌における鎮痛			非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛（ただし、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合には限る。） 中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛 中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛 《効能・効果に関連する使用上の注意》 1.本剤は、他のオピオイド鎮痛剤が一定期間投与され、忍容性が確認された患者で、かつオピオイド鎮痛剤の継続的な投与を必要とする癌性疼痛及び慢性疼痛の管理にのみ使用すること。 2.慢性疼痛の原因となる器質的病変、心理的・社会的要因、依存リスクを含めた包括的な診断を行い、本剤の投与の適否を慎重に判断すること。													
用法・ 用量	通常、成人にはモルヒネ硫酸塩水和物として 1 日 20～120mg を 2 回に分割経口投与する。 なお、初回量は 10mg とすることが望ましい。 症状に応じて適宜増減する。			本剤は、オピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する。 通常、成人に対し胸部、腹部、上腕部、大腿部等に貼付し、3 日毎（約 72 時間）に貼り替えて使用する。 初回貼付用量は本剤投与前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法・用量を勘案して、2.1mg（12.5 μg/hr）、4.2mg（25 μg/hr）、8.4mg（50 μg/hr）、12.6mg（75 μg/hr）のいずれかの用量を選択する。 その後の貼付用量は患者の症状や状態により適宜増減する。													
用法・ 用量に 関連する 使用上の 注意				《用法・用量に関連する使用上の注意》 1.初回貼付用量 初回貼付用量として、デュロテップ MT パッチ 16.8mg（100 μg/hr）は推奨されない（本邦において、初回貼付用量として 12.6mg（75 μg/hr）を超える使用経験はない）。 初回貼付用量を選択する下記換算表は、経口モルヒネ量 90mg/日（坐剤の場合 45mg/日、注射の場合 30mg/日）、経口オキシコドン量 60mg/日、経口ロデイン量 270mg/日以上、フェンタニル経皮吸収型製剤（1 日貼付型製剤）1.7mg（フェンタニル 0.6mg/日）に対して本剤 4.2mg（25 μg/hr；フェンタニル 0.6mg/日）へ切り替えるものとして設定している。 なお、初回貼付用量は換算表に基づく適切な用量を選択し、過量投与にならないよう注意すること。													

一般的 名称	タペンタドール塩酸塩	トラマドール塩酸塩	オキシコドン塩酸塩水和物
用法・ 用量に 関連す る 使用上 の注意	2. 疼痛増強時 本剤服用中に疼痛が増強した場合や鎮痛効果が得られている患者で突出痛（一時的にあらわれる強い痛み）が発現した場合には、直ちにオピオイド鎮痛剤の追加投与（レスキュー）により鎮痛を図ること。この場合、速効性のオピオイド鎮痛剤を使用することが望ましい。 3. 増量 本剤投与開始後は患者の状態を観察し、適切な鎮痛効果が得られ副作用が最小となるよう用量調整を行うこと。50mg/日から 100mg/日への増量の場合を除き増量の目安は、使用量の 25～50%増とする。増量は、投与開始又は前回の増量から 3 日目で降とすることが望ましい。 なお、1 日投与量が 500mg を超える使用に関する成績は得られていないため、推奨されない。 4. 減量 連用中における急激な減量は、退薬症候があらわれることがあるので行わないこと。副作用等により減量する場合は、患者の状態を観察しながら慎重に行うこと。 5. 投与の中止 本剤の投与を必要としなくなった場合には、退薬症候の発現を防ぐために徐々に減量すること。	6. 投与の中止 (1)本剤の投与を必要としなくなった場合は、退薬症候の発現を防ぐために徐々に減量すること。 (2)がん疼痛患者において、本剤の 1 日の定時投与量が 300mg で鎮痛効果が不十分となった場合、本剤の投与を中止し、モルヒネ等の強オピオイド鎮痛剤への変更を考慮すること。その場合には、定時投与量の 1/5 の用量の経口モルヒネを初回投与量の目安とすることが望ましい。また、経口モルヒネ以外の強オピオイド鎮痛剤に変更する場合は、経口モルヒネとの換算で投与量を求めることが望ましい。 7. 高齢者への投与 75 歳以上の高齢者では、本剤の血中濃度が高い状態で持続し、作用及び副作用が増強するおそれがあるので、1 日 300mg を超えないことが望ましい（「薬物動態」の項参照）。	2. 疼痛増強時 本剤服用中に疼痛が増強した場合や鎮痛効果が得られている患者で突発性の疼痛が発現した場合は、直ちにオキシコドン塩酸塩等の速放性製剤の追加投与（レスキュードーズ）を行い鎮痛を図ること。 3. 増量 本剤投与開始後は患者の状態を観察し、適切な鎮痛効果が得られ副作用が最小となるよう用量調整を行うこと。5mg から 10mg への増量の場合を除き増量の目安は、使用量の 25～50%増とする。 4. 減量 連用中における急激な減量は、退薬症候があらわれることがあるので行わないこと。副作用等により減量する場合は、患者の状態を観察しながら慎重に行うこと。 5. 投与の中止 本剤の投与を必要としなくなった場合には、退薬症候の発現を防ぐために徐々に減量すること。

一般的 名称	モルヒネ硫酸塩水和物	フェンタニル																																																																																																																																												
用法・ 用量に 関連する 使用上の注意		<table><tr><td colspan="5">換算表（オピオイド鎮痛剤 1 日使用量に基づく推奨貼付用量）〔慢性疼痛における切り替え〕</td></tr><tr><td>デュロテップ M T バッチ 3 日貼 付用量</td><td>2.1mg</td><td>4.2mg</td><td>8.4mg</td><td>12.6mg</td></tr><tr><td>定常状態における 推定平均吸収 速度*（μg/hr）</td><td>12.5</td><td>25</td><td>50</td><td>75</td></tr><tr><td>定常状態における 推定平均吸収 量*（mg/日）</td><td>0.3</td><td>0.6</td><td>1.2</td><td>1.8</td></tr><tr><td colspan="5">↑ ↑ ↑ ↑</td></tr><tr><td>モルヒネ経口剤 （mg/日）</td><td><45</td><td>45～134</td><td>135～224</td><td>225～314</td></tr><tr><td>モルヒネ坐剤 （mg/日）</td><td><30</td><td>30～69</td><td>70～112</td><td>113～157</td></tr><tr><td>モルヒネ注射剤 （mg/日）</td><td><15</td><td>15～44</td><td>45～74</td><td>75～104</td></tr><tr><td>オキシコドン経口 剤（mg/日）</td><td><30</td><td>30～89</td><td>90～149</td><td>150～209</td></tr><tr><td>フェンタニル注射 剤（mg/日）</td><td><0.3</td><td>0.3～0.8</td><td>0.9～1.4</td><td>1.5～2.0</td></tr><tr><td>フェンタニル経皮 吸収型製剤^(注) （1 日貼付型製 剤；貼付用量 mg）[定常状態に おける推定平均吸 収量(mg/日)]</td><td>0.84 [0.3]</td><td>1.7 [0.6]</td><td>3.4 [1.2]</td><td>5 [1.8]</td></tr><tr><td colspan="5">注） フェンタニルクエン酸塩経皮吸収型製剤を 含まない。</td></tr><tr><td colspan="5">〔慢性疼痛における切り替え〕</td></tr><tr><td>デュロテップ M T バッチ 3 日貼 付用量</td><td>2.1mg</td><td>4.2mg</td><td>8.4mg</td><td>12.6mg</td></tr><tr><td>定常状態における 推定平均吸収 速度*（μg/hr）</td><td>12.5</td><td>25</td><td>50</td><td>75</td></tr><tr><td>定常状態における 推定平均吸収 量*（mg/日）</td><td>0.3</td><td>0.6</td><td>1.2</td><td>1.8</td></tr><tr><td colspan="5">↑ ↑ ↑ ↑</td></tr><tr><td>モルヒネ経口剤 （mg/日）</td><td><45</td><td>45～134</td><td>135～224</td><td>225～314</td></tr><tr><td>コデイン経口剤 （mg/日）</td><td><270</td><td>270～</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td colspan="5">*デュロテップ MT バッチ 16.8mg（100 μg/hr） は、初回貼付用量としては推奨されないが、定 常状態における推定平均吸収量は 2.4mg/日に相 当する。</td></tr><tr><td colspan="5">2. 初回貼付時 他のオピオイド鎮痛剤から本剤に初めて切り替 えた場合、初回貼付 24 時間後までフェンタニル の血中濃度が徐々に上昇するため、鎮痛効果が 得られるまで時間を要する。そのため、下記の 「使用方法例」を参考に、切り替え前に使用し ていたオピオイド鎮痛剤の投与を行うことが望 ましい。</td></tr><tr><td colspan="5">〔使用方法例〕</td></tr><tr><td>使用していたオピオイド鎮 痛剤の投与回数</td><td colspan="4">オピオイド鎮痛剤の使用方 法例</td></tr><tr><td>1 日 1 回投与</td><td colspan="4">投与 12 時間後に本剤の貼 付を開始する。</td></tr><tr><td>1 日 2～3 回投与</td><td colspan="4">本剤の貼付開始と同時に 1 回量を投与する。</td></tr><tr><td>1 日 4～6 回投与</td><td colspan="4">本剤の貼付開始と同時に及 び 4～6 時間後に 1 回量を投 与する。</td></tr><tr><td>持続投与</td><td colspan="4">本剤の貼付開始 6 時間まで 継続して持続投与する。</td></tr><tr><td colspan="5">*経皮吸収型製剤を除く。 患者により上記表の「使用方法例」では、十分 な鎮痛効果が得られない場合がある。患者の状 態を観察し、本剤の鎮痛効果が得られるまで、 適時オピオイド鎮痛剤の追加投与（レスキュー ー）により鎮痛をはかること。 1 回の追加投与量として、本剤の切り替え前に 使用していたオピオイド鎮痛剤が経口剤又は坐 剤の場合は 1 日投与量の 1/6 量を、注射剤の場合 は 1/12 量を目安として投与すること。この場 合、速効性のオピオイド鎮痛剤を使用することが 望ましい。</td></tr></table>	換算表（オピオイド鎮痛剤 1 日使用量に基づく推奨貼付用量）〔慢性疼痛における切り替え〕					デュロテップ M T バッチ 3 日貼 付用量	2.1mg	4.2mg	8.4mg	12.6mg	定常状態における 推定平均吸収 速度*（μg/hr）	12.5	25	50	75	定常状態における 推定平均吸収 量*（mg/日）	0.3	0.6	1.2	1.8	↑ ↑ ↑ ↑					モルヒネ経口剤 （mg/日）	<45	45～134	135～224	225～314	モルヒネ坐剤 （mg/日）	<30	30～69	70～112	113～157	モルヒネ注射剤 （mg/日）	<15	15～44	45～74	75～104	オキシコドン経口 剤（mg/日）	<30	30～89	90～149	150～209	フェンタニル注射 剤（mg/日）	<0.3	0.3～0.8	0.9～1.4	1.5～2.0	フェンタニル経皮 吸収型製剤 ^(注) （1 日貼付型製 剤；貼付用量 mg）[定常状態に おける推定平均吸 収量(mg/日)]	0.84 [0.3]	1.7 [0.6]	3.4 [1.2]	5 [1.8]	注） フェンタニルクエン酸塩経皮吸収型製剤を 含まない。					〔慢性疼痛における切り替え〕					デュロテップ M T バッチ 3 日貼 付用量	2.1mg	4.2mg	8.4mg	12.6mg	定常状態における 推定平均吸収 速度*（μg/hr）	12.5	25	50	75	定常状態における 推定平均吸収 量*（mg/日）	0.3	0.6	1.2	1.8	↑ ↑ ↑ ↑					モルヒネ経口剤 （mg/日）	<45	45～134	135～224	225～314	コデイン経口剤 （mg/日）	<270	270～	-	-	*デュロテップ MT バッチ 16.8mg（100 μg/hr） は、初回貼付用量としては推奨されないが、定 常状態における推定平均吸収量は 2.4mg/日に相 当する。					2. 初回貼付時 他のオピオイド鎮痛剤から本剤に初めて切り替 えた場合、初回貼付 24 時間後までフェンタニル の血中濃度が徐々に上昇するため、鎮痛効果が 得られるまで時間を要する。そのため、下記の 「使用方法例」を参考に、切り替え前に使用し ていたオピオイド鎮痛剤の投与を行うことが望 ましい。					〔使用方法例〕					使用していたオピオイド鎮 痛剤の投与回数	オピオイド鎮痛剤の使用方 法例				1 日 1 回投与	投与 12 時間後に本剤の貼 付を開始する。				1 日 2～3 回投与	本剤の貼付開始と同時に 1 回量を投与する。				1 日 4～6 回投与	本剤の貼付開始と同時に及 び 4～6 時間後に 1 回量を投 与する。				持続投与	本剤の貼付開始 6 時間まで 継続して持続投与する。				*経皮吸収型製剤を除く。 患者により上記表の「使用方法例」では、十分 な鎮痛効果が得られない場合がある。患者の状 態を観察し、本剤の鎮痛効果が得られるまで、 適時オピオイド鎮痛剤の追加投与（レスキュー ー）により鎮痛をはかること。 1 回の追加投与量として、本剤の切り替え前に 使用していたオピオイド鎮痛剤が経口剤又は坐 剤の場合は 1 日投与量の 1/6 量を、注射剤の場合 は 1/12 量を目安として投与すること。この場 合、速効性のオピオイド鎮痛剤を使用することが 望ましい。				
	換算表（オピオイド鎮痛剤 1 日使用量に基づく推奨貼付用量）〔慢性疼痛における切り替え〕																																																																																																																																													
	デュロテップ M T バッチ 3 日貼 付用量	2.1mg	4.2mg	8.4mg	12.6mg																																																																																																																																									
	定常状態における 推定平均吸収 速度*（μg/hr）	12.5	25	50	75																																																																																																																																									
	定常状態における 推定平均吸収 量*（mg/日）	0.3	0.6	1.2	1.8																																																																																																																																									
	↑ ↑ ↑ ↑																																																																																																																																													
	モルヒネ経口剤 （mg/日）	<45	45～134	135～224	225～314																																																																																																																																									
	モルヒネ坐剤 （mg/日）	<30	30～69	70～112	113～157																																																																																																																																									
	モルヒネ注射剤 （mg/日）	<15	15～44	45～74	75～104																																																																																																																																									
	オキシコドン経口 剤（mg/日）	<30	30～89	90～149	150～209																																																																																																																																									
フェンタニル注射 剤（mg/日）	<0.3	0.3～0.8	0.9～1.4	1.5～2.0																																																																																																																																										
フェンタニル経皮 吸収型製剤 ^(注) （1 日貼付型製 剤；貼付用量 mg）[定常状態に おける推定平均吸 収量(mg/日)]	0.84 [0.3]	1.7 [0.6]	3.4 [1.2]	5 [1.8]																																																																																																																																										
注） フェンタニルクエン酸塩経皮吸収型製剤を 含まない。																																																																																																																																														
〔慢性疼痛における切り替え〕																																																																																																																																														
デュロテップ M T バッチ 3 日貼 付用量	2.1mg	4.2mg	8.4mg	12.6mg																																																																																																																																										
定常状態における 推定平均吸収 速度*（μg/hr）	12.5	25	50	75																																																																																																																																										
定常状態における 推定平均吸収 量*（mg/日）	0.3	0.6	1.2	1.8																																																																																																																																										
↑ ↑ ↑ ↑																																																																																																																																														
モルヒネ経口剤 （mg/日）	<45	45～134	135～224	225～314																																																																																																																																										
コデイン経口剤 （mg/日）	<270	270～	-	-																																																																																																																																										
*デュロテップ MT バッチ 16.8mg（100 μg/hr） は、初回貼付用量としては推奨されないが、定 常状態における推定平均吸収量は 2.4mg/日に相 当する。																																																																																																																																														
2. 初回貼付時 他のオピオイド鎮痛剤から本剤に初めて切り替 えた場合、初回貼付 24 時間後までフェンタニル の血中濃度が徐々に上昇するため、鎮痛効果が 得られるまで時間を要する。そのため、下記の 「使用方法例」を参考に、切り替え前に使用し ていたオピオイド鎮痛剤の投与を行うことが望 ましい。																																																																																																																																														
〔使用方法例〕																																																																																																																																														
使用していたオピオイド鎮 痛剤の投与回数	オピオイド鎮痛剤の使用方 法例																																																																																																																																													
1 日 1 回投与	投与 12 時間後に本剤の貼 付を開始する。																																																																																																																																													
1 日 2～3 回投与	本剤の貼付開始と同時に 1 回量を投与する。																																																																																																																																													
1 日 4～6 回投与	本剤の貼付開始と同時に及 び 4～6 時間後に 1 回量を投 与する。																																																																																																																																													
持続投与	本剤の貼付開始 6 時間まで 継続して持続投与する。																																																																																																																																													
*経皮吸収型製剤を除く。 患者により上記表の「使用方法例」では、十分 な鎮痛効果が得られない場合がある。患者の状 態を観察し、本剤の鎮痛効果が得られるまで、 適時オピオイド鎮痛剤の追加投与（レスキュー ー）により鎮痛をはかること。 1 回の追加投与量として、本剤の切り替え前に 使用していたオピオイド鎮痛剤が経口剤又は坐 剤の場合は 1 日投与量の 1/6 量を、注射剤の場合 は 1/12 量を目安として投与すること。この場 合、速効性のオピオイド鎮痛剤を使用することが 望ましい。																																																																																																																																														

一般的 名称	タペンタドール塩酸塩	トラマドール塩酸塩	オキシコドン塩酸塩水和物
用法・ 用量に 関連す る 使用上 の注意			

一般的 名称	モルヒネ硫酸塩水和物	フェンタニル
用法・ 用量に 関連す る 使用上 の注意		3.用量調整と維持 1) 疼痛増強時における処置 本剤貼付中に痛みが増強した場合や疼痛が管理されている患者で突出痛（一時的にあらわれる強い痛み）が発現した場合には、直ちにオピオイド鎮痛剤の追加投与（レスキュー）により鎮痛をはかること。1回の追加投与量として、本剤の切り替え前に使用していたオピオイド鎮痛剤が経口剤又は坐剤の場合は1日投与量の1/6量を、注射剤の場合は1/12量を目安として投与すること。この場合、速効性のオピオイド鎮痛剤を使用することが望ましい。 2) 増量 鎮痛効果が得られるまで各患者毎に用量調整を行うこと。鎮痛効果が十分得られない場合は、追加投与（レスキュー）されたオピオイド鎮痛剤の1日投与量及び疼痛程度を考慮し、2.1mg（12.5 μg/hr）から4.2mg（25 μg/hr）への増量の場合を除き、貼付用量の25～50%を目安として貼り替え時に増量する。なお、本剤の1回の貼付用量が50.4mg（300 μg/hr）を超える場合は、他の方法を考慮すること。 3) 減量 連用中における急激な減量は、退薬症候があらわれることがあるので行わないこと。副作用等により減量する場合は、十分に観察を行いながら慎重に減量すること。 4) 投与の継続 慢性疼痛患者において、本剤投与開始後4週間を経過してもなお期待する効果が得られない場合は、他の適切な治療への変更を検討すること。また、定期的に症状及び効果を確認し、投与の継続の必要性について検討すること。 4.投与の中止 1) 本剤の投与を必要としなくなった場合には、退薬症候の発現を防ぐために徐々に減量すること。 2) 本剤の投与を中止し、他のオピオイド鎮痛剤に変更する場合は、本剤剥離後の血中フェンタニル濃度が50%に減少するのに17時間以上かかることから、他のオピオイド鎮痛剤の投与は低用量から開始し、患者の状態を観察しながら適切な鎮痛効果が得られるまで漸増すること。

一般的 名称	タペンタドール塩酸塩	トラマドール塩酸塩	オキシコドン塩酸塩水和物
使用上の 注意	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 - 重篤な呼吸抑制のある患者、重篤な慢性閉塞性肺疾患の患者〔呼吸抑制を増強する。〕 - 気管支喘息発作中の患者〔呼吸を抑制し、気道分泌を妨げる。〕 - 麻痺性イレウスの患者〔消化管運動を抑制する。〕 - アルコール、睡眠剤、中枢性鎮痛剤、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。〕 - モノアミン酸化酵素阻害剤を投与中の患者、及び投与中止後 14 日以内の患者〔「相互作用」の項参照〕 - 出血性大腸炎の患者〔腸管出血性大腸菌（O157 等）や赤痢菌等の重篤な感染性下痢患者では、症状の悪化、治療期間の延長を来すおそれがある。〕 - 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】 細菌性下痢のある患者〔治療期間の延長を来すおそれがある。〕 1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） - 呼吸機能障害のある患者〔呼吸抑制を増強するおそれがある。〕 - 肝機能障害のある患者〔代謝が遅延し副作用があらわれるおそれがある。中等度肝機能障害患者（Child Pugh スコア B）では低用量（1 日 1 回 25mg 等）から開始するなど慎重に投与すること（「薬物動態」の項参照）。なお、重度肝機能障害患者（Child Pugh スコア C）における使用経験はない。 - 腎機能障害のある患者〔本剤の代謝物の排泄が遅延するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）〕 - 頭蓋内圧の亢進、意識障害・昏睡、脳腫瘍等の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起こすおそれがある。〕 - 薬物の乱用又は薬物依存傾向のある患者〔依存性を生じやすい。〕 - てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者、あるいは痙攣発作の危険因子（頭部外傷、代謝異常、アルコール又は薬物の離脱症状、中枢性感染症等）を有する患者〔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。〕 - 胆嚢障害、胆石症又は膵炎の患者〔オッジ筋を収縮させ症状が増悪することがある。〕 - 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 2. 重要な基本的注意 - 本剤は徐放性製剤であることから、服用に際して嚥下し、割ったり、砕いたり、溶解したりせず、必ず飲み物と一緒にそのまま服用するよう指導すること。 - 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。また、乱用や誤用により過量投与や死亡に至る可能性があるため、これらを防止するため観察を十分行うこと。 - 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従事させないように注意すること。特に本剤投与開始時及び用量変更時、並びに飲酒時及び鎮静剤等の併用時には、これらの副作用が増強されるおそれがあるため注意すること。 - 本剤を投与する場合には、便秘に対する対策として緩下剤、嘔気・嘔吐に対する対策として制吐剤の併用を、また、鎮痛効果が得られている患者で通常とは異なる強い眠気がある場合には、過量投与の可能性を念頭において本剤の減量を考慮するなど、本剤投与時の副作用に十分注意すること。 - 本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。 - 本剤の医療目的外使用を防止するため、適切な処方を行い、保管に留意するとともに、患者等に対して適切な指導を行うこと。〔「適用上の注意」の項参照〕	禁忌（次の患者には投与しないこと） - 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 - 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。〕 - 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（「相互作用」の項参照） - 治療により十分な管理がされていないかん患者〔症状が悪化するおそれがある。〕 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） - 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（「相互作用」の項参照）。〕 - 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ため、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（「薬物動態」の項参照）。〕 - 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。〕 - 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。〕 - 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。〕 - 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。〕 - オピオイド鎮痛剤に対し過敏症の既往歴のある患者 - 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。〕 - 高齢者（「高齢者への投与」の項参照） 2. 重要な基本的注意 - 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。 - 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。 - 眠気、めまい、意識消失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従事させないよう注意すること。なお、意識消失により自動車事故に至った例も報告されている。 - 鎮痛剤による治療は原因療法ではなく、対症療法であることに留意すること。	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 - 重篤な呼吸抑制のある患者、重篤な慢性閉塞性肺疾患の患者〔呼吸抑制を増強する。〕 - 気管支喘息発作中の患者〔呼吸を抑制し、気道分泌を妨げる。〕 - 慢性肺疾患に続発する心不全の患者〔呼吸抑制や循環不全を増強する。〕 - 痙攣状態（てんかん重積症、破傷風、ストリキニーネ中毒）にある患者〔脊髄の刺激効果があらわれる。〕 - 麻痺性イレウスの患者〔消化管運動を抑制する。〕 - 急性アルコール中毒の患者〔呼吸抑制を増強する。〕 - アヘンアルカロイドに対し過敏症の患者 - 出血性大腸炎の患者〔腸管出血性大腸菌（O157 等）や赤痢菌等の重篤な細菌性下痢のある患者では、症状の悪化、治療期間の延長を来すおそれがある。〕 【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】 細菌性下痢のある患者〔治療期間の延長を来すおそれがある。〕 1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） - 心機能障害あるいは低血圧のある患者〔循環不全を増強するおそれがある。〕 - 呼吸機能障害のある患者〔呼吸抑制を増強するおそれがある。〕 - 肝・腎機能障害のある患者〔代謝・排泄が遅延し副作用があらわれるおそれがある。（「薬物動態」の項参照）〕 - 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起こすおそれがある。〕 - 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。〕 - 代謝性アシドーシスのある患者〔呼吸抑制を起こしたときアシドーシスを増悪させるおそれがある。〕 - 甲状腺機能低下症（粘液性水腫等）の患者〔呼吸抑制や昏睡を起こすおそれがある。〕 - 副腎皮質機能低下症（アジソン病等）の患者〔呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている。〕 - 薬物・アルコール依存又はその既往歴のある患者〔依存性を生じやすい。〕 - 薬物、アルコール等による精神障害のある患者〔症状が増悪するおそれがある。〕 - 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 - 衰弱者〔呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている。〕 - 前立腺肥大による排尿障害、尿道狭窄、尿路手術後の患者〔排尿障害を増悪することがある。〕 - 器質的幽門狭窄又は最近消化管手術を行った患者〔消化管運動を抑制する。〕 - 痙攣の既往歴のある患者〔痙攣を誘発するおそれがある。〕 - 胆嚢障害、胆石症又は膵炎の患者〔オッジ筋を収縮させ症状が増悪することがある。〕 - 重篤な炎症性腸疾患のある患者〔連用した場合、巨大結腸症を起こすおそれがある。〕 2.重要な基本的注意 - 本剤は徐放性製剤であることから、急激な血中濃度の上昇による重篤な副作用の発現を避けるため、服用に際して割ったり、砕いたり、あるいはかみ砕かないように指示すること。 - 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。〔「副作用」の項参照〕 - 眠気、眩暈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従事させないように注意すること。 - 本剤を投与する場合には、便秘に対する対策として緩下剤、嘔気・嘔吐に対する対策として制吐剤の併用を、また、鎮痛効果が得られている患者で通常とは異なる強い眠気がある場合には、過量投与の可能性を念頭において本剤の減量を考慮するなど、本剤投与時の副作用に十分注意すること。 - 本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。

一般的 名称	モルヒネ硫酸塩水和物	フェンタニル
使用上の 注意	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 1. 重篤な呼吸抑制のある患者〔呼吸抑制を増強する。〕 2. 気管支喘息発作中の患者〔気道分泌を妨げる。〕 3. 重篤な肝障害のある患者〔昏睡に陥ることがある。〕 4. 慢性肺疾患に続発する心不全の患者〔呼吸抑制や循環不全を増強する。〕 5. 痙攣状態（てんかん重積症、破傷風、ストリキニーネ中毒）にある患者〔脊髄の刺激効果があらわれる。〕 6. 急性アルコール中毒の患者〔呼吸抑制を増強する。〕 7. アヘンアルカロイドに対し過敏症の患者 8. 出血性大腸炎の患者〔腸管出血性大腸菌（O157等）や赤痢菌等の重篤な細菌性下痢のある患者では、症状の悪化、治療期間の延長を来すおそれがある。〕 【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】 細菌性下痢のある患者〔治療期間の延長を来すおそれがある。〕 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)心機能障害のある患者〔循環不全を増強するおそれがある。〕 (2)呼吸機能障害のある患者〔呼吸抑制を増強するおそれがある。〕 (3)肝・腎機能障害のある患者〔代謝・排泄が遅延し副作用があらわれるおそれがある。（「薬物動態」の項参照）〕 (4)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起こすおそれがある。〕 (5)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。〕 (6)代謝性アシドーシスのある患者〔呼吸抑制を起こすおそれがある。〕 (7)甲状腺機能低下症（粘液性水腫等）の患者〔呼吸抑制や昏睡を起こすおそれがある。〕 (8)副腎皮質機能低下症（アジソン病等）の患者〔呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている。〕 (9)薬物依存の既往歴のある患者〔依存性を生じやすい。〕 (10)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 (11)新生児、乳児〔「小児等への投与」の項参照〕 (12)衰弱者〔呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている。〕 (13)前立腺肥大による排尿障害、尿道狭窄、尿路手術後の患者〔排尿障害を増悪することがある。〕 (14)器質的幽門狭窄、痙攣性イレウス又は最近消化管手術を行った患者〔消化管運動を抑制する。〕 (15)痙攣の既往歴のある患者〔痙攣を誘発するおそれがある。〕 (16)胆嚢障害及び胆石のある患者〔胆道痙攣を起こすことがある。〕 (17)重篤な炎症性腸疾患のある患者〔連用した場合、巨大結腸症を起こすおそれがある。〕 (18)ジドブジン（アジドチミジン）を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕 2.重要な基本的注意 (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。〔「副作用」の項参照〕 (2)眠気、眩暈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従事させないように注意すること。 (3)本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。	【警告】 本剤貼付部位の温度が上昇するとフェンタニルの吸収量が増加し、過量投与になり、死に至るおそれがある。本剤貼付中は、外部熱源への接触、熱い温度での入浴等を避けること。発熱時には患者の状態を十分に観察し、副作用の発現に注意すること。〔「重要な基本的注意」の項参照〕 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 本剤の成分に対し過敏症のある患者 1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 1) 慢性肺疾患等の呼吸機能障害のある患者〔呼吸抑制を増強するおそれがある。〕 2) 喘息患者〔気管支収縮を起こすおそれがある。〕 3) 徐脈性不整脈のある患者〔徐脈を助長させるおそれがある。〕 4) 肝・腎機能障害のある患者〔代謝・排泄が遅延し、副作用があらわれやすくなるおそれがある。（「薬物動態」の項参照）〕 5) 頭蓋内圧の亢進、意識障害・昏睡、脳腫瘍等の脳に器質的障害のある患者〔呼吸抑制を起こすおそれがある。〕 6) 40℃以上の発熱が認められる患者〔本剤からのフェンタニル放出量の増加により、薬理作用が増強するおそれがある。〕 7) 薬物依存の既往歴のある患者〔依存性を生じやすい。〕 8) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 2.重要な基本的注意 1) 本剤を中等度から高度の癌性疼痛又は慢性疼痛以外の管理に使用しないこと。 2) 本剤の使用開始にあたっては、主な副作用、具体的な使用方法、使用時の注意点、保管方法を患者等に対して十分に説明し、理解を得た上で使用を開始すること。特に呼吸抑制、意識障害等の症状がみられた場合には速やかに主治医に連絡するよう指導すること。また、本剤使用中に本剤が他者に付着しないよう患者等に指導すること〔「適用上の注意」の項参照〕 3) 重篤な呼吸抑制が認められた場合には、本剤を剥離し、呼吸管理を行う。呼吸抑制に対しては麻薬拮抗剤（ナロキソン、レバロルフアン等）が有効であるが、麻薬拮抗剤の作用持続時間は本剤より短いので、観察を十分に行い麻薬拮抗剤の繰り返し投与を考慮すること。

一般的 名称	タペンタドール塩酸塩	トラマドール塩酸塩	オキシコドン塩酸塩水和物
使用上の 注意	(6)本剤の医療目的外使用を防止するため、適切な処方を行い、保管に留意するとともに、患者等に対して適切な指導を行うこと。 [「適用上の注意」の項参照]		
3. 相互作用	3. 相互作用		
本剤は主にグルクロン酸抱合により代謝され、チトクローム P450 (CYP) の寄与は小さい(「薬物動態」の項参照)。	本剤は主として肝代謝酵素 CYP2D6 及び CYP3A4 により代謝される。		
1) 併用禁忌 (併用しないこと)	(1)併用禁忌 (併用しないこと)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
モノアミン酸化酵素阻害剤 セレギリン (エフビー)	心血管系副作用が増強されるおそれがある。モノアミン酸化酵素阻害剤を投与中の患者及び投与中止 14 日以内の患者には投与しないこと。	相加的に作用が増強されると考えられる。	

一般的 名称	モルヒネ硫酸塩水和物	フェンタニル
使用上の 注意	3. 相互作用	4) 他のオピオイド鎮痛剤から本剤への切り替え直後に、悪心、嘔吐、傾眠、浮動性めまい等の副作用が多く認められることがあるため、切り替え時には観察を十分に行い、慎重に投与すること。なお、これらの副作用は経時的に減少する傾向がみられる。 5) 他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えた場合には、患者によっては、あくび、悪心、嘔吐、下痢、不安、振戦、悪寒等の退薬症候があらわれることがあるので、患者の状態を観察しながら必要に応じ適切な処置を行うこと。 6) 本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。 7) 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。また、乱用や誤用により過量投与や死亡に至る可能性があるため、これらを防止するため観察を十分行うこと。 8) 連用中における投与量の急激な減量は、退薬症候があらわれることがあるので行わないこと。 9) 重篤な副作用が発現した患者については、本剤剥離後のフェンタニルの血中動態を考慮し、本剤剥離から最低でも 24 時間観察を継続すること。 10) 本剤貼付中に発熱又は激しい運動により体温が上昇した場合、本剤貼付部位の温度が上昇しフェンタニル吸収量が増加するため、過量投与になり、死に至るおそれがあるので、患者の状態に注意すること。また、本剤貼付後、貼付部位が電気パッド、電気毛布、加温ウォーターベッド、赤外線灯、集中的な日光浴、サウナ、湯たんぽ等の熱源に接しないようにすること。本剤を貼付中に入浴する場合は、熱い温度での入浴は避けさせるようにすること。 11) CYP3A4 阻害作用を有する薬剤を併用している患者では、血中濃度が高くなる可能性があるため、観察を十分に行い慎重に投与すること。 [「相互作用」の項参照] 12) 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従事させないよう注意すること。 13) 鎮痛剤による治療は原因療法ではなく、対症療法であることに留意すること。 3. 相互作用 本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。

