

## 審議結果報告書

平成 27 年 3 月 2 日  
医薬食品局審査管理課

[販 売 名]      ワントラム錠100mg  
[一 般 名]      ترامドール塩酸塩  
[申 請 者 名]    日本新薬株式会社  
[申請年月日]    平成 26 年 6 月 16 日

### [審 議 結 果]

平成 27 年 2 月 20 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 4 年、製剤は劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告書

平成 27 年 2 月 2 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販 売 名]	ワントラム錠 100mg
[一 般 名]	トラマドール塩酸塩
[申 請 者 名]	日本新薬株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 26 年 6 月 16 日
[剤 形 ・ 含 量]	1 錠中にトラマドール塩酸塩 100 mg を含有するフィルムコーティング錠
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (5) 新剤型医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審 査 担 当 部]	新薬審査第三部

## 審査結果

平成 27 年 2 月 2 日

[販 売 名]                    ワントラム錠 100mg  
[一 般 名]                    ترامドール塩酸塩  
[申 請 者 名]                日本新薬株式会社  
[申請年月日]                平成 26 年 6 月 16 日  
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の疼痛を伴う各種癌及び慢性疼痛における鎮痛に関する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、軽度から中等度の腎機能障害患者及び肝機能障害患者における安全性、慢性疼痛の原疾患及び併用薬が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響、本剤による薬物依存及び乱用の可能性等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]                非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記における鎮痛  
   疼痛を伴う各種癌  
   慢性疼痛  
[用法・用量]                通常、成人には ترامドール塩酸塩として 100～300 mg を 1 日 1 回経口投与  
   する。なお、症状に応じて適宜増減する。ただし、1 日 400 mg を超えないこ  
   ととする。  
[承認条件]                    医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告 (1)

平成 26 年 12 月 17 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	ワントラム錠 100mg
[一 般 名]	トラマドール塩酸塩
[申 請 者 名]	日本新薬株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 6 月 16 日
[剤形・含量]	1 錠中にトラマドール塩酸塩 100 mg を含有する錠剤
[申請時効能・効果]	非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛 疼痛を伴う各種癌 慢性疼痛
[申請時用法・用量]	通常、成人にはトラマドール塩酸塩として 100～300 mg を 1 日 1 回経口投与 する。なお、症状に応じて適宜増減する。ただし、1 日 400 mg を超えないこ ととする。

### II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

トラマドール塩酸塩（以下、「本薬」）は、1963 年にドイツ Grünenthal 社にて合成された化合物であり、選択的  $\mu$  オピオイド受容体作動作用及びモノアミン再取り込み阻害作用を有する。

本邦においては、本薬の注射剤が 1977 年 8 月に「下記疾患ならびに状態における鎮痛：各種癌、術後」の効能・効果で承認されている。即放性の経口剤は 2010 年 7 月に「軽度から中等度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛」の効能・効果で承認され、2013 年 6 月には「慢性疼痛」の効能・効果が追加されている。

本薬を有効成分として含有する経口徐放性製剤（以下、「本剤」）は、海外において Paladin Labs 社<sup>1)</sup>により開発が進められ、2014 年 6 月現在、カナダ、欧州等 41 の国又は地域で「中等度から高度の疼痛の治療」を効能・効果として承認されている。

本邦においては 20 年 月から臨床試験が開始され、今般申請者は、「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」に関する有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認申請を行った。

#### 2. 品質に関する資料

原薬であるトラマドール塩酸塩は ( ) 及び ( ) により製造されており ( ) に基づいて管理されている。また、 ( ) により製造されるトラマドール塩酸塩は、原薬等登録原簿

1) 2011 年 10 月以前の社名は Labopharm 社

に新薬登録番号 [REDACTED] (販売名: [REDACTED]) として登録されている。

## <提出された資料の概略>

### (1) 原薬 ([REDACTED])

#### 1) 特性

原薬は白色の結晶性の粉末であり、性状、溶解性、異性体、結晶多形 ([REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED])、融点及び溶液の pH が検討されている。原薬は 2 組のラセミのジアステレオマーが存在するが、実生産における製造方法では *RR*, *SS* 異性体のみが生成する。

原薬の化学構造は、IR、核磁気共鳴スペクトル (以下、「<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR」)、質量スペクトル (以下、「MS」)、元素分析により確認されている。

#### 2) 製造方法

別添のとおりである。

#### 3) 原薬の管理

申請者により、原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (IR 及び定性反応 (塩化物))、[REDACTED]、純度試験 (溶状、[REDACTED] (溶状))、重金属、類縁物質 (液体クロマトグラフィー [以下、「HPLC」] 及び薄層クロマトグラフィー) 及び [REDACTED] (薄層クロマトグラフィー))、[REDACTED]、強熱残分及び定量法 (電位差滴定法) が設定されている。なお、審査の過程で確認試験 (紫外可視吸収スペクトル (以下、「UV」))、融点が追加された。

#### 4) 原薬の安定性

別添のとおりである。

### (2) 原薬 ([REDACTED])

#### 1) 特性

原薬は白色の結晶性の粉末であり、性状、溶解性、分配係数、吸湿性、結晶多形 ([REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED])、溶液の pH 及び解離定数が検討されている。原薬は 2 組のラセミのジアステレオマーが存在するが、実生産における製造方法では *RR*, *SS* 異性体のみが生成する。

原薬の化学構造は、IR、UV、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、MS、元素分析により確認されている。

#### 2) 製造方法

原薬は [REDACTED] 及び [REDACTED] を出発物質として合成される。重要工程として、[REDACTED] により [REDACTED] の [REDACTED] を形成する工程、[REDACTED] の [REDACTED] から [REDACTED] [REDACTED] に [REDACTED] させる工程及び [REDACTED] 工程が設定されており、原薬の品質を恒常的に確保するため、重要中間体として [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] が管理されている。

#### 3) 原薬の管理

[REDACTED] にて製造される原薬と同一の規格及び試験方法が設定されている。

#### 4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3ロット	25℃	60%RH	黒色の二重ポリエチレン 袋/ファイバードラム	60ヶ月
加速試験	実生産 3ロット	40℃	75%RH		6ヶ月

以上より、原薬のリテスト期間は、黒色の二重ポリエチレン袋に入れ、これをファイバードラムで室温保存するとき、60ヶ月と設定された。

### (3) 製剤

#### 1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1錠中に原薬 100 mg を含有する徐放性のフィルムコーティング錠である。製剤には、ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプン、軽質無水ケイ酸、硬化油、ステアリン酸マグネシウム、キサントガム、酢酸ビニル樹脂・ポビドン混合物、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 ■■■■ 及びタルクが添加剤として含まれる。

本剤は、原薬の溶出を制御する添加剤（ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプン、酢酸ビニル樹脂・ポビドン混合物）を用いた内核と即放性の外層からなる二層構造であり、ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプンと水が接触し、徐々に格子が膨張することにより原薬を溶出し、製品特性である徐放性を達成している。

#### 2) 製造方法

製剤は造粒、混合、打錠<sup>2)</sup>、素錠の包装・保管、コーティング剤製造、コーティング剤の包装・保管、フィルムコーティング、印刷、最終製剤の包装・表示工程からなり、重要工程は■■■■及び■■■■工程とされ、造粒、最終製剤の包装・表示工程に工程管理値及び工程管理項目が設定されている。

#### 3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC）、製剤均一性（質量偏差試験）、溶出性（HPLC）及び定量（HPLC）が設定されている。

#### 4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表2のとおりである。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3ロット	25℃	60%RH	PTP/AL <sup>a)</sup>	12ヶ月 <sup>b)</sup>
加速試験	実生産 3ロット	40℃	75%RH	PTP/AL <sup>a)</sup>	6ヶ月

a) ポリ塩化ビニル・ポリ塩化ビニリデン・ポリエチレン多層フィルム及びアルミニウム箔により PTP 包装し、更にアルミニウム・ポリエチレンテレフタレート・ポリエチレンラミネートフィルムでピロー包装したもの

b) 安定性試験継続中

以上より、製剤の有効期間は、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付 医薬審発第 0603004 号）に基づき、ポリ塩化ビニル・ポリ塩化ビニリデン・ポリエチレン多層フィルム及びアルミニウム箔により PTP 包装し、更にアルミニウム・ポリエチレンテレフタレート・ポリエチレンラミネートフィルムでピロー包装した状態で室温保存するとき 24 ヶ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 ヶ月まで継続予定である。

2) ■■■■を製した後、■■■■を打錠する■■■■の工程を採用している。



された。血漿中未変化体及びモノ-*O*-脱メチル体（以下、「M1」）濃度は、液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法（定量下限: 未変化体 0.878 ng/mL、M1 0.872 ng/mL）により測定された。血漿中未変化体及び M1 濃度は遊離塩基換算量で示されている。

### (1) 食事の影響

日本人健康成人男性（薬物動態評価例数 12 例）を対象に、トラマドール塩酸塩（以下、「本薬」）を有効成分として含有する経口徐放性製剤（以下、「本剤」）200 mg を絶食下及び食後（標準食<sup>3)</sup>）に単回経口投与し、本剤の薬物動態に対する食事の影響を非盲検 2 期交叉比較法により検討した。血漿中未変化体の最高濃度（以下、「 $C_{max}$ 」）及び 0 から最終定量可能時点までの濃度-時間曲線下面積（以下、「 $AUC_{0-last}$ 」）について、絶食下投与時に対する食後投与時の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は 1.069 [1.028, 1.111] 及び 0.979 [0.949, 1.011] であり、いずれも 90%信頼区間が 0.80~1.25 の範囲内であったことから本剤の薬物動態に対する標準食<sup>3)</sup>の影響はないと判断されている。また、血漿中 M1 の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-last}$  について、絶食下投与時に対する食後投与時の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は 1.003 [0.969, 1.038] 及び 0.939 [0.910, 0.969] であった (5.3.3.1-1 (Part 1 ステップ 4))。

### (2) 本薬即放性カプセル剤との薬物動態の比較

日本人健康成人男性（薬物動態評価例数 24 例）を対象に、本剤 200 mg を絶食下单回経口投与及び本薬即放性カプセル剤（以下、「即放性製剤」）50 mg を 6 時間ごとに 4 回空腹時経口投与し、本剤と即放性製剤の薬物動態を非盲検 2 期交叉比較法により比較した。血漿中未変化体及び M1 の濃度推移並びに薬物動態パラメータは図 1 並びに表 3 のとおりであった (5.3.3.1-1 (Part 2))。

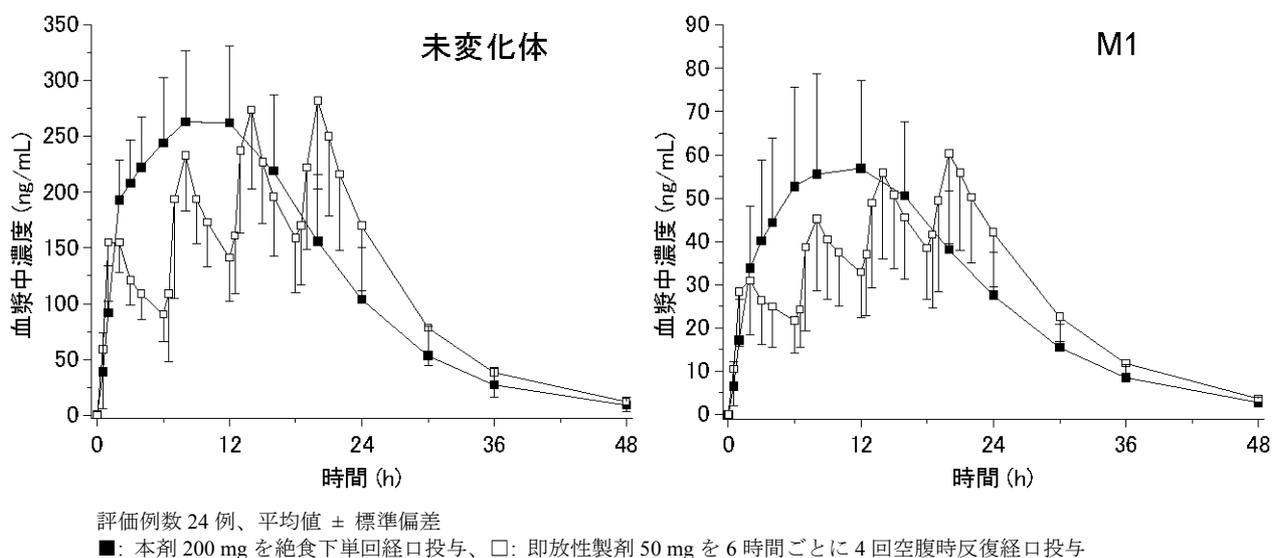


図 1 本剤及び即放性製剤を経口投与したときの血漿中薬物濃度推移 (5.3.3.1-1: NS24/P1/01 試験、薬物動態解析対象集団)

3) 熱量 500 kcal、タンパク質 22.9 g、脂質 20.1 g、炭水化物 53.6 g 程度

表3 本剤及び即放性製剤を経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータ  
(5.3.3.1-1: NS24/P1/01 試験、薬物動態解析対象集団)

		C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-last</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
未変化体	本剤	283 ± 66	5,790 ± 1,590	6.63 ± 0.90
	即放性製剤	308 ± 67	5,690 ± 1,660	6.21 ± 1.05
M1	本剤	59.8 ± 23.0	1,330 ± 450	7.32 ± 1.33
	即放性製剤	63.6 ± 21.8	1,330 ± 400	6.93 ± 1.01

評価例数 24 例、平均値 ± 標準偏差

本剤: 200 mg を絶食下单回経口投与、即放性製剤: 50 mg を 6 時間ごとに 4 回空腹時反復経口投与

## <審査の概略>

### 食事の影響について

機構は、本剤の薬物動態に対する食事の影響は標準食<sup>3)</sup>を用いて検討されているが、食事の影響は一般に高脂肪高カロリー食で最も大きくなると考えられることから、食事の内容による本剤の薬物動態への影響について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤の薬物動態に対する高脂肪高カロリー食の影響について、海外で実施された外国人健康成人男性を対象とし 200 mg 錠<sup>4)</sup>を用いた臨床試験 (MDT1-006 試験) により検討されている。MDT1-006 試験において、200 mg 錠を絶食下及び食後 (高脂肪高カロリー食) に単回経口投与し、薬物動態を交叉比較法により比較した。血漿中未変化体の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-last</sub> について、絶食下投与時に対する食後投与時の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は 1.54 [1.36, 1.73] 及び 0.990 [0.946, 1.04] であり、C<sub>max</sub> の上昇が認められた。また、血漿中 M1 の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-last</sub> について、絶食下投与時に対する食後投与時の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は 1.49 [1.34, 1.67] 及び 1.02 [0.970, 1.07] であり、同様に C<sub>max</sub> の上昇が認められた。さらに、当該試験における単回投与時のデータを用いて定常状態の血漿中未変化体及び M1 濃度をシミュレートしたところ、本剤 200 mg を反復投与した場合の血漿中未変化体のトラフ濃度を比較すると、高脂肪高カロリー食摂取後投与の推定値 (66.8 ng/mL)<sup>5)</sup> は空腹時投与の結果の範囲 (90.2~247 ng/mL)<sup>6)</sup> を下回り、高脂肪高カロリー食の影響により C<sub>max</sub> が上昇し、トラフ濃度が低下することが予測された。一方、海外で抜歯後疼痛患者を対象に実施された即放性製剤の PK/PD 試験の結果に基づき導出した E<sub>max</sub> モデルにより算出した血漿中未変化体濃度の EC<sub>50</sub> 値は 24.8 ng/mL と報告されており (「トラマールカプセル 25mg」他初回承認申請時添付資料 2.7.2)、高脂肪高カロリー食摂取後に本剤 100 mg を反復投与したときのトラフ濃度の推定値 (33.4 ng/mL) よりも低かった。