一般 の 名 称	タペンタドール塩酸塩			トラマドール塩酸塩			オキシシドン塩酸塩水和物			
使用上の 注 意	(2)併用注意（併用に注意すること）			(2)併用注意（併用に注意すること）			併用注意（併用に注意すること）			
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
	オピオイド鎮痛剤 中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体等 アルコール	呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがある。 減量するなど慎重に投与すること。	中枢神経抑制作用が相加的に増強される。	オピオイド鎮痛剤 中枢神経抑制剤 フェノチアジン系薬剤、催眠鎮静剤等	痙攣閾値の低下や呼吸抑制の増強を来すおそれがある。	本剤と相加的に作用が増強されると考えられる。	中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体等 吸入麻酔剤 MAO阻害剤 三環系抗うつ剤 β遮断剤 アルコール	臨床症状：呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがある。 措置方法：減量するなど慎重に投与すること。	相加的に中枢神経抑制作用を増強させる。	
	三環系抗うつ剤 選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）	セロトニン症候群（錯乱、激越、発熱、発汗、運動失調、反射亢進、ミオクローヌス、下痢等）があらわれるおそれがある。	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。	三環系抗うつ剤 セロトニン作用薬 選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）等	セロトニン症候群（錯乱、激越、発熱、発汗、運動失調、反射異常亢進、ミオクローヌス、下痢等）があらわれるおそれがある。また、痙攣発作の危険性を増大させるおそれがある。	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。	クマリン系抗凝固剤 ワルファリン	クマリン系抗凝固剤の作用が増強されることがあるので投与量を調節するなど慎重に投与すること。	機序は不明。	
	ブプレノルフィン ペンタゾシン等	本剤の鎮痛作用を減弱させることがある。また、退薬症候を起こすことがある。	これらの薬剤は本剤が作用するμ受容体の部分アゴニストである。		アルコール	呼吸抑制が生じるおそれがある。	本剤と相加的に作用が増強されると考えられる。	抗コリン作用を有する薬剤	臨床症状：麻痺性イレウスに至る重篤な便秘又は尿貯留が起こることがある。	相加的に抗コリン作用を増強させる。
	4.副作用 がん疼痛患者を対象に実施した日韓共同試験及び国内臨床試験において、副作用（臨床検査値異常を含む）は296例中142例（48.0％）に認められた。主なものは、便秘53例（17.9％）、悪心49例（16.6％）、傾眠41例（13.9％）、嘔吐37例（12.5％）であった。			カルバマゼピン	同時あるいは前投与で本剤の鎮痛効果を下げ作用時間を短縮させる可能性はある。	本剤の代謝酵素が誘導されるため。	ブプレノルフィン、ペンタゾシン等	本剤の鎮痛作用を減弱させることがある。また、退薬症候を起こすことがある。	ブプレノルフィン、ペンタゾシン等は本剤の作用するμ受容体の部分アゴニストである。	
	(1)重大な副作用 (1)呼吸抑制（0.3％）：呼吸抑制があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。なお、本剤による呼吸抑制には、麻薬拮抗剤（ナロキソン、レバロルフアン等）が有効である。 (2)アナフィラキシー（頻度不明）：アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 (3)依存性（頻度不明）：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。 (4)痙攣（頻度不明）：痙攣があらわれることがあるので、このような場合は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 (5)錯乱状態（0.3％）、譫妄（0.3％）：錯乱状態、譫妄があらわれることがあるので、このような場合は減量又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。			キノジジン	相互に作用が増強するおそれがある。	機序不明	トリアゾール系抗真菌剤 ポリコナゾール、フルコナゾール等	ポリコナゾールとの併用により、本剤の最高血漿中濃度（Cmax）、血漿中濃度・時間曲線下面積（AUC）の増加が認められたとの報告がある。また、国内のオキシシドン注射剤の臨床試験において、持続皮下投与後の定常状態における本剤の血漿中濃度が、ポリコナゾールとの併用により上昇した症例がみられたので、減量するなど慎重に投与すること。	これらの薬剤は本剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。	
	(1)重大な副作用 (1)ショック、アナフィラキシー（頻度不明*）：ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、気管支痙攣、喘鳴、血管神経性浮腫等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2)痙攣（頻度不明*）：痙攣があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3)依存性（頻度不明*）：長期使用時に、耐性、精神的依存及び身体的依存が生じることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止すること。本剤の中止又は減量時において、激越、不安、神経過敏、不眠症、運動過多、振戦、胃腸症状、パニック発作、幻覚、錯感覚、耳鳴等の退薬症候が生じることがあるので、適切な処置を行うこと。また、薬物乱用又は薬物依存傾向のある患者では、厳重な医師の管理下に、短期間に限って投与すること。 4)意識消失：意識消失があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 ＊：注射剤又は海外で認められた副作用であるため頻度不明。			ジゴキシシン	外国において、ジゴキシシン中毒が発現したとの報告がある。	機序不明				
	(1)重大な副作用 (1)ショック、アナフィラキシー（頻度不明*）：ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、気管支痙攣、喘鳴、血管神経性浮腫等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2)痙攣（頻度不明*）：痙攣があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3)依存性（頻度不明*）：長期使用時に、耐性、精神的依存及び身体的依存が生じることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止すること。本剤の中止又は減量時において、激越、不安、神経過敏、不眠症、運動過多、振戦、胃腸症状、パニック発作、幻覚、錯感覚、耳鳴等の退薬症候が生じることがあるので、適切な処置を行うこと。また、薬物乱用又は薬物依存傾向のある患者では、厳重な医師の管理下に、短期間に限って投与すること。 4)意識消失：意識消失があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 ＊：注射剤又は海外で認められた副作用であるため頻度不明。			クマリン系抗凝固剤 ワルファリン	外国において、出血を伴うプロトロンビン時間の延長、斑状出血等の抗凝血作用への影響がみられたとの報告がある。	機序不明				
	(1)重大な副作用 (1)ショック、アナフィラキシー（頻度不明*）：ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、気管支痙攣、喘鳴、血管神経性浮腫等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2)痙攣（頻度不明*）：痙攣があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3)依存性（頻度不明*）：長期使用時に、耐性、精神的依存及び身体的依存が生じることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止すること。本剤の中止又は減量時において、激越、不安、神経過敏、不眠症、運動過多、振戦、胃腸症状、パニック発作、幻覚、錯感覚、耳鳴等の退薬症候が生じることがあるので、適切な処置を行うこと。また、薬物乱用又は薬物依存傾向のある患者では、厳重な医師の管理下に、短期間に限って投与すること。 4)意識消失：意識消失があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 ＊：注射剤又は海外で認められた副作用であるため頻度不明。			オランダセトロン塩酸塩水和物	本剤の鎮痛作用を減弱させるおそれがある。	本剤の中枢におけるセロトニン作用が抑制されると考えられる。				
(1)重大な副作用 (1)ショック、アナフィラキシー（頻度不明*）：ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、気管支痙攣、喘鳴、血管神経性浮腫等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2)痙攣（頻度不明*）：痙攣があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3)依存性（頻度不明*）：長期使用時に、耐性、精神的依存及び身体的依存が生じることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止すること。本剤の中止又は減量時において、激越、不安、神経過敏、不眠症、運動過多、振戦、胃腸症状、パニック発作、幻覚、錯感覚、耳鳴等の退薬症候が生じることがあるので、適切な処置を行うこと。また、薬物乱用又は薬物依存傾向のある患者では、厳重な医師の管理下に、短期間に限って投与すること。 4)意識消失：意識消失があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 ＊：注射剤又は海外で認められた副作用であるため頻度不明。			ブプレノルフィン、ペンタゾシン等	本剤の鎮痛作用を減弱させるおそれがある。また、退薬症候を起こすおそれがある。	本剤が作用するμ-オピオイド受容体の部分アゴニストであるため。					

一般の名称	モルヒネ硫酸塩水和物			フェンタニル		
	併用注意（併用に注意すること）			併用注意（併用に注意すること）		
使用上の注意	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体等 吸入麻酔剤 MAO阻害剤 三環系抗うつ剤 β遮断剤 アルコール	臨床症状：呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがある。 措置方法：減量するなど慎重に投与すること。	相加的に中枢神経抑制作用を増強させる。	中枢神経抑制剤 フェノチアジン系薬剤 ベンゾジアゼピン系薬剤 バルビツール酸系薬剤等 吸入麻酔剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 三環系抗うつ剤 骨格弛緩剤 鎮静性抗ヒスタミン剤 アルコール オピオイド系薬剤	呼吸抑制、低血圧、めまい、口渇及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	相加的に中枢神経抑制作用が増強する。
	クマリン系抗凝固剤 ワルファリン	クマリン系抗凝固剤の作用が増強されることがあるので投与量を調節するなど慎重に投与すること。	機序は不明	セロトニン作用薬 選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI） セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI） モノアミン酸化酵素阻害剤等	セロトニン症候群（不安、焦燥、興奮、錯乱、発熱、発汗、頻脈、振戦、ミオクロヌス等）があらわれるおそれがある。	相加的にセロトニン作用が増強されるおそれがある。
	抗コリン作用を有する薬剤	臨床症状：麻痺性イレウスに至る重篤な便秘又は尿貯留が起こることがある。	相加的に抗コリン作用を増強させる。	CYP3A4阻害作用を有する薬剤 リトナビル イトラコナゾール アマオダロン クラリスロマイシン ジルチアゼム フルボキサミン等	本剤のAUCの増加、血中半減期の延長が認められたとの報告がある。呼吸抑制等の副作用が発現するおそれがあるので、観察を十分に行之い、慎重に投与すること。	肝CYP3A4に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
	ジドブジン（アジドチミジン） グブレネルフィン	ジドブジンのクリアランスを低下させる。 グブレネルフィンの高用量（8mg連続皮下投与）において、本剤の作用に拮抗するとの報告がある。	ジドブジンの代謝が阻害される。	CYP3A4誘導作用を有する薬剤 リファンピシン カルバマゼピン フェノバルBITAL フェニトイン等	本剤の血中濃度が低下し、治療効果が減少するおそれがある。必要に応じて本剤の用量の調整を行うこと。 CYP3A4誘導作用を有する薬剤の中止後、本剤の血中濃度が上昇し、重篤な呼吸抑制等の副作用が発現するおそれがあるので、観察を十分に行之い、慎重に投与すること。	肝CYP3A4に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
使用上の注意	4. 副作用			4. 副作用		
	承認時における安全性評価対象例 294 例中、副作用は 130 例（44.2%）に認められた。主なものは、便秘、悪心、嘔吐、口渇、食欲不振、眠気・傾眠、錯乱等であった ¹⁾ 。			〔本剤承認時〕 癌性疼痛の患者を対象にオピオイド鎮痛剤から本剤 2.1mg（12.5 μg/hr）に切り替えた臨床試験において、本剤の投与 10 日までに 86 例中 52 例（60.5%）に副作用（臨床検査値異常を含む）がみられた。主なものは傾眠（23.3%）、嘔気（19.8%）、便秘（14.0%）、嘔吐（10.5%）等であった。		
	再審査終了時における安全性評価対象例 2503 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 604 例（24.13%）に認められた。主なものは、便秘、悪心、嘔吐、眠気・傾眠等であった。			慢性疼痛の患者を対象としたオピオイド鎮痛剤から本剤への切り替え試験において、本剤の投与 4 週までに 58 例中 46 例（79.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）がみられた。主なものは便秘（39.7%）、嘔気（31.0%）、傾眠（19.0%）等であった。		
	1) 重大な副作用			〈デュロテップパッチ承認時〉 癌性疼痛の患者を対象にモルヒネ製剤から切り替えた臨床試験では、177 例中 134 例（75.7%）に副作用がみられた。主なものは眠気（59.3%）、便秘（52.5%）、嘔気（41.8%）、嘔吐（27.1%）等であった。また、臨床検査値異常例は 169 例中 17 例（10.1%）にみられ、主なものは AI-P の上昇（4.5%）、ALT（GPT）の上昇（3.7%）、AST（GOT）の上昇（2.5%）等であった。		
	1) ショック（頻度不明）：ショックを起こすことがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。			〈再審査終了時〉 デュロテップパッチ及びデュロテップ MT パッチにおける使用成績調査 2518 例中 443 例（17.59%）に副作用（臨床検査値異常を含む）がみられた。主なものは傾眠 133 例（5.28%）、悪心 126 例（5.00%）、便秘 107 例（4.25%）等であった。		

一般的 名称	タペンタドール塩酸塩				トラマドール塩酸塩				オキシコドン塩酸塩水和物				
使用上の 注意	(2)その他の副作用				(2)その他の副作用				5)無気肺、気管支痙攣、喉頭浮腫（頻度不明 [※] ）：無気肺、気管支痙攣、喉頭浮腫があらわれるとの報告がある。 6)麻痺性イレウス（0.1～1%未満）、中毒性巨大結腸（頻度不明 [※] ）：麻痺性イレウスがあらわれることがある。また、炎症性腸疾患の患者に投与した場合、中毒性巨大結腸があらわれるとの報告があるので、これらの症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。 7)肝機能障害（0.1～1%未満）：AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P等の著しい上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。				
		1%以上	1%未満	頻度不明	種類\頻度	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 [※]		5%以上	5%未満	頻度不明 [※]
	免疫系障害		薬物過敏症		呼吸器			呼吸困難、口腔咽頭痛、咽喉乾燥	呼吸抑制	過敏症 ^{注1}	発疹	蕁麻疹	
	代謝および栄養障害	食欲減退		体重減少	循環器			血圧上昇、ほてり、血圧低下、動悸	起立性低血圧、不整脈、顔面蒼白、胸内苦悶、頻脈、徐脈	循環器		不整脈、血圧変動、低血圧、起立性低血圧、失神	
	精神障害		不安、錯乱状態、知覚障害、睡眠障害、異常な夢	抑うつ気分、失見当識、激越、神経過敏、落ち着きのなさ、多幸気分、思考異常	血液凝固系			好中球増加、好酸球増加・減少、リンパ球減少、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、赤血球減少、白血球増加、血小板減少		精神神経系	眠気、傾眠	眩暈、発汗、幻覚、意識障害、しびれ、筋れん縮、頭痛、頭重感、焦燥、不安、異夢、悪夢、視調節障害、不眠、抑うつ、感情不安定	
	神経系障害	傾眠（13.9%）、浮動性めまい、頭痛	構語障害、感覚鈍麻	振戦、注意力障害、記憶障害、失神寸前の状態、鎮静、運動失調、錯覚、意識レベルの低下、協調運動異常、平衡障害、失神、精神的機能障害	精神神経系	傾眠、浮動性めまい、頭痛	振戦、不眠症	譫妄、幻覚、鎮静、体位性めまい、睡眠障害、不随意性筋収縮、感覚鈍麻、味覚異常、記憶障害、健忘、ジスキネジー、眼振、回転性めまい、疲労、耳鳴、悪夢、気分変動、うつ病、落ち着きのなさ、不安	頭重感、興奮、虚脱感、両手のしびれ感、ふらつき感、不快感、錯覚、協調運動異常、失神、錯乱、活動低下・亢進、行動障害、知覚障害、言語障害	消化器	便秘、嘔吐、腹鳴	おうが、悪心、倦怠感、胸部圧迫感、血管拡張（顔面潮紅、熱感）、排尿障害、尿閉、脱水、呼吸困難	
	眼障害			視覚障害	消化器	悪心、嘔吐、便秘、食欲減退	下痢、腹部不快感、上腹部痛	口内乾燥、口内炎、消化不良、腹痛、胃炎、口唇炎、胃食道逆流性疾患、口の錯覚、腹部膨満感	腹鳴	その他		そう痒症、発熱、脱力感、倦怠感、胸部圧迫感、血管拡張（顔面潮紅、熱感）、排尿障害、尿閉、脱水、呼吸困難	
	心臓障害		心拍数減少、心拍数増加	動悸	肝臓		AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加	Al-P増加、LDH増加		注1：症状があらわれた場合には投与を中止すること。 ※：自発報告又は国外において報告されている副作用のため頻度不明			
	血管障害		潮紅	血圧低下	皮膚		多汗症、そう痒症、湿疹	発疹、全身性そう痒症、蕁麻疹、薬疹、冷汗					
	呼吸器、胸部および縦隔障害			酸素飽和度低下、呼吸困難	腎臓及び尿路系		排尿困難	尿糖陽性、尿蛋白陽性、尿潜血陽性、クレアチニン増加、BUN増加、頻尿、尿量減少、尿閉					
	胃腸障害	便秘（17.9%）、悪心（16.6%）、嘔吐（12.5%）、下痢	腹部不快感、消化不良	口内乾燥、胃排出不全	代謝異常			尿酸増加、トリグリセリド増加					
	皮膚および皮下組織障害	そう痒症、発疹	多汗症、蕁麻疹		その他	口渇、倦怠感	無力症、異常感	CK（CPK）増加、熱感、脱水、視力障害、背部痛、関節痛、四肢痛、筋骨格硬直、浮腫、末梢性浮腫、疼痛、胸部不快感、転倒、易刺激性、悪寒、発熱、露視	冷感、散瞳				
	筋骨格系障害		筋痙攣										
	腎および尿路障害		排尿困難	頻尿									
	生殖系および乳房障害			性功能不全									
	一般・全身障害および投与部位の状態	無力症、疲労	体温変動感、浮腫	薬剤離脱症候群、異常感、酩酊感、易刺激性、粘膜乾燥									

*：注射剤又は海外で認められた副作用であるため頻度不明。

一般的 名称	モルヒネ硫酸塩水和物				フェンタニル
使用上 の 注意	(2)その他の副作用				
	種類\頻度	5%以上	5%未満	頻度不明	
	過敏症 ^(注1)		発疹、そう痒感等		
	循環器			不整脈、血圧変動、顔面潮紅等	
	精神神経系		眠気・傾眠、不安定感、不穏、意識障害、発汗、眩暈、視調節障害等	不安、興奮	
	消化器	便秘・悪心	嘔吐、口渇、食欲不振		
	その他		排尿障害	頭蓋内圧の亢進	
	注1：症状があらわれた場合には投与を中止すること。				
1) 重大な副作用					
(1) 依存性（頻度不明 ^(注3) ）：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。連用中に投与量の急激な減量ないし中止により退薬症候があらわれることがある。また、乱用や誤用により過量投与や死亡に至る可能性があるため、これらを防止するため観察を十分行うこと。					
(2) 呼吸抑制（0.47%）：呼吸抑制があらわれることがあるので、無呼吸、呼吸困難、呼吸異常、呼吸緩慢、不規則な呼吸、換気低下等があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤による呼吸抑制には、麻薬拮抗剤（ナロキソン、レバロルフファン等）が有効である。					
(3) 意識障害（0.04%）：意識レベルの低下、意識消失等の意識障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。					
(4) ショック、アナフィラキシー（頻度不明 ^(注3) ）：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。					
(5) 痙攣（頻度不明 ^(注3) ）：間代性、大発作型等の痙攣があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。					
2) その他の副作用					
①癌性疼痛患者における副作用					
	5%以上	5%未満	頻度不明 ^(注3)		
循環器		高血圧、低血圧、頻脈、頻脈、動悸	徐脈、チアノーゼ、		
精神神経系	傾眠・眠気	不穏、めまい、不眠、せん妄、不安、幻覚、いらいら感、頭痛、健忘、錯乱、多幸症、うつ病、振戦	激越、錯覚、感覚鈍麻、回転性めまい		
皮膚		貼付部位反応（そう痒、紅斑、発疹、湿疹、小水疱、皮膚炎）、発疹、そう痒、紅斑	皮膚炎（接触性皮膚炎、アレルギー性皮膚炎を含む）、湿疹、汗疹		
消化器	嘔気、便秘	嘔吐、下痢、口渇、腹痛、胃部不快感	消化不良、イレウス		
肝臓		肝機能異常			
泌尿器		尿閉	排尿困難		
眼障害			縮瞳		
臨床検査		白血球数減少、血小板数減少、ALT（GPT）増加	血中カリウム減少		
その他		倦怠感、発熱、食欲不振、発汗、しゃっくり、末梢性浮腫	性功能不全、勃起不全、無力症、筋痙攣、疲労、インフルエンザ様疾患、冷感、体温変動感、体熱感		

一般的 名称	タペンタドール塩酸塩	トラマドール塩酸塩	オキシコドン塩酸塩水和物
使用上の 注意	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しており、特に呼吸抑制の感受性が高いため、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。 また、肝機能及び腎機能が正常な高齢者では、本剤の用量を調節する必要はないが、一般に高齢者では肝機能及び腎機能が低下していることが多いため、減量するなど慎重に投与すること。 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 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。〔動物実験（ラット）で発育遅延及び胎児毒性が報告されている。〕 2) 分娩時の投与により、新生児に呼吸抑制があらわれることがある。 3) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが知られているが、ヒトにおける乳汁への移行は不明である。〕	5. 高齢者への投与 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。 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (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、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と避け、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%が乳汁中へ移行することが知られている。〕	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しており、特に呼吸抑制の感受性が高いため、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。なお、薬物動態において高齢者と非高齢者成人には差がなかった。〔「薬物動態」の項参照〕 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (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。〔オキシコドンでは催奇形作用は認められていないが、類薬のモルヒネの動物試験（マウス）で催奇形作用が報告されている。〕 (2) 分娩前に投与した場合、出産後新生児に退薬症候（多動、神経過敏、不眠、振戦等）があらわれることがある。 (3) 分娩時の投与により、新生児に呼吸抑制があらわれることがある。 (4) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中へ移行することが報告されている。〕

JEDI_DEV001\0900rde98042d91d\2.5\2014-01-31 13:40

一般的 名称	モルヒネ硫酸塩水和物	フェンタニル		
使用上 の 注意		②慢性疼痛患者における副作用		
		5%以上	0.1～5%未満	頻度不明 ⁽¹⁾
	循環器		動悸、低血 圧	頻脈、徐脈、 高血圧、チア ノーゼ、
	精神神経系	傾眠、めま い、頭痛、 不眠	無感情、注 意力障害、 味覚異常、 記憶障害、 振戦、錐体 外路障害、 感覚鈍麻、 回転性めま い	幻覚、うつ 病、不安、多 幸症、激越、 健忘、錯感覚
	皮膚	貼付部位の そう痒感、 貼付部位の 紅斑、貼付 部位の皮膚 炎、そう痒	湿疹、発 疹、貼付部 位の発疹	紅斑、皮膚炎 (接触性皮膚 炎、アレルギー 性皮膚炎を含 む)、貼付 部位反応(小 水疱、湿疹)
	消化器	嘔気、嘔 吐、便秘、 下痢、口渇	腹痛、痔 核、胃部不 快感、口内 炎	消化不良、イ レウス、
	肝臓		肝機能異常	
	泌尿器		排尿困難	尿閉
	眼障害		結膜炎、複 視、霧視	縮瞳
	感染症		鼻咽頭炎、 膀胱炎、帯 状疱疹	
臨床検査	蛋白尿	ALT（GPT） 増加、AST （GOT）増 加、血中ビ リルビン増 加、尿糖陽 性、総蛋白 減少、体重 減少、白血 球数減少、 白血球数増 加、血中AL P増加、血中 尿素窒素上 昇		
その他	食欲不振、 倦怠感、発 汗、薬剤離 脱症候群、 発熱	貧血、白血 球増加症、 食欲減退、 耳鳴、背部 痛、筋骨格 痛、四肢 痛、不正子 宮出血、胸 部不快感、 胸痛、悪 寒、異常 感、末梢性 浮腫	性功能不全、 勃起不全、無 力症、筋痙 攣、疲労、イ ンフルエンザ 様疾患、冷 感、体温変動 感	
		注） フェンタニル経皮吸収型製剤での市販後の 国内報告、ワンデュロパッチの国内臨床試験ある いは外国で報告された副作用		
	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しており、特 に呼吸抑制の感受性が高いため、低用量から投 与を開始するなど患者の状態を観察しながら、 慎重に投与すること。	5.高齢者への投与 高齢者には副作用の発現に注意し、慎重に投与す ること。〔高齢者ではフェンタニルのクリアラン スが低下し、血中濃度消失半減期の延長がみら れ、若年者に比べ感受性が高いことが示唆されて いる。〕		
	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (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。〔動物試験（マ ウス）でモルヒネ硫酸塩の大量投与により胎児 催奇形作用が報告されている。〕 (2)分娩前に投与した場合、出産後新生児に退 薬症候（多動、神経過敏、不眠、振戦等）があら われることがある。 (3)分娩時の投与により、新生児に呼吸抑制が あらわれることがある。 (4)授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避け させること。〔ヒト母乳中へ移行することがあ る。〕	6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 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。〔妊娠中の本剤投与 により、新生児に退薬症候がみられることがある 。動物実験（ラット静脈内投与試験）で胎児死 亡が報告されている。〕 2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避け させること。〔ヒトで母乳中へ移行することが報 告されている。〕		

一般的 名称	タペンタドール塩酸塩	トラマドール塩酸塩	オキシコドン塩酸塩水和物
使用上の 注意	7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。 8. 過量投与 徴候・症状： 縮瞳、嘔吐、心血管虚脱、意識障害（昏睡を含む）、痙攣、呼吸抑制（呼吸停止を含む）があらわれることがある。 処置： 過量投与時には、オピオイド作用薬の副作用に対する対症療法に重点を置き、以下の治療を行うことが望ましい。 1) 気道確保、補助呼吸及び調節呼吸により適切な呼吸管理を行う。 2) 麻薬拮抗剤（ナロキソン）投与を行う。患者に退薬症候又は麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。 3) 必要に応じて活性炭の投与等適切な処置を行う。 9. 適用上の注意 1) 薬剤交付時 （1）本剤の使用開始にあたっては、患者等に対して具体的な使用方法、使用時の注意点、保管方法等を患者向けの説明書を用いるなどの方法によって十分に説明すること。 （2）患者等に対して、本剤を指示された目的以外に使用してはならないことを指導すること。 （3）患者等に対して、本剤を他人へ譲渡してはならないことを指導すること。 （4）本剤が不要となった場合には、未使用製剤を病院又は薬局へ返却するよう指導すること。 （5）PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕 2) 保管方法 本剤を子供の手の届かないところに保管するよう指導すること。	7.小児等への投与 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）。 8.過量投与 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シソンの投与、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。 9.適用上の注意 薬剤交付時： 〔1〕本剤の投与にあたっては、具体的な服用方法、服用時の注意点、保管方法等を十分に説明し、本剤の目的以外への使用をしないように指導するとともに、本剤を子供の手の届かないところに保管するよう指導すること。 〔2〕PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕	7. 小児等への投与 新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。 8. 過量投与 徴候・症状：呼吸抑制、意識不明、痙攣、錯乱、血圧低下、重篤な脱力感、重篤な眩暈、嗜眠、心拍数の減少、神経過敏、不安、縮瞳、皮膚冷感等を起こすことがある。 処置：過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。 〔1〕投与を中止し、気道確保、補助呼吸及び調節呼吸により適切な呼吸管理を行う。 〔2〕麻薬拮抗剤投与を行い、患者に退薬症候又は麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。なお、麻薬拮抗剤の作用持続時間はオキシコドンのそれより短いので、患者のモニタリングを行うか又は患者の反応に応じて初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する。 〔3〕必要に応じて、補液、昇圧剤等の投与又は他の補助療法を行う。 9. 適用上の注意 患者等に対する指導 〔1〕本剤の投与にあたっては、具体的な服用方法、服用時の注意点、保管方法等を十分に説明し、本剤の目的以外への使用あるいは他人への譲渡をしないよう指導するとともに、本剤を子供の手の届かないところに保管するよう指導すること。 〔2〕PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。） 〔3〕本剤が不要となった場合には、病院又は薬局へ返納するなどの処置について適切に指導すること。 〔4〕製剤残渣：本剤のマトリックス基剤（抜け殻）が人工肛門あるいは糞便中に排泄される場合があること、その場合本剤の成分は既に吸収されているため、臨床的に問題はないことを患者に説明すること。

一般的 名称	モルヒネ硫酸塩水和物	フェンタニル
使用上の 注意	7. 小児等への投与 新生児、乳児では呼吸抑制の感受性が高いため、低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。 8. 過量投与 徴候・症状：呼吸抑制、意識不明、痙攣、錯乱、血圧低下、重篤な脱力感、重篤な眩暈、嗜眠、心拍数の減少、神経過敏、不安、縮瞳、皮膚冷感等を起こすことがある。 処置：過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。 (1)投与を中止し、気道確保、補助呼吸及び呼吸調節により適切な呼吸管理を行う。 (2)麻薬拮抗剤投与を行い、患者に退薬症候又は麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。なお、麻薬拮抗剤の作用持続時間はモルヒネのそれより短いので、患者のモニタリングを行うか又は患者の反応に応じて初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する。 (3)必要に応じて、補液、昇圧剤等の投与又は他の補助療法を行う。 9. 適用上の注意 薬剤交付時 (1)本剤は徐放性の製剤であるため、かまわずに服用するように指示すること。 (2)PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。） (3)本剤が不要となった場合には、病院又は薬局へ返納するなどの処置について適切に指導すること。	7.小児等への投与 小児等に対する安全性は確立されていない（使用経験がない）。 8.過量投与 1) 症状 フェンタニルの過量投与時の症状として、薬理作用の増強により重篤な換気低下を示す。 2) 処置 過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。 (1)換気低下が起きたら、直ちに本剤を剥離し、患者をゆり動かしたり、話しかけたりして目をさまさせておく。 (2)麻薬拮抗剤（ナロキソン、レバロルフファン等）の投与を行う。患者に退薬症候又は麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。なお、麻薬拮抗剤の作用持続時間は本剤の作用時間より短いので、患者のモニタリングを行うか又は患者の反応に応じて、初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する。 (3)臨床上に処置可能な状況であれば、患者の気道を確保し、酸素吸入し、呼吸を補助又は管理する。必要があれば咽頭エアウェイ又は気管内チューブを使用する。これらにより、適切な呼吸管理を行う。 (4)適切な体温の維持と水分摂取を行う。 (5)重度かつ持続的な低血圧が続けば、循環血液量減少の可能性があるため、適切な輸液療法を行う。 9. 適用上の注意 1) 交付時 (1)オピオイド鎮痛剤が投与されていた患者であることを確認した上で本剤を交付すること。 (2)包装袋を開封せず交付すること。 (3)本剤の使用開始にあたっては、患者等に対して具体的な使用方法、使用時の注意点、保管方法等（下記の「2)貼付部位」、「3)貼付時」、「4)貼付期間中」、「5)保管方法」の項参照）を患者向けの説明書を用いるなどの方法によって指導すること。 (4)患者等に対して、本剤を指示された目的以外に使用してはならないことを指導すること。 (5)患者等に対して、本剤を他人へ譲渡してはならないことを指導すること。 2) 貼付部位 (1)体毛のない部位に貼付することが望ましいが、体毛のある部位に貼付する場合は、創傷しないようにハサミを用いて除毛すること。本剤の吸収に影響を及ぼすため、カミソリや除毛剤等は使用しないこと。 (2)貼付部位の皮膚を拭い、清潔にしてから本剤を貼付すること。清潔にする場合には、本剤の吸収に影響を及ぼすため、石鹸、アルコール、ローション等は使用しないこと。また、貼付部位の水分は十分に取り除くこと。 (3)皮膚刺激を避けるため、毎回貼付部位を変えることが望ましい。 (4)活動性皮膚疾患、創傷面等がみられる部位及び放射線照射部位は避けて貼付すること。 3) 貼付時 (1)本剤を使用するまでは包装袋を開封せず、開封後は速やかに貼付すること。 (2)包装袋は手で破り開封し、本剤を取り出すこと。手で破ることが困難な場合は、ハサミ等で包装袋の端に切り込みを入れ、そこから手で破り本剤を取り出すこと。 (3)本剤をハサミ等で切って使用しないこと。また、傷ついたパッチは使用しないこと。 (4)本剤を使用する際には、ライナーを剥がして使用すること。 (5)貼付後、約30秒間手のひらでしっかり押え、本剤の縁の部分が皮膚面に完全に接着するようにすること。

一般的 名称	タペンタドール塩酸塩	トラマドール塩酸塩	オキシコドン塩酸塩水和物
使用上 の 注意			
添付文 書の 作成年 月		2013 年 12 月改訂（第 4 版）	2012 年 4 月改訂（第 9 版）