なお、患者を対象とした国内臨床試験 (NS24/P3/01 試験、NS24/P3/02 試験、NS24C/P3/01 試験、NS24C/P3/02 試験及び NS24C/P3/03 試験) において、食事の時刻等に関する情報は収集していなかったことから、当該試験結果に基づき本剤の有効性及び安全性に対する食事の影響を検討することはできないものの、少なくとも MDT1-006 試験において、食後投与時に絶食下投与時と比較して有害事象の発現頻度が高くなる傾向は示唆されておらず、また有害事象の発現の有無と C<sub>max</sub> が相関する傾向は認められていない。

以上のように、高脂肪高カロリー食による本剤の薬物動態への影響は否定できないが、有効性及び安全性上の問題を生じる可能性は低いと考えることから、本剤の用法・用量に食事の時点を規定する必要はないと考える。なお、MDT1-006 試験の結果については、添付文書において適切に情報提供する。

4) 本邦では申請されていない。製剤設計は 100 mg 錠と同様である。

5) MDT1-006 試験の結果を基に重ね合わせ法により推定された値。

6) NS24/P1/01 試験 Part 3 における反復投与 3~5 日目のトラフ濃度の実測値の範囲。

機構は以上の説明を了承し、現時点で本剤の用法・用量に食事の時点の規定する必要はないと考える。しかしながら、本剤の薬物動態に食事が影響を及ぼす可能性は否定できないことから、食事が本剤の安全性及び有効性に与える影響については、製造販売後調査において引き続き検討する必要がある。

## (ii) 臨床薬理試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

評価資料として、日本人健康成人を対象とした第 I 相試験 (5.3.3.1-1: NS24/P1/01 試験) の成績が提出された。血漿中未変化体及び M1 濃度は遊離塩基換算量で示されており、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

なお、本剤は新剤形医薬品であるが、臨床使用時の曝露量は既承認の即放性製剤を上回らないと考えられること (図 1、表 3)、即放性製剤の国内外製造販売後安全性情報及び本剤の臨床試験において明らかな心血管系への影響は認められていないことから、本剤の QT/QTc 間隔の延長及び催不整脈作用に関するリスクは低いと判断されており、「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について」(平成 21 年 10 月 23 日付薬食審査発 1023 第 1 号)に基づく QT/QTc 間隔評価のための臨床薬理試験は実施されていない。

### (1) 健康成人における検討

日本人健康成人男性 (薬物動態評価例数 30 例) を対象に、本剤 100、200 又は 300 mg を絶食下单回経口投与したとき、血漿中未変化体及び M1 の薬物動態パラメータは表 4 のとおりであった (Part 1 ステップ 1~3)。

表 4 本剤を絶食下单回経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータ (5.3.3.1-1: NS24/P1/01 試験、薬物動態解析対象集団)

		$t_{\max}$ (h) <sup>a)</sup>	$C_{\max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
未変化体	100 mg	10 (5, 12)	123 ± 39	2,640 ± 1,020	6.44 ± 1.07
	200 mg	8 (6, 16)	257 ± 89	5,500 ± 2,480	6.63 ± 1.99
	300 mg	12 (8, 12)	444 ± 117	9,720 ± 2,820	6.97 ± 1.08
M1	100 mg	12 (5, 16)	25.9 ± 5.9	610 ± 159	7.02 ± 1.37
	200 mg	10 (6, 16)	56.1 ± 13.8	1,290 ± 260	7.34 ± 1.89
	300 mg	12 (12, 12)	86.6 ± 26.1	2,090 ± 520	7.93 ± 1.51

評価例数各群 10 例、平均値 ± 標準偏差

a) 中央値 (最小値, 最大値)

日本人健康成人男性 (薬物動態評価例数 18 例)<sup>7)</sup> を対象に、本剤 200 又は 300 mg を単回経口投与、さらに単回投与の 2 日後より 1 日 1 回 5 日間反復経口投与 (いずれも食後投与) したとき、血漿中未変化体並びに M1 のトラフ濃度、 $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-24h}$  が反復投与 3 日目と 5 日目で同程度であったことから、本剤 1 日 1 回経口投与時の薬物動態は反復投与 3 日目には定常状態に達すると考えられている。単回投与時及び反復投与 5 日目における血漿中未変化体及び M1 の薬物動態パラメータは表 5 のとおりであった (Part 3)。

7) 総投与症例 20 例のうち中止例 2 例 (本剤 200 mg 群及び 300 mg 群 各 1 例) を除外した。なお、中止理由は治験実施計画の遵守不能及び治験継続困難 (治験責任医師の判断) が各 1 例であった。

表5 本剤を食後単回経口投与及び1日1回食後反復経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータ  
(5.3.3.1-1: NS24/P1/01 試験、薬物動態解析対象集団)

		$t_{max}$ (h) <sup>a)</sup>	$C_{max}$ (ng/mL)	AUC (ng·h/mL) <sup>b)</sup>	$t_{1/2}$ (h)	
未変化体	200 mg	単回投与	8 (5, 12)	300 ± 76	5,290 ± 1,730	6.17 ± 1.28
		反復投与 5 日目	8 (6, 12)	446 ± 80	7,710 ± 1,540	7.18 ± 0.98
	300 mg	単回投与	8 (4, 12)	495 ± 155	8,530 ± 1,800	6.15 ± 0.84
		反復投与 5 日目	5 (3, 12)	664 ± 158	10,800 ± 2,500	7.25 ± 1.44
M1	200 mg	単回投与	12 (5, 12)	72.0 ± 19.2	1,350 ± 270	7.25 ± 1.41
		反復投与 5 日目	8 (6, 12)	70.5 ± 11.4	1,290 ± 230	8.43 ± 1.15
	300 mg	単回投与	8 (6, 12)	95.1 ± 22.0	1,860 ± 350	7.13 ± 0.96
		反復投与 5 日目	8 (5, 12)	93.2 ± 33.2	1,680 ± 540	8.41 ± 2.29

評価例数各群 9 例、平均値 ± 標準偏差

a) 中央値 (最小値, 最大値)      b) 単回投与: AUC<sub>0-∞</sub>、反復投与 5 日目: AUC<sub>0-24h</sub>

## <審査の概略>

### (1) 即放性製剤と比較した本剤の薬物動態について

機構は、本剤と即放性製剤との薬物動態の違い及び薬物動態の違いが臨床での有効性に影響を及ぼす可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤の開発に際し、海外における即放性製剤及び本薬 1 日 2 回投与製剤<sup>8)</sup>の実績を踏まえ、本剤 (1 日 1 回投与製剤) の投与量は 200 mg と想定した。その上で、以下の要件を満たすことを考慮し、製剤開発を行った。

- 本剤 200 mg の投与後 2 時間以内に、血漿中未変化体濃度が鎮痛効果に必要とされる 100 ng/mL (Lintz W et al, *Arzneimittelforschung*, 36: 1278-1283, 1986) に達すること。
- 本剤 200 mg の投与後 2 時間から 24 時間の間、血漿中未変化体濃度が 100 ng/mL 以上に維持されること。
- 本剤 200 mg を投与したときの血漿中未変化体の [ ] が、即放性製剤 50 mg を 4 回投与したときと同等であること。
- 本剤 200 mg を投与したときの血漿中未変化体の [ ] が [ ] となること。

NS24/P1/01 試験において日本人健康成人を対象に本剤と即放性製剤の薬物動態を比較したところ、上記の要件を満たす結果が得られたが (図 1 及び表 3)、当該試験の結果を基に重ね合わせ法により定常状態の血漿中未変化体及び M1 濃度をシミュレートしたところ、本剤投与時には即放性製剤投与時と比較して血漿中未変化体及び M1 のトラフ濃度が低くなると推定された (図 2)。

8) 本邦において当該製剤は承認されていない。

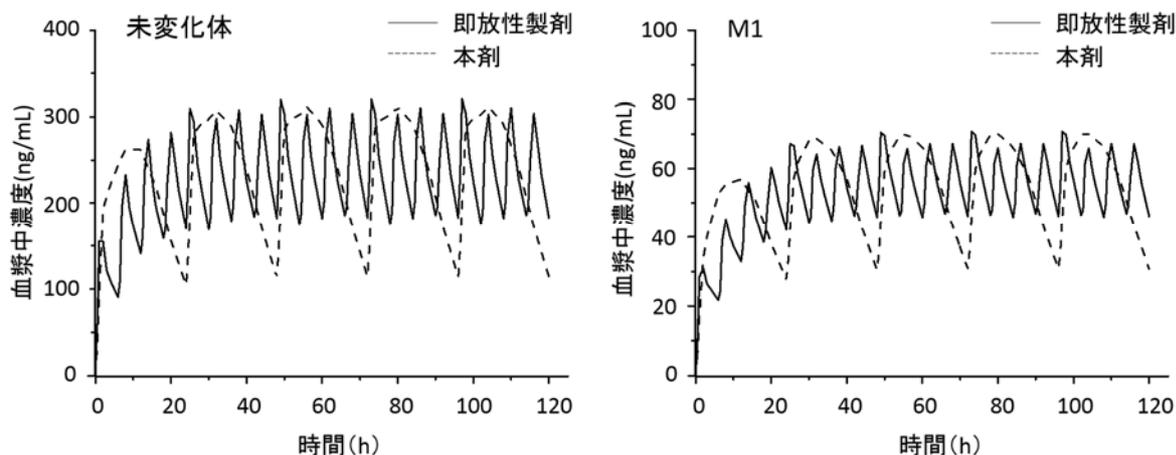


図2 本剤（1日1回）及び即放性製剤（1日4回）を5日間反復経口投与したときの血漿中未変化体及びM1濃度の推定

一方、がん性疼痛患者を対象とした継続投与試験（NS24/P3/02試験）におけるレスキュー・ドーズの投与時刻の分布は表6のとおりであり、本剤投与を就寝前と規定した当該試験において、いずれの投与量でも、血漿中未変化体のトラフ濃度付近と推定される「夕～就寝前」にレスキュー・ドーズの使用回数の分布が偏る傾向は認められなかった。また、がん性疼痛患者を対象とした第Ⅲ相試験（NS24/P3/01試験）において本剤は同一の1日投与量の即放性製剤と同様の有効性を示しており、慢性疼痛患者を対象とした本剤の第Ⅲ相試験（NS24C/P3/01試験、NS24C/P3/02試験、NS24C/P3/03試験）における最終投与量の分布は、同様のデザインで実施された即放性製剤の第Ⅲ相試験（P3-1試験<sup>9)</sup>、P3-2試験<sup>10)</sup>、P3-3試験<sup>11)</sup>）における最終投与量の分布と大きく異ならなかった。以上を踏まえると、想定されるトラフ濃度の低下が、本剤の有効性に大きく影響する可能性は低いと考える。

表6 レスキュー・ドーズの使用回数及び使用時間帯の分布（5.3.5.2-1: NS24/P3/02試験、FAS）

1日定時投与量	レスキュー回数	レスキュー・ドーズ使用時間帯			
		就寝前～朝	朝～昼	昼～夕	夕～就寝前
100 mg/日	合計	7,181	7,174	7,135	7,127
	0回	6,881 (95.8)	6,791 (94.7)	6,809 (95.4)	6,706 (94.1)
	1回	287 (4.0)	373 (5.2)	312 (4.4)	417 (5.9)
	2回	13 (0.2)	10 (0.1)	13 (0.2)	4 (0.1)
	3回	0	0	1 (0.0)	0
200 mg/日	合計	3,495	3,491	3,472	3,467
	0回	3,343 (95.7)	3,309 (94.8)	3,179 (91.6)	3,245 (93.6)
	1回	141 (4.0)	161 (4.6)	265 (7.6)	184 (5.3)
	2回	11 (0.3)	21 (0.6)	28 (0.8)	38 (1.1)
	3回	0	0	0	0
300 mg/日	合計	829	829	817	815
	0回	728 (87.8)	765 (92.3)	699 (85.6)	756 (92.8)
	1回	97 (11.7)	62 (7.5)	77 (9.4)	58 (7.1)
	2回	3 (0.4)	2 (0.2)	41 (5.0)	1 (0.1)
	3回	1 (0.1)	0	0	0

延べ日数（人・日）（割合 %）

機構は、申請者の説明を了承し、本剤と即放性製剤の薬物動態の違いが鎮痛効果に影響を及ぼす可能性は低いと考える。しかしながら、即放性製剤と比較した本剤の有効性及び安全性については、臨床試

9) 「トラマールカプセル 25mg」他 承認事項一部変更承認申請時添付資料 5.3.5.1-2

10) 「トラマールカプセル 25mg」他 承認事項一部変更承認申請時添付資料 5.3.5.1-4

11) 「トラマールカプセル 25mg」他 承認事項一部変更承認申請時添付資料 5.3.5.2-2

験成績を踏まえて判断する必要がある。

## (2) 特殊な集団における本剤の薬物動態について

機構は、肝機能及び腎機能の障害が本剤の薬物動態に与える影響並びに当該患者に対する注意喚起の必要性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

第Ⅲ相試験における腎機能の程度別の有害事象発現割合は表7のとおりであった。重篤な腎疾患を合併している患者は当該臨床試験から除外されており、またクレアチニンクリアランス（以下、「CLcr」）30 mL/min 未満の患者は少なく評価が困難であるものの、NS24/P3/01 試験において本剤と即放性製剤で明らかに異なる傾向は認められておらず、その他の試験においては腎機能の程度による一貫した傾向は認められていない。また、発現が認められた個々の事象の種類及び発現割合に大きな差異は認められていない。

表7 腎機能の程度別の有害事象発現状況（5.3.5.1-1: NS24/P3/01 試験、5.3.5.2-1: NS24/P3/02 試験、5.3.5.1-C1: NS24C/P3/01 試験、5.3.5.1-C2: NS24C/P3/02 試験、5.3.5.2-C1: NS24C/P3/03 試験、安全性解析対象集団）