一般的 名称	モルヒネ硫酸塩水和物	フェンタニル
使用上の 注意		4) 貼付期間中 (1)本剤が他者に付着しないよう注意すること。 本剤の他者への付着に気付いたときは、直ちに剥離し、付着部位を水で洗い流し、異常が認められた場合には受診すること。[海外において、オピオイド貼付剤を使用している患者と他者（特に小児）が同じ寝具で就寝するなど身体が接触した際に、誤って他者に付着し有害事象が発現したとの報告がある] (2)本剤が皮膚から一部剥離した場合は、再度手で押しつけて剥離部を固定するが、粘着力が弱くなった場合はパッチを剥離し、直ちに同用量の新たなパッチに貼り替えて3日間貼付すること。 (3)使用済み製剤は粘着面を内側にして貼り合わせた後、安全に処分すること。未使用製剤は病院又は薬局に返却するよう指導すること。 5) 保管方法 本剤を子供の手の届かない、高温にならない所に保管すること。
添付文書の 作成年 月	2009年6月改訂（第7版）	2013年6月改訂（第6版）

JEDI_DEV00 \ 0900de98042d957 \ 3.5 \ 2014-01-31 16:56

貯 法:室温保存
使用期限:包装に表示

持続性癌疼痛治療剤

規制区分
麻薬
処方せん医薬品*

日本標準商品分類番号
87XXXX

タペンタ錠 25mg

タペンタ錠 50mg

タペンタ錠 100mg(案)

Tapenta Tablets

タペンタドール塩酸塩徐放錠

*注意一医師等の処方せんにより使用すること

	25mg	50mg	100mg
承認番号			
薬価収載			
販売開始			
国際誕生			

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 1) 重篤な呼吸抑制のある患者、重篤な慢性閉塞性肺疾患の患者〔呼吸抑制を増強する。〕
- 2) 気管支喘息発作中の患者〔呼吸を抑制し、気道分泌を妨げる。〕
- 3) 麻痺性イレウスの患者〔消化管運動を抑制する。〕
- 4) アルコール、睡眠剤、中枢性鎮痛剤、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。〕
- 5) モノアミン酸化酵素阻害剤を投与中の患者及び投与中止後 14 日以内の患者〔「相互作用」の項参照〕
- 6) 出血性大腸炎の患者〔腸管出血性大腸菌（O157 等）や赤痢菌等の重篤な感染性下痢患者では、症状の悪化、治療期間の延長を来すおそれがある。〕
- 7) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】
感染性下痢患者〔治療期間の延長を来すおそれがある。〕

【組成・性状】

販売名	タペンタ錠 25mg	タペンタ錠 50mg	タペンタ錠 100mg
成分・含量 (1錠中)	タペンタドール塩酸塩 29.12mg (タペンタドールとして 25mg) 含有	タペンタドール塩酸塩 58.24mg (タペンタドールとして 50mg) 含有	タペンタドール塩酸塩 116.48mg (タペンタドールとして 100mg) 含有
添加物	ポリエチレンオキシド 7000K、ヒプロメロース、マクロゴール 6000NF、トコフェロール、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール 4000、タルク、食用青色 2 号アルミニウムレーキ ^(注)		
色・剤形	白色のフィルムコーティング錠	白色のフィルムコーティング錠	うすい青色のフィルムコーティング錠
外形	表面	OMJ 25	OMJ 50
	裏面		
	側面		
大きさ	長径(mm)	17	17
	短径(mm)	7	7
	厚さ(mm)	5	5
	重量(mg)	412	412
識別記号	OMJ 25	OMJ 50	OMJ 100

注) 100mg 錠に添加

【効能・効果】

中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛

《効能・効果に関連する使用上の注意》

本剤は、非オピオイド鎮痛剤で治療困難な場合にのみ使用すること。

【用法・用量】

通常、成人にはタペンタドールとして 1 日 50～400mg を 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

1. 初回投与

本剤投与開始前のオピオイド鎮痛剤による治療の有無を考慮し、本剤の 1 日投与量を決め、2 分割して 12 時間ごとに投与すること。

- 1) オピオイド鎮痛剤を使用していない患者に本剤を投与する場合には、タペンタドールとして 25mg 1 日 2 回より開始すること。
- 2) 他のオピオイド鎮痛剤から本剤に変更する場合には、前治療薬の投与量等を考慮し、投与量を定めること。本剤の 1 日投与量は、タペンタドールとして、オキシコドン徐放錠 1 日投与量の 5 倍を目安とするが、初回投与量として 400mg/日を超える用量は推奨されない（タペンタドールとして 400mg/日を超える用量を初回投与量とした使用経験はない）。
- 3) フェンタニル経皮吸収型製剤から本剤へ変更する場合には、フェンタニル経皮吸収型製剤剥離後にフェンタニルの血中濃度が 50%に減少するまで 17 時間以上かかることから、剥離直後の本剤の使用は避け、本剤の使用を開始するまでに、フェンタニルの血中濃度が適切な濃度に低下するまでの時間をあけるとともに、本剤の低用量から投与することを考慮すること。

2. 疼痛増強時

本剤服用中に疼痛が増強した場合や鎮痛効果が得られている患者で突出痛（一時的にあらわれる強い痛み）が発現した場合には、直ちに速放性オピオイド鎮痛剤の追加投与（レスキュー）により鎮痛を図ること。

3. 増量

本剤投与開始後は患者の状態を観察し、適切な鎮痛効果が得られ副作用が最小となるよう用量調整を行うこと。50mg/日から 100mg/日への増量の場合を除き増量の目安は、使用量の 25～50%増とする。増量は、投与開始又は前回の増量から 3 日目以降とすることが望ましい。

なお、1 日投与量が 500mg を超える使用に関する成績は得られていないため、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。

4. 減量

連用中における急激な減量は、退薬症候があらわれることがあるので行わないこと。副作用等により減量する場合は、患者の状態を観察しながら慎重に行うこと。

5. 投与の中止

本剤の投与を必要としなくなった場合には、退薬症候の発現を防ぐために徐々に減量すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 1) 呼吸機能障害のある患者〔呼吸抑制を増強するおそれがある。〕
- 2) 肝機能障害のある患者〔代謝が遅延し副作用があらわれるおそれがある。中等度肝機能障害患者（Child Pugh スコア B）では低用量（1 日 1 回 25mg 等）から開始するなど慎重に投与すること（「薬物動態」の項参照）。なお、重度肝機能障害患者（Child Pugh スコア C）における使用経験はない。〕
- 3) 腎機能障害のある患者〔本剤の代謝物の排泄が遅延するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）〕
- 4) 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起こすおそれがある。〕

- 5) 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。〕
- 6) 薬物・アルコール依存又はその既往歴のある患者〔依存性を生じやすい。〕
- 7) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者、あるいは痙攣発作の危険因子（頭部外傷、代謝異常、アルコール又は薬物の離脱症状、中枢性感染症等）を有する患者〔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。〕
- 8) 胆嚢障害、胆石症又は膵炎の患者〔オッジ筋を収縮させ症状が増悪することがある。〕
- 9) 前立腺肥大による排尿障害、尿道狭窄、尿路手術後の患者〔排尿障害を増悪することがある。〕
- 10) 器質的幽門狭窄又は最近消化管手術を行った患者〔消化管運動を抑制する。〕
- 11) 重篤な炎症性腸疾患のある患者〔連用した場合、巨大結腸症を起こすおそれがある。〕
- 12) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- 1) 本剤は徐放性製剤であることから、服用に際して嚙んだり、割ったり、砕いたり、溶解したりせず、必ず飲み物と一緒にそのまま服用するよう指導すること。
- 2) 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。また、乱用や誤用により過量投与や死亡に至る可能性があるため、これらを防止するため観察を十分に行うこと。
- 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従事させないように注意すること。特に本剤投与開始時及び用量変更時、並びに飲酒時及び鎮静剤等の併用時には、これらの副作用が増強されるおそれがあるため注意すること。
- 4) 本剤を投与する場合には、便秘に対する対策として緩下剤、嘔気・嘔吐に対する対策として制吐剤の併用を、また、鎮痛効果が得られている患者で通常とは異なる強い眠気がある場合には、過量投与の可能性を念頭において本剤の減量を考慮するなど、本剤投与時の副作用に十分注意すること。
- 5) 本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。
- 6) 本剤の医療目的外使用を防止するため、適切な処方を行い、保管に留意するとともに、患者等に対して適切な指導を行うこと。〔「適用上の注意」の項参照〕

3. 相互作用

本剤は主にグルクロン酸抱合により代謝され、チトクローム P450 (CYP) の寄与は小さい（「薬物動態」の項参照）。

1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
モノアミン酸化酵素阻害剤 セレギリン (エフビー)	心血管系副作用が増強されるおそれがある。モノアミン酸化酵素阻害剤を投与中の患者及び投与中止14日以内の患者には投与しないこと。	相加的に作用が増強されると考えられる。

2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
オピオイド鎮痛剤 中枢神経抑制剤 フェノチアジン 誘導体、バルビツール酸誘導体等 アルコール	呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがある。減量するなど慎重に投与すること。	中枢神経抑制作用が相加的に増強される。
三環系抗うつ剤 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI)	セロトニン症候群（錯乱、激越、発熱、発汗、運動失調、反射亢進、ミオクロヌス、下痢等）があらわれるおそれがある。	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。
ブプレノルフィン ペンタゾシン等	本剤の鎮痛作用を減弱させることがある。また、退薬症候を起こすことがある。	これらの薬剤は本剤が作用する μ 受容体の部分アゴニストである。
プロベネシド ¹⁾	本剤の血中濃度が上昇することがある。	本剤の代謝を阻害する可能性がある。

4. 副作用

癌性疼痛患者を対象に実施した日韓共同試験及び国内臨床試験において、副作用（臨床検査値異常を含む）は296例中142例（48.0%）に認められた。主なものは、便秘53例（17.9%）、悪心49例（16.6%）、傾眠41例（13.9%）、嘔吐37例（12.5%）であった。

1) 重大な副作用

- (1) **呼吸抑制 (0.3%)**：呼吸抑制があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。なお、本剤による呼吸抑制には、麻薬拮抗剤（ナロキソン、レバロルファン等）が有効である。
- (2) **アナフィラキシー（頻度不明）**：アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- (3) **依存性（頻度不明）**：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。
- (4) **痙攣（頻度不明）**：痙攣があらわれることがあるので、このような場合は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- (5) **錯乱状態 (0.3%)、譫妄 (0.3%)**：錯乱状態、譫妄があらわれることがあるので、このような場合は減量又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
免疫系障害		薬物過敏症	
代謝および栄養障害	食欲減退		体重減少
精神障害		不安、知覚障害、睡眠障害、異常な夢	抑うつ気分、失見当識、激越、神経過敏、落ち着きのなさ、多幸気分、思考異常、パニック発作
神経系障害	傾眠 (13.9%)、浮動性めまい、頭痛	構語障害、感覚鈍麻	振戦、注意力障害、記憶障害、失神寸前の状態、鎮静、運動失調、錯覚、意識レベルの低下、協調運動異常、平衡障害、失神、精神的機能障害
眼障害			視覚障害
心臓障害		心拍数減少、心拍数増加	動悸
血管障害		潮紅	血圧低下
呼吸器、胸郭および縦隔障害			酸素飽和度低下、呼吸困難
胃腸障害	便秘 (17.9%)、悪心 (16.6%)、嘔吐 (12.5%)、下痢	腹部不快感、消化不良	口内乾燥、胃排出不全
皮膚および皮下組織障害		そう痒症、発疹	
筋骨格系障害		筋痙攣	
腎および尿路障害		排尿困難	頻尿
生殖系および乳房障害			性功能不全
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症、疲労	体温変動感、浮腫	薬剤離脱症候群、異常感、酩酊感、易刺激性、粘膜乾燥

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しており、特に呼吸抑制の感受性が高いため、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 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。〔動物実験（ラット）で発育遅延及び胎児毒性が報告されている。〕
- 2) 分娩時の投与により、新生児に呼吸抑制があらわれることがある。
- 3) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが知られている。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

8. 過量投与

徴候・症状：

縮瞳、嘔吐、心血管虚脱、意識障害（昏睡を含む）、痙攣、

JED1_DEV00 \ 0900de980420957 \ 3.5 \ 2014-01-31 16:56

呼吸抑制（呼吸停止を含む）があらわれることがある。
処置：

- 過量投与時には、オピオイド作用薬の副作用に対する対症療法に重点を置き、以下の治療を行うことが望ましい。
- 1) 気道確保、補助呼吸及び調節呼吸により適切な呼吸管理を行う。
 - 2) 麻薬拮抗剤（ナロキソン）投与を行う。患者に退薬症候又は麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。

9. 適用上の注意

薬剤交付時

- (1) 本剤の使用開始にあたっては、患者等に対して具体的な使用方法、使用時の注意点、保管方法（子供の手の届かないところに保管する）等を患者向けの説明書を用いるなどの方法によって十分に説明すること。
- (2) 患者等に対して、本剤を指示された目的以外に使用してはならないことを指導すること。
- (3) 患者等に対して、本剤を他人へ譲渡してはならないことを指導すること。
- (4) 本剤が不要となった場合には、未使用製剤を病院又は薬局へ返却するよう指導すること。
- (5) PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

【薬物動態】

1. 吸収・血中濃度

1) 単回投与²⁾

健康成人に本剤 25mg、50mg、100mg 及び 200mg を単回経口投与したとき、血中タペンタドール濃度は投与後 5 時間（中央値）に最高濃度に達し、約 4.7～6.1 時間（平均値）の消失半減期で消失した（図 1）。血中タペンタドールの AUC_∞は用量に比例して増加した。

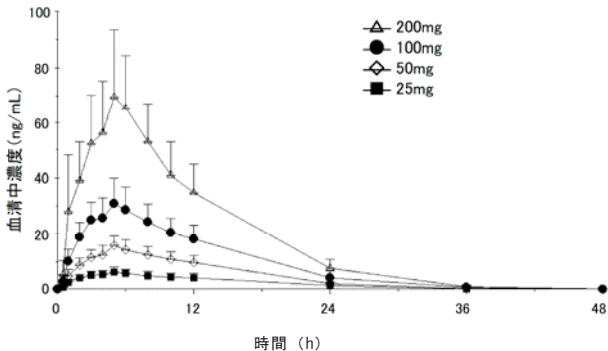


図 1 健康成人に本剤 25mg～200mg を単回経口投与したときの血中タペンタドール濃度-時間推移（平均値±標準偏差，n=21～23）

表 1 健康成人に本剤 25mg～200mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ [平均値（標準偏差）]

	25mg	50mg	100mg	200mg ^{a)}
n	23	23	22	21
C _{max} (ng/mL)	6.61 (1.67)	16.0 (3.59)	32.4 (7.95)	72.0 (22.3)
AUC _∞ (ng·h/mL)	100 (26.6) ^{b)}	218 (44.6)	428 (84.4)	877 (213)
t _{max} ^{b)} (h)	5.0 (2.0-12.0)	5.0 (4.0-8.0)	5.0 (2.0-12.0)	5.0 (2.0-6.0)
t _{1/2} (h)	6.1 (1.7) ^{c)}	5.2 (1.0)	5.0 (1.1)	4.7 (0.7)

a)：100mg 錠を 2 錠投与
b)：中央値（最小値-最大値）
c)：n=18

2) 反復投与³⁾

健康成人（外国人）に本剤 250mg を 1 日 2 回反復経口投与したとき、3 回目の投与後に定常状態に達した。このとき、AUC_∞ 及び C_{max} から算出した累積比は、それぞれ 1.86 及び 1.60 であった。

3) 食事の影響⁴⁾

健康成人に本剤 100mg を、食後に単回経口投与したときの血中タペンタドールの AUC_∞ 及び C_{max} は、空腹時に単回経口投与したときと比較して、それぞれ、12.1% 及び 54.5% 高かった。

2. 分布^{5)、6)、7)}

健康成人（外国人）にタペンタドールを静脈内投与^{*}したとき、タペンタドールの最終相の分布容積 (V_d) は 471～540 L（平均値）であり、タペンタドールは、体内で広範に分布すると考えられる。血漿蛋白結合率は、約 20% であった（*in vitro*、限外ろ過

法）。

3. 代謝^{8)、9)、10)、11)}

タペンタドールは、投与した約 97% が代謝される。主要な代謝経路は、グルクロン酸抱合であり、経口投与後、約 70%（グルクロン酸抱合体が 55%、硫酸抱合体が 15%）が抱合体として、3% が未変化体として尿中に排泄された。*In vitro* 試験で、タペンタドールのグルクロン酸抱合に関与する主要な UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT) 分子種は、UGT1A6、UGT1A9 及び UGT2B7 であった。また、CYP2C9 及び CYP2C19 並びに CYP2D6 により、それぞれ N-脱メチル化並びに水酸化されるが、これらの代謝物も抱合反応によりさらに代謝され、N-脱メチル体（13%）並びに水酸化体（2%）の抱合体として尿中に排泄された。タペンタドールの代謝への CYP の寄与は小さかった。なお、大部分の代謝物は鎮痛作用を示さず、鎮痛作用を示す代謝物の生成はわずかであることから、代謝物は鎮痛作用に寄与しないと考えられた。

4. 排泄^{8)、5)}

タペンタドール及びその代謝物は、投与量の 99% が尿中に排泄された。健康成人（外国人）にタペンタドールを静脈内投与^{*}したときの全身クリアランスは、1531 mL/min（平均値）であった。

5. 高齢者（外国人）¹²⁾

高齢者（65 歳以上）にタペンタドール速放性 (IR) カプセル 80mg^{*} を投与したとき、若年者に投与したときと比べ、AUC_∞ は類似していたものの、C_{max} は 16% 低下した。

6. 肝機能障害患者（外国人）¹³⁾

軽度及び中等度肝機能障害患者にタペンタドール IR カプセル 80mg^{*} を経口投与したとき、正常肝機能被験者と比較して血中タペンタドールの C_{max} は 1.4 倍及び 2.5 倍、AUC_∞ は 1.7 倍及び 4.2 倍高値を示し、t_{1/2} は 1.2 倍及び 1.4 倍延長した。なお、重度肝機能障害患者を対象とした試験は実施されていない。

表 2 正常肝機能被験者及び肝機能障害患者に IR カプセル 80mg^{*} を単回経口投与したときの血中タペンタドールの薬物動態パラメータ [平均値（標準偏差）]

肝機能	正常	軽度障害 ^{a)}	中等度障害 ^{a)}
n	10	10	10
C _{max} (ng/mL)	50.9 (23.3)	66.9 (22.4)	132 (58.6)
AUC _∞ (ng·h/mL)	257 (77.3)	477 (266)	1171 (516)
t _{max} ^{b)} (h)	1.5 (1.0-3.0)	1.5 (0.5-2.0)	1.3 (0.5-6.0)
t _{1/2} (h)	4.3 (0.6)	5.1 (0.9)	6.2 (1.5)

a)：Child-Pugh による分類：軽度障害 [スコア A]、中等度障害 [スコア B]
b)：中央値（最小値-最大値）

7. 腎機能障害患者（外国人）¹⁴⁾

軽度、中等度及び重度腎機能障害患者にタペンタドール IR カプセル 80mg^{*} を経口投与したとき、正常腎機能被験者と比較してタペンタドールの腎クリアランス及び尿中排泄率が腎機能の低下に伴い減少した。しかしながら、タペンタドールの尿中排泄率は約 3～5% であるため、血中タペンタドールの C_{max} 及び AUC_∞ は腎機能障害の影響を受けなかった。一方、グルクロン酸抱合体の C_{max} 及び AUC_∞ は腎機能の低下に伴い増加し、重度腎機能障害者の t_{1/2} は 2.9 倍延長した。

表 3 正常腎機能被験者及び腎機能障害患者に IR カプセル 80mg^{*} を単回経口投与したときの血中タペンタドール及びグルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータ [平均値（標準偏差）]

腎機能	正常	軽度障害 ^{a)}	中等度障害 ^{a)}	重度障害 ^{a)}
n	9	10	10	10
タペンタドール				
C _{max} (ng/mL)	58.8 (20.4)	65.0 (20.7)	56.5 (14.1)	59.2 (31.8)
AUC _∞ (ng·h/mL)	301 (53.0)	364 (120)	353 (122)	354 (189)
t _{max} ^{b)} (h)	1.0 (1.0-1.5)	1.5 (1.0-4.0)	1.5 (1.0-4.0)	1.0 (1.0-4.0)
t _{1/2} (h)	4.7 (0.5)	5.4 (2.0)	5.1 (0.7)	8.2 (2.9)
CL/F (mL/min)	4579 (919)	4025 (1308)	4432 (2243)	4447 (1603)
CL _R (mL/min)	105 (32.5)	78.6 (57.0)	60.7 (37.3)	29.3 (21.2)
グルクロン酸抱合体				
C _{max} (ng/mL)	2428 (624)	3134 (1094)	3180 (875)	3472 (734)
AUC _∞ (ng·h/mL)	13916 (3123)	21258 (6486)	36191 (11874)	84942 (52258)
t _{max} ^{b)} (h)	1.5 (1.0-2.0)	1.5 (1.0-2.0)	1.5 (1.0-6.0)	3.5 (1.5-9.0)
t _{1/2} (h)	4.3 (0.2)	5.1 (1.6)	6.7 (2.0)	14.2 (8.0)
CL _R (mL/min)	78.8 (32.0)	50.0 (26.7)	31.3 (14.2)	12.6 (7.47)

a)：クレアチニン・クリアランス (mL/min) による分類：軽度障害 [50 以上 80 未満]、中等度障害 [30 以上 50 未満] 及び重度障害 [30 未満]
b)：中央値（最小値-最大値）

8. 薬物相互作用（外国人）

<メトクロプラミド>¹⁵⁾

健康成人を対象に、タペンタドール IR カプセル 80mg^{*}（単回投与）及びメトクロプラミド 20mg（6 時間間隔で 2 日間反復投与）

を併用経口投与したとき、タペンタドールの薬物動態に影響は認められなかった。

<オメプラゾール>¹⁶⁾

健康成人を対象に、タペンタドール IR カプセル 80mg* (単回投与) 及びオメプラゾール 40mg (1 日 1 回 4 日間反復投与) を併用経口投与したとき、タペンタドールの C_{max} は約 11% 低下したが、AUC_∞ に影響は認められなかった。

<プロベネシド>¹⁾

健康成人を対象に、タペンタドール IR カプセル 80mg* (単回投与) 及びプロベネシド 500mg (1 日 2 回 2 日間反復投与) を併用経口投与したとき、タペンタドールの AUC_∞ 及び C_{max} はそれぞれ、約 57% 及び約 30% 増加した。

<ナプロキセン>¹⁷⁾

健康成人を対象に、タペンタドール IR カプセル 80mg* (単回投与) 及びナプロキセン 500mg (1 日 2 回 2 日間反復投与) を併用経口投与したとき、タペンタドールの AUC_∞ は約 17% 増加したが、C_{max} に影響は認められなかった。

<アスピリン>¹⁷⁾

健康成人を対象に、タペンタドール IR カプセル 80mg* (単回投与) 及びアスピリン 325mg (1 日 1 回 2 日間反復投与) を併用経口投与したとき、タペンタドールの薬物動態に影響は認められなかった。

<アセトアミノフェン>¹⁸⁾

健康成人を対象に、タペンタドール IR カプセル 80mg* (単回投与) 及びアセトアミノフェン 1000mg (6 時間間隔 2 日間反復投与) を併用経口投与したとき、タペンタドールの薬物動態に影響は認められなかった。

9. QT 間隔への影響 (外国人)^{19)、20)}

タペンタドール IR 錠 100mg* 及び 150mg* を反復経口投与、又は徐放錠 86mg* 及び 172mg* を反復経口投与したとき、両試験で、QTc 間隔 (Fridericia 法) のベースラインからの変化量は 10ms 未満 (平均値) であり、影響は認められなかった [プラセボ及び陽性対照 (モキシフロキサシン 400mg 又は 800mg 1 日 1 回) を用いた無作為割付クロスオーバー試験]。

*国内未承認製剤

【臨床成績】

1. 実薬対照二重盲検比較試験 (日韓共同試験)²¹⁾

非オピオイド鎮痛剤で十分な除痛が得られずオピオイド鎮痛剤の投与が必要と判断された癌性疼痛患者 340 例 (日本人 221 例を含む) を対象に、本剤 25mg 1 日 2 回又はオキシコドン塩酸塩徐放錠 5mg 1 日 2 回から投与開始し、適宜増減しながら 4 週間投与した時の有効性と安全性を検討した。有効性主要評価項目である 11 ポイント NRS (Numerical Rating Scale) による平均疼痛強度スコアのベースラインから治験薬投与最終 3 日間までの平均変化量は、本剤群-2.69、オキシコドン群-2.57 で、最小二乗平均値の群間差の 95% 信頼区間の上限が非劣性限界値の 1 を下回ったことから、オキシコドン塩酸塩徐放錠に対する本剤の非劣性が検証された。

ベースラインから治験薬投与最終 3 日間までの NRS 変化量 (PPS)

	本剤群	オキシコドン群
例数	126	139
平均値 (標準偏差)	-2.69 (2.223)	-2.57 (2.027)
最小二乗平均値の差 ^{注)} (標準誤差)	-0.06 (0.226)	
95% 信頼区間	(-0.506; 0.383)	

PPS: 治験実施計画書に適合した集団

注) 本剤群-オキシコドン群

2. 非盲検試験 (国内試験)²²⁾

中等度から高度の癌性疼痛に対してオピオイド鎮痛剤 (モルヒネ徐放性製剤、オキシコドン徐放性製剤、フェンタニル経皮吸収型製剤) を定時投与している癌性疼痛患者 50 例を対象に、既に投与されているオピオイド鎮痛剤の 1 日投与量に基づき本剤に変更し、適宜増減しながら 8 週間投与した。有効性主要評価項目である変更後 1 週以内に疼痛コントロールが達成された被験者の割合は 84.0% であった。また、本剤への変更前の 11 ポイント NRS の平均値 (標準偏差) は 1.5 (1.11)、変更後 8 週目は 1.5 (1.12) であり、本剤の鎮痛効果は維持された。

疼痛コントロールが達成された被験者の割合 (FAS)

例数	50
疼痛コントロールが達成された被験者数	42 (84.0%)
95% 信頼区間	(70.89; 92.83)

FAS: 最大の解析対象集団

疼痛コントロールが達成された被験者=治験薬投与期 1 週目の任意の連続する 3 日間で以下の両方の基準を満たした被験者

- ・任意の連続する 3 日間における 24 時間 NRS スコアの平均値のベースラインからの変化量が +1.5 未満
- ・3 日間の各日のレスキュー投与回数が 2 回以下

【薬効薬理】

1. 作用機序²³⁾

タペンタドールは *in vitro* において、μ オピオイド受容体作動作用及びノルアドレナリン再取り込み阻害作用を示した。

2. 鎮痛作用^{23)、24)}

- 1) マウス又はラットの各種動物モデル (急性侵害刺激、炎症性疼痛及び神経障害性疼痛モデル) において、タペンタドール (静脈内又は腹腔内投与) は用量依存的な鎮痛作用を示した。
- 2) ラットの Tail-flick テスト (急性侵害刺激) 及び神経障害性疼痛モデルに対するタペンタドール (静脈内投与) の鎮痛作用は、それぞれオピオイド受容体拮抗薬ナロキソン及びアドレナリン α₂ 受容体拮抗薬ヨヒンビンによって強く阻害された。これらのことから、タペンタドールの鎮痛作用には、主に μ オピオイド受容体作動作用及びノルアドレナリン再取り込み阻害作用に基づくアドレナリン α₂ 受容体作動作用が寄与していると考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

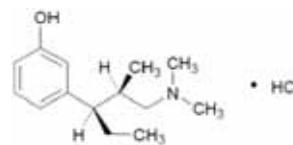
一般名: タペンタドール塩酸塩、Tapentadol Hydrochloride (JAN)

化学名: 3-[(1R,2R)-3-(Dimethylamino)-1-ethyl-2-methylpropyl]phenol monohydrochloride

分子式: C₁₄H₂₃NO·HCl

分子量: 257.80

化学構造式:



性状: 白色～オフホワイトの粉末

溶解性: 水 380mg/mL

エタノール 50mg/mL

メタノール 31mg/mL

アセトン 0.76mg/mL

融点: 204~210℃

分配係数: LogP=2.89 (1-オクタノール/水)

【包装】

タペンタ錠 25mg : 40 錠 (10 錠×4)

タペンタ錠 50mg : 40 錠 (10 錠×4)

タペンタ錠 100mg : 40 錠 (10 錠×4)

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) タペンタドールとプロベネシドの相互作用の検討 (社内資料 PAI-1010/HP21)
- 2) タペンタドールの薬物動態の検討 (社内資料 PAI-1064)
- 3) タペンタドールの薬物動態の検討 (社内資料 PAI-1036)
- 4) タペンタドールの薬物動態に及ぼす食事の影響 (社内資料 PAI-1052/HP51)
- 5) タペンタドールの薬物動態の検討 (社内資料 HP04)
- 6) タペンタドールの薬物動態の検討 (社内資料 HP08)
- 7) タペンタドールの蛋白結合率の検討 (社内資料 PK582)
- 8) タペンタドールの代謝及び排泄の検討 (社内資料 HP05)
- 9) タペンタドールの代謝酵素の検討 (社内資料 PKN233)
- 10) タペンタドールの代謝の検討 (社内資料 PK581K)
- 11) タペンタドールの代謝物の鎮痛作用の検討 (社内資料 PH628)
- 12) 高齢者におけるタペンタドールの薬物動態の検討 (社内資料 PAI-1019/HP30)
- 13) 肝機能障害患者におけるタペンタドールの薬物動態の検討 (社内資料 PAI-1002/HP16)
- 14) 腎機能障害患者におけるタペンタドールの薬物動態の検討 (社内資料 PAI-1006/HP15)
- 15) タペンタドールとメトクロプラミドの相互作用の検討 (社内資料 PAI-1008/HP19)
- 16) タペンタドールとオメプラゾールの相互作用の検討 (社内資料 PAI-1009/HP20)
- 17) タペンタドールとナプロキセン及びアスピリンの相互作用の検討 (社内資料 PAI-1011/HP22)
- 18) タペンタドールとアセトアミノフェンの相互作用の検討 (社内

資料 PAI-1013/HP23)

- 19) タペンタドールの QT 間隔に対する作用の検討 (社内資料 PAI-1018/HP25)
- 20) タペンタドールの QT 間隔に対する作用の検討 (社内資料 HP10)
- 21) タペンタドールの日韓共同第 III 相試験成績 (社内資料 KAJ-C02)
- 22) タペンタドールの国内第 III 相試験成績 (社内資料 JPN-C03)
- 23) Tzschentke, T.M., et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther., **323**, 265, 2007
- 24) Schröder, W., et al.: Eur. J. Pain, **14**, 814, 2010

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター

〒101-0065 東京都千代田区西神田 3-5-2

フリーダイヤル 0120-23-6299

FAX 03-4411-5031

受付時間 9:00～17:40 (土・日・祝日を除く)

目次

1.8	添付文書（案）	2
1.8.1	効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠	2
1.8.1.1	効能・効果（案）及びその設定根拠	2
1.8.1.2	用法・用量（案）及びその設定根拠	2
1.8.2	使用上の注意（案）及びその設定根拠	3
1.8.2.1	効能・効果に関連する使用上の注意（案）	3
1.8.2.2	用法・用量に関連する使用上の注意（案）	3
1.8.2.3	使用上の注意（案）	7

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

(1) 効能・効果（案）

中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛

(2) 設定根拠

第 III 相試験（KAJ-C02 試験及び JPN-C03 試験）では，中等度から高度の癌性疼痛を有する患者を対象にタペンタドール塩酸塩徐放錠（以下，タペンタドール ER）の有効性及び安全性を検討した。中等度から高度の疼痛の定義として，National Comprehensive Cancer Network（以下，NCCN）の成人癌性疼痛に関するガイドライン¹⁾では，中等度の痛みは Numerical Rating Scale（以下，NRS）で 4～6，高度の痛みは 7～10 に相当するとされている。

KAJ-C02 試験では，スクリーニング前 28 日間にオピオイドの投与を受けておらずベースライン NRS が 4 以上の被験者を対象に，タペンタドール ER を使用した時の有効性及び安全性を検討した。その結果，主要評価項目の治験薬投与最終 3 日間の平均疼痛強度のベースラインからの変化量において，タペンタドール ER のオキシコドン塩酸塩徐放錠（以下，オキシコドン CR）に対する非劣性が検証された。JPN-C03 試験では，既にオピオイドが使用されており，ベースライン NRS が 4 未満の被験者を対象に，先行オピオイドからタペンタドール ER に切り替えた後の有効性及び安全性を検討した。その結果，タペンタドール ER に切り替え後，被験者個々に用量調節を行うことで，先行オピオイド使用時と同様の疼痛コントロールが可能であった。

タペンタドール ER の忍容性は良好であり，タペンタドール ER の投与後に認められた主な有害事象は，オピオイド投与時によくみられる便秘，悪心，嘔吐等の胃腸障害，並びに傾眠等の神経系障害であった。タペンタドール ER 群の胃腸障害の発現割合は，KAJ-C02 試験ではオキシコドン CR 群より，JPN-C03 試験ではモルヒネ徐放製剤（以下，モルヒネ SR）群より，それぞれ低かった。

以上のことから，申請効能・効果（案）は，「中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛」とした。