CLcr (mL/min)		80<	50< ≤80	30< ≤50	≤30
NS24/P3/01 試験	本剤群	8/22 (36.4)	17/23 (73.9)	7/15 (46.7)	0/1
	即放性製剤群	7/24 (29.2)	11/24 (45.8)	5/11 (45.5)	1/1 (100)
NS24/P3/02 試験		38/41 (92.7)	40/41 (97.6)	21/23 (91.3)	2/2 (100)
NS24C/P3/01 試験及び NS24C/P3/02 試験併合	用量調節期	156/178 (87.6)	228/239 (95.4)	52/54 (96.3)	4/4 (100)
	二重盲検期 (本剤群)	46/75 (61.3)	47/82 (57.3)	9/17 (52.9)	1/1 (100)
	二重盲検期 (プラセボ群)	37/70 (52.9)	33/85 (38.8)	6/12 (50.0)	1/1 (100)
NS24C/P3/03 試験		93/96 (96.9)	64/65 (98.5)	10/10 (100)	0/0

有害事象発現例数/評価例数（割合 %）

第Ⅲ相試験における肝機能の程度別の有害事象発現割合は表8のとおりであった。重篤な肝疾患を合併している患者は当該臨床試験から除外されており、またグレード1及び2の患者は少なく評価が困難であるものの、本剤投与時の有害事象の発現状況に肝機能の程度による明らかな傾向は認められていない。

表8 肝機能の程度別の有害事象発現状況（5.3.5.1-1: NS24/P3/01 試験、5.3.5.2-1: NS24/P3/02 試験、5.3.5.1-C1: NS24C/P3/01 試験、5.3.5.1-C2: NS24C/P3/02 試験、5.3.5.2-C1: NS24C/P3/03 試験、安全性解析対象集団）

肝機能のグレード <sup>a)</sup>		正常	1	2
NS24/P3/01 試験	本剤群	29/53 (54.7)	3/8 (37.5)	0/0
	即放性製剤群	17/48 (35.4)	7/11 (63.6)	0/1
NS24/P3/02 試験		85/90 (94.4)	16/16 (100)	0/1
NS24C/P3/01 試験及び NS24C/P3/02 試験併合	用量調節期	422/452 (93.4)	16/21 (76.2)	2/2 (100)
	二重盲検期 (本剤群)	97/164 (59.1)	6/10 (60.0)	0/1
	二重盲検期 (プラセボ群)	74/159 (46.5)	3/9 (33.3)	0/0
NS24C/P3/03 試験		157/161 (97.5)	10/10 (100)	0/0

有害事象発現例数/評価例数（割合 %）

a) 「医薬品の副作用の重篤度分類基準について」（平成4年6月29日付薬安第80号）に準じた肝機能分類、グレード3に該当する患者は組み入れられていない。

また、即放性製剤の国内製造販売後に収集した安全性情報を調査した結果、肝疾患及び腎疾患の合併症または既往を有する症例とそれ以外の症例における副作用報告の件数及びその内容、重篤度に大きな差異は認められていない。

一方、腎機能障害患者及び肝機能障害患者における本剤の薬物動態を検討する臨床試験は実施していないため、日本人健康成人における本剤の薬物動態（NS24/P1/01 試験）並びに外国人腎機能障害患者及

び肝機能障害患者における即放性製剤の薬物動態のデータ（FO-PK218 試験<sup>12)</sup>、FO-PK228 試験<sup>13)</sup>）に基づき、肝機能障害患者及び腎機能障害患者における本剤 1 日 1 回 100 mg 反復投与時の薬物動態をシミュレートした。反復投与 5 日目において、腎機能障害患者の  $C_{max}$  は 206 ng/mL、AUC は 3,970 ng·h/mL となり、健康成人と比較してそれぞれ約 1.4 倍及び約 1.6 倍に増加すること、肝機能障害患者の  $C_{max}$  は 284 ng/mL、AUC は 5,830 ng·h/mL となり、健康成人と比較してそれぞれ約 1.9 倍及び約 2.3 倍に増加することが推定された。

以上より、腎機能障害患者<sup>14)</sup> 及び肝機能障害患者<sup>15)</sup> においては、本剤投与後の血漿中未変化体濃度は腎機能及び肝機能に障害を有さない患者と比較して高く推移すると推定されるが、臨床試験における当該患者での有害事象の発現状況、及び即放性製剤の製造販売後安全性情報の結果を踏まえると、軽度から中等度の腎機能障害及び肝機能障害を有する患者では、本剤についても即放性製剤と同様の注意喚起を行うことが妥当であると考えられる。ただし、腎機能障害又は肝機能障害の程度が高度である患者については、国内外で当該患者における本剤の薬物動態、有効性及び安全性を検討した臨床試験は実施されていないこと、反復投与時の薬物動態に関するシミュレーションの結果から本剤の血中濃度が高い状態で持続し副作用が増強するおそれがあること、海外においては当該患者への本剤の投与は禁忌とされていることを踏まえると、本邦においても同様の対応とすることが適切と考えられる。

機構は、以下のように考える。

本薬は腎機能障害患者及び肝機能障害患者においては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、当該患者における本剤の使用に際しては十分に注意する必要がある。臨床試験では軽度から中等度の腎機能障害又は肝機能障害に相当する患者において機能の程度と有害事象の発現状況の間に一貫した傾向は認められておらず、即放性製剤の国内製造販売後の安全性情報でも腎機能又は肝機能に障害を有すると考えられる患者で副作用の発現頻度が高い傾向は認められていない。したがって、基本的には、本剤についても即放性製剤と同様の注意喚起を行うことが必要である。一方、高度な腎機能障害及び肝機能障害を有する患者については、国内外における臨床試験成績が存在しないことから、リスクの推定が困難である。これらの患者に対しては、低用量の即放性製剤を用いて投与間隔を調節して投与することにより血中濃度の上昇を回避しながら鎮痛効果を得ることは可能と考える。以上より、高度な腎機能障害及び肝機能障害を有する患者については本剤の投与を禁忌とすることが適切であり、この点は即放性製剤とは異なることを医療現場に十分に周知する必要がある。

以上の腎機能障害患者及び肝機能障害患者における本剤の使用及び当該患者に対する注意喚起については、専門協議での議論を踏まえ、最終的に判断したい。

なお、臨床試験において検討した症例数は限られることから、軽度から中等度の腎機能障害及び肝機能障害を有する患者における本剤の安全性については、製造販売後調査において引き続き検討することが必要である。

12) 「トラマールカプセル 25mg」他 初回承認申請時添付資料 5.3.3.3-2

13) 「トラマールカプセル 25mg」他 初回承認申請時添付資料 5.3.3.3-3

14) 試験組み入れ時の臨床検査において、尿中窒素（BUN）が 40 mg/dL 以上、血中クレアチニンが 4 mg/dL 以上、血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上、尿検査において尿蛋白が 3+を超える、血尿を肉眼的に確認又は凝血塊を確認、尿量が 100 mL/24h 以下又は無尿の症例は除外された。

15) 試験組み入れ時の臨床検査において、総ビリルビンが 10 mg/dL 以上、血中アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が施設基準値の 12 倍以上又は 500 単位以上、血中アルカリフォスファターゼ（ALP）が施設基準値の 5 倍以上、プロトロンビン（PT）が 40%以下の症例は除外された。