1.8.1.2 用法・用量（案）及びその設定根拠

(1) 用法・用量（案）

通常，成人にはタペンタドールとして 1 日 50～400 mg を 2 回に分けて経口投与する。なお，症状により適宜増減する。

(2) 設定根拠

KAJ-C02 試験では、タペンタドール ER 群にランダム化されたすべての被験者は 50 mg/日で投与を開始し、その後は被験者個々に用量調節した。治験実施計画上の最高投与量は 400 mg/日とした。その結果、最頻 1 日投与量の中央値は 50.0 mg、その範囲は 50～400 mg であった【表 2.7.4-11 参照】。

JPN-C03 試験では、既に投与されているオピオイド鎮痛剤の投与量に応じたタペンタドール ER の用量で投与を開始し、その後は被験者個々に用量調節した。治験実施計画上の最高投与量は 500 mg/日とした。その結果、最頻 1 日投与量の中央値は 150.0 mg、その範囲は 100～500 mg であった【表 2.7.4-14 参照】。

本邦で汎用されているモルヒネ SR 及びオキシコドン CR の承認された最高用量は、それぞれ 120 mg/日及び 80 mg/日であり、オピオイドローテーションの観点から、これらの用量に対応するタペンタドール ER 用量（400 mg/日）を最高用量に設定することは適切である。

1.8.2 使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果に関連する使用上の注意（案）

本剤は、非オピオイド鎮痛剤で治療困難な場合にのみ使用すること。

本剤は強オピオイドに分類される鎮痛剤であることから、非オピオイド鎮痛剤で疼痛コントロール可能な患者は本剤の適応ではなく、非オピオイド鎮痛剤で治療困難な場合にのみ本剤が適応となることを注意喚起した。

1.8.2.2 用法・用量に関連する使用上の注意（案）

(1) 初回投与

本剤投与開始前のオピオイド鎮痛剤による治療の有無を考慮し、本剤の 1 日投与量を決め、2 分割して 12 時間ごとに投与すること。

- 1) オピオイド鎮痛剤を使用していない患者に本剤を投与する場合には、タペンタドールとして 25mg 1 日 2 回より開始すること。
- 2) 他のオピオイド鎮痛剤から本剤に変更する場合には、前治療薬の投与量等を考慮し、投与量を決めること。本剤の 1 日投与量は、タペンタドールとして、オキシコドン徐放錠 1 日投与量の 5 倍を目安とするが、初回投与量として 400mg/日を超える用量は推奨されない（タペンタドールとして 400mg/日を超える用量を初回投与量とした使用経験はない）。
- 3) フェンタニル経皮吸収型製剤から本剤へ変更する場合には、フェンタニル経皮吸収型製剤剥離後にフェンタニルの血中濃度が 50%に減少するまで 17 時間以上かかることから、剥離直後の本剤の使用は避け、本剤の使用を開始するまでに、フェンタニルの血中濃度が適切な濃度に低下するまでの時間をあけるとともに、本剤の低用量から投与することを考慮すること。

1) オピオイド鎮痛剤を使用していない患者におけるタペンタドール ER の初回投与に際しての用法・用量に関連する使用上の注意

オピオイド新規導入患者におけるタペンタドール ER の有効性は、KAJ-C02 試験でオキシコドン CR を対照薬として検証した。KAJ-C02 試験では、タペンタドール ER を 4 週間（用量調節期及び維持期を含む）、1 日 2 回経口投与した際の有効性を評価した。

タペンタドール ER の初回投与量は 50 mg/日とし、同一用量を 4 回以上投与した後、疼痛強度、レスキュー、忍容性を勘案して用量調節を行い、患者個々に至適投与量に調節した。

増量幅は、投与量が 200 mg/日未満の場合は 50 mg/日ずつ増量し、投与量が 200 mg/日以上の場合は 100 mg/日ずつ増量した。対照薬であるオキシコドン CR の添付文書における投与量の上限が 80 mg/日であることから、オキシコドンとタペンタドールの等鎮痛用量（1 : 5）^{2) 3) 4) 5)} に基づき、タペンタドール ER の投与量の上限は 400 mg/日とした。

その結果、タペンタドール ER 及びオキシコドン CR の 1 日投与量の中央値（範囲）は 64.5（44～231）mg 及び 14.4（9～52）mg、最頻 1 日投与量の中央値（範囲）は 50.0（50～300）mg 及び 10.0（10～80）mg、最高 1 日投与量の中央値（範囲）は 100.0（50～300）mg 及び 20.0（10～80）mg であり、いずれの用量比（オキシコドン：タペンタドール）も約 1 : 5 であった【表 2.7.3-38 参照】。

レスキューの使用状況（レスキューを使用した被験者の割合、投与日数、投与量、投与回数）は、タペンタドール ER 群とオキシコドン CR 群で同様であった【表 2.7.3-27、表 2.7.3-28 参照】。

平均疼痛強度スコアの経時推移では、タペンタドール ER 群及びオキシコドン CR 群ともに平均疼痛強度スコアは 1 週後から低下し、2 週後以降は安定した推移を示し、タペンタドール ER はオキシコドン CR と同様の有効性を示した【図 2.7.3-7 参照】。主要評価項目の平均疼痛強度スコアのベースラインから治験薬投与最終 3 日間までの平均変化量では、タペンタドール ER のオキシコドン CR に対する非劣性が検証された【表 2.7.3-14 参照】。

主要評価項目について、タペンタドール ER の投与量（50～100 mg/日未満、100 mg/日以上）で部分集団解析を行った結果、50～100 mg/日未満の被験者集団と 100 mg/日以上の被験者集団の結果は同様であり、いずれの投与量群においても有効性が認められた【表 2.7.3-39 参照】。

タペンタドール ER の忍容性は良好であった。タペンタドール ER を 50 mg/日で開始したときの発現時期別の有害事象の発現割合は、タペンタドール ER の投与初期である 1 週目が最も高く、タペンタドール ER の投与期間が長くなるにしたがって、発現割合が増加傾向を示す有害事象はなかった。1 週目に認められた主な有害事象は、オピオイド投与時によくみられる胃腸障害及び神経系障害であった。このうち胃腸障害の発現割合はオキシコドン CR 群よりタペンタドール ER 群が低かった【2.7.4.2.1.2 (4)項参照】。

以上、オピオイド新規導入患者にタペンタドール ER を使用する場合は、最小規格の 25 mg 錠を用いて 50 mg/日で投与を開始し、その後は、一般的なオピオイドの使用法と同様に、疼痛強度、レスキュー、忍容性を勘案して患者個々に適切な投与量（最高 400 mg/日）に調節する方法が有効かつ安全である。

2) 他のオピオイド鎮痛剤から本剤に変更する際の用法・用量に関連する使用上の注意

オピオイドローテーションを行うに際して最も注意しなければならないことは、新たに導入するオピオイドが過量にならないようにすることである。そのため、オピオイドローテーションでは、先行オピオイドと同程度の除痛が得られる用量（等鎮痛用量）又は等鎮痛用量よりも低用量で新たなオピオイドを開始し、患者ごとに至適投与量まで用量調節するのが一般的である^{6),7)}。

海外臨床試験成績から、タペンタドール ER のオキシコドン CR に対する等鎮痛用量比は 5 : 1 と見積もられ、この等鎮痛用量比を基準に種々のオピオイドからの切り替えを国内第 II 相試験（JPN-C01 試験）で探索的に検討した。その結果、オピオイド切り替え患者における用量調節の達成率は 80.6%（29/36 例）とタペンタドール ER への切り替えが良好に行われ【表 2.7.3-18 参照】、その後も疼痛コントロールが維持されることが確認された【表 2.7.3-13 参照】。

さらに、オピオイド切り替え患者を対象とした第 III 相試験（JPN-C03 試験）では、タペンタドール ER への切り替え後 1 週間以内の疼痛コントロール達成率及び安全性から他のオピオイドとタペンタドール ER の換算比を検討した。本試験においても、第 II 相試験と同様に、タペンタドール ER とオキシコドン CR の等鎮痛用量比である 5 : 1 を基準に、先行オピオイド投与量に応じたタペンタドール ER の初回投与量を選択し切り替えを行った。タペンタドール ER の投与開始後は、疼痛強度、レスキュー、忍容性を勘案して用量調節を行い、患者個々に至適投与量に調節した。増量幅は、投与量が 200 mg/日未満の場合は 50 mg/日ずつ増量し、投与量が 200 mg/日以上の場合は 100 mg/日ずつ増量した。投与量の上限は 500 mg/日とした。

その結果、切り替え後 1 週間以内の疼痛コントロールが達成された被験者の割合は 84.0%（42/50 例）であり、タペンタドール ER へ良好に切り替えられた【表 2.7.3-16 参照】。

タペンタドール ER の忍容性は良好であった。切り替え後 1 週目に認められた主な有害事象はオピオイド投与時によくみられる胃腸障害、神経系障害に分類される有害事象であったが、これらの有害事象の発現割合は 5%以下であった【2.7.4.2.1.2 (4)項参照】。

切り替え後 1 週間の用量調節の状況は、多くの被験者で初回投与量からの調節は必要なく（70.0% : 35/50 例）、増量を要した被験者は 28.0%（14/50 例）、減量を要した被験者は 8.0%（4/50 例）であった【表 2.7.3-40 参照】。このことから、タペンタドール ER とオキシコドン CR の等鎮痛用量比の 5 : 1 を基準にタペンタドール ER の初回投与量を選択する方法は、多くの患者で初回投与量により疼痛コントロールが可能であり、かつ、重大な副作用の発現が回避できる方法であると考えられた。

以上、他のオピオイドからタペンタドール ER に切り替える際には、タペンタドール ER とオキシコドン CR との等鎮痛用量比（5 : 1）を基準に、各種オピオイドの投与量に応じたタペンタドール ER の初回投与量を決定し、その後は一般的なオピオイドの使用法と同様に、疼痛強度、レスキュー、忍容性を勘案して患者個々に適切な投与量に調節する方法が有効である。

3) フェンタニル経皮吸収型製剤から本剤へ変更する際の用法・用量に関連する使用上の注意

フェンタニル経皮吸収型製剤であるデュロテップ®MT パッチ及びワンデュロ®パッチの添付文書には、「本剤の投与を中止し、他のオピオイド鎮痛剤に変更する場合は、本剤剥離後の血中フェンタニル濃度が 50%に減少するのに 17 時間以上かかることから、他のオピオイド鎮痛剤の投与は低用量から開始し、患者の状態を観察しながら適切な鎮痛効果が得られるまで漸増すること。」と記載されている。また、フェンタニル経皮吸収型製剤であるフェントス®テープにも同様の記載がある。

(2) 疼痛増強時

本剤服用中に疼痛が増強した場合や鎮痛効果が得られている患者で突出痛（一時的にあらわれる強い痛み）が発現した場合には、直ちに速放性オピオイド鎮痛剤の追加投与（レスキュー）により鎮痛を図ること。

オピオイド鎮痛剤が定時投与されていても、一部の患者では、間欠的な痛みや突出痛の発現によりレスキュー・ドーズ（臨時追加服用）が必要となる⁸⁾ことから、第 II 相試験の JPN-C01 試験、第 III 相試験の KAJ-C02 試験及び JPN-C03 試験では、治験実施計画書で定めたレスキュー薬の使用は可能とした。

レスキューには、JPN-C01 試験のオピオイド切り替え患者では前観察期に使用していたレスキューを継続して用い、JPN-C01 試験のオピオイド新規導入患者及び KAJ-C02 試験ではモルヒネ即放性製剤（以下、IR）、JPN-C03 試験ではモルヒネ IR 又はオキシコドン IR を用いた。

(3) 増量

本剤投与開始後は患者の状態を観察し、適切な鎮痛効果が得られ副作用が最小となるよう用量調整を行うこと。50mg/日から 100mg/日への増量の場合を除き増量の目安は、使用量の 25～50%増とする。増量は、投与開始又は前回の増量から 3 日目以降とすることが望ましい。なお、1 日投与量が 500mg を超える使用に関する成績は得られていないため、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。

KAJ-C02 試験及び JPN-C03 試験でタペンタドール ER の増量が必要な場合の増量幅は、投与量が 200 mg/日未満の場合は 50 mg/日ずつ増量し、投与量が 200 mg/日以上の場合は 100 mg/日ずつ増量した。最高投与量は KAJ-C02 試験では 400 mg/日、JPN-C03 試験では 500 mg/日とした。これらの増量幅（%）は、50 mg/日から 100 mg/日への増量（100%）を除き、25%～50%の範囲内である（表 1.8-1）。

なお、日本人を含む臨床試験（JPN-C01 試験、KAJ-C02 試験、JPN-C03 試験）で、500 mg/日を超える使用経験はない。

表 1.8-1 KAJ-C02 試験及び JPN-C03 試験で用いた増量の目安

増量前の 1 日投与量	増量後の 1 日投与量	増量幅 (%)
50 mg/日	100 mg/日	100%
100 mg/日	150 mg/日	50%
150 mg/日	200 mg/日	33%
200 mg/日	300 mg/日	50%
300 mg/日	400 mg/日	33%
400 mg/日	500 mg/日*	25%

*: KAJ-C02 試験では、最高投与量を 400 mg/日とした

(4) 減量

連用中における急激な減量は、退薬症候があらわれることがあるので行わないこと。副作用等により減量する場合は、患者の状態を観察しながら慎重に行うこと。

オピオイド鎮痛剤の急激な減量により、退薬症候が発現することがある。JPN-C01 試験、KAJ-C02 試験、JPN-C03 試験では薬剤離脱症候群（退薬症候）は認められなかったが、退薬症候を避けるための方法としては、オピオイド鎮痛剤を徐々に減量する方法が一般的である。

(5) 投与の中止

本剤の投与を必要としなくなった場合には、退薬症候の発現を防ぐために徐々に減量すること。

JPN-C01 試験、KAJ-C02 試験、JPN-C03 試験では薬剤離脱症候群（退薬症候）は認められなかったが、オピオイド鎮痛剤の突然の中止により退薬症候を発現することがある。そのため、突然の中止は避け、退薬症候に注意したうえでの計画的な減量が必要である⁹⁾。退薬症候を避けるための方法としては、オピオイド鎮痛剤を徐々に減量する方法が一般的である。

1.8.2.3 使用上の注意（案）

使用上の注意（案）及びその設定根拠を表 1.8-2 に示す。

表 1.8-2 使用上の注意及びその設定根拠

使用上の注意	設定根拠
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 1) 重篤な呼吸抑制のある患者、重篤な慢性閉塞性肺疾患の患者〔呼吸抑制を増強する。〕 2) 気管支喘息発作中の患者〔呼吸を抑制し、気道分泌を妨げる。〕 3) 麻痺性イレウスの患者〔消化管運動を抑制する。〕 4) アルコール、睡眠剤、中枢性鎮痛剤、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。〕 5) モノアミン酸化酵素阻害剤を投与中の患者及び投与中止後 14 日以内の患者〔「相互作用」の項参照〕 6) 出血性大腸炎の患者〔腸管出血性大腸菌（O157 等）や赤痢菌等の重篤な感染性下痢患者では、症状の悪化、治療期間の延長を来すおそれがある。〕 7) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	1) , 3) ~5) , 7) CCDS に基づき、国内のオピオイド鎮痛剤の添付文書を参考に記載した。 2) 国内のオピオイド鎮痛剤の添付文書を参考に記載した。 6) タペンタドールは、他のアヘンアルカロイド系麻薬と同様 μ オピオイド受容体作動作用を有することから、平成 9 年 5 月 12 日付事務連絡を踏まえ、国内のロペラミド製剤の添付文書を参考に記載した。
【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】 感染性下痢患者〔治療期間の延長を来すおそれがある。〕	タペンタドールは、他のアヘンアルカロイド系麻薬と同様 μ オピオイド受容体作動作用を有することから、平成 9 年 5 月 12 日付事務連絡を踏まえ、国内のロペラミド製剤の添付文書を参考に記載した。
【使用上の注意】 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 1) 呼吸機能障害のある患者〔呼吸抑制を増強するおそれがある。〕 2) 肝機能障害のある患者〔代謝が遅延し副作用があらわれるおそれがある。中等度肝機能障害患者（Child Pugh スコア B）では低用量（1 日 1 回 25mg 等）から開始するなど慎重に投与すること（「薬物動態」の項参照）。なお、重度肝機能障害患者（Child Pugh スコア C）における使用経験はない。〕 3) 腎機能障害のある患者〔本剤の代謝物の排泄が遅延するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）〕 4) 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起こすおそれがある。〕 5) 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。〕 6) 薬物・アルコール依存又はその既往歴のある患者〔依存性を生じやすい。〕 7) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者、あるいは痙攣発作の危険因子（頭部外傷、代謝異常、アルコール又は薬物の離脱症状、中枢性感染症等）を有する患者〔痙攣発作	1) , 4) , 6) ~8) CCDS に基づき、国内のオピオイド鎮痛剤の添付文書を参考に記載した。 2) , 3) CCDS 及び USPI に基づき記載した。 5) , 9) ~11) 国内のオピオイド鎮痛剤の添付文書を参考に記載した。 12) 「高齢者への投与」の項において、一般的な注意喚起を行っているため、本項においても注意喚起として記載した。

使用上の注意		設定根拠						
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。] 8) 胆嚢障害、胆石症又は膵炎の患者 [オッジ筋を収縮させ症状が増悪することがある。] 9) 前立腺肥大による排尿障害、尿道狭窄、尿路手術後の患者 [排尿障害を増悪することがある。] 10) 器質的幽門狭窄又は最近消化管手術を行った患者 [消化管運動を抑制する。] 11) 重篤な炎症性腸疾患のある患者 [連用した場合、巨大結腸症を起こすおそれがある。] 12) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]								
2. 重要な基本的注意 1) 本剤は徐放性製剤であることから、服用に際して嚙んだり、割ったり、砕いたり、溶解したりせず、必ず飲み物と一緒にそのまま服用するよう指導すること。 2) 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。また、乱用や誤用により過量投与や死亡に至る可能性があるため、これらを防止するため観察を十分行うこと。 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従事させないように注意すること。特に本剤投与開始時及び用量変更時、並びに飲酒時及び鎮静剤等の併用時には、これらの副作用が増強されるおそれがあるため注意すること。 4) 本剤を投与する場合には、便秘に対する対策として緩下剤、嘔気・嘔吐に対する対策として制吐剤の併用を、また、鎮痛効果が得られている患者で通常とは異なる強い眠気がある場合には、過量投与の可能性を念頭において本剤の減量を考慮するなど、本剤投与時の副作用に十分注意すること。 5) 本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。 6) 本剤の医療目的外使用を防止するため、適切な処方を行い、保管に留意するとともに、患者等に対して適切な指導を行うこと。[「適用上の注意」の項参照]		1) 本剤が徐放性製剤であることから、服用時に必要な注意喚起を記載した。 2) , 3) CCDS に基づき、国内のオピオイド鎮痛剤の添付文書を参考に記載した。 4) ～6) オピオイド鎮痛剤における一般的な注意喚起として、国内のオピオイド鎮痛剤の添付文書を参考に記載した。						
3. 相互作用 本剤は主にグルクロン酸抱合により代謝され、チトクローム P450 (CYP) の寄与は小さい (「薬物動態」の項参照)。 1) 併用禁忌 (併用しないこと) <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>モノアミン酸化酵素阻害剤 セレギリン (エフピー)</td><td>心血管系副作用が増強されるおそれがある。モノアミン酸化酵素阻害剤を投与中の患者及び投与中止 14 日以内の患者には投与しないこと。</td><td>相加的に作用が増強されると考えられる。</td></tr></table>		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	モノアミン酸化酵素阻害剤 セレギリン (エフピー)	心血管系副作用が増強されるおそれがある。モノアミン酸化酵素阻害剤を投与中の患者及び投与中止 14 日以内の患者には投与しないこと。	相加的に作用が増強されると考えられる。	CCDS に基づき、国内のオピオイド鎮痛剤の添付文書を参考に記載した。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子						
モノアミン酸化酵素阻害剤 セレギリン (エフピー)	心血管系副作用が増強されるおそれがある。モノアミン酸化酵素阻害剤を投与中の患者及び投与中止 14 日以内の患者には投与しないこと。	相加的に作用が増強されると考えられる。						

使用上の注意			設定根拠
2) 併用注意（併用に注意すること）			CCDSに基づき、国内のオピオイド鎮痛剤の添付文書を参考に記載した。 プロベネシドについては、薬物動態試験結果を踏まえ、注意喚起の必要性を鑑み記載した。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
オピオイド鎮痛剤 中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体等 アルコール	呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがある。 減量するなど慎重に投与すること。	中枢神経抑制作用が相加的に増強される。	
三環系抗うつ剤 選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）	セロトニン症候群（錯乱、激越、発熱、発汗、運動失調、反射亢進、ミオクロヌス、下痢等）があらわれるおそれがある。	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。	
ブプレノルフィン ペンタゾシン等	本剤の鎮痛作用を減弱させることがある。 また、退薬症候を起こすことがある。	これらの薬剤は本剤が作用するμ受容体の部分アゴニストである。	
プロベネシド	本剤の血中濃度が上昇することがある。	本剤の代謝を阻害する可能性がある。	
4. 副作用 癌性疼痛患者を対象に実施した日韓共同試験及び国内臨床試験において、副作用（臨床検査値異常を含む）は296例中142例（48.0%）に認められた。主なものは、便秘53例（17.9%）、悪心49例（16.6%）、傾眠41例（13.9%）、嘔吐37例（12.5%）であった。			本剤の日韓共同試験及び国内臨床試験成績に基づき記載した。
1) 重大な副作用 (1) 呼吸抑制（0.3%）： 呼吸抑制があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。なお、本剤による呼吸抑制には、麻薬拮抗剤（ナロキソン、レバロルフエン等）が有効である。 (2) アナフィラキシー（頻度不明）： アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 (3) 依存性（頻度不明）： 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。 (4) 痙攣（頻度不明）： 痙攣があらわれることがあるので、このような場合は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。			オピオイド鎮痛剤において特に注意喚起が必要な事象を、CCDSに基づき、国内のオピオイド鎮痛剤の添付文書を参考に記載した。

使用上の注意				設定根拠
(5) 錯乱状態（0.3%）、譫妄（0.3%）：錯乱状態、譫妄があらわれることがあるので、このような場合は減量又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。				本剤の日韓共同試験及び国内臨床試験成績に基づく頻度により記載した。 頻度不明欄は、CCDSを基に、日韓共同試験及び国内臨床試験では発現しなかったが海外で報告されており本邦でも発現が予測される事象を記載した。
2) その他の副作用				
	1%以上	1%未満	頻度不明	
免疫系障害		薬物過敏症		
代謝および栄養障害	食欲減退		体重減少	
精神障害		不安、知覚障害、睡眠障害、異常な夢	抑うつ気分、失見当識、激越、神経過敏、落ち着きのなさ、多幸気分、思考異常、パニック発作	
神経系障害	傾眠（13.9%）、浮動性めまい、頭痛	構語障害、感覚鈍麻	振戦、注意力障害、記憶障害、失神寸前の状態、鎮静、運動失調、錯感覚、意識レベルの低下、協調運動異常、平衡障害、失神、精神的機能障害	
眼障害			視覚障害	
心臓障害		心拍数減少、心拍数増加	動悸	
血管障害		潮紅	血圧低下	
呼吸器、胸郭および縦隔障害			酸素飽和度低下、呼吸困難	
胃腸障害	便秘（17.9%）、悪心（16.6%）、嘔吐（12.5%）、下痢	腹部不快感、消化不良	口内乾燥、胃排出不全	
皮膚および皮下組織障害	そう痒症、発疹	多汗症、蕁麻疹		
筋骨格系障害		筋痙縮		
腎および尿路障害		排尿困難	頻尿	
生殖系および乳房障害			性機能不全	

使用上の注意				設定根拠
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症、疲労	体温変動感、浮腫	薬剤離脱症候群、異常感、酩酊感、易刺激性、粘膜乾燥	
5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しており、特に呼吸抑制の感受性が高いため、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。				CCDS に基づき、国内の添付文書における一般的な注意喚起の記載を考慮し記載した。
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 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。〔動物実験（ラット）で発育遅延及び胎児毒性が報告されている。〕 2) 分娩時の投与により、新生児に呼吸抑制があらわれることがある。 3) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが知られている。〕				CCDS に基づき、国内の添付文書における一般的な注意喚起の記載を考慮し記載した。
7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。				CCDS に基づき、国内の添付文書における一般的な注意喚起の記載を考慮し記載した。
8. 過量投与 徴候・症状： 縮瞳、嘔吐、心血管虚脱、意識障害（昏睡を含む）、痙攣、呼吸抑制（呼吸停止を含む）があらわれることがある。 処置： 過量投与時には、オピオイド作用薬の副作用に対する対症療法に重点を置き、以下の治療を行うことが望ましい。 1) 気道確保、補助呼吸及び調節呼吸により適切な呼吸管理を行う。 2) 麻薬拮抗剤（ナロキソン）投与を行う。患者に退薬症候又は麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。				CCDS に基づき、国内のオピオイド鎮痛剤の添付文書を参考に記載した。

使用上の注意	設定根拠
9. 適用上の注意 薬剤交付時 (1) 本剤の使用開始にあたっては、患者等に対して具体的な使用方法、使用時の注意点、保管方法（子供の手の届かないところに保管する）等を患者向けの説明書を用いるなどの方法によって十分に説明すること。 (2) 患者等に対して、本剤を指示された目的以外に使用してはならないことを指導すること。 (3) 患者等に対して、本剤を他人へ譲渡してはならないことを指導すること。 (4) 本剤が不要となった場合には、未使用製剤を病院又は薬局へ返却するよう指導すること。 (5) PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕	本剤の取扱いにおいて必要な注意事項を、国内のオピオイド鎮痛剤の添付文書を参考に記載した。

参考文献

- 1) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Adult Cancer Pain, Version 1.2013, 2013
- 2) Afilalo M, Etropolski MS, Kuperwasser B, Kelly K, Okamoto A, Van Hove I, Steup A, Lange B, Rauschkolb C, Haeussler J. Efficacy and safety of Tapentadol extended release compared with oxycodone controlled release for the management of moderate to severe chronic pain related to osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III study. Clin Drug Investig. 2010;30(8):489-505.
- 3) Lange B, Kuperwasser B, Okamoto A, Steup A, Häufel T, Ashworth J, Etropolski M. Efficacy and safety of tapentadol prolonged release for chronic osteoarthritis pain and low back pain. Adv Ther. 2010 Jun;27(6):381-99.
- 4) Fudin J. Opioid pain management: balancing risks and benefits. Drug topics. 2011 September:46-58.
- 5) Virizuela JA, Escobar Y, Cassinello J, Borrega P; SEOM (Spanish Society of Clinical Oncology). Treatment of cancer pain: Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) recommendations for clinical practice. Clin Transl Oncol. 2012 Jul;14(7):499-504.
- 6) Foley KM. The treatment of cancer pain. N Engl J Med. 1985 Jul 11;313(2):84-95.
- 7) Indelicato RA, Portenoy RK. Opioid rotation in the management of refractory cancer pain. J Clin Oncol. 2002 Jan 1;20(1):348-52.
- 8) In: 世界保健機関（武田文和訳）, editor. がんの痛みからの解放－WHO 方式がん疼痛治療法－. 第2版. 東京: 金原出版株式会社; 1996.
- 9) 特定非営利活動法人 日本緩和医療学会 [homepage on the Internet]. 特定非営利活動法人 日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン作成委員会. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン. Available from: <http://www.jspm.ne.jp/guidelines/pain/2010/index.php>

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 医薬品一般的名称（JAN）

本薬の一般的名称（JAN）については、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知（平成 24 年 5 月 17 日付薬食審査発 0517 第 1 号）により通知された。

JAN：（日本名） タペンタドール塩酸塩
 （英 名） Tapentadol Hydrochloride

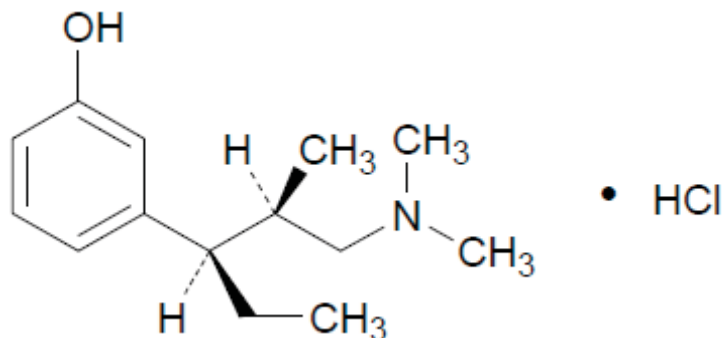
化学名：（日本名） 3-[(1*R*,2*R*)-3-(ジメチルアミノ)-1-エチル-2-メチルプロピル]フェノール
 一塩酸塩
 （英 名） 3-[(1*R*,2*R*)-3-(Dimethylamino)-1-ethyl-2-methylpropyl]phenol
 monohydrochloride

1.9.2 国際一般名（INN）

tapentadol

（r-INN List 49, WHO Drug Information, Vol. 17, No. 2, 2003）

1.9.3 構造式



薬食審査発 0517 第 1 号
平成 24 年 5 月 17 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

なお、本件写しについては、日本製薬団体連合会あて通知していることを申し添える。

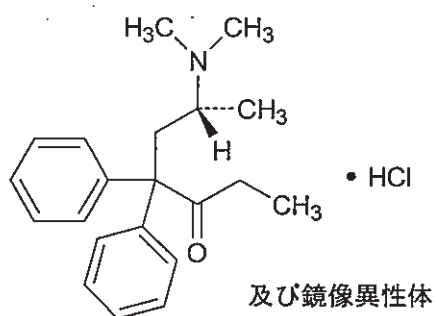
別表1 INNとの整合性が図られる可能性のあるもの

(平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表1)

登録番号： 23-4-A2

JAN(日本名)：メサドン塩酸塩

JAN(英名)：Methadone Hydrochloride



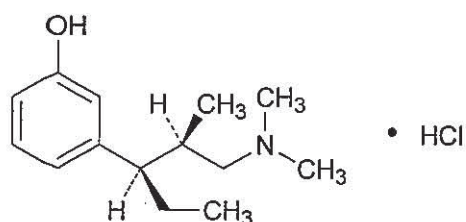
別表2 INNに収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

(平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表2)

登録番号： 23-4-B7

JAN（日本名）：タペンタドール塩酸塩

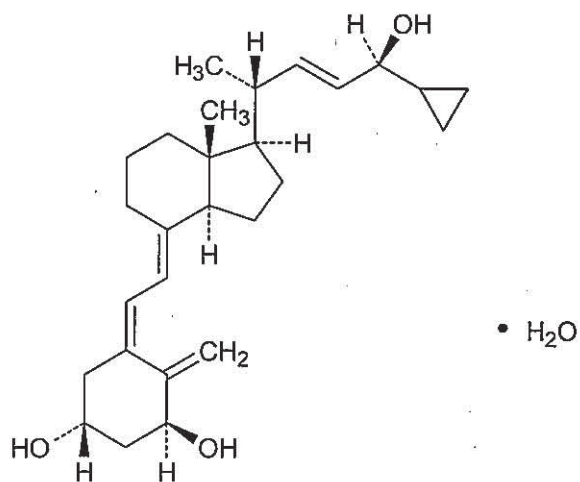
JAN（英名）：Tapentadol Hydrochloride



登録番号： 23-4-B8

JAN（日本名）：カルシポトリオール水和物

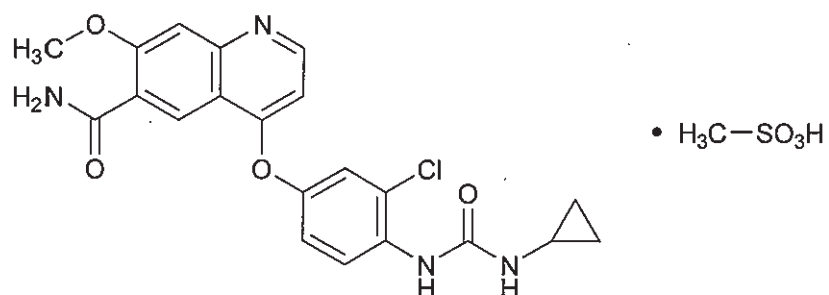
JAN（英名）：Calcipotriol Hydrate



登録番号： 23-4-B9

JAN (日本名)：レンバチニブメシル酸塩

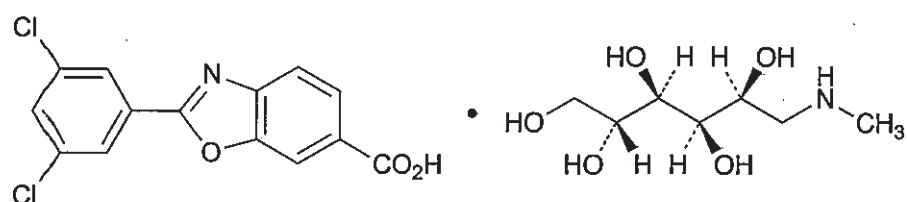
JAN (英 名)：Lenvatinib Mesilate



登録番号： 23-4-B10

JAN (日本名)：タファミジスメグルミン

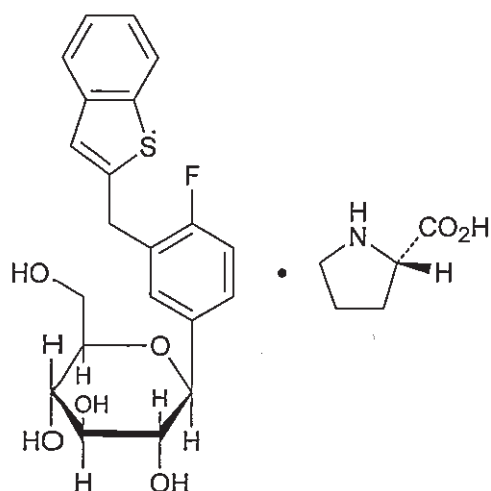
JAN (英 名)：Tafamidis Meglumine



登録番号： 23-5-B1

JAN (日本名)：イプラグリフロジン L-プロリン

JAN (英 名)：Ipragliflozin L-Proline



登録番号： 23-5-B3

JAN（日本名）：アレムツズマブ（遺伝子組換え）

JAN（英 名）：Alemtuzumab (Genetical Recombination)

【本質記載】

英 名：

Alemtuzumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from rat anti-human CD52 antibody and framework regions and constant regions derived from human IgG1. Alemtuzumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Alemtuzumab is a glycoprotein (molecular weight: ca.150,000) consisting of two light chains (κ -chain) with 214 amino acid residues and two heavy chains (γ 1-chain) with 450 amino acid residues.

日本名：

アレムツズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、ラット抗ヒト CD52 抗体の相補性決定部、並びにヒト IgG 1 のフレームワーク部及び定常部からなる。アレムツズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。アレムツズマブは、214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（ κ 鎖）2 分子と 450 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ γ 1 鎖）2 分子からなる糖タンパク質（分子量：約 150,000）である。

【アミノ酸配列等】

Alemtuzumab のアミノ酸配列

L 鎖

1-50	DIQMTQSPSS	SASVGDRVT	LITCKASQNI	KYLNWYQQKP	GKAPKLLIYN
51-100	TNNLQTGVPS	RFSGSGSGTD	FTFTISSLQP	EDIATYYCLQ	HISRPRTFGQ
101-150	GTKVEIKRTV	AAPSVFIFPP	SDEQLKSGTA	SVVCLLNNFY	PREAKVQWKV
151-200	DNALQSGNSQ	ESVTEQDSKD	STYLSSTLT	LSKADYEKHK	VYACEVTHQG
201-214	LSSPVTKSFN	RGEC			

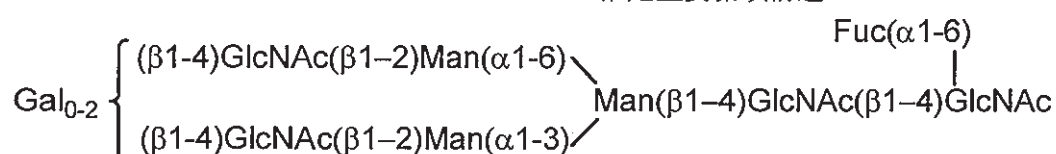
H 鎖

1-50	<QVQLQESGPG	LVRPSQTL	TCTVSGFTFT	DFYMNWVRQP	PGRGLEWIGF
51-100	IRDKAKGYTT	EYNPSVKGRV	TMLVDTSKNQ	FSLRLSSVTA	ADTAVYYCAR
101-150	EGHTAAPFDY	WGQGS	SLVTVS	SASTKGPSVF	PLAPSSKSTS
151-200	KDYFPEPVTV	SWNSGALTSG	VHTFPAVLQS	SGLYSLSSVV	TVPSSSLGTQ
201-250	TYICNVNHKP	SNTKVDKKVE	PKSCDKTHTC	PPCPAPELLG	GPSVFLFPPK
251-300	PKDTLMISRT	PEVTCVVVDV	SHEDPEVKFN	WYVDGVEVHN	AKTKPREEQY
301-350	NSTYRVVSVL	TVLHQDWLNG	KEYKCKVSNK	ALPAPIEKT	SKAKGQPREP
351-400	QVYTLPPSRD	ELTKNQVSLT	CLVKGFYPSD	IAVEWESNGQ	PENNYKTTTP
401-450	VLDSDGSFFL	YSKLTVDKSR	WQQGNVFSCS	VMHEALHNHY	TQKSLSLSPG

H 鎖 Q1 : ピログルタミン酸

L 鎖 C214-H 鎖 C224, H 鎖 C230-H 鎖 C230, H 鎖 C233-H 鎖 C233 : ジスルフィド結合

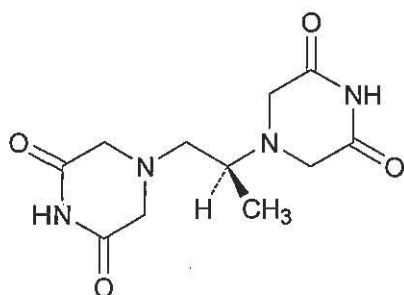
Alemtuzumab の推定主要糖鎖構造



登録番号： 23-5-B4

JAN（日本名）：デクスラゾキサン

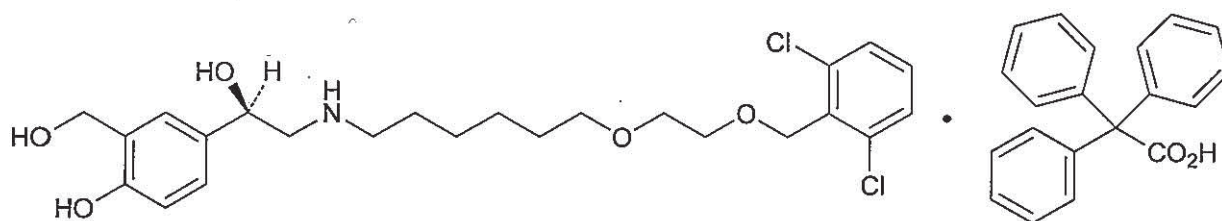
JAN（英 名）：Dexrazoxane



登録番号： 23-5-B5

JAN（日本名）：ビランテロールトリフェニル酢酸塩

JAN（英 名）：Vilanterol Trifenatate



International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 49

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Lists of Proposed (1–85) and Recommended (1–45) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 10, 2002* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES (DCI Rec): Liste 49

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.

On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–85) et recommandées (1–45) dans la *Liste récapitulative No. 10, 2002* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS (DCI Rec.): Lista 49

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.

Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–85) y Recomendadas (1–45) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 10, 2002* (disponible sólo en CD-ROM).

Latin, English, French, Spanish:

Recommended INN *Chemical name or description; Molecular formula; Graphic formula*

DCI Recommandée *Nom chimique ou description; Formule brute; Formule développée*

DCI Recomendada *Nombre químico o descripción; Fórmula empírica; Fórmula desarrollada*

albaconazolum

albaconazole

7-chloro-3-[(1*R*,2*R*)-2-(2,4-difluorophenyl)-2-hydroxy-1-methyl-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propyl]quinazolin-4(3*H*)-one

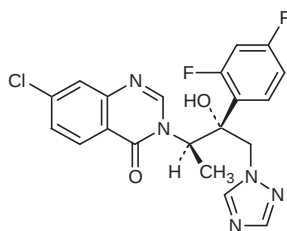
albaconazole

7-chloro-3-[(1*R*,2*R*)-2-(2,4-difluorophényl)-2-hydroxy-1-méthyl-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propyl]quinazolin-4(3*H*)-one

albaconazol

7-cloro-3-[(1*R*,2*R*)-2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3*H*)-ona

$C_{20}H_{16}ClF_2N_5O_2$



alvimopanum

alvimopan

[[[(2*S*)-2-[[[(3*R*,4*R*)-4-(3-hydroxyphenyl)-3,4-dimethylpiperidin-1-yl]methyl]-3-phenylpropanoyl]amino]acetic acid

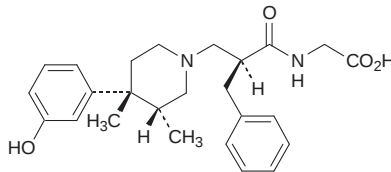
alvimopan

acide [[[(2*S*)-2-[[[(3*R*,4*R*)-4-(3-hydroxyphényl)-3,4-diméthylpipéridin-1-yl]méthyl]-3-phénylpropanoyl]amino]acétique

alvimopán

ácido [[[(2*S*)-3-fenil-2-[[[(3*R*,4*R*)-4-(3-hidroxifenil)-3,4-dimetilpiperidin-1-il]metil]propanoil]amino]acético

$C_{25}H_{32}N_2O_4$

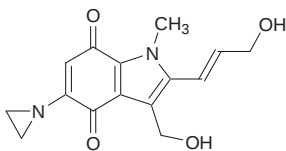
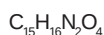


apaziquonum

apaziquone 5-(aziridin-1-yl)-3-(hydroxymethyl)-2-[(1*E*)-3-hydroxyprop-1-enyl]-1-methyl-1*H*-indole-4,7-dione

apaziquone 5-(aziridin-1-yl)-3-(hydroxyméthyl)-2-[(1*E*)-3-hydroxyprop-1-ényl]-1-méthyl-1*H*-indole-4,7-dione

apazicuona 5-(aziridin-1-il)-3-(hidroximetil)-2-[(1*E*)-3-hidroxioprop-1-enil]-1-metil-1*H*-indol-4,7-diona

**apolizumabum**

apolizumab immunoglobulin G1, anti-(human histocompatibility antigen HLA-DR) (human-mouse monoclonal Hu1d10 γ 1-chain), disulfide with human-mouse monoclonal Hu1d10 light chain, dimer

apolizumab immunoglobuline G1, anti-(antigène d'histocompatibilité HLA-DR humain) (chaîne γ 1 de l'anticorps monoclonal de souris Hu1d10 humanisé), dimère du disulfure avec la chaîne légère de l'anticorps monoclonal de souris Hu1d10 humanisé

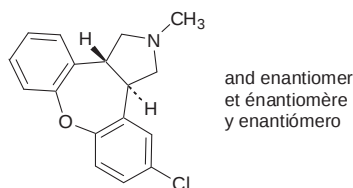
apolizumab inmunoglobulina G1, anti-(antígeno de histocompatibilidad HLA-DR humano) (cadena γ 1 del anticuerpo monoclonal humanizado de ratón Hu1d10), dímero del disulfuro con la cadena ligera del anticuerpo monoclonal humanizado de ratón Hu1d10

asenapinum

asenapine (3*aRS*,12*bRS*)-5-chloro-2-methyl-2,3,3*a*,12*b*-tetrahydro-1*H*-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-*c*]pyrrole

asénapine (3*aRS*,12*bRS*)-5-chloro-2-méthyl-2,3,3*a*,12*b*-tétrahydro-1*H*-dibenzo[2,3:6,7]oxépino[4,5-*c*]pyrrole

asenapina (3*aRS*,12*bRS*)-5-cloro-2-metil-2,3,3*a*,12*b*-tetrahidro-1*H*-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-*c*]pirrol

$C_{17}H_{16}ClNO$ **axomadolum**

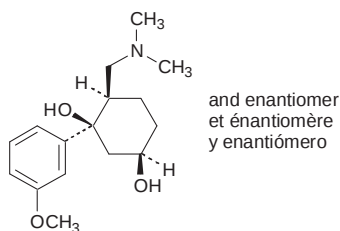
axomadol

(1*RS*,3*RS*,6*RS*)-6-[(dimethylamino)méthyl]-
1-(3-methoxyphényl)cyclohexane-1,3-diol

axomadol

(1*RS*,3*RS*,6*RS*)-6-[(diméthylamino)méthyl]-
1-(3-méthoxyphényl)cyclohexane-1,3-diol

axomadol

(1*RS*,3*RS*,6*RS*)-6-[(dimetilamino)metil]-
1-(3-metoxifenil)ciclohexano-1,3-diol $C_{26}H_{26}NO_3$ **bifeprunoxum**

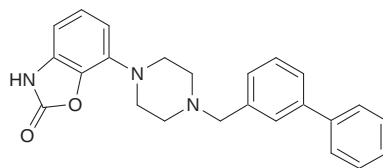
bifeprunox

7-[4-(biphenyl-3-ylmethyl)piperazin-1-yl]benzoxazol-2(3*H*)-one

biféprunox

7-[4-(biphényl-3-ylméthyl)pipérazin-1-yl]benzoxazol-2(3*H*)-one

bifeprunox

7-[4-(bifenil-3-ilmetil)piperazin-1-il]benzoxazol-2(3*H*)-ona $C_{24}H_{23}N_3O_2$ 

canertinibum

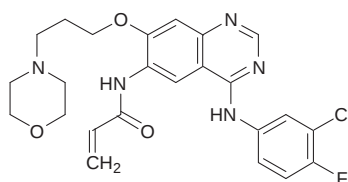
canertinib

N-[4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-7-[3-(morpholin-4-yl)propoxy]quinazolin-6-yl]prop-2-enamide

canertinib

N-[4-[(3-chloro-4-fluorophényl)amino]-7-[3-(morpholin-4-yl)propoxy]quinazolin-6-yl]prop-2-énamide

canertinib

N-[4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[3-(morfolin-4-il)propoxi]quinazolin-6-il]prop-2-enamida $C_{24}H_{25}ClF_2N_5O_3$ **cefovecinum**

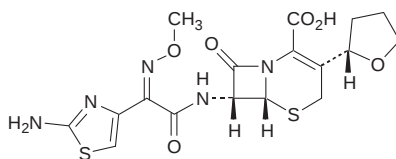
cefovecin

(6*R*,7*R*)-7-[[[(2*Z*)-(2-aminothiazol-4-yl)(methoxyimino)acetyl]amino]-8-oxo-3-[(2*S*)-tetrahydrofuran-2-yl]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid

céfovécine

acide (6*R*,7*R*)-7-[[[(2*Z*)-(2-aminothiazol-4-yl)(méthoxyimino)acétyl]amino]-8-oxo-3-[(2*S*)-tétrahydrofuran-2-yl]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique

cefovecina

ácido (6*R*,7*R*)-7-[[[(2*Z*)-(2-aminotiazol-4-il)(metoxiimino)acetil]amino]-8-oxo-3-[(2*S*)-tetrahidrofuran-2-il]-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico $C_{17}H_{19}N_5O_5S_2$ 

cethromycinum

cethromycin

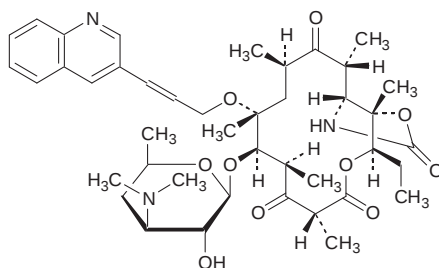
(3*aS*,4*R*,7*R*,9*R*,10*R*,11*R*,13*R*,15*R*,15*aR*)-4-ethyl-3*a*,7,9,11,13,15-hexamethyl-11-[[[3-(quinolin-3-yl)prop-2-enyl]oxy]-10-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)- β -D-xylo-hexopyranosyl]oxy]octahydro-2*H*-oxacyclotetradecino[4,3-*d*]oxazole-2,6,8,14(1*H*,7*H*,9*H*)-tetrone

céthromycine

(3*aS*,4*R*,7*R*,9*R*,10*R*,11*R*,13*R*,15*R*,15*aR*)-4-éthyl-3*a*,7,9,11,13,15-hexaméthyl-11-[[[3-(quinoléin-3-yl)prop-2-ényl]oxy]-10-[[3,4,6-tridésoxy-3-(diméthylamino)- β -D-xylo-hexopyranosyl]oxy]octahydro-2*H*-oxacyclotétradécino[4,3-*d*]oxazole-2,6,8,14(1*H*,7*H*,9*H*)-tétrone

cetromicina

(3*aS*,4*R*,7*R*,9*R*,10*R*,11*R*,13*R*,15*R*,15*aR*)-4-etil-3*a*,7,9,11,13,15-hexametil-11-[[[3-(quinolein-3-il)prop-2-enil]oxi]-10-[[3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)- β -D-*xilo*-hexopiranosil]oxi]octahidro-2*H*-oxaciclotetradecino[4,3-*d*]oxazol-2,6,8,14(1*H*,7*H*,9*H*)-tetrona

C₄₂H₅₉N₃O₁₀**dabigatranum etexilatum**

dabigatran etexilate

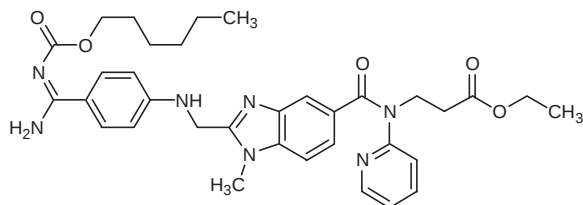
ethyl 3-[[[2-[[[4-[[[(hexyloxy)carbonyl]amino]iminomethyl]phenyl]amino]methyl]-1-methyl-1*H*-benzimidazol-5-yl]carbonyl](pyridin-2-yl)amino]propanoate

dabigatran étexilate

3-[[[2-[[[4-[[[(hexyloxy)carbonyl]amino]iminométhyl]phényl]amino]méthyl]-1-méthyl-1*H*-benzimidazol-5-yl]carbonyl](pyridin-2-yl)amino]propanoate d'éthyle

dabigatrán etexilato

3-[[[2-[[[4-[[[(hexiloxi)carbonil]amino]iminometil]fenil]amino]metil]-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-il]carbonil](piridin-2-il)amino]propanoato de etilo

C₃₄H₄₁N₇O₅

ecromeximabum

ecromeximab

immunoglobulin G1, anti-(GD3 ganglioside) (human-mouse monoclonal KM871 γ 1-chain), disulfide with human-mouse monoclonal KM871 κ -chain, dimer

écromeximab

immunoglobuline G1, anti-(ganglioside GD3) (chaîne γ 1 de l'anticorps monoclonal chimérique homme-souris KM871), dimère du disulfure avec la chaîne κ de l'anticorps monoclonal chimérique homme-souris KM871

ecromeximab

inmunoglobulina G1, anti-(gangliósido GD3) (cadena γ 1 del anticuerpo monoclonal quimérico hombre-atón KM871), dímero del disulfuro con la cadena κ del anticuerpo monoclonal quimérico hombre-ratón KM871

eculizumabum

eculizumab

immunoglobulin, anti-(human complement C5 α -chain) (human-mouse monoclonal 5G1.1 heavy chain), disulfide with human-mouse monoclonal 5G1.1 light chain, dimer

éculizumab

immunoglobuline, anti-(chaîne α du complément C5 humain) (chaîne lourde de l'anticorps monoclonal de souris 5G1.1 humanisé), dimère du disulfure avec la chaîne légère de l'anticorps monoclonal de souris 5G1.1 humanisé

eculizumab

inmunoglobulina, anti-(cadena α del complemento C5 humano) (cadena pesada del anticuerpo monoclonal humanizado de ratón 5G1.1), dímero del disulfuro con la cadena ligera del anticuerpo monoclonal humanizado de ratón 5G1.1

elzasonanum

elzasonan

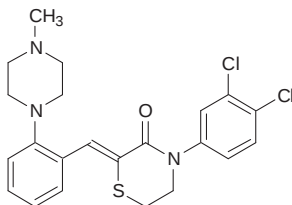
(2Z)-4-(3,4-dichlorophenyl)-2-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylidene]thiomorpholin-3-one

elzasonan

(2Z)-4-(3,4-dichlorophényl)-2-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)benzylidène]thiomorpholin-3-one

elzasonán

(2Z)-4-(3,4-diclorofenil)-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)bencilideno]tiomorfolin-3-ona

 $C_{22}H_{23}Cl_2N_3OS$


enecadinum

enecadin

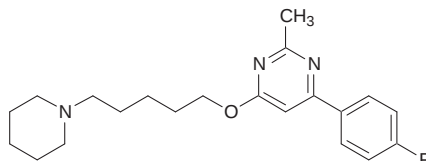
4-(4-fluorophenyl)-2-methyl-6-[[5-(piperidin-1-yl)pentyl]oxy]pyrimidine

énécadine

4-(4-fluorophényl)-2-méthyl-6-[[5-(pipéridin-1-yl)pentyl]oxy]pyrimidine

enecadina

4-(4-fluorofenil)-2-metil-6-[[5-(piperidin-1-il)pentil]oxi]pirimidina

 $C_{21}H_{28}FN_3O$ **ertiprotafibum**

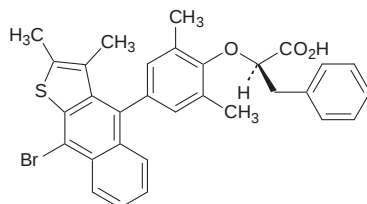
ertiprotafib

(2*R*)-2-[4-(9-bromo-2,3-dimethylnaphtho[2,3-*b*]thiophen-4-yl)-2,6-dimethylphenoxy]-3-phenylpropanoic acid

ertiprotafib

acide (2*R*)-2-[4-(9-bromo-2,3-diméthylnaphto[2,3-*b*]thiophén-4-yl)-2,6-diméthylphénoxy]-3-phénylpropanoïque

ertiprotafib

ácido (2*R*)-2-[4-(9-bromo-2,3-dimetilnafto[2,3-*b*]tiofen-4-il)-2,6-dimetilfenoxi]-3-fenilpropanoico $C_{31}H_{27}BrO_3S$ **eszopiclonum**

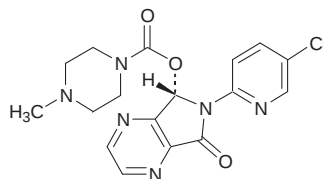
eszopiclone

(5*S*)-6-(5-chloropyridin-2-yl)-7-oxo-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl-4-methylpiperazine-1-carboxylate

eszopiclone

4-méthylpipérazine-1-carboxylate de (5*S*)-6-(5-chloropyridin-2-yl)-7-oxo-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yle

eszopiclona

4-metilpiperazina-1-carboxilato de (5*S*)-6-(5-cloropiridin-2-il)-7-oxo-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]pirazin-5-ilo $C_{17}H_{17}ClN_6O_3$ 

fandosentanum

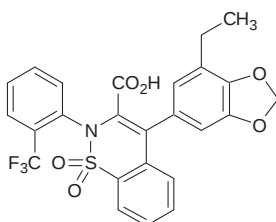
fandosentan

4-(7-ethyl-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-2*H*-1,2-benzothiazine-3-carboxylic acid 1,1-dioxide

fandosentan

1,1-dioxyde de l'acide 4-(7-éthyl-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-[2-(trifluorométhyl)phényl]-2*H*-1,2-benzothiazine-3-carboxylique

fandosentán

1,1-dióxido del ácido 4-(7-etil-1,3-benzodioxol-5-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-2*H*-1,2-benzotiazina-3-carboxílico $C_{25}H_{18}F_3NO_6S$ **fontolizumabum**

fontolizumab

immunoglobulin G1, anti-(human interferon γ) (human-mouse monoclonal HuZAF γ 1-chain), disulfide with human-mouse monoclonal HuZAF light chain, dimer

fontolizumab

immunoglobuline G1, anti-(interféron γ humain) (chaîne γ 1 de l'anticorps monoclonal de souris HuZAF humanisé), dimère du disulfure avec la chaîne légère de l'anticorps monoclonal de souris HuZAF humanisé

fontolizumab

inmunoglobulina G1, anti-(interferón γ humano) (cadena γ 1 del anticuerpo monoclonal humanizado de ratón HuZAF), dímero del disulfuro con la cadena ligera del anticuerpo monoclonal humanizado de ratón HuZAF**garenoxacinum**

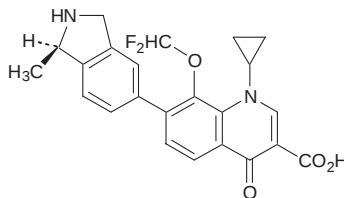
garenoxacin

1-cyclopropyl-8-(difluoromethoxy)-7-[(1*R*)-1-methyl-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-5-yl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid

garénoxacine

acide 1-cyclopropyl-8-(difluorométhoxy)-7-[(1*R*)-1-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-5-yl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique

garenoxacina

ácido 1-ciclopropil-8-(difluorometoxi)-7-[(1*R*)-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico $C_{23}H_{20}F_2N_2O_4$ 

inecalcitolum

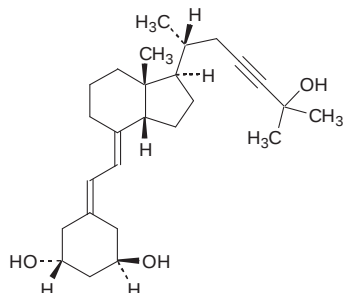
inecalcitol

(7*E*)-19-nor-9,10-seco-14β-cholesta-5,7-dien-23-yne-1α,3β,25-triol

inécalcitol

(7*E*)-19-nor-9,10-séco-14β-cholesta-5,7-dién-23-yne-1α,3β,25-triol

inecalcitol

(7*E*)-19-nor-9,10-seco-14β-colesta-5,7-dien-23-ino-1α,3β,25-triol $C_{26}H_{40}O_3$ **iroxanadinum**

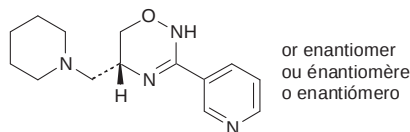
iroxanadine

(-)-5-(piperidin-1-ylmethyl)-3-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydro-2*H*-1,2,4-oxadiazine

iroxanadine

(-)-5-(pipéridin-1-ylméthyl)-3-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydro-2*H*-1,2,4-oxadiazine

iroxanadina

(-)-5-(piperidin-1-ilmetil)-3-(piridin-3-il)-5,6-dihidro-2*H*-1,2,4-oxadiazina $C_{14}H_{20}N_4O$ **lidorestatum**

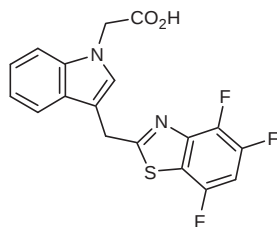
lidorestat

[3-[(4,5,7-trifluorobenzothiazol-2-yl)methyl]-1*H*-indol-1-yl]acetic acid

lidorestat

acide [3-[(4,5,7-trifluorobenzothiazol-2-yl)méthyl]-1*H*-indol-1-yl]acétique

lidorestat

ácido [3-[(4,5,7-trifluorobenzotiazol-2-il)metil]-1*H*-indol-1-il]acético $C_{18}H_{11}F_3N_2O_2S$ 

liraglutidum

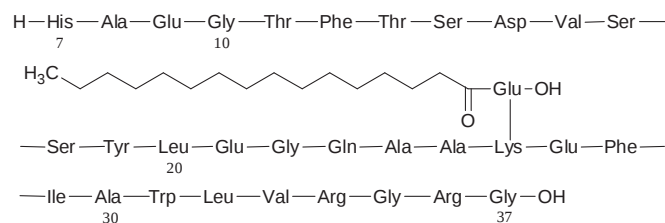
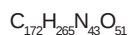
liraglutide

 N^{26} -(hexadecanoyl- γ -glutamyle)-[34-arginine]GLP-1-(7-37)-peptide

liraglutide

 N^{26} -(hexadécanoyl- γ -glutamyle)-[34-arginine]GLP-1-(7-37)-peptide

liraglutida

 N^{26} -(hexadecanoil- γ -glutamilo)-[34-arginina]GLP-1-(7-37)-péptido**lubiprostonum**

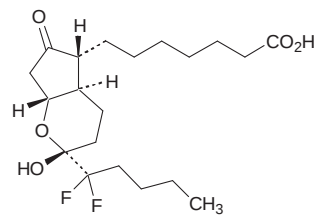
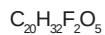
lubiprostone

(-)-7-[(2*R*,4*aR*,5*R*,7*aR*)-2-(1,1-difluoropentyl)-2-hydroxy-6-oxooctahydrocyclopenta[*b*]pyran-5-yl]heptanoic acid

lubiprostone

(-)-acide 7-[(2*R*,4*aR*,5*R*,7*aR*)-2-(1,1-difluoropentyl)-2-hydroxy-6-oxooctahydrocyclopenta[*b*]pyran-5-yl]heptanoïque

lubiprostona

(-)-ácido 7-[(2*R*,4*aR*,5*R*,7*aR*)-2-(1,1-difluoropentil)-2-hidroxi-6-oxooctahidrociclopenta[*b*]piran-5-il]heptanoico**lumiracoxibum**

lumiracoxib

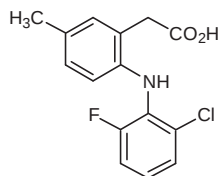
[2-[(2-chloro-6-fluorophenyl)amino]-5-methylphenyl]acetic acid

lumiracoxib

acide [2-[(2-chloro-6-fluorophényl)amino]-5-méthylphényl]acétique

lumiracoxib

ácido [2-[(2-cloro-6-fluorofenil)amino]-5-metilfenil]acético

**merimepodibum**

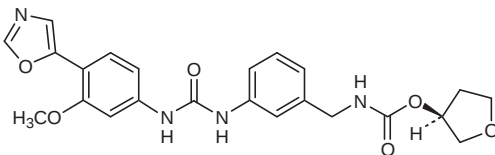
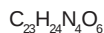
merimepodib

(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl [3-[[[3-methoxy-4-(oxazol-5-yl)phenyl]carbamoyl]amino]benzyl]carbamate

mérimépodib

[3-[[[3-méthoxy-4-(oxazol-5-yl)phényl]carbamoyl]amino]benzyl]carbamate de (3*S*)-tétrahydrofuran-3-yle

merimepodib

[3-[[[3-metoxi-4-(oxazol-5-il)fenil]carbamoil]amino]bencil]carbamato de (3*S*)-tetrahidrofuran-3-ilo**mozavaptanum**

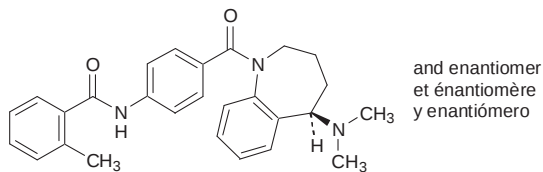
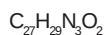
mozavaptan

N-[4-[[[(5*RS*)-5-(dimethylamino)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1-benzazepin-1-yl]carbonyl]phenyl]-2-methylbenzamide

mozavaptan

N-[4-[[[(5*RS*)-5-(diméthylamino)-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-1-benzazépin-1-yl]carbonyl]phényl]-2-méthylbenzamide

mozavaptán

N-[4-[[[(5*RS*)-5-(dimetilamino)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1-benzazepin-1-il]carbonil]fenil]-2-metilbenzamida

nalfurafinum

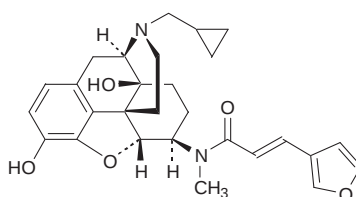
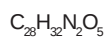
nalfurafine

(E)-*N*-[17-(cyclopropylmethyl)-4,5 α -epoxy-3,14-dihydroxymorphinan-6 β -yl]-3-(furan-3-yl)-*N*-methylprop-2-enamide

nalfurafine

(E)-*N*-[17-(cyclopropylméthyl)-4,5 α -époxy-3,14-dihydroxymorphinan-6 β -yl]-3-(furan-3-yl)-*N*-méthylprop-2-énamide

nalfurafina

(E)-*N*-[17-(ciclopropilmetil)-4,5 α -epoxi-3,14-dihidroximorfinan-6 β -il]-3-(furan-3-il)-*N*-metilprop-2-enamida**naminidilum**

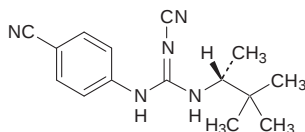
naminidil

N-cyano-*N'*-(4-cyanophenyl)-*N''*-[(1*R*)-1,2,2-trimethylpropyl]guanidine

naminidil

N-cyano-*N'*-(4-cyanophényl)-*N''*-[(1*R*)-1,2,2-triméthylpropyl]guanidine

naminidil

N-ciano-*N'*-(4-cianofenil)-*N''*-[(1*R*)-1,2,2-trimetilpropil]guanidina**nemifitidum**

nemifitide

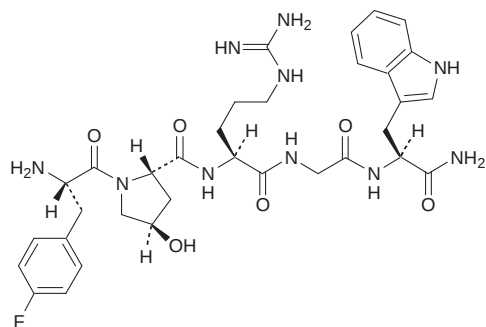
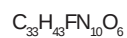
4-fluoro-L-phenylalanyl-*trans*-4-hydroxy-L-prolyl-L-arginylglycyl-L-tryptophanamide

némifitide

(4-fluoro-L-phénylalanil)-(trans-4-hydroxy-L-prolyl)-L-arginyl-glycyl-L-tryptophanamide

nemifitida

(4-fluoro-L-fenilalanil)-(trans-4-hidroxi-L-prolil)-L-arginilglicil-L-triptofanamida