### (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、日本人がん性疼痛患者を対象とした第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1: NS24/P3/01 試験）及び継続投与試験（5.3.5.2-1: NS24/P3/02 試験）、日本人変形性関節症患者を対象とした第Ⅲ相試験（5.3.5.1-C1: NS24C/P3/01 試験）、日本人帯状疱疹後神経痛患者を対象とした第Ⅲ相試験（5.3.5.1-C2: NS24C/P3/02 試験）、慢性疼痛患者を対象とした長期投与試験（5.3.5.2-C1: NS24C/P3/03 試験）の成績が提出され、また、安全性に関する評価資料として、日本人健康成人男性を対象とした第Ⅰ相試験（5.3.3.1-1: NS24/P1/01 試験）の成績が提出された。

#### (1) 第Ⅰ相試験（5.3.3.1-1: NS24/P1/01 試験<20 年 月～20 年 月>）

日本人健康成人男性（目標症例数 合計 96 例）を対象に、本剤を単回又は反復経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、表 9 に示す試験が実施された（薬物動態については「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

表 9 NS24/P1/01 試験の概要

試験デザイン		目標症例数 <sup>a)</sup>	用量	試験の目的
Part 1	ステップ 1	プラセボ対照 二重盲検	12 例 (本剤 10 例、プラセボ 2 例)	単回投与時の安全性及び薬物動態の検討
	ステップ 2		12 例 (本剤 10 例、プラセボ 2 例)	
	ステップ 3		12 例 (本剤 10 例、プラセボ 2 例)	
	ステップ 4	非盲検交叉比較 <sup>b)</sup>	12 例 (絶食、食後先行各 6 例)	安全性及び薬物動態に対する食事の影響を検討
Part 2	-	非盲検交叉比較 <sup>c)</sup>	24 例 (本剤、即放性製剤先行各 12 例)	安全性の検討及び即放性製剤との薬物動態の比較
Part 3	ステップ 5	プラセボ対照 二重盲検	12 例 (本剤 10 例、プラセボ 2 例)	反復投与時の安全性及び薬物動態の検討
	ステップ 6		12 例 (本剤 10 例、プラセボ 2 例)	

a) 合計 96 例 (本剤 86 例、プラセボ 10 例)

b) 各期の間のウォッシュアウト期間は 7 日間と設定された。

c) 本剤は絶食時に 100 mg を 2 錠単回投与、即放性製剤は空腹時に 50 mg を 1 日 4 回 6 時間ごとに投与した。また、各期の間のウォッシュアウト期間は 7 日間と設定された。

#### 1) 単回投与試験 (Part 1 ステップ 1～3)

総投与症例 36 例 (各ステップ 12 例) が安全性解析対象集団であった。

有害事象 (臨床検査値異常を含む)<sup>16)</sup> は、プラセボ群 (6 例) では認められず、本剤 100 mg 群で 20.0% (2/10 例)、本剤 200 mg 群で 10.0% (1/10 例)、本剤 300 mg 群で 70.0% (7/10 例) に認められ、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されていない。主な事象は、悪心 (本剤 100 mg 群 10% (1/10 例)、本剤 200 mg 群 10% (1/10 例)、本剤 300 mg 群 50% (5/10 例)) 等であった。死亡及び死亡以外の重篤な有害事象は認められなかった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数、体温及び呼吸数) について、臨床上問題となる変動は認められなかった。また、心電図検査の異常は本剤 100 mg 群で 1 例 (QT 延長) 認められ、治験薬との因果関係は否定されていない。

#### 2) 食事の影響試験 (Part 1 ステップ 4)

総投与症例 12 例が安全性解析対象集団であった。

有害事象 (臨床検査値異常を含む)<sup>16)</sup> は、絶食下投与時 16.7% (2/12 例)、食後 (標準食<sup>3)</sup>) 投与時 16.7% (2/12 例) に認められ、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されていない。主な事象は、悪心 (絶食下投与時 16.7% (2/12 例)、食後投与時 16.7% (2/12 例)) 等であった。死亡及び死亡以外の重

16) MedDRA ver.13.1

篤な有害事象は認められなかった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温及び呼吸数）及び心電図検査について、臨床上問題となる変動は認められなかった。

### 3) 徐放性製剤と即放性製剤との比較試験 (Part 2)

総投与症例 24 例が安全性解析対象集団であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）<sup>16)</sup> は、即放性製剤投与時 20.8% (5/24 例) 及び本剤投与時 16.7% (4/24 例) に認められた。死亡及び死亡以外の重篤な有害事象は認められなかった。治験薬との因果関係が否定されていない有害事象（臨床検査値異常を含む）は、即放性製剤投与時 20.8% (5/24 例) 及び本剤投与時 12.5% (3/24 例) に認められた。主な事象は、悪心（即放性製剤投与時 4.2% (1/24 例)、本剤投与時 8.3% (2/24 例)）、頭痛（即放性製剤投与時 8.3% (2/24 例)、本剤投与時 4.2% (1/24 例)）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（即放性製剤投与時 8.3% (2/24 例)、本剤投与時 4.2% (1/24 例)）等であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温及び呼吸数）及び心電図検査について、臨床上問題となる変動は認められなかった。

### 4) 反復投与試験 (Part 3 ステップ 5 及び 6)

総投与症例 24 例（各ステップ 12 例）が安全性解析対象集団であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）<sup>16)</sup> は、プラセボ群 0% (0/4 例)、本剤 200 mg 群 80.0% (8/10 例)、本剤 300 mg 群 80.0% (8/10 例) に認められた。死亡及び死亡以外の重篤な有害事象は認められなかった。治験薬との因果関係が否定されていない有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤 200 mg 群 80.0% (8/10 例)、本剤 300 mg 群 80.0% (8/10 例) に認められた。主な事象は、異常感（本剤 300 mg 群 50% (5/10 例)）、悪心（本剤 200 mg 群 40% (4/10 例)、本剤 300 mg 群 40% (4/10 例)）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（本剤 200 mg 群 40% (4/10 例)）、食欲減退（本剤 200 mg 群 20% (2/10 例)）、傾眠（本剤 300 mg 群 20% (2/10 例)）、蒼白（本剤 200 mg 群 20% (2/10 例)）、嘔吐（本剤 200 mg 群 20% (2/10 例)）、冷汗（本剤 200 mg 群 20% (2/10 例)）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（本剤 200 mg 群 20% (2/10 例)）等であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温及び呼吸数）について、臨床上問題となる変動は認められなかった。また、心電図検査の異常は本剤 300 mg 群に 1 例（心室性期外収縮）認められ、治験薬との因果関係は否定されていない。

以上より申請者は、日本人健康成人男性に本剤 300 mg を反復経口投与した際の忍容性が確認され、安全性について食事（標準食<sup>3)</sup>）の有無及び本剤と即放性製剤との比較において大きな差異は認められないと考えることを説明した。

## (2) 第Ⅲ相試験

### 1) がん性疼痛を対象とした二重盲検並行群間比較試験 (5.3.5.1-1: NS24/P3/01 試験 <20■■年■■月~20■■年■■月>)

即放性製剤により疼痛がコントロールされている<sup>17)</sup> 日本人がん性疼痛患者（目標症例数 120 例、各群

17) 試験登録時に以下の①~③の基準を満たす場合を「疼痛がコントロールされている」とした。

① 治験薬投与開始日から起算した前 3 日間の VAS 平均値が 25 mm 未満かつ各日の VAS が 40 mm 未満。

② 治験薬投与開始日から起算した 3 日間以上、即放性製剤の投与量（レスキュー薬を除く）が一定。

③ 治験薬投与開始日までの 3 日間以上、各日のレスキュー薬投与回数が 2 回以下。

60例)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するために、即放性製剤を対照とした二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用量・用法は、観察期の即放性製剤(100 mg/日、200 mg/日または300 mg/日)と同用量の本剤(1日1回、就寝前)又は即放性製剤(1日4回)をダブルダミー法により経口投与し、投与期間は7日間と設定された。また、試験期間中は、レスキュー薬として即放性製剤<sup>18)</sup>が投与可能と設定された。