**nortopixantrone**

nortopixantrone

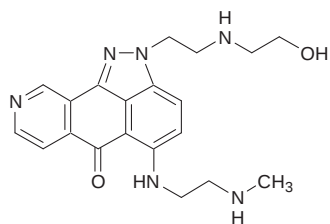
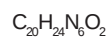
2-[2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl]-
5-[[2-(methylamino)ethyl]amino]indazolo[4,3-*gh*]isoquinolin-6(2*H*)-one

nortopixantrone

2-[2-[(2-hydroxyéthyl)amino]éthyl]-
5-[[2-(méthylamino)éthyl]amino]indazolo[4,3-*gh*]isoquinoléin-6(2*H*)-one

nortopixantrona

2-[2-[(2-hidroxietyl)amino]etil]-
5-[[2-(metilamino)etil]amino]indazolo[4,3-*gh*]isoquinolin-6(2*H*)-ona



oblimeren

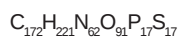
P-thiothymidyl(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidyl(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioguanilyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioguanilyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thiothymidyl(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioguanilyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioguanilyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-thymidine

oblimeren

P-thiothymidyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thiocytidyl-(3'→5')-*P*-thiothymidyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thiocytidyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thiocytidyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thioadényl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thioguanyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thiocytidyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thioguanyl-(3'→5')-*P*-thiothymidyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thioguanyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thiocytidyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thioguanyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thioadényl-(3'→5')-thymidine

oblimerseno

P-tiotimidilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tiocitidilil-(3'→5')-*P*-tiotimidilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tioguanilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tioguanilil-(3'→5')-*P*-tiotimidilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tioguanilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tioguanilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tioguanilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tiocitidilil-(3'→5')-timidina



ortataxel

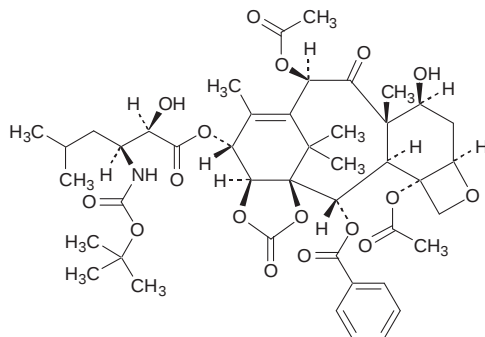
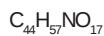
(3aS,4R,5E,7R,8aS,9S,10aR,12aS,12bR,13S,13aS)-7,12a-bis(acetyloxy)-13-(benzoyloxy)-9-hydroxy-5,8a,14,14-tetramethyl-2,8-dioxo-3a,4,7,8,8a,9,10,10a,12,12a,12b,13-dodecahydro-6,13a-methano-13a*H*-oxeto[2'',3'':5',6']benzo[1',2':4,5]cyclodeca[1,2-*d*]-1,3-dioxol-4-yl (2R,3S)-3-[[[(1,1-dimethylethoxy)carbonyl]amino]-2-hydroxy-5-methylhexanoate

ortataxel

(2*R*,3*S*)-3-[[[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino]-2-hydroxy-5-méthylhexanoate de (3*A*,4*R*,5*E*,7*R*,8*A*,9*S*,10*A*R,12*a*S,12*b*R,13*S*,13*a*S)-7,12*a*-bis(acétoxyloxy)-13-(benzoyloxy)-9-hydroxy-5,8*a*,14,14-tétraméthyl-2,8-dioxo-3*a*,4,7,8,8*a*,9,10,10*a*,12,12*a*,12*b*,13-dodécahydro-6,13*a*-méthano-13*a**H*-oxétol[2''',3''':5',6']benzo[1',2':4,5]cyclodéca[1,2-*d*]-1,3-dioxol-4-vle

ortataxel

(2R,3S)-3-[[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]-2-hidroxi-5-metilhexanoato de (3aS,4R,5E,7R,8aS,9S,10aR,12aS,12bR,13S,13aS)-7,12a-bis(acetiloxi)-13-(benzoxiloxi)-9-hidroxi-5,8a,14,14-tetrametil-2,8-dioxo-3a,4,7,8,8a,9,10,10a,12,12a,12b,13-dodecahidro-6,13a-metano-13aH-oxeto[2'',3'':5',6''benzo[1',2':4,5]ciclodeca[1,2-d]-1,3-dioxol-4-ilo

**osemozotanum**

osemozotan

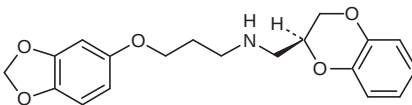
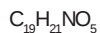
3-(1,3-benzodioxol-5-yloxy)-N-[[[(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl]methyl]propan-1-amine

osémozotan

3-(1,3-benzodioxol-5-yloxy)-N-[[[(2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl]méthyl]propan-1-amine

osemozotán

3-(1,3-benzodioxol-5-iloxi)-N-[[[(2S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]metil]propan-1-amina

**pascolizumabum**

pascolizumab

immunoglobulin G1, anti-(human interleukin 4) (human-mouse monoclonal SB-240683 γ 1-chain), disulfide with human-mouse monoclonal SB-240683 κ -chain, dimer

pascolizumab

immunoglobuline G1, anti-(interleukine 4 humaine) (chaîne γ 1 de l'anticorps monoclonal de souris SB-240683 humanisé), dimère du disulfure avec la chaîne κ de l'anticorps monoclonal de souris SB-240683 humanisé

pascolizumab

inmunoglobulina G1, anti-(interleukina 4 humana) (cadena γ 1 del anticuerpo monoclonal humanizado de ratón SB-240683), dímero del disulfuro con la cadena κ del anticuerpo monoclonal humanizado de ratón SB-240683

pegaptanibum

pegaptanib

5'-ester of (2'-deoxy-2'-fluoro)C-Gm-Gm-A-A-(2'-deoxy-2'-fluoro)U-(2'-deoxy-2'-fluoro)C-Am-Gm-(2'-deoxy-2'-fluoro)U-Gm-Am-Am-(2'-deoxy-2'-fluoro)U-Gm-(2'-deoxy-2'-fluoro)C-(2'-deoxy-2'-fluoro)U-(2'-deoxy-2'-fluoro)U-Am-(2'-deoxy-2'-fluoro)U-Am-(2'-deoxy-2'-fluoro)C-Am-(2'-deoxy-2'-fluoro)U-(2'-deoxy-2'-fluoro)C-(2'-deoxy-2'-fluoro)C-Gm-(3'→3')-dT with α, α' -[[[(1S)-1-[[5-(phosphonoxy)pentyl]carbamoyl]pentane-1,5-diyl]bis(iminocarbonyl)]]bis[ω -methoxypoly(oxyethane-1,2-diyl)]

pégaptanib

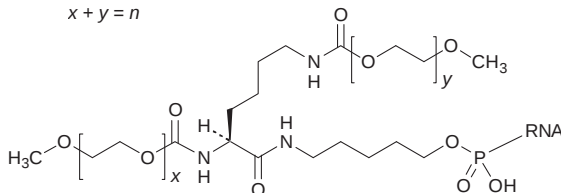
(2'-désoxy-2'-fluoro)C-Gm-Gm-A-A-(2'-désoxy-2'-fluoro)U-(2'-désoxy-2'-fluoro)C-Am-Gm-(2'-désoxy-2'-fluoro)U-Gm-Am-Am-(2'-désoxy-2'-fluoro)U-Gm-(2'-désoxy-2'-fluoro)C-(2'-désoxy-2'-fluoro)U-(2'-désoxy-2'-fluoro)U-Am-(2'-désoxy-2'-fluoro)U-Am-(2'-désoxy-2'-fluoro)C-Am-(2'-désoxy-2'-fluoro)U-(2'-désoxy-2'-fluoro)C-(2'-désoxy-2'-fluoro)C-Gm-(3'→3')-dT 5'-estérifié par α, α' -[[[(1S)-1-[[5-(phosphonoxy)pentyl]carbamoyl]pentane-1,5-diyl]bis(iminocarbonyl)]]bis[ω -méthoxypoly(oxyéthane-1,2-diyl)]

pegaptanib

(2'-desoxi-2'-fluoro)C-Gm-Gm-A-A-(2'-desoxi-2'-fluoro)U-(2'-desoxi-2'-fluoro)C-Am-Gm-(2'-desoxi-2'-fluoro)U-Gm-Am-Am-(2'-desoxi-2'-fluoro)U-Gm-(2'-desoxi-2'-fluoro)C-(2'-desoxi-2'-fluoro)U-(2'-desoxi-2'-fluoro)U-Am-(2'-desoxi-2'-fluoro)U-Am-(2'-desoxi-2'-fluoro)C-Am-(2'-desoxi-2'-fluoro)U-(2'-desoxi-2'-fluoro)C-(2'-desoxi-2'-fluoro)C-Gm-(3'→3')-dT 5'-esterificado con α, α' -[[[(1S)-1-[[5-(fosfonoxy)pentil]carbamoyl]pentano-1,5-diil]bis(iminocarbonil)]]bis[ω -metoxipoli(oxietano-1,2-diilo)]



$$x + y = n$$

**pegsunerceptum**

pegsunercept

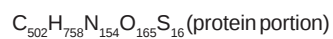
pegylated L-methionyl-1-105-human tumor necrosis factor receptor p55

pegsunercept

L-méthionyl-1-105-récepteur p55 du facteur de nécrose tumorale humain, pegylé

pegsunercept

L-metionil-1-105-receptor p55 del factor de necrosis tumoral humano, pegilado

**perflubrodecum**

perflubrodec

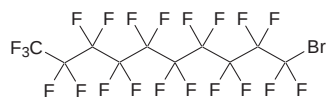
1-bromohenicosafuorodecane

perflubrodec

1-bromohénicosafuorodécane

perflubrodec

1-bromohenicosafuorodecano

**picoplatinum**

picoplatin

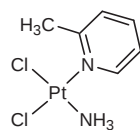
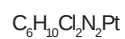
(SP-4-3)-amminedichloro(2-methylpyridine)platinum

picoplatine

(SP-4-3)-amminedichloro(2-méthylpyridine)platine

picoplatino

(SP-4-3)-aminodicloro(2-metilpiridina)platino



DSVCPQGKY

CRECESGSF

RDTVCGCRK

plevitrexedum

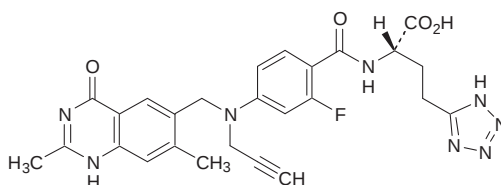
plevitrexed

(2*S*)-2-[[4-[[[(2,7-dimethyl-4-oxo-1,4-dihydroquinazolin-6-yl)methyl](prop-2-ynyl)amino]-2-fluorobenzoyl]amino]-4-(1*H*-tetrazol-5-yl)butanoic acid

plévitrexed

acide (2*S*)-2-[[4-[[[(2,7-diméthyl-4-oxo-1,4-dihydroquinazolin-6-yl)méthyl](prop-2-ynyl)amino]-2-fluorobenzoyl]amino]-4-(1*H*-tétrazol-5-yl)butanoïque

plevitrexed

ácido (2*S*)-2-[[4-[[[(2,7-dimetil-4-oxo-1,4-dihidroquinazolin-6-il)metil](prop-2-inil)amino]-2-fluorobenzoi]amino]-4-(1*H*-tetrazol-5-il)butanoico $C_{26}H_{25}FN_8O_4$ **pumosetragum**

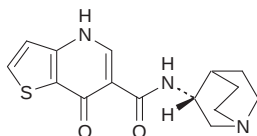
pumosetrag

N-[(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-oxo-4,7-dihydrothieno[3,2-*b*]pyridine-6-carboxamide

pumosétrag

N-[(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-oxo-4,7-dihydrothiéno[3,2-*b*]pyridine-6-carboxamide

pumosetrag

N-[(3*R*)-1-azabíciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-oxo-4,7-dihidrotieno[3,2-*b*]piridina-6-carboxamida $C_{15}H_{17}N_3O_2S$ **siplizumabum**

siplizumab

immunoglobulin G1, anti-(human CD2 (antigen)) (human-rat monoclonal MEDI-507 γ 1-chain), disulfide with human-rat monoclonal MEDI-507 light chain, dimer

siplizumab

immunoglobuline G1, anti-(antigène humain CD2) (chaîne γ 1 de l'anticorps monoclonal de rat MEDI-507 humanisé), dimère du disulfure avec la chaîne légère de l'anticorps monoclonal de rat MEDI-507 humanisé

siplizumab

inmunoglobulina G1, anti-(antígeno humano CD2) (cadena γ 1 del anticuerpo monoclonal de rata humanizado MEDI-507), dímero del disulfuro con la cadena ligera del anticuerpo monoclonal de rata humanizado MEDI-507

soraprazanum

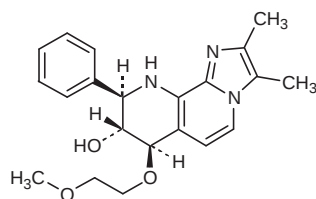
soraprazan

(7*R*,8*R*,9*R*)-7-(2-methoxyethoxy)-2,3-dimethyl-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-*h*][1,7]naphthyridin-8-ol

soraprazan

(7*R*,8*R*,9*R*)-7-(2-méthoxyéthoxy)-2,3-diméthyl-9-phényl-7,8,9,10-tétrahydroimidazo[1,2-*h*][1,7]naphtyridin-8-ol

soraprazán

(7*R*,8*R*,9*R*)-9-fenil-2,3-dimetil-7-(2-metoxietoxi)-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-*h*][1,7]naftiridin-8-ol $C_{21}H_{25}N_3O_3$ **tapentadolum**

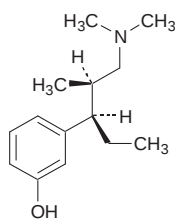
tapentadol

3-[(1*R*,2*R*)-3-(dimethylamino)-1-ethyl-2-methylpropyl]phenol

tapentadol

3-[(1*R*,2*R*)-3-(diméthylamino)-1-éthyl-2-méthylpropyl]phénol

tapentadol

3-[(1*R*,2*R*)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol $C_{14}H_{23}NO$ **tecadenosonum**

tecadenoson

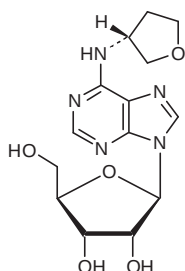
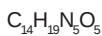
9-β-D-ribofuranosyl-*N*-[(3*R*)-tetrahydrofuran-3-yl]-9*H*-purin-6-amine

técadénoson

9-β-D-ribofuranosyl-*N*-[(3*R*)-tétrahydrofuran-3-yl]-9*H*-purin-6-amine

tecadenosón

9-β-D-ribofuranosil-*N*-[(3*R*)-tetrahidrofuran-3-il]-9*H*-purin-6-amina



tecalcet

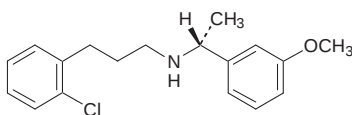
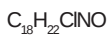
3-(2-chlorophenyl)-N-[(1R)-1-(3-methoxyphenyl)ethyl]propan-1-amine

técaltet

3-(2-chlorophényl)-N-[(1*R*)-1-(3-méthoxyphényl)éthyl]propan-1-amine

tecalcet

3-(2-clorofenil)-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]propan-1-amina



teneliximab

immunoglobulin G1, anti-(human CD40 (antigen)) (human-mouse monoclonal chi220 γ 1-chain), disulfide with human-mouse monoclonal chi220 light chain, dimer

ténéliximab

immunoglobuline G1, anti-(antigène CD40 humain) (chaîne $\gamma 1$ de l'anticorps monoclonal chimérique homme souris chi220), dimère du disulfure avec la chaîne légère de l'anticorps monoclonal chimérique homme souris chi220

teneliximab

inmunoglobulina G1, anti-(antígeno CD40 humano) (cadena γ 1 del anticuerpo monoclonal quimérico hombre ratón chi220), dímero del disulfuro con la cadena ligera del anticuerpo monoclonal quimérico hombre ratón chi220

topixantronum

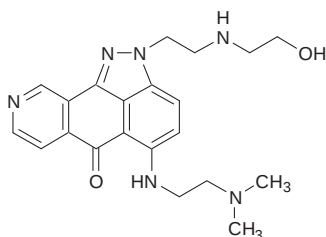
topixantrone

5-[[2-(dimethylamino)ethyl]amino]-
2-[2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl]indazolo[4,3-*gh*]isoquinolin-6(2*H*)-one

topixantrone

5-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-
2-[2-[(2-hydroxyéthyl)amino]éthyl]indazolo[4,3-*gh*]isoquinoléin-6(2*H*)-one

topixantrona

5-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-
2-[2-[(2-hidroxietyl)amino]etil]indazolo[4,3-*gh*]isoquinolin-6(2*H*)-ona $C_{21}H_{26}N_6O_2$ **toralizumabum**

toralizumab

immunoglobulin G1, anti-(human CD40 ligand) (human-mouse monoclonal IDEC-131 γ 1-chain), disulfide with human-mouse monoclonal IDEC-131 κ -chain, dimer

toralizumab

immunoglobuline G1, anti-(ligand CD40 humain) (chaîne γ 1 de l'anticorps monoclonal de souris IDEC-131 humanisé), dimère du disulfure avec la chaîne κ de l'anticorps monoclonal de souris IDEC-131 humanisé

toralizumab

inmunoglobulina G1, anti-(ligando CD40 humano) (cadena γ 1 del anticuerpo monoclonal humanizado de ratón IDEC-131), dímero del disulfuro con la cadena κ del anticuerpo monoclonal humanizado de ratón IDEC-131**torcetrapibum**

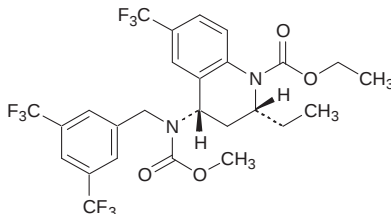
torcetrapib

ethyl (2*R*,4*S*)-4-[[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl](methoxycarbonyl)amino]-
2-ethyl-6-(trifluoromethyl)-3,4-dihydroquinoline-1(2*H*)-carboxylate

torcétrapib

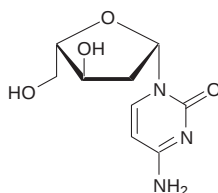
(2*R*,4*S*)-4-[[3,5-bis(trifluorométhyl)benzyl](méthoxycarbonyl)amino]-2-éthyl-
6-(trifluorométhyl)-3,4-dihydroquinoléine-1(2*H*)-carboxylate d'éthyle

torcetrapib

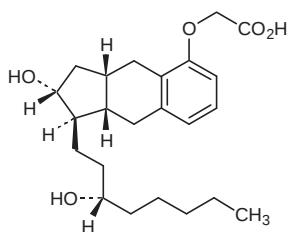
(2*R*,4*S*)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil](metoxicarbonil)amino]-2-etil-
6-(trifluorometil)-3,4-dihidroquinolina-1(2*H*)-carboxilato de etilo $C_{26}H_{25}F_9N_2O_4$ 

torcitabinum

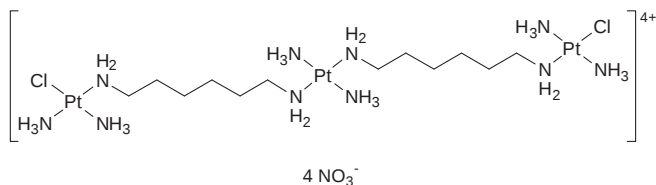
torcitabine	4-amino-1-(2-deoxy-β-L- <i>erythro</i> -pentofuranosyl)pyrimidin-2(1 <i>H</i>)-one
torcitabine	4-amino-1-(2-désoxy-β-L- <i>érythro</i> -pentofuranosyl)pyrimidin-2(1 <i>H</i>)-one
torcitabina	4-amino-1-(2-desoxi-β-L- <i>eritro</i> -pentofuranosil)pirimidin-2(1 <i>H</i>)-ona
	$C_9H_{13}N_3O_4$

**treprostinilum**

treprostinil	[[[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>aS</i> ,9 <i>aS</i>)-2-hydroxy-1-[(3 <i>S</i>)-3-hydroxyoctyl]-2,3,3 <i>a</i> ,4,9,9 <i>a</i> -hexahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta[<i>b</i>]naphthalen-5-yl]oxy]acetic acid
tréprostinil	acide [[[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>aS</i> ,9 <i>aS</i>)-2-hydroxy-1-[(3 <i>S</i>)-3-hydroxyoctyl]-2,3,3 <i>a</i> ,4,9,9 <i>a</i> -hexahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta[<i>b</i>]naphthalén-5-yl]oxy]acétique
treprostinilo	ácido [[[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>aS</i> ,9 <i>aS</i>)-2-hidroxi-1-[(3 <i>S</i>)-3-hidroxiocetil]-2,3,3 <i>a</i> ,4,9,9 <i>a</i> -hexahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]naftalen-5-il]oxi]acético

**triplatinum tetranitras**

triplatin tetranitrate	<i>trans</i> -[bis[<i>trans</i> -diamminechloroplatinium(μ-hexane-1,6-diamine)]]diammineplatinium tetranitrate
tétranitrate de triplatine	tétranitrate de <i>trans</i> -[bis[<i>trans</i> -diamminechloroplatine(μ-hexane-1,6-diamine)]]diammineplatine
tetranitrato de triplatino	tetranitrato de <i>trans</i> -[bis[<i>trans</i> -diaminacloroplatino(μ-hexano-1,6-diamina)]]diaminaplatino



tulathromycinum
tulathromycin

Mixture of two compounds (in equilibrium in solution):

tulathromycinum A

(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*R*)-13-[(2,6-dideoxy-3-*C*-methyl-3-*O*-methyl-4-*C*-[(propylamino)methyl]- α -*L*-ribo-hexopyranosyl)oxy]-2-ethyl-3,4,10-trihydroxy-3,5,8,10,12,14-hexamethyl-11-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)- β -*D*-xylo-hexopyranosyl]oxy]-1-oxa-6-azacyclopentadecan-15-one

tulathromycinum B

(2*R*,3*R*,6*R*,8*R*,9*R*,10*S*,11*S*,12*R*)-11-[(2,6-dideoxy-3-*C*-methyl-3-*O*-methyl-4-*C*-[(propylamino)methyl]- α -*L*-ribo-hexopyranosyl)oxy]-2-[(1*R*,2*R*)-1,2-dihydroxy-1-methylbutyl]-8-hydroxy-3,6,8,10,12-pentamethyl-9-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)- β -*D*-xylo-hexopyranosyl]oxy]-1-oxa-4-azacyclotridecan-13-one

tulathromycine

Mélange de deux composés (en équilibre en solution):

tulathromycinum A

(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*R*)-13-[(2,6-didésoxy-3-*C*-méthyl-3-*O*-méthyl-4-*C*-[(propylamino)méthyl]- α -*L*-ribo-hexopyranosyl)oxy]-2-éthyl-3,4,10-trihydroxy-3,5,8,10,12,14-hexaméthyl-11-[[3,4,6-tridésoxy-3-(diméthylamino)- β -*D*-xylo-hexopyranosyl]oxy]-1-oxa-6-azacyclopentadécan-15-one

tulathromycinum B

(2*R*,3*R*,6*R*,8*R*,9*R*,10*S*,11*S*,12*R*)-11-[(2,6-didésoxy-3-*C*-méthyl-3-*O*-méthyl-4-*C*-[(propylamino)méthyl]- α -*L*-ribo-hexopyranosyl)oxy]-2-[(1*R*,2*R*)-1,2-dihydroxy-1-méthylbutyl]-8-hydroxy-3,6,8,10,12-pentaméthyl-9-[[3,4,6-tridésoxy-3-(diméthylamino)- β -*D*-xylo-hexopyranosyl]oxy]-1-oxa-4-azacyclotridécan-13-one

tulatromicina

Mezcla de dos componentes (en equilibrio en solución):

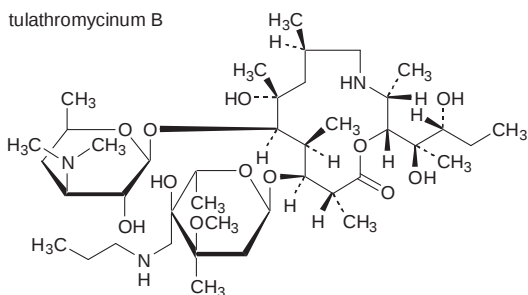
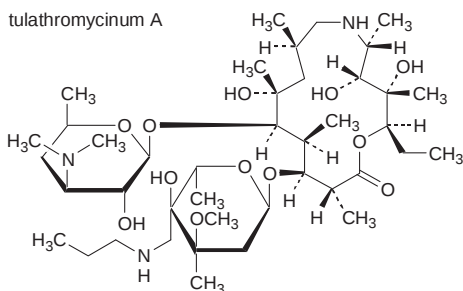
tulathromycinum A

(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*R*)-13-[(2,6-didesoxi-3-*C*-metil-3-*O*-metil-4-*C*-[(propilamino)metil]- α -*L*-ribo-hexopiranosil)oxi]-2-etil-3,4,10-trihidroxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-11-[[3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)- β -*D*-xilo-hexopiranosil]oxi]-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona

tulathromycinum B

(2*R*,3*R*,6*R*,8*R*,9*R*,10*S*,11*S*,12*R*)-11-[(2,6-didesoxi-3-*C*-metil-3-*O*-metil-4-*C*-[(propilamino)metil]- α -*L*-ribo-hexopiranosil)oxi]-2-[(1*R*,2*R*)-1,2-dihidroxi-1-metilbutil]-8-hidroxi-3,6,8,10,12-pentametil-9-[[3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)- β -*D*-xilo-hexopiranosil]oxi]-1-oxa-4-azaciclotridecan-13-ona

$C_{41}H_{79}N_3O_{12}$ tulathromycinum A
 $C_{41}H_{79}N_3O_{12}$ tulathromycinum B



vapaliximabum
vapaliximab

immunoglobulin G2, anti-(human vascular adhesion protein VAP-1) (human-mouse monoclonal 2D10 γ 2-chain), disulfide with human-mouse monoclonal 2D10 κ -chain, dimer

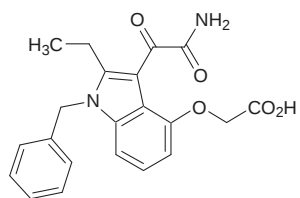
vapaliximab

immunoglobuline G2, anti-(protéine d'adhésion vasculaire humaine VAP-1) (chaîne γ 2 de l'anticorps monoclonal chimérique homme-souris 2D10), dimère du disulfure avec la chaîne κ de l'anticorps monoclonal chimérique homme-souris 2D10

vapaliximab

inmunoglobulina G2, anti-(proteína de adhesión vascular humana VAP-1) (cadena γ 2 del anticuerpo monoclonal quimérico hombre-ratón 2D10), dímero del disulfuro con la cadena κ del anticuerpo monoclonal quimérico hombre-ratón 2D10

ácido [[3-(aminooxoacetil)-1-bencil-2-etil-1*H*-indol-4-il]oxi]acético



**AMENDMENTS TO PREVIOUS LISTS
MODIFICATIONS APPORTÉES AUX LISTES ANTÉRIEURES
MODIFICACIONES A LAS LISTAS ANTERIORES**

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 46
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 46
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 46
(WHO Drug Information, Vol. 15, No. 3-4, 2001)

- | | |
|---|---|
| <p>p. 208 reglitazarum
reglitazar</p> | <p><i>sustituyase la descripción por la siguiente:</i>
 <i>(4RS)-4-[4-[2-fenil-5-metiloxazol-4-il)etoxi]bencil]isoxazolidina-3,5-diona</i></p> |
| <p>p. 208 rivoglitazonum
rivoglitazona</p> | <p><i>sustituyase la descripción por la siguiente:</i>
 <i>(5RS)-5-[4-[(1-metil-6-metoxi-1H-bencimidazol-2-il)metoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona</i></p> |
| <p>p. 217 <i>delete/supprimer/suprimase</i></p> <p>tebipenemum
tebipenem
tébipénem
tebipenem</p> | <p><i>insert/insérer/insértese</i></p> <p>tebipenemum pivoxilum
tebipenem pivoxil
tébipénem pivoxil
tebipenem pivoxilo</p> |

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 48
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 48
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 48
(WHO Drug Information, Vol. 16, No. 3, 2002)

- | | |
|--|--|
| <p>p. 255 metelimumabum
metelimumab</p> | <p><i>replace the description by the following:</i>
 <i>immunoglobulin G4, anti-(human transforming growth factor β1) (human monoclonal CAT-192 γ4-chain), disulfide with human monoclonal CAT-192 κ-chain, dimer</i></p> |
|--|--|

p. 258 **paliferminum**

palifermin

replace the description and the graphic formula by the following:
human fibroblast growth factor-(24-163)-peptide

palifermine

remplacer la description et la formule développée par la suivante:
peptide-(24-163)-facteur de croissance du fibroblaste humain

palifermina

sustitúyase la descripción y la fórmula empírica por la siguiente:
péptido-(24-163)-factor de crecimiento del fibroblasto humano

		SYDMEG	GDIRVRLFC
RTQWYLRIK	RGKVKGTE	KNNYNIMEIR	TVAVGIVAIK
GVESEFYLAM	NKEGKLYAKK	ECNEDCNFKE	LILENHNTY
ASAKWTHNGG	EMFVALNKG	IPVRGKTKK	EQKTAHFLPM
AIT			

p. 267 *delete/supprimer/suprimase**insert/insérer/insértese*

pitrakinraum

pitrakinrum

Procedure and Guiding Principles / Procédure et Directives / Procedimientos y principios generales

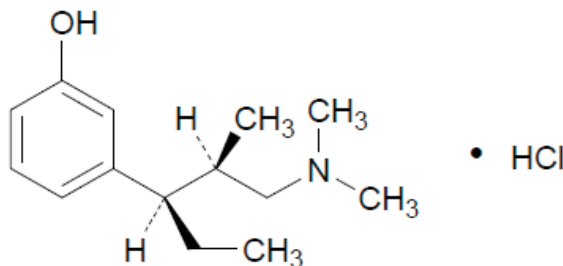
The text of the *Procedures for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances* and *General Principles for Guidance in Devising International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances* will be reproduced in uneven numbers of proposed INN lists only.

Les textes de la *Procédure à suivre en vue du choix de dénominations communes internationales recommandées pour les substances pharmaceutiques* et des *Directives générales pour la formation de dénominations communes internationales applicables aux substances pharmaceutiques* seront publiés seulement dans les numéros impaires des listes des DCI proposées.

El texto de los *Procedimientos de selección de denominaciones comunes internacionales recomendadas para las sustancias farmacéuticas* y de los *Principios generales de orientación para formar denominaciones comunes internacionales para sustancias farmacéuticas* aparece solamente en los números impares de las listas de DCI propuestas.