総投与症例121例(即放性製剤群60例、本剤群61例)全例がFull Analysis Set(以下、「FAS」)及び安全性解析対象集団であった。総投与症例のうち中止例は6例(即放性製剤群2例、本剤群4例)であり、中止理由はいずれも有害事象の発現であった。主要評価項目であるFASにおけるVisual Analog Scale(以下、「VAS」)値の観察期終了時から最終評価時までの変化量<sup>19)</sup>は表10のとおりである。VAS値の変化量の群間差とその95%信頼区間は-0.29 [-2.35, 1.78]であり、95%信頼区間の上限値(1.78 mm)は、予め設定した非劣性マージン(7.5 mm)<sup>20)</sup>を下回った。

表10 VAS値の観察期終了時からの変化量(5.3.5.1-1: NS24/P3/01 試験、FAS、LOCF)

投与群	評価例数	VAS値(mm)		変化量 <sup>c)</sup>	群間差 [95%信頼区間]
		観察期終了時 <sup>a)</sup>	最終評価時 <sup>b)</sup>		
即放性製剤群	60	9.42 ± 7.47	8.81 ± 8.72	-0.61 ± 5.33	-0.29 [-2.35, 1.78]
本剤群	61	9.43 ± 7.56	8.53 ± 8.33	-0.90 ± 6.11	

平均値 ± 標準偏差

a) 観察期終了日前3日間の平均値

b) 治験薬投与期終了日前3日間の平均値

c) 最終評価時から観察期終了時までのVAS値の変化量

有害事象(臨床検査値異常を含む)<sup>21)</sup>は、即放性製剤群40.0%(24/60例)、本剤群52.5%(32/61例)に認められた。死亡例は認められなかったが、死亡以外の重篤な有害事象は、即放性製剤群2例(急性腎盂腎炎、呼吸障害各1例)、本剤群1例(低血糖症・呼吸抑制)に認められ、本剤群の1例は治験薬との因果関係が否定されていない。投与中止に至った有害事象は、即放性製剤群2例(呼吸障害、幻覚)、本剤群4例(低血糖症・呼吸抑制、嘔吐、倦怠感、悪心・浮動性めまい各1例)に認められ、即放性製剤群の1例(呼吸障害)以外は治験薬との因果関係は否定されていない。

治験薬との因果関係が否定されていない有害事象(臨床検査値異常含む)は、即放性製剤群10.0%(6/60例)、本剤群18.0%(11/61例)に認められ、主な事象は、悪心(即放性製剤群1.7%(1/60例)、本剤群4.9%(3/61例))、嘔吐(即放性製剤群1.7%(1/60例)、本剤群3.3%(2/61例))、浮動性めまい(本剤群3.3%(2/61例))、そう痒症(本剤群3.3%(2/61例))等であった。

バイタルサイン(血圧、脈拍数及び呼吸数)について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。また、心電図検査の異常は即放性製剤群1例(QT延長)に認められ、治験薬との因果関係は否定されていない。

以上より申請者は、即放性製剤で疼痛がコントロールされた日本人がん性疼痛患者において、本剤の

18) レスキュー薬として即放性製剤の用量は100 mg/日及び200 mg/日では1回25 mg(1日4回まで)、300 mg/日では1回50 mg(1日2回まで)と設定された。ただし、同意取得時に75歳以上の被験者で、300 mg/日の症例についてはレスキュー薬の使用は不可と設定された。

19) 本剤投与期終了日前3日間のVAS値の平均値及び観察期終了日前3日間のVAS値の平均値の変化量

20) VAS値の変化量が15 mm未満であれば疼痛コントロールできているとの報告(Hiraga K et al, *Pain Res.* 14:9-19, 1999)や臨床的に意義があるVAS値の変化量の最小値は13~18 mmとの報告(Gallagher EJ et al, *Ann Emerg Med.* 38: 633-638, 2001、Bijur PE et al, *Acad Emerg Med.* 10: 390-392, 2003、Todd KH et al, *Acad Emerg Med.* 3: 142-146, 1996)より、15 mmの1/2である7.5 mmを非劣性マージンとして設定した。

21) MedDRA/J ver.15.1

即放性製剤に対する非劣性が検証され、安全性に特に問題は認められなかったことを説明した。

## 2) がん性疼痛を対象とした継続投与試験 (5.3.5.2-1: NS24/P3/02 試験<20■■年■月~20■■年■月>)

NS24/P3/01 試験を完了した患者 (8 週間投与例の目標症例数 40 例) を対象に、本剤を継続投与したときの有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、NS24/P3/01 試験における最終用量の本剤 (1 日 1 回、就寝前) を継続して経口投与するが、担当医師の判断で増減可能<sup>22)</sup> とされた。投与期間は最長 24 週間と設定され、試験期間中はレスキュー薬として即放性製剤<sup>18)</sup> が投与可能と設定された。

総投与症例 107 例全例が FAS 及び安全性解析対象集団であった。総投与症例のうち中止例は 62 例であり、中止理由は、有害事象の発現 12 例、治験計画の遵守不可能 5 例、効果不十分 3 例、被験者の都合 2 例、同意撤回 1 例、その他・治験責任医師の判断 39 例であった。

安全性解析対象集団における本剤の投与量は、表 11 のとおりであった。

表 11 本薬 1 日投与量 (5.3.5.2-1: NS24/P3/02 試験、安全性解析対象集団)

平均 1 日投与量	定時	147.3 ± 60.0
	定時+レスキュー・ドーズ	155.2 ± 64.8
最終時 1 日投与量	定時	171.0 ± 84.7
	定時+レスキュー・ドーズ	179.0 ± 93.6
最大 1 日投与量	定時	174.8 ± 83.7
	定時+レスキュー・ドーズ	219.4 ± 102.8

平均値 ± 標準偏差 (mg/日)

主要評価項目である疼痛コントロール状況<sup>23)</sup> の推移は表 12 のとおりであり、試験期間を通じて「良好」の被験者の割合は維持された。

表 12 疼痛コントロール状況 (5.3.5.2-1: NS24/P3/02 試験、FAS)

投与期間 <sup>a)</sup>	評価例数	VAS 値 <sup>b)</sup> (mm)	疼痛コントロール <sup>c)</sup>		
			良好	ほぼ良好	不良
投与期	107	7.72 ± 7.23	-	-	-
2 週後	107	8.88 ± 9.25	73 (68.2)	19 (17.8)	15 (14.0)
4 週後	100	9.37 ± 9.56	65 (65.0)	18 (18.0)	17 (17.0)
6 週後	96	8.69 ± 9.43	68 (70.8)	16 (16.7)	12 (12.5)
8 週後	88	9.20 ± 10.67	63 (71.6)	14 (15.9)	11 (12.5)
12 週後	78	10.43 ± 11.91	49 (62.8)	10 (12.8)	19 (24.4)
16 週後	67	11.45 ± 12.35	38 (56.7)	9 (13.4)	20 (29.9)
20 週後	54	10.55 ± 11.26	34 (63.0)	7 (13.0)	13 (24.1)
24 週後	43	8.56 ± 10.82	33 (76.7)	5 (11.6)	5 (11.6)
最終評価時	107	12.99 ± 13.77	59 (55.1)	15 (14.0)	33 (30.8)

-: 該当なし

a) 投与開始は NS24/P3/01 試験の最終投与日    b) 平均値 ± 標準偏差    c) 例数 (割合 %)