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査に係る資料について、本申請に係る内容を次ページより示す。

化学名・別名	3-[(1R,2R)-3-(ジメチルアミノ)-1-エチル-2-メチルプロピル]フェノール（別名 タペンタドール），その塩類及びその製剤																																					
構造式																																						
効能・効果	中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛																																					
用法・用量	通常、成人にはタペンタドールとして1日 50～400mg を2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。																																					
劇薬等の指定																																						
市販名及び有効成分・分量	タペンタ錠 25 mg： 1錠中　タペンタドール塩酸塩 29.12 mg（タペンタドールとして 25 mg）含有 タペンタ錠 50 mg： 1錠中　タペンタドール塩酸塩 58.24 mg（タペンタドールとして 50 mg）含有 タペンタ錠 100 mg： 1錠中　タペンタドール塩酸塩 116.48 mg（タペンタドールとして 100 mg）含有																																					
毒性	単回投与毒性 <table><tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>概略の致死量（mg/kg）</th></tr><tr><td>マウス</td><td>経口</td><td>♂♀：300</td></tr><tr><td>マウス</td><td>静脈内</td><td>♂♀：40</td></tr><tr><td>ラット</td><td>経口</td><td>♂♀：450</td></tr><tr><td>ラット</td><td>静脈内</td><td>♂♀：40</td></tr></table> 反復投与毒性 <table><tr><th>動物種</th><th>投与期間 投与経路</th><th>性別</th><th>投与量 (mg/kg/日)</th><th>無毒性量 (mg/kg/日)</th><th>主な所見</th></tr><tr><td>ラット</td><td>4週間 強制経口</td><td>♂♀</td><td>0, 300, 425, 600</td><td>♂♀：<300</td><td>300≦：鎮静, K↑, Cl↑, P↑(♀), 尿量↑(♂), α2 グロブリン↓(♂), β グロブリン↑(♀) 425: 死亡例 (♂1, ♀1): 肺, 肝臓, 腎臓, リンパ節又は胸腺: うっ血 425≦：体重↑(♂, 3-5%, 投与1及び8日), 体重↓(♂, 2-4%, 投与15日以降), 白血球数↑(♀), リンパ球数↑(♀), ALT↑(♀), Ca↑(♀) 600: β グロブリン↑(♂), グルコース↑(♂), 尿素↓(♂), ビリルビン↑(♀), LDH↑(♀), クレアチンキナーゼ↑(♀), アルブミン↓(♀), A/G 比↓(♀) 死亡例 (♀2): 肺, 肝臓, 腎臓, リンパ節又は胸腺: うっ血</td></tr><tr><td>ラット</td><td>26週間 強制経口</td><td>♂♀</td><td>0, 75, 150, 300, 450</td><td>♂♀：75</td><td>150: 摂餌量↓(♀), 肝重量↑(♂), 小葉中心性肝細胞肥大を伴う肝臓腫大(♂) 150≦：死亡例 (♂), 興奮, 白血球↑(♀) 300≦：死亡例 (♀), 腹臥位/側臥位/円背位, 努力性呼吸, 摂餌量↓, 体重増加抑制(♂), 肝臓: 脂肪変性, 肝重量↑, 小葉中心性又はびまん性肝細胞肥大を伴う肝臓腫大 450: 死亡例 (♂16, ♀17), 体重増加抑制(♀), ALT↑(♂), AST↑(♂), γ-GTP↑(♀), グルコース↓(♀)</td></tr></table>					動物種	投与経路	概略の致死量（mg/kg）	マウス	経口	♂♀：300	マウス	静脈内	♂♀：40	ラット	経口	♂♀：450	ラット	静脈内	♂♀：40	動物種	投与期間 投与経路	性別	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見	ラット	4週間 強制経口	♂♀	0, 300, 425, 600	♂♀：<300	300≦：鎮静, K↑, Cl↑, P↑(♀), 尿量↑(♂), α2 グロブリン↓(♂), β グロブリン↑(♀) 425: 死亡例 (♂1, ♀1): 肺, 肝臓, 腎臓, リンパ節又は胸腺: うっ血 425≦：体重↑(♂, 3-5%, 投与1及び8日), 体重↓(♂, 2-4%, 投与15日以降), 白血球数↑(♀), リンパ球数↑(♀), ALT↑(♀), Ca↑(♀) 600: β グロブリン↑(♂), グルコース↑(♂), 尿素↓(♂), ビリルビン↑(♀), LDH↑(♀), クレアチンキナーゼ↑(♀), アルブミン↓(♀), A/G 比↓(♀) 死亡例 (♀2): 肺, 肝臓, 腎臓, リンパ節又は胸腺: うっ血	ラット	26週間 強制経口	♂♀	0, 75, 150, 300, 450	♂♀：75	150: 摂餌量↓(♀), 肝重量↑(♂), 小葉中心性肝細胞肥大を伴う肝臓腫大(♂) 150≦：死亡例 (♂), 興奮, 白血球↑(♀) 300≦：死亡例 (♀), 腹臥位/側臥位/円背位, 努力性呼吸, 摂餌量↓, 体重増加抑制(♂), 肝臓: 脂肪変性, 肝重量↑, 小葉中心性又はびまん性肝細胞肥大を伴う肝臓腫大 450: 死亡例 (♂16, ♀17), 体重増加抑制(♀), ALT↑(♂), AST↑(♂), γ-GTP↑(♀), グルコース↓(♀)
動物種	投与経路	概略の致死量（mg/kg）																																				
マウス	経口	♂♀：300																																				
マウス	静脈内	♂♀：40																																				
ラット	経口	♂♀：450																																				
ラット	静脈内	♂♀：40																																				
動物種	投与期間 投与経路	性別	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見																																	
ラット	4週間 強制経口	♂♀	0, 300, 425, 600	♂♀：<300	300≦：鎮静, K↑, Cl↑, P↑(♀), 尿量↑(♂), α2 グロブリン↓(♂), β グロブリン↑(♀) 425: 死亡例 (♂1, ♀1): 肺, 肝臓, 腎臓, リンパ節又は胸腺: うっ血 425≦：体重↑(♂, 3-5%, 投与1及び8日), 体重↓(♂, 2-4%, 投与15日以降), 白血球数↑(♀), リンパ球数↑(♀), ALT↑(♀), Ca↑(♀) 600: β グロブリン↑(♂), グルコース↑(♂), 尿素↓(♂), ビリルビン↑(♀), LDH↑(♀), クレアチンキナーゼ↑(♀), アルブミン↓(♀), A/G 比↓(♀) 死亡例 (♀2): 肺, 肝臓, 腎臓, リンパ節又は胸腺: うっ血																																	
ラット	26週間 強制経口	♂♀	0, 75, 150, 300, 450	♂♀：75	150: 摂餌量↓(♀), 肝重量↑(♂), 小葉中心性肝細胞肥大を伴う肝臓腫大(♂) 150≦：死亡例 (♂), 興奮, 白血球↑(♀) 300≦：死亡例 (♀), 腹臥位/側臥位/円背位, 努力性呼吸, 摂餌量↓, 体重増加抑制(♂), 肝臓: 脂肪変性, 肝重量↑, 小葉中心性又はびまん性肝細胞肥大を伴う肝臓腫大 450: 死亡例 (♂16, ♀17), 体重増加抑制(♀), ALT↑(♂), AST↑(♂), γ-GTP↑(♀), グルコース↓(♀)																																	

	動物種	投与期間 投与経路	性別	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	ラット	4週間 静脈内	♂♀	0, 3, 7, 15	♂♀ : 3	7≦: 恐怖, 鎮静, 興奮, 円背位 15: 振戦(♀), 側臥位(♀), 粗毛(♀), 摂餌量↓(♀), 胃: 赤色巣及び粘膜充血(♂), 下顎リンパ節: うっ血(♂), 副腎: うっ血(♀) 死亡例 (♂2, ♀1): 肺, 肝臓, 胸腺, 下顎リンパ節又は副腎: うっ血
	イヌ	13週間 強制経口	♂♀	0, 10, 35, 120/80	♂♀ : 10	35: 自発運動低下, 流涎, 嘔吐, 粘液便, 側臥位/腹臥位/側腹臥位, 振戦, 筋攣縮, QTc間隔の延長(♀) 120/80: 不穏, 無関心, 犬かき様運動, 後肢筋力低下, 非協調運動, 頻呼吸, 痙攣, 摂餌量↓, 体重↓, QTc間隔の延長 死亡例 (♂1): 痙攣, 恐怖, 無関心, 頻呼吸, 側臥位/腹臥位/側腹臥位, 自発運動低下, 流涎 切迫屠殺例 (♂1): 痙攣, 犬かき様運動, 筋攣縮, 側臥位/腹臥位/側腹臥位, 自発運動低下, 浅速呼吸, 流涎
	イヌ	52週間 強制経口	♂♀	0, 10, 30, 80	♂♀ : 10	30≦: 自発運動低下, 流涎, 側臥位/腹臥位, 粘液便, 嘔吐, 振戦 80: 痙攣(♀), 筋攣縮(♀), 振戦, 恐怖, QTc間隔の延長 切迫屠殺例(♀1): 痙攣, 犬かき様運動, 呼吸深大
	イヌ	13週間 皮下	♂♀	0, 4, 8, 16 0, 2, 4, 8 (bid)	♂♀ : <4 <2 (bid)	4≦: 自発運動低下, 側臥位/腹臥位, 流涎, 嘔吐, 振戦 投与部位: 暗赤色化, 皮下組織出血, 炎症性細胞浸潤, 線維化, 静脈炎, 静脈血栓症, 異物性肉芽腫性反応 8≦: 摂餌量↓, 体重↓, QTc間隔の延長(♂) 16: QTc間隔の延長(♀) 死亡例 (♀1): 腸間膜の出血, 肺, 胃腸管, 子宮及び陰: 暗赤色化
	イヌ	4週間 静脈内	♂♀	0, 1, 3, 7.5	♂♀ : 1	3≦: 流涎, 自発運動低下, 後肢筋力低下, 非協調運動, 嘔吐, 排尿増加, 腹臥位, 鼻汁, 頻呼吸, 浅速呼吸, 吐気, 側臥位, 排便回数の増加, 摂餌量↓(♀), 体重↓(♀) 7.5: 摂餌量↓(♂)
副作用	副作用発現率（臨床検査値異常変動を含む）142例／296例＝48.0% [国内第Ⅱ相試験（JNS024PR-JPN-C01試験），日韓共同第Ⅲ相試験（JNS024ER-KAJ-C02試験）及び国内第Ⅲ相試験（JNS024ER-JPN-C03試験）] 副作用の種類 例数 臨床検査値異常の種類 例数 便秘 53 血小板数減少 2 悪心 49 等 傾眠 41 嘔吐 37 等					
会社	ヤンセンファーマ株式会社 製剤：製造販売					

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2 データ又は報告書							
3.2.S	第3部 第1巻 品質に関する文書 原薬	Janssen Research & Development, LLC		Grünenthal GmbH 	海外	社内資料	評価資料
3.2.P	第3部 第2巻 品質に関する文書 製剤	Janssen Research & Development, LLC		Grünenthal GmbH Janssen Research & Development, LLC 	海外	社内資料	評価資料
3.2.A	その他	Janssen Research & Development, LLC	—	—	海外	社内資料	評価資料
3.3 参考文献							
3.3	参考文献	—	—	—	—	参考文献を添付	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2 試験報告書							
4.2.1 薬理試験							
4.2.1.1 効力を裏付ける試験							
4.2.1.1.1	In vitro studies on the receptor-, ion channel- and neurotransmitter transporter-binding profile of BN200	■■■■■	■■■■■	Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 FE-MP9	評価資料
4.2.1.1.2	In vitro μ -opioid receptor binding studies with CG5503 (BN200) and its glucuronide (GRTE1472)	■■■■■	■■■■■	Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 MP14	評価資料
4.2.1.1.3	Influence of tramadol on neurotransmitter systems of the rat brain	Frink MC et al	1996	Grünenthal GmbH	海外	Arzneimittelforschung. 1996; 46: 1029-36.	参考資料
4.2.1.1.4	Functional activity of CG5503 in a [35 S]GTP γ S binding assay with membranes from cells expressing recombinant human μ -opioid receptors	■■■■■	■■■■■	Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 MP29	評価資料
4.2.1.1.5	Opioid agonistic properties of BN200 in the isolated guinea pig ileum preparation	■■■■■	■■■■■	Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 PH375	評価資料
4.2.1.1.6	The effect of morphine and GRT-TA 344 (CG5503) on norepinephrine (NE) and serotonin (5-HT) levels in rat ventral hippocampus	■■■■■	■■■■■	■■■■■	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 PH613	評価資料
4.2.1.1.7	Antinociception of BN200 and effect of naloxone on BN200 antinociception in the phenylquinone writhing test in mice after intravenous and oral application	■■■■■	■■■■■	Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 FE-PH380	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.1.1.8	Effects of naloxone and yohimbine on the analgesic efficacy of CG5503 in the phenylquinone induced writhing test in mice	■■■■	■■■■	Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 PH600	評価資料
4.2.1.1.9	Antinociception and duration of action of BN200 in the tail-flick test in mice after intravenous and oral application	■■■■	■■■■	Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 FE-PH378	評価資料
4.2.1.1.10	Antinociception and duration of action of BN200 in the tail-flick test in rats after intravenous and oral application	■■■■	■■■■	Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 FE-PH402	評価資料
4.2.1.1.11	Antinociception of CG5503 (BN200) in the tail-flick test in dogs after intravenous and oral administration	■■■■	■■■■	Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 PH524	評価資料
4.2.1.1.12	Investigation of the contribution of opioid, noradrenergic and serotonergic mechanisms to the antinociceptive effect of CG5503 in the low-intensity tail flick test after intravenous administration in rats	■■■■	■■■■	Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 PH775	評価資料
4.2.1.1.13	Differential contribution of opioid and noradrenergic mechanisms of tapentadol in rat models of nociceptive and neuropathic pain	Schröder W et al	2010.5	Grünenthal GmbH	海外	Eur J Pain. 2010;14:814-21	参考資料
4.2.1.1.14	Effects of BN200 in the hot-plate test (48°C, 58°C) in mice after intravenous and intraperitoneal application	■■■■	■■■■	Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 FE-PH384	評価資料
4.2.1.1.15	Antinociception of BN200 in the tooth pulp stimulation test in rabbits after intravenous application	■■■■	■■■■	Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 FE-PH394	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.1.1.16	Antinociceptive effects of BN200 in the formalin-test in rats after intraperitoneal application	■■■■■	■■■■■	Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 FE-PH386	参考資料
4.2.1.1.17	Effect of naloxone and yohimbine on BN200 antinociception in the formalin-test in rats after intraperitoneal application	■■■■■	■■■■■	Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 PH523	評価資料
4.2.1.1.18	Antinociception of BN200 in a model of inflammatory pain, the paw-pressure-test (Randall-Selitto-Test) after intravenous, intraperitoneal, and intrathecal application in rats	■■■■■	■■■■■	Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 FE-PH393	参考資料
4.2.1.1.19	Effect of naloxone, yohimbine and ritanserin on BN200 antinociception in a model of inflammatory pain, the paw-pressure-test (Randall-Selitto-Test) in rats	■■■■■	■■■■■	Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 FE-PH392	参考資料
4.2.1.1.20	Effects of CG5503 on primary hypersensitivity and antagonism study in the paw incision model for post operative pain in rats after intraperitoneal application	■■■■■	■■■■■	Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 PH586	評価資料
4.2.1.1.21	Antinociceptive effect of CG5503 after i.v.-application in a rat model of acute visceral pain	■■■■■	■■■■■	Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 PH578	評価資料
4.2.1.1.22	Anti-nociceptive, anti-allodynic and anti-hyperalgesic effects of CG5503 after i.v.-administration in a mouse model of mustard oil induced visceral inflammatory pain	■■■■■	■■■■■	Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 PH577	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.1.1.23	Anti-allodynic effect of BN200 after i.p.-application in the rat spinal nerve ligation model of peripheral mononeuropathy	■■■■■	■■■■■	Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 FE-PH438	評価資料
4.2.1.1.24	Effect of naloxone, yohimbine and ritanserin on the analgesic effect of CG5503 in the spinal nerve ligation model in the rat	■■■■■	■■■■■	Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 PH836	評価資料
4.2.1.1.25	Isobolographic analysis of the analgesic effects of intravenous CG5503 and intravenous (S)-pregabalin (GRTR322) in the spinal nerve ligation model in the rat	■■■■■	■■■■■	Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 PH756	評価資料
4.2.1.1.26	Anti-allodynic effect of BN200 after i.p.-application in the Bennett model of peripheral mononeuropathy	■■■■■	■■■■■	Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 FE-PH372	評価資料
4.2.1.1.27	Antihyperalgesic effect of CG5503 in a rat model of diabetic polyneuropathy	■■■■■	■■■■■	Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 PH534	評価資料
4.2.1.1.28	Anti-allodynic effect of CG5503 in a rat model of cytostatic-induced polyneuropathy	■■■■■	■■■■■	Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 PH579	評価資料
4.2.1.1.29	Report on tolerance development and cross-tolerance after chronic i.p.-administration of CG5503 (BN200) and the reference compounds morphine and tramadol in the tail-flick test in rats	■■■■■	■■■■■	Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 PH526	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.1.1.30	Analysis of tolerance development and cross-tolerance after chronic i.p.-administration of BN200 and reference compounds in a rat model of peripheral mononeuropathy			Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 PH522	評価資料
4.2.1.1.31	Analysis of tolerance development after chronic i.p.-administration of CG5503 and the reference compound morphine in a rat model of peripheral mononeuropathy			Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 PH602	評価資料
4.2.1.1.32	Determination of the inhibition constants of CG 5503 and its metabolites in a binding assay with the human μ -opioid receptor (MOR) and in rat synaptosomal noradrenaline (NA) and serotonin (5-HT) uptake assays			Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 MP28	評価資料
4.2.1.1.33	Biochemical <i>in vitro</i> characterization of GRTE1472				海外	ヤンセンファーマ 社内資料 MP23	評価資料
4.2.1.1.34	Lack of antinociception of GRTE1472 (CG5503-glucuronide) after intravenous and central administration in rats and mice			Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 PH517/A/1	評価資料
4.2.1.1.35	Investigation on the effects of metabolites of CG5503 in the tail-flick and writhing test in mice			Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 PH628	評価資料
4.2.1.2 副次的薬理試験							
4.2.1.2.1	Expanded biochemical <i>in vitro</i> characterization of Tapentadol (BN200, CG5503, GRTA19586)				海外	ヤンセンファーマ 社内資料 MP49	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.1.2.2	Evaluation of Tapentadol (BN200, CG5503, GRTA19586) in functional in vitro assays at the human M1 - M5 muscarinic acetylcholine receptors				海外	ヤンセンファーマ 社内資料 MP50	評価資料
4.2.1.2.3	Study of BN200 (CG5503) in various receptor binding -, neurotransmitter transporter -, enzyme - and guinea-pig colon bio - assay				海外	ヤンセンファーマ 社内資料 MP30	評価資料
4.2.1.2.4	Antitussive effect of BN200 on NH3-induced cough in the rat after i.v.-application			Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 FE-PH381	評価資料
4.2.1.2.5	Local anaesthetic effect of BN200 in a guinea pig skin test			Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 FE-PH382	参考資料
4.2.1.3 安全性薬理試験							
4.2.1.3.1	CG5503: Behavioural Irwin test and effect on body temperature following single intravenous administration in the rat				海外	ヤンセンファーマ 社内資料 SP138	評価資料
4.2.1.3.2	Effects of BN200 on exploration activity in the hole-board-test after intraperitoneal application in mice			Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 FE-PH383	参考資料
4.2.1.3.3	The effects of BN200 on barbiturate anaesthesia after intraperitoneal application in mice			Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 FE-PH385	参考資料
4.2.1.3.4	Effects of BN200 on motor coordination in the rota-rod test after single intraperitoneal application in mice			Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 PH396	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.1.3.5	CG5503: Evaluation of proconvulsant effect following single intravenous administration in the rat				海外	ヤンセンファーマ 社内資料 SP139	評価資料
4.2.1.3.6	CG5503: Antagonistic effect of naloxone on CG5503-induced clinical signs in the rat			Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 TP2966	参考資料
4.2.1.3.7	Acute toxicity of BN200 (CG5503) - Comparison of pre-treatment with naloxone, diazepam and phenobarbital			Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 TP2542	参考資料
4.2.1.3.8	BN200 (CG5003) emetic activity in the ferret (i.p. administration)				海外	ヤンセンファーマ 社内資料 PH749	参考資料
4.2.1.3.9	Investigation of the effects of a single intraperitoneal dose of BN200 in the emesis model in ferrets				海外	ヤンセンファーマ 社内資料 PH403/A/1	参考資料
4.2.1.3.10	BN200: Investigation for antiemetic activity in ferrets challenged with morphine or cisplatin (i.p. administration)				海外	ヤンセンファーマ 社内資料 PH527	参考資料
4.2.1.3.11	Examination of the effects of BN200 on HERG potassium channels				海外	ヤンセンファーマ 社内資料 FE-SP21	参考資料
4.2.1.3.12	BN200 (CG 5503): Evaluation of effect on cardiac action potential in isolated rabbit papillary muscle				海外	ヤンセンファーマ 社内資料 FE-SP70	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.1.3.13	Investigation of effects of BN200 (CG5503) on action potential and contraction of isolated guinea-pig papillary muscles	■■■■	■■■■	Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 SP122	参考資料
4.2.1.3.14	Investigation of effects of CG5503 on the volume-conducted electrocardiogram of isolated guinea-pig hearts	■■■■	■■■■	Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 SP154	参考資料
4.2.1.3.15	Chronotropic and inotropic effects of BN200 on isolated guinea pig atrial and papillary muscle preparations	■■■■■	■■■■■■	Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 FE-PH379	参考資料
4.2.1.3.16	Effect of CG5503 on vascular tone in K ⁺ -depolarized rat aortic strips	■■■■■	■■■■	Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 SP220	参考資料
4.2.1.3.17	Effects of intravenous injection of BN200 on blood pressure and heart rate in conscious rats	■■■■■	■■■■■■	Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 FE-PH371	参考資料
4.2.1.3.18	Cardiohaemodynamic and respiratory effects of the new antinociceptive compound BN200: a safety pharmacological study in anaesthetized rabbits	■■■■■	■■■■■■	Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 FO-PH323	評価資料
4.2.1.3.19	BN200 (CG5503): Evaluation of the haemodynamic effects following intravenous dosing in the anaesthetized dog	■■■■■■	■■■■■■	■■■■■	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 SP103/A	評価資料
4.2.1.3.20	Cardiovascular study to evaluate the effect of BN200 (CG5503) on the QT-interval in conscious Beagle dogs during and following intravenous infusion	■■■■■■	■■■■■■	■■■■■■	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 FE-SP35/A	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.1.3.21	Effects of intravenous BN200 against aconitine-induced arrhythmias in urethane anaesthetized mice			Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 FE-PH377	参考資料
4.2.1.3.22	Effects of BN200 on spontaneous and CO2-stimulated respiratory frequency in conscious rats			Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 FE-PH389	参考資料
4.2.1.3.23	CG5503: Evaluation of effect on respiration in the unrestrained conscious rat following single intravenous administration				海外	ヤンセンファーマ 社内資料 SP140	評価資料
4.2.1.3.24	Effects of intravenous administration of the new antioceptive compound CG5503 on arterial blood gases in conscious rats			Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 SP151	参考資料
4.2.1.3.25	Development of tolerance to the respiratory depressive effects of CG5503 and morphine in rats			Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 SP177	参考資料
4.2.1.3.26	Effect of BN200 on propulsive gut motility in mice after intraperitoneal application			Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 FE-PH391	参考資料
4.2.1.3.27	Effect of BN200 on prostaglandin (PGE2)-induced diarrhoea in mice after intraperitoneal application			Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 FE-PH388	参考資料
4.2.1.3.28	Effect of intravenous bolus injection of BN200 on urine volume and electrolyte excretion in conscious rats			Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 FE-PH387	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.1.3.29	Interaction of the new antinociceptive compound BN200 on acetylcholine-induced contractions in isolated guinea pig ileum	■■■■■	■■■■■	Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 FE-PH390	参考資料
4.2.1.3.30	CG5503: evaluation of effects in the traction test in mice following intravenous administration	■■■■■	■■■■■	Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 SP166	評価資料
4.2.1.3.31	Examination of the effects of E0001472 and GRT3451Z on the HERG-mediated potassium current	■■■■■	■■■■■	■■■■■	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 SP101	評価資料
4.2.1.3.32	Electrophysiological examination of the effects of GRT3793H on the HERG-mediated potassium current	■■■■■	■■■■■	■■■■■	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 SP131	評価資料
4.2.1.3.33	Investigation of effects of E0001472 on action potential and contraction of isolated guinea-pig papillary muscles	■■■■■	■■■■■	Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 SP144	評価資料
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験							
	該当資料なし						
4.2.2 薬物動態試験							
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書							
4.2.2.1.1	Assay validation of the determination of CG5503 base in plasma, serum and urine by HPLC	■■■■■	■■■■■	Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 PK534	評価資料
4.2.2.1.2	Validation of analytical procedures for the analysis of CG5503 in rat plasma by HPLC and fluorescence detection	■■■■■	■■■■■	■■■■■	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 PK531	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.2.1.3	Validation of analytical procedures for the analysis of CG5503 in dog plasma by HPLC and fluorescence detection	■	■	■	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 PK524	評価資料
4.2.2.1.4	Assay validation of the determination of CG5503 base in mouse plasma by LC-MS/MS	■	■	Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 PK787	評価資料
4.2.2.1.5	Assay validation of the determination of CG5503 base in rat plasma by LC-MS/MS	■	■	Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 PK770	評価資料
4.2.2.1.6	Assay validation of the determination of CG5503 base in rabbit plasma by LC-MS/MS	■	■	Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 PK1023	評価資料
4.2.2.1.7	Assay validation of the determination of CG5503 base in dog serum by LC-MS/MS	■	■	Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 PK660	評価資料
4.2.2.1.8	Assay validation of the determination of CG5503 glucuronide in mouse plasma by LC-MS/MS	■	■	Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 PK834	評価資料
4.2.2.1.9	Assay validation of the determination of CG5503 glucuronide in rat plasma by LC-MS/MS	■	■	Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 PK771	評価資料
4.2.2.1.10	Assay validation of the determination of CG5503 glucuronide in rabbit plasma by LC-MS/MS	■	■	Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 PK1024	評価資料
4.2.2.1.11	Assay validation of the determination of CG5503 glucuronide in dog serum by LC-MS/MS	■	■	Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 PK661	評価資料
4.2.2.2 吸収							
4.2.2.2.1	CACO-2 cell transport rates of CG5503 and determination of active transport using HCT-8 cells	■	■	Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 PK744	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.2.2.2	Comparative single dose pharmacokinetics of CG5503 after intravenous and oral administration of CG5503 to male NMRI mice - Plasma sampling <i>versus</i> peritoneal microdialysis	■■■■	■■■■■■■■■■	Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 PK689	評価資料
4.2.2.2.3	Single and repeated dose pharmacokinetics of CG5503 (BN200) after oral administration in the male Wistar rat	■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 PK486	評価資料
4.2.2.2.4	Single and repeated dose pharmacokinetics of CG5503 (BN200) after intravenous administration in the male Wistar rat	■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 PK485	評価資料
4.2.2.2.5	Pharmacokinetics and dose-proportionality of CG5503 after intravenous administration of different doses to male and female Sprague Dawley rats	■■■■	■■■■■■■■■■	Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 PK653	評価資料
4.2.2.2.6	Single and repeated dose pharmacokinetics of CG5503 (BN200) after intravenous and oral administration in the male beagle dog	■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 PK483	評価資料
4.2.2.2.7	Mass balance of 14C-CG5503 (14C-BN200) after oral administration to beagle dogs	■■■■	■■■■■■■■■■	Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 FE-PK480	評価資料
4.2.2.2.8	CG5503 Pilot study on bioavailability after repeated subcutaneous and intraperitoneal administration in rats and mice	■■■■	■■■■■■■■■■	Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 TP2232	評価資料
4.2.2.2.9	CG5503: Supplementary 4-week repeated dose (gavage) study in Wistar rats – Investigation of hepatic enzyme induction	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 TP2593	評価資料
4.2.2.2.10	Investigations on the metabolism of CG5503 in humans and animals	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 PK581K	評価資料
4.2.2.3 分布							

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.2.3.1	[¹⁴ C]-CG 5503: Quantitative whole-body autoradiography following single intravenous administration (10 mg/kg) to the rat				海外	ヤンセンファーマ 社内資料 FE-PK432	評価資料
4.2.2.3.2	Protein binding of ¹⁴ C-CG5503 in serum or plasma of mice, rats, rabbits, dogs and man including melanin binding			Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 PK582	評価資料
4.2.2.3.3	Distribution of tapentadol in human blood			Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 PK1166	評価資料
4.2.2.3.4	Repeated dose pharmacokinetics and brain penetration of CG5503 and CG5503 glucuronide in rats after repeated intragastric administration of 80 mg/kg CG5503			Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 PK664	評価資料
4.2.2.4 代謝							
4.2.2.4.1	In vitro metabolism of CG5503			Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 PKN233	評価資料
4.2.2.4.2	Evaluation of the induction potential of CG5503 on the activities of CYP1A2, CYP2C9 and CYP3A4 and cytotoxic potential of CG5503 in human hepatocytes				海外	ヤンセンファーマ 社内資料 PK679	評価資料
4.2.2.4.3	Evaluation of the inhibitory potential of CG5503 on the activities of CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 and CYP3A4 in human liver microsomes				海外	ヤンセンファーマ 社内資料 PK680	評価資料
4.2.2.4.4	CYP450 inhibition study with tapentadol-hydrochloride - IC50 determination of CYP2B6 and CYP2C8 inhibition				海外	ヤンセンファーマ 社内資料 PK1266	評価資料
4.2.2.5 排泄							

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.2.5.1	Mass balance of ^{14}C -CG5503 after oral administration to male NMRI mice	■■■■■	■■■■■	Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 PK586	評価資料
4.2.2.5.2	Mass balance of ^{14}C -CG5503 after oral administration to Sprague Dawley rats	■■■■■	■■■■■	Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 PK583	評価資料
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）							
4.2.2.6.1	In vitro investigations of the potential of comedications to inhibit CG5503 glucuronidation	■■■■■	■■■■■	Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 PK681	評価資料
4.2.2.7 その他の薬物動態試験							
	該当資料なし						
4.2.3 毒性試験							
4.2.3.1 単回投与毒性試験							
4.2.3.1.1	BN200 Investigation of acute toxicity after single oral or intravenous administration in rats and mice	■■■■■	■■■■■	Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 TP1992	評価資料
4.2.3.2 反復投与毒性試験							
4.2.3.2.1	CG5503: 14 day oral (gavage) /dietary administration preliminary study in the mouse	■■■■■	■■■■■	■■■■■	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 TP2470	参考資料
4.2.3.2.2	CG5503: 13-week dose range finding oral (feeding) toxicity study in the NMRI-mouse	■■■■■	■■■■■	■■■■■	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 TP2379	参考資料
4.2.3.2.3	CG5503: 13 week oral (gavage) administration toxicity study in the mouse	■■■■■	■■■■■	■■■■■	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 TP2496	参考資料
4.2.3.2.4	CG5503 (BN200): 7-day palatability (feeding) study in the rat	■■■■■	■■■■■	■■■■■	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 TP2367	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.2.5	CG5503: 10-day range-finding (gavage) study with BN-200 in the rat				海外	ヤンセンファーマ 社内資料 TP1969	参考資料
4.2.3.2.6	4-week oral toxicity (gavage) study with BN 200 in the rat				海外	ヤンセンファーマ 社内資料 TP1971	評価資料
4.2.3.2.7	BN 200 (CG5503): Histological re-examination of the brain slides of 4-week intravenous and oral toxicity studies in the rat				海外	ヤンセンファーマ 社内資料 TP2384	評価資料
4.2.3.2.8	CG5503: 13-week dose range finding oral (feeding) toxicity study in the Wistar rat				海外	ヤンセンファーマ 社内資料 TP2380	参考資料
4.2.3.2.9	CG5503: 13-week oral toxicity (gavage) study in Wistar rats				海外	ヤンセンファーマ 社内資料 TP2645	参考資料
4.2.3.2.10	CG5503: 26-week oral toxicity (gavage) study in the rat				海外	ヤンセンファーマ 社内資料 TP2397	評価資料
4.2.3.2.11	4 week intravenous toxicity study with BN 200 in the rat				海外	ヤンセンファーマ 社内資料 TP1966	評価資料
4.2.3.2.12	CG5503: 14 day continuous intravenous and subcutaneous feasibility study in rats				海外	ヤンセンファーマ 社内資料 TP2471	参考資料
4.2.3.2.13	BN 193/BN 200/BN 210 Two week toxicity study in beagle dogs after daily oral administration			Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 TP1993	参考資料
4.2.3.2.14	BN200 (CG5503): Dose-range finding oral (gavage) study in the dog				海外	ヤンセンファーマ 社内資料 TP2406	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.2.15	CG5503 (BN200): 13-week oral (gavage) toxicity study in the dog				海外	ヤンセンファーマ 社内資料 TP2415	評価資料
4.2.3.2.16	CG5503: 52-week oral (gavage) toxicity study in the dog				海外	ヤンセンファーマ 社内資料 TP2441	評価資料
4.2.3.2.17	CG5503: Dose-range finding intravenous toxicity study with BN-200 in the dog				海外	ヤンセンファーマ 社内資料 TP1967	参考資料
4.2.3.2.18	4-week intravenous toxicity study with BN200 in the dog				海外	ヤンセンファーマ 社内資料 TP1968	評価資料
4.2.3.2.19	CG5503: Maximum repeatable dose (subcutaneous injection) toxicity study in the dog				海外	ヤンセンファーマ 社内資料 TP2564	参考資料
4.2.3.2.20	CG5503: Tolerability of repeated subcutaneous administrations (twice daily) in Beagle dogs over a treatment period of 3 months - pilot toxicity study with concomitant toxicokinetics			Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 TP2455	参考資料
4.2.3.2.21	CG5503: 13-week repeatable dose (subcutaneous injection) toxicity study in the dog				海外	ヤンセンファーマ 社内資料 TP2559	評価資料
4.2.3.2.22	Pilot study on the toxicokinetics and the toxicity of CG5503 after repeated intravenous and oral administration to cynomolgus monkeys				海外	ヤンセンファーマ 社内資料 TP2316	参考資料
4.2.3.2.23	Pharmacokinetic evaluation of concentrations derived from toxicological studies of CG5503 in rats and dogs			Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 PK607	評価資料
4.2.3.3 遺伝毒性試験							
4.2.3.3.1 In Vitro 試験							

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.3.1.1	Salmonella typhimurium and Escherichia coli reverse mutation assay with BN 200				海外	ヤンセンファーマ 社内資料 TP1990	評価資料
4.2.3.3.1.2	Chromosome aberration assay in Chinese hamster V79 cells <i>in vitro</i> with BN 200				海外	ヤンセンファーマ 社内資料 TP1976	評価資料
4.2.3.3.1.3	<i>In vitro</i> chromosome aberration test in Chinese hamster V79 cells with BN200				海外	ヤンセンファーマ 社内資料 TP2448	評価資料
4.2.3.3.2 In Vivo 試験							
4.2.3.3.2.1	Chromosome aberration assay in bone marrow cells of the rat with BN 200				海外	ヤンセンファーマ 社内資料 TP2009	評価資料
4.2.3.3.2.2	<i>In vivo/in vitro</i> unscheduled DNA synthesis in rat hepatocytes with BN 200				海外	ヤンセンファーマ 社内資料 TP2054	評価資料
4.2.3.4 がん原性試験							
4.2.3.4.1 長期がん原性試験							
4.2.3.4.1.1	CG5503: 104 week oral (gavage) administration oncogenicity study in the mouse				海外	ヤンセンファーマ 社内資料 TP2518	評価資料
4.2.3.4.1.2	CG5503: 104-week oncogenicity (feeding) study in the rat				海外	ヤンセンファーマ 社内資料 TP2418	評価資料
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験							
	該当資料なし						
4.2.3.4.3 その他の試験							
	該当資料なし						
4.2.3.5 生殖発生毒性試験							