有害事象 (臨床検査値異常を含む)<sup>21)</sup> は、94.4% (101/107 例) に認められた。死亡は 8 例 (悪性新生物 4 例、前立腺癌 2 例、肺腺癌及び直腸癌 各 1 例) に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定されている。死亡以外の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は表 13 のとおりであり、投与中止に至った有害事象のうち 2 例 (消化管運動低下、悪心) は本剤との因果関係が否定されていない。

22) 増減幅は 100 mg/日、最小用量 100 mg/日、最高用量 400 mg/日と設定された。なお、同意取得時に 75 歳以上の被験者の最高用量は 300 mg/日と設定された。

23) 疼痛コントロール状況は二重盲検比較試験 (5.3.5.1-1: NS24/P3/01 試験) の治験薬投与期終了日前 3 日間の VAS 値の平均値を基準値とし、基準値からの推移により、良好 (基準値+10 mm 以内で推移)、ほぼ良好 (基準値+20 mm 以内で推移)、不良 (基準値+20 mm を超えて推移) の 3 段階で評価された。

表 13 死亡以外の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象 (5.3.5.2-1: NS24/P3/02 試験、安全性解析対象集団)

死亡以外の重篤な有害事象 (34/107 例)	食欲減退 7 例、肺炎 2 例、急性腎盂腎炎・気管支肺炎・イレウス、肺転移、蜂巣炎、肺炎・誤嚥性肺炎、アナフィラキシーショック、麻痺性イレウス、筋力低下・肺炎球菌性肺炎、播種性血管内凝固、慢性閉塞性肺疾患、発熱性好中球減少症、呼吸障害、気管支肺炎・食欲減退・気胸、全身健康状態低下、排尿困難・水腎症・発熱性好中球減少症・腎盂腎炎、胸痛・感染性胸水、胆管炎・腸閉塞・腹痛、下痢、うつ病、胆管狭窄、貧血、膀胱結石、心嚢液貯留・全身健康状態低下、放射線性食道炎・血栓性静脈炎・転倒、好中球減少症・肺炎・肺膿瘍、尿路感染各 1 例
投与中止に至った有害事象 (10/107 例)	イレウス、肺転移、筋力低下、肺炎、声帯麻痺、消化管運動低下、食欲減退、悪心、悪心・嘔吐、浮動性めまい・嘔吐 各 1 例

MedDRA/J ver.15.1

本剤との因果関係が否定されていない有害事象は、37.4% (40/107 例) に認められ、主な事象は便秘 13.1% (14/107 例)、悪心 9.3% (10/107 例)、嘔吐 4.7% (5/107 例)、傾眠 3.7% (4/107 例) 等であった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数及び呼吸数) の異常変動は 4.7% (5/107 例) に認められ、血圧上昇 2.8% (3/107 例)、脈拍数増加 1.9% (2/107 例)、呼吸数増加 0.9% (1/107 例) であった。1 例 (血圧上昇・脈拍数増加) については本剤との因果関係が否定されていない。また、心電図検査の異常は 3 例 (ST 変化 2・3・aVF・心筋虚血の疑い、上室 2 段脈、QT 延長 各 1 例) に認められ、うち 1 例 (QT 延長)<sup>24)</sup> は本剤との因果関係が否定されていない。

以上より申請者は、日本人がん性疼痛患者に本剤を継続投与したときの有効性は確認され、安全性に特に問題は認められなかったことを説明した。

### 3) 変形性関節症を対象とした第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-C1: NS24C/P3/01 試験<20██年██月~20██年██月>)

変形性関節症で、一定量の NSAIDs の投与により鎮痛効果不十分<sup>25)</sup> の患者 (用量調節期の目標症例数 240 例、二重盲検期の目標症例数 168 例 (各群 84 例)) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照二重盲検ランダム化治療中止試験が実施された。

用法・用量は用量調節期<sup>26)</sup> に非盲検下で本剤 100 mg/日より開始し、100~400 mg/日<sup>27)</sup> の範囲で適宜増減して至適用量を決定した後、二重盲検期<sup>28)</sup> に至適用量の本剤又はプラセボを経口投与するとされ、投与期間は用量調節期 1~5 週間、二重盲検期 4 週間と設定された。

総投与症例 231 例全例が用量調節期の FAS 及び安全性解析対象集団であり、二重盲検期移行 172 例のうち、二重盲検期に未受診の 1 例を除外した 171 例 (プラセボ群 84 例、本剤群 87 例) が二重盲検期の FAS 及び安全性解析対象集団であった。用量調節期中止例は 60 例であり、主な中止理由は有害事象の

24) NS24/P3/01 試験において同事象が認められている患者と同一の患者

25) 同意取得日の VAS 値 (過去 24 時間以内の平均的な痛み) が 40 mm 以上 80 mm 未満、かつ、痛みの強度が中等度以上の患者。なお、痛みの強度は 4 段階 (0: なし (痛みなし)、1: 軽度 (少し痛い)、2: 中等度 (かなり痛い)、3: 高度 (ひどく痛い)) で評価された。

26) 観察期 (1~2 週間) において以下の基準をすべて満たした場合、用量調節期に移行した。

- ・観察期終了前 3 日間の VAS 値の平均値 (ベースライン) が 40 mm 以上 80 mm 未満、かつ、観察期終了前 3 日間の VAS 値がいずれも同意取得時の VAS 値 (過去 24 時間以内の平均的な痛み) よりも 15 mm を超えて改善していない。
- ・痛みの強度が中等度以上である。

27) 同意取得時に 75 歳以上の被験者の最高用量は 300 mg/日と設定された。

28) 用量調節期において以下の基準をすべて満たした場合、二重盲検期に移行した。

- ・用量調節期終了前 3 日間の VAS 値の平均値が、観察期終了前 3 日間の VAS 値の平均値 (ベースライン) と比べて 15 mm を超えて改善し、かつ痛みの改善度が「中等度改善」以上である。
- ・用量調節期終了前 7 日間の本剤の 1 日用量が同一であり、忍容性が認められている。
- ・用量調節期終了前 7 日間で、本剤を 5 日間以上服薬している。
- ・用量調節期終了前 3 日間で、本剤を毎日服薬している。

発現 41 例、効果不十分 15 例等であった。二重盲検期中の中止例は 59 例（プラセボ群 35 例、本剤群 24 例）であり、主な中止理由は効果不十分 52 例（プラセボ群 34 例、本剤群 18 例）、有害事象の発現 5 例（本剤群 5 例）等であった。

用量調節期の安全性解析対象集団における最終投与量の分布は、本剤 100 mg/日、200 mg/日、300 mg/日及び 400 mg/日で、それぞれ 40.7% (94/231 例)、32.9% (76/231 例)、16.5% (38/231 例) 及び 10.0% (23/231 例)、本剤投与日数（平均値 ± 標準偏差）は 18.5 ± 10.4 日であった。二重盲検期の FAS における 1 日投与量の分布は、本剤 100 mg/日、200 mg/日、300 mg/日及び 400 mg/日で、それぞれ 36.8% (32/87 例)、39.1% (34/87 例)、14.9% (13/87 例) 及び 9.2% (8/87 例) であった。

主要評価項目である二重盲検期の FAS における「鎮痛効果が不十分」<sup>29)</sup> をイベントとした Kaplan-Meier 曲線は図 3 のとおりであり、イベント発生までの期間は、本剤群ではプラセボ群と比較して有意に長かった ( $p=0.0047$ , log rank 検定)。二重盲検期終了時の効果持続率<sup>30)</sup> は、プラセボ