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験							
4.2.3.5.1.1	CG5503: Study of fertility and early embryonic development to implantation in the rat				海外	ヤンセンファーマ 社内資料 TP2445	評価資料
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験							
4.2.3.5.2.1	CG5503: Preliminary study for tolerability in pregnant rats by twice daily oral (gavage) administration				海外	ヤンセンファーマ 社内資料 TP2767	参考資料
4.2.3.5.2.2	Examination of the influence of BN-200 on the pregnant rat and the fetuses by intravenous administration - embryotoxicity study -				海外	ヤンセンファーマ 社内資料 TP2060	評価資料
4.2.3.5.2.3	14-day dose-range-finding study to determine the dose levels for an examination of the influence of CG5503 on the pregnant rat and the fetus by subcutaneous administration twice daily				海外	ヤンセンファーマ 社内資料 TP2465	参考資料
4.2.3.5.2.4	Study of embryo-fetal development in rats with CG5503 (BN200) by subcutaneous administration				海外	ヤンセンファーマ 社内資料 TP2510	評価資料
4.2.3.5.2.5	CG5503:14-day dose-range-finding study to determine the dose levels for an examination of the influence of BN-200 in the pregnant rabbit and the fetus by intravenous administration				海外	ヤンセンファーマ 社内資料 TP2061	参考資料
4.2.3.5.2.6	Examination of the influence of BN-200 on the pregnant rabbit and the fetus by intravenous administration - embryotoxicity study -				海外	ヤンセンファーマ 社内資料 TP2062	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.5.2.7	14-day dose-range-finding study to determine the dose levels for an examination of the influence of CG5503 on the pregnant rabbit and the fetus by subcutaneous administration twice daily				海外	ヤンセンファーマ 社内資料 TP2464	参考資料
4.2.3.5.2.8	Study of embryo-fetal development in rabbits with CG5503 (BN200) by subcutaneous administration				海外	ヤンセンファーマ 社内資料 TP2511	評価資料
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験							
4.2.3.5.3.1	CG5503: Combined preliminary study for effects on pre- and post-natal development and juvenile toxicity by once/twice daily oral (gavage) administration in rats				海外	ヤンセンファーマ 社内資料 TP2772	参考資料
4.2.3.5.3.2	CG5503: Study for effects on pre- and post-natal development by twice daily oral (gavage) administration to rats				海外	ヤンセンファーマ 社内資料 TP2834	評価資料
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験							
	該当資料なし						
4.2.3.6 局所刺激性試験							
	該当資料なし						
4.2.3.7 その他の毒性試験							
4.2.3.7.1 抗原性試験							
	該当資料なし						
4.2.3.7.2 免疫毒性試験							

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
	該当資料なし						
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験							
	該当資料なし						
4.2.3.7.4 依存性試験							
4.2.3.7.4.1	Naloxone precipitated withdrawal jumping in the mouse after repeated intraperitoneal application of BN 200			Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 PH405	参考資料
4.2.3.7.4.2	Naloxone precipitated withdrawal jumping in the mouse at different time points after pre-treatment with CG5503 (BN 200)			Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 PH542	参考資料
4.2.3.7.4.3	Evaluation of the physical dependence potential in the naloxone-precipitated and non-precipitated withdrawal test after chronic subcutaneous administration in the rat - Comparison of CG5503 (BN 200) with morphine				海外	ヤンセンファーマ 社内資料 PH543	参考資料
4.2.3.7.4.4	Effects of BN 200 in conditioned place preference, and antagonism by naloxone, after i.p. application in rats			Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 PH495	参考資料
4.2.3.7.4.5	Discriminative stimulus effects of CG5503 in rats after i.p. administration			Grünenthal GmbH	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 PH532	参考資料
4.2.3.7.4.6	Evaluation of CG 5503 (BN 200, GCR 9801) for antinociceptive activity and abuse potential in the rhesus monkey				海外	ヤンセンファーマ 社内資料 PH397	参考資料
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験							

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
	該当資料なし						
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験							
	該当資料なし						
4.2.3.7.7 その他の試験							
	該当資料なし						
4.3 参考文献							
4.3.1 薬理試験							
4.3.1.1	Brainstem mechanisms of pain modulation: Anatomy and physiology. In: Opioids II, Herz A, Akil H, Simon EJ (editors), Handbook of Experimental Pharmacology 1993; 104/II: 3-20, Springer Verlag Berlin Heidelberg.	Fields HL et al	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 2.6.2.8 1)	—
4.3.1.2	Mechanisms for the anti-nociceptive actions of the descending noradrenergic and serotonergic systems in the spinal cord. J. Pharmacol. Sci. 2006; 101: 107-17.	Yoshimura M et al	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 2.6.2.8 2)	—
4.3.1.3	Comprehensive observational assessment: Ia. A systematic, quantitative procedure for assessing the behavioral and physiologic state of the mouse. Psychopharmacologia. 1968; 13: 222-57.	Irwin S.	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 2.6.2.8 3)	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.3.1.4	The autonomic system and its role in controlling body functions. In: Mountcastle VB, editor. Medical Physiology. 14 th ed. St. Louis, Mo: Mosby; 1980. p. 893-922.	Koizumi K et al	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 2.6.2.8 4)	—
4.3.1.5	トラムセット配合錠申請資料概要 [ヤンセンファーマ（株）] 【M4.2.1.3.4, 5.1 Effect on CNS, 5.1.1 Acute action profile and toxicity in the mouse and rat】	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 2.6.2.8 5)	—
4.3.1.6	Strattera (Atomoxetine Hydrochloride) Capsules. FDA Drug Approval Package. Pharmacology Review. Application No. 21-411.	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 2.6.2.8 6)	—
4.3.1.7	Unexceptional seizure potential of tramadol or its enantiomers or metabolites in mice. J Pharmacol Exp Ther. 2008; 325: 500-6.	Raffa RB et al	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 2.6.2.8 7)	—
4.3.1.8	Pharmacological and neurochemical characterization of the involvement of hippocampal adrenoceptor subtypes in the modulation of acute limbic seizures. J Neurochemistry. 2010; 115: 1595-607.	Clinckers R et al	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 2.6.2.8 8)	—
4.3.1.9	Is elevated norepinephrine an etiological factor in some cases of epilepsy? Seizure. 2010; 19: 311-8.	Fitzgerald PJ	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 2.6.2.8 9)	—

[illegible]

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.3.3.1	Guidance for industry. Statistical aspects of the design, analysis, and interpretation of chronic rodent carcinogenicity studies of pharmaceuticals (draft) U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. May 2001.	CDER	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 2.6.6.11 1) 2.4.6 12)	—
4.3.3.2	Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a request from the Commission related to an application on the use of polyethylene glycol (PEG) as a film coating agent for use in food supplement products. The EFSA Journal 2006; 414: 1-22.	EFSA	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 2.6.6.11 2) 2.4.6 14)	—
4.3.3.3	医薬品添加物事典2007. マクロゴール； p.279-82.	日本医薬品添加剤協会編	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 2.6.6.11 3)	—
4.3.3.4	The absorption and excretion of the solid polyethylene glycols (“carbowax” compounds). J Am Pharm Assoc Am Pharm Assoc 1947; 36(5): 152-7.	Shaffer CB et al	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 2.6.6.11 4) 2.4.6 15)	—
4.3.3.5	The toxicology of the polyethylene glycols. J Am Pharm Assoc Am Pharm Assoc 1950; 39(6): 349-54.	Smyth HF et al	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 2.6.6.11 5) 2.4.6 16)	—
4.3.3.6	The chronic oral toxicology of the polyethylene glycols. J Am Pharm Assoc Am Pharm Assoc (Baltim) 1955; 44(1): 27-30.	Smyth HF et al	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 2.6.6.11 6) 2.4.6 17)	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.3.3.7	Mouse lymphoma L5178Y thymidine kinase locus assay of 50 compounds. Mutagenesis 1988; 3(3): 193-205.	Wangenheim J et al	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 2.6.6.11 7)	—
4.3.3.8	遺伝毒性試験ガイドライン平成11年11月1日 医薬審第1604号.	—	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 2.6.6.11 8)	—
4.3.3.9	The L5178Y/tk ^{+/−} mouse lymphoma specific gene and chromosomal mutation assay: a phase III report of the U.S. Environmental Protection Agency Gene-Tox Program. Mutat Res 1997; 394: 177-303.	Mitchell AD et al	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 2.6.6.11 9)	—
4.3.3.10	医薬品添加物事典2007. ヒプロメロース；p.225-6.	日本医薬品添加剤協会編	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 2.6.6.11 10)	—
4.3.3.11	添加物評価書：ヒドロキシプロピルメチルセルロース；2006.	食品安全委員会	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 2.6.6.11 11) 2.4.6 18)	—
4.3.3.12	食品，添加物等の規格基準の一部を改正する件について．平成19年2月27日食安発第0227001号.	厚生労働省医薬食品局食品安全部	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 2.6.6.11 12) 2.4.6 19)	—
4.3.3.13	Adverse effects of opioid agonists and agonist-antagonists in anaesthesia. Drug Safety 1998; 19 (3): 173-89.	Bowdle TA	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 2.6.6.11 13) 2.4.6 1)	—
4.3.3.14	Opioid antagonists. Pharmacol Rev 1967; 19 (4): 463-521.	Martin WR	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 2.6.6.11 14) 2.4.6 2)	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.3.3.15	Opioids induce convulsions and wet dog shakes in rats: mediation by hippocampal mu, but not delta or kappa opioid receptors. J Neurosci 1989; 9 (2): 692-7.	Lee PHK et al	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 2.6.6.11 15) 2.4.6 3)	—
4.3.3.16	The convulsions and the brain acetylcholine metabolism after morphine and nalorphine. Ann Med Exp Biol Fenn 1959; 37: 133-40.	Lavikainen P et al	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 2.6.6.11 16) 2.4.6 4)	—
4.3.3.17	Preclinical development of new drugs that enhance thyroid hormone metabolism and clearance: inadequacy of using rats as an animal model for predicting human risks in an IND and NDA. Am J Ther 2006; 13(2): 141-4.	Wu KM et al	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 2.6.6.11 17) 2.4.6 5)	—
4.3.3.18	The effects of xenobiotics on the structure and function of thyroid follicular and C-cells. Toxicol Pathol 1989; 17(2): 266-93.	Capen CC et al	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 2.6.6.11 18) 2.4.6 6)	—
4.3.3.19	The effect of hepatic enzyme-inducing drugs on thyroid hormones and the thyroid gland. Endocr Rev 1991; 12(2): 135-50.	Curran PG et al	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 2.6.6.11 19) 2.4.6 7)	—
4.3.3.20	Mechanistic data and risk assessment of selected toxic end points of the thyroid gland. Toxicol Pathol 1997; 25(1): 39-48.	Capen CC	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 2.6.6.11 20) 2.4.6 8)	—
4.3.3.21	Hyperplastic and neoplastic responses of the thyroid gland in toxicological studies. Arch Toxicol Suppl 1988; 12: 98-106.	Zbinden G	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 2.6.6.11 21) 2.4.6 9)	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.3.3.22	Role of thyroid hormones in human and laboratory animal reproductive health. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2003; 68(6): 479-91.	Choksi NY et al	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 2.6.6.11 22) 2.4.6 10)	—
4.3.3.23	A senescence up-regulated protein: the rat thyroxine-binding globulin (TBG). Biochem Biophys Acta 1991; 1097(1): 19-22.	Savu L et al	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 2.6.6.11 23) 2.4.6 11)	—
4.3.3.24	Association between adverse maternal and embryo-fetal effects in norfloxacin-treated and food-deprived rabbits. Fundam Appl Toxicol 1986; 7(2): 272-86.	Clark RL et al	—	—	—	掲載項番号及び参考文献番号： 2.6.6.11 24) 2.4.6 13)	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.2 全臨床試験一覧表							
5.3 臨床試験報告書							
5.3.1 生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書							
5.3.1.1.1	A single-centre, single-dose, open, four period, randomised cross-over study in 20 male subjects to determine the absolute bioavailability and the effect of food on the bioavailability of CG5503 SR (Slow Release) film-coated tablets			(ドイツ)	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： HP5503/08	参考資料
5.3.1.1.2	Determination of the absolute bioavailability and the effect of food on the bioavailability of CG5503, a central acting analgesic drug, with a standardised continental breakfast in an open three-period cross-over study (40 mg i.v. and 100 mg p.o. fasted state versus 100 mg p.o. fed state) in 24 male subjects			(ドイツ)	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： HP5503/04	参考資料
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書							
5.3.1.2.1	A Single-Dose, Open-Label, Randomized, Two-Way Crossover Study to Assess the Bioequivalence of Tapentadol Given as Two 25-mg Extended-Release Tamper-Resistant Formulation (TRF) Tablets Relative to One 50-mg Extended-Release TRF Tablet in Healthy Japanese Male Subjects			(米国)	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： R333133-PAI-1062	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.1.2.2	A Single-Dose, Open-Label, Randomized, Two-Way Crossover Study to Assess the Bioequivalence of Tapentadol Given as Two 50-mg Extended-Release Tamper-Resistant Formulation (TRF) Tablets Relative to One 100-mg Extended-Release TRF Tablet in Healthy Japanese Male Subjects			(米国)	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： R333133-PAI-1063	評価資料
5.3.1.2.3	A Randomized, Open-Label, Bioequivalence Study to Compare a CG5503 Immediate-Release (IR) Capsule With the to-be-Marketed CG5503 IR Tablet in Healthy Subjects			J&JPRD Clinical Pharmacology Unit (ベルギー)	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： R333133-PAI-1016; HP5503/24	参考資料
5.3.1.2.4	A Single-Dose, Open-Label, Randomized, 2-Way Crossover Pivotal Study to Assess Bioequivalence of a New Tapentadol Extended-Release (TRF) 50-mg Tablet With Respect to a Tapentadol Extended-Release (PR2) 50-mg Tablet Under Fasted Conditions in Healthy Subjects			(米国)	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： R333133-PAI-1059; HP5503/82	参考資料
5.3.1.2.5	A Single-Dose, Open-Label, Randomized, 2-Way Crossover Pivotal Study to Assess Bioequivalence of a New Tapentadol Extended-Release (TRF) 100-mg Tablet With Respect to a Tapentadol Extended-Release (PR2) 100-mg Tablet Under Fasted Conditions in Healthy Subjects			(米国)	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： R333133-PAI-1060; HP5503/83	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.1.2.6	A Single-Dose, Open-Label, Randomized, 2-Way Crossover Pivotal Study to Assess Bioequivalence of a New Tapentadol Extended-Release (TRF) 150-mg Tablet With Respect to a Tapentadol Extended-Release (PR2) 150-mg Tablet Under Fasted Conditions in Healthy Subjects			(米国)	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： R333133-PAI-1057; HP5503/80	参考資料
5.3.1.2.7	A Single-Dose, Open-Label, Randomized, 2-Way Crossover Pivotal Study to Assess Bioequivalence of a New Tapentadol Extended-Release (TRF) 200-mg Tablet With Respect to a Tapentadol Extended-Release (PR2) 200-mg Tablet Under Fasted Conditions in Healthy Subjects			(米国)	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： R333133-PAI-1058; HP5503/81	参考資料
5.3.1.2.8	A Single-Dose, Open-Label, Randomized, 2-Way Crossover Pivotal Study to Assess Bioequivalence of a New Tapentadol Extended-Release (TRF) 250-mg Tablet With Respect to a Tapentadol Extended-Release (PR2) 250-mg Tablet Under Fasted Conditions in Healthy Subjects			(米国)	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： R333133-PAI-1061; HP5503/84	参考資料
5.3.1.2.9	A Single-Dose Study to Evaluate the Relative Bioavailability of a 100-mg Tamper-Resistant Prolonged-Release Formulation (TRF) of Tapentadol With Respect to the PR1 Prolonged-Release 100-mg Tablet Formulation Under Fasted Conditions in Japanese Healthy Subjects			(米国)	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： R333133-PAI-1053; HP5503/64	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.1.2.10	A single-centre, single-dose, randomised four period cross-over study to determine the relative bioavailability of different doses and formulations of CG5503			(ドイツ)	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： HP5503/07	参考資料
5.3.1.2.11	A Single-Dose, Open-Label, Randomized, 3-Way Crossover Study to Assess the Relative Bioavailability of a To-Be-Marketed Tapentadol Extended-Release (TRF) 250-mg Tablet Under Fed Condition With Respect to a Tapentadol Extended-Release (PR2) 250-mg Tablet Under Fed Condition, and With Respect to a To-Be-Marketed TRF 250 mg Tablet Under Fasted Condition in Healthy Subjects			(米国)	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： R333133-PAI-1055; HP5503/67	参考資料
5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書							
	該当資料なし						
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4.1	Assay validation of the determination of CG5503 base in plasma, serum and urine by HPLC			Grünenthal GmbH (ドイツ)	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号：PK534	評価資料
5.3.1.4.2	Validation of a method for the determination of tapentadol and tapentadol glucuronide in human serum samples.			(オランダ)	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号：BA1539	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.1.4.3	Validation (full) of an LC-MS/MS method for the determination of R331333 and R403347 in human serum.		初回制定日 : amendment 1 : amendment 2:	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, Global Preclinical Development Beerse site (ベルギー)	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号 : BA525	参考資料
5.3.1.4.4	ASSAY VALIDATION OF THE DETERMINATION OF CG5503 BASE IN HUMAN SERUM BY LC-MS/MS			Grünenthal GmbH (ドイツ)	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号 : PK564	参考資料
5.3.1.4.5	Validation (partial) of an high throughput LC-MS/MS method for the determination of JNJ-26120211 (R331333) and JNJ-27646138 (R4003347) in human serum.		初回制定日 : amendment1:	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, Global Preclinical Development Beerse site (ベルギー)	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号 : BA1427	評価資料
5.3.1.4.6	Prestudy validation: Determination of CG5503 in human serum by LC-MS/MS.			(スイス)	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号 : PK628	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.1.4.7	Validation (full) of an LC-MS/MS method for the determination of R331333 and R403347 in human urine.			Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, Global Preclinical Development Beerse site (ベルギー)	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号：BA524	評価資料
5.3.1.4.8	Validation (partial) of an LC-MS/MS method for the LC-MS/MS method for the determination of JNJ-26120211 and JNJ-27646138 in human serum			(中国)	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号：BA1117	評価資料
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書							
	該当資料なし						
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書							
	該当資料なし						
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書							
	該当資料なし						

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書							
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.1.1	A Single-Dose, Open-Label, Randomized, Four-Way Crossover Study to Assess the Dose-Proportionality of the Pharmacokinetics of Tapentadol, Given as Tamper-Resistant Tablets, in Healthy Japanese and Korean Male Subjects			(米国)	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： R333133-PAI-1064	評価資料
5.3.3.1.2	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Following Ascending Single Doses of a Prolonged Release Tablet of R331333 in Healthy Male Japanese Subjects			(米国)	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： R333133-PAI-1026	評価資料
5.3.3.1.3	Excretion balance and pharmacokinetics of ¹⁴ C-labelled CG5503 after single oral administration to 4 healthy subjects			(ベルギー)	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： HP5503/05	参考資料
5.3.3.1.4	Study on the pharmacokinetics, safety and tolerability of CG5503, an opioid analgesic, after single oral administration at four escalating doses in healthy male and female volunteers. A within-dose, double-blind, randomised and placebo-controlled study.			(ドイツ)	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： HP5503/03	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.3.1.5	An Open-Label, Sequential Treatment Study to Assess the Single- and Multiple-Dose Pharmacokinetics of a New Tapentadol Extended-Release 250-mg Formulation in Healthy Subjects	■	■	■ (オランダ)	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： R333133-PAI-1036; HP5503/38	参考資料
5.3.3.1.6	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Dose Escalation Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics Following Ascending Single and Multiple Doses of an Immediate Release Capsule of CG5503 (R331333) in Healthy Male and Female Subjects	■	■	■ (イギリス)	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： R333133-PAI-1005; HP5503/13	参考資料
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
	該当資料なし						
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書							
5.3.3.3.1	An Open-Label, Three-Cohort, Single-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics of an Immediate-Release (IR) Capsule of CG5503 in Subjects With Varying Degrees of Impaired Hepatic Function (Mild or Moderate) Compared With Subjects With Normal Hepatic Function	■	■	■ (ドイツ)	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： R333133-PAI-1002; HP5503/16	参考資料
5.3.3.3.2	An Open-Label, Parallel Group, Single-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics of an Immediate-Release (IR) Capsule of CG5503 in Subjects With Varying Degrees of Impaired Renal Function (Mild, Moderate, or Severe) Compared With Subjects With Normal Renal Function	■	■	■ (ドイツ)	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： R333133-PAI-1006; HP5503/15	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.3.3.3	An Open-Label, Single-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics of CG5503 Immediate-Release Capsule in Healthy Elderly and Young Subjects			(オランダ)	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： R333133-PAI-1019; HP5503/30	参考資料
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書							
5.3.3.4.1	A Single-Dose Study to Evaluate the Effect of Food on the Pharmacokinetics of a Tamper-Resistant Prolonged-Release 100-mg Tablet Formulation of Tapentadol in Healthy Male Japanese Subjects			(米国)	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： R333133-PAI-1052; HP5503/51	評価資料
5.3.3.4.2	A Randomized, Open-Label, 2-Part, Single-Dose, 2-Way Crossover Study to Evaluate the Effect of Alcoholic Beverage Intake on the Tapentadol Pharmacokinetic Behavior After Concomitant Administration of Tapentadol Extended-Release Tablets in Healthy Men and Women			(カナダ)	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： R333133-PAI-1028; HP5503/44	参考資料
5.3.3.4.3	Evaluation of the safety, tolerability and pharmacokinetics of a 100 mg tapentadol tamper-resistant prolonged-release tablet when the formulation is subjected to mastication compared to a 100 mg tapentadol IR tablet swallowed intact in a population of healthy subjects			(ドイツ)	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： R333133-PAI-1047; HP5503/62	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.3.4.4	An Open-Label, Two-Way-Crossover, Drug-Interaction Study to Determine the Effect of Metoclopramide on the Pharmacokinetics of an Immediate-Release Capsule of CG5503 in Healthy Subjects	■	■	J&JPRD Clinical Pharmacology Unit (ベルギー)	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： R333133-PAI-1008; HP5503/19	参考資料
5.3.3.4.5	An Open-Label, Two-Way Crossover, Drug-Interaction Study to Determine the Effect of Omeprazole on the Pharmacokinetics of an Immediate-Release Capsule of CG5503 in Healthy Subjects	■	■	J&JPRD Clinical Pharmacology Unit (ベルギー)	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： R333133-PAI-1009; HP5503/20	参考資料
5.3.3.4.6	An Open-label, Two-Way Crossover, Drug Interaction Study to Determine the Effect of Probenecid on the Pharmacokinetics of an Immediate-Release Capsule of CG5503 in Healthy Subjects	■	■	■ (米国)	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： R333133-PAI-1010; HP5503/21	参考資料
5.3.3.4.7	An Open-Label, Three-Way-Crossover, Drug-Interaction Study to Determine the Effect of Naproxen and Acetylsalicylic Acid on the Pharmacokinetics of an Immediate-Release Capsule of CG5503 in Healthy Subjects	■	■	■ (米国)	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： R333133-PAI-1011; HP5503/22	参考資料
5.3.3.4.8	An Open-Label, Two-Way-Crossover, Drug-Interaction Study to Determine the Effect of Acetaminophen on the Pharmacokinetics of an Immediate Release Capsule of CG5503 in Healthy Subjects	■	■	J&JPRD Clinical Pharmacology Unit (ベルギー)	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： R333133-PAI-1013; HP5503/23	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書							
5.3.3.5.1	Population Pharmacokinetics of Tapentadol in Healthy Japanese and Korean Subjects and Japanese and Korean Subjects with Moderate to Severe Chronic Malignant Tumor-Related Cancer Pain after the Administration of Tapentadol Extended Release (Tamper-Resistant Formulation) Tablets		—	—	—	ヤンセンファーマ 社内資料	評価資料
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書							
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
5.3.4.1.1	A Single-Center, Double-Blind, Randomized, Placebo- and Positive-Controlled Four-Way Crossover Study to Evaluate Electrocardiogram Parameters in Healthy Men and Women Receiving Multiple Dosing of an Immediate-Release Formulation of CG5503 (Tapentadol HCl) at Therapeutic and Supratherapeutic Doses			(フランス)	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： R333133-PAI-1018; HP5503/25	評価資料
5.3.4.1.2	Investigation of the effect on the QT/QTc interval after multiple dose oral administration (100 and 200 mg bid) of CG5503 PR in a randomised, double-blind, double-dummy placebo- and moxifloxacin-controlled 4-way cross-over phase I study in 48 healthy male and female volunteers			(ドイツ)	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： HP5503/10	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.4.1.3	Investigation of the effect on oro-caecal transit time of 50 and 100 mg of CG5503 after single oral administration. A randomised, double-blind, placebo- and morphine-controlled, 4-way cross-over phase I study in 24 healthy male volunteers	■	■	■ (ドイツ)	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： HP5503/09	参考資料
5.3.4.1.4	A Single-Center, Single-Dose, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo-Controlled, Randomized Cross-Over Study to Evaluate the Abuse Potential of Three Doses of CG5503 Compared to Immediate-Release Hydromorphone in Opiate-Experienced Non-Dependent Subjects	■	■	■ (米国)	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： R333133-PAI-1007; HP5503/14	参考資料
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
	該当資料なし						
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
5.3.5.1.1	A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Optimal Dose-Titration, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Oral JNS024 Extended-Release (ER) in Japanese and Korean Subjects with Moderate to Severe Chronic Malignant Tumor-Related Cancer Pain	■	2010/08/25- 2012/08/16	日本及び韓国	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： JNS024ER-KAJ-C02	評価資料
5.3.5.1.2	A Randomized, Open-Label, Parallel-Arm, Optimal Dose-Titration, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Oral JNS024 Extended-Release (ER) in Japanese Subjects Treated With Around-the-Clock Opioid Analgesics for Their Moderate to Severe Chronic Malignant Tumor-Related Cancer Pain	■	2010/08/23- 2012/01/17	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： JNS024ER-JPN-C03	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.5.1.3	A randomized withdrawal, active- and placebo-controlled, double-blind, multi-center Phase III trial assessing safety and efficacy of oral tapentadol PR in subjects with moderate to severe chronic malignant tumor-related pain.		2007/06/13- 2012/06/04	フランス, ドイツ, 他計16カ国	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号: R331333-PAI-3013 (KF5503/15)	参考資料
5.3.5.1.4	A randomized withdrawal, active- and placebo-controlled, double-blind, multi-center Phase III trial assessing safety and efficacy of oral tapentadol PR in subjects with moderate to severe chronic malignant tumor-related pain		2007/06/29- 2009/02/02	米国, フランス, 他計6カ国	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号: R331333-PAI-3014 (KF5503/16)	参考資料
5.3.5.2 非対照試験報告書							
5.3.5.2.1	JNS024PRの癌性疼痛に対する第II相試験		2008/11/10- 2009/07/24	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号: JNS024PR-JPN-C01	評価資料
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3.1	Development of the figures for the comparison of the pharmacokinetics of tapentadol administered as TRF tablets in Japanese, Korean and non-Japanese healthy subjects	—	—	—	海外	ヤンセンファーマ 社内資料	評価資料
5.3.5.3.2	国内第II/III相試験及び日韓共同第III相試験併合解析（癌性疼痛）	—	—	—	国内	ヤンセンファーマ 社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.5.3.3	海外第II/III相試験併合解析（非癌性慢性疼痛）	—	—	—	海外	ヤンセンファーマ 社内資料	参考資料
5.3.5.3.4	国内第II相試験併合解析（非癌性慢性疼痛）	—	—	—	国内	ヤンセンファーマ 社内資料	参考資料
5.3.5.4 その他の試験報告書							
5.3.5.4.1	A Randomized, Double-Blind, Multicenter, 2-Period, Crossover Study to Establish the Dose Equivalence and Direct Conversion Between Immediate-Release (IR) and Extended-Release (ER) Tapentadol in Subjects With Moderate-to-Severe, Chronic Low Back Pain		2007/12/10- 2008/05/01	米国	海外	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： R331333-PAI-3019 (KF5503/39)	参考資料
5.3.5.4.2	CTD用帳票（JPN-C01, KAJ-C02, JPN-C03試験）	—	—	—	国内	ヤンセンファーマ 社内資料	評価資料
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6.1	Periodic Safety Update Report-NO. 1 FOR TAPENTADOL	—	2010/08/10- 2010/11/20	—	海外	ヤンセンファーマ 社内資料	参考資料
5.3.6.2	Periodic Safety Update Report-NO. 2 FOR TAPENTADOL	—	2010/11/21- 2011/05/20	—	海外	ヤンセンファーマ 社内資料	参考資料
5.3.6.3	Periodic Safety Update Report-NO. 3 FOR TAPENTADOL	—	2011/05/21- 2011/11/20	—	海外	ヤンセンファーマ 社内資料	参考資料
5.3.6.4	Periodic Safety Update Report-NO. 4 FOR TAPENTADOL	—	2011/11/21- 2012/05/20	—	海外	ヤンセンファーマ 社内資料	参考資料
5.3.6.5	市販後に報告された重篤な有害事象一覧	—	2008/11/20- 2012/05/20	—	海外	ヤンセンファーマ 社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.6.6	Periodic Safety Update Report-NO. 5 FOR TAPENTADOL	—	2012/05/21- 2013/05/20	—	海外	ヤンセンファーマ 社内資料	参考資料
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7.1 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表							
5.3.7.1.1	5.3.5.1.1に関する患者データ一覧表及び症 例記録 用量設定の根拠となった主要な試 験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧 表	—	2010/08/25- 2012/08/16	日本及び韓国	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： JNS024ER-KAJ-C02	評価資料
5.3.7.1.2	5.3.5.1.2に関する患者データ一覧表及び症 例記録 用量設定の根拠となった主要な試 験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧 表	—	2010/08/23- 2012/01/17	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： JNS024ER-JPN-C03	評価資料
5.3.7.1.3	5.3.5.2.1に関する患者データ一覧表及び症 例記録 用量設定の根拠となった主要な試 験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧 表	—	2008/11/10- 2009/07/24	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： JNS024PR-JPN-C01	評価資料
5.3.7.2 実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表							
5.3.7.2.1	5.3.5.1.1に関する患者データ一覧表及び症 例記録 副作用が観察された症例の一覧表	—	2010/08/25- 2012/08/16	日本及び韓国	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： JNS024ER-KAJ-C02	評価資料
5.3.7.2.2	5.3.5.1.2に関する患者データ一覧表及び症 例記録 副作用が観察された症例の一覧表	—	2010/08/23- 2012/01/17	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： JNS024ER-JPN-C03	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.7.2.3	5.3.5.2.1に関する患者データ一覧表及び症 例記録 副作用が観察された症例の一覧表	—	2008/11/10- 2009/07/24	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： JNS024PR-JPN-C01	評価資料
5.3.7.3 実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表							
5.3.7.3.1	5.3.5.1.1に関する患者データ一覧表及び症 例記録 重篤な有害事象が観察された症例 の一覧表	—	2010/08/25- 2012/08/16	日本及び韓国	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： JNS024ER-KAJ-C02	評価資料
5.3.7.3.2	5.3.5.1.2に関する患者データ一覧表及び症 例記録 重篤な有害事象が観察された症例 の一覧表	—	2010/08/23- 2012/01/17	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： JNS024ER-JPN-C03	評価資料
5.3.7.3.3	5.3.5.2.1に関する患者データ一覧表及び症 例記録 重篤な有害事象が観察された症例 の一覧表	—	2008/11/10- 2009/07/24	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： JNS024PR-JPN-C01	評価資料
5.3.7.4 実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表							
5.3.7.4.1	5.3.5.1.1に関する患者データ一覧表及び症 例記録 臨床検査値異常変動が観察された 症例の一覧表	—	2010/08/25- 2012/08/16	日本及び韓国	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： JNS024ER-KAJ-C02	評価資料
5.3.7.4.2	5.3.5.1.2に関する患者データ一覧表及び症 例記録 臨床検査値異常変動が観察された 症例の一覧表	—	2010/08/23- 2012/01/17	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： JNS024ER-JPN-C03	評価資料
5.3.7.4.3	5.3.5.2.1に関する患者データ一覧表及び症 例記録 臨床検査値異常変動が観察された 症例の一覧表	—	2008/11/10- 2009/07/24	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： JNS024PR-JPN-C01	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.7.5 実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図							
5.3.7.5.1	5.3.5.1.1に関する患者データ一覧表及び症例記録 臨床検査値の変動を適切に示した図	—	2010/08/25- 2012/08/16	日本及び韓国	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： JNS024ER-KAJ-C02	評価資料
5.3.7.5.2	5.3.5.1.2に関する患者データ一覧表及び症例記録 臨床検査値の変動を適切に示した図	—	2010/08/23- 2012/01/17	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： JNS024ER-JPN-C03	評価資料
5.3.7.5.3	5.3.5.2.1に関する患者データ一覧表及び症例記録 臨床検査値の変動を適切に示した図	—	2008/11/10- 2009/07/24	日本	国内	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： JNS024PR-JPN-C01	評価資料
5.4 参考文献							
5.4.1	参考文献	—	—	—	—	参考文献一覧表及び 参考文献を添付	参考資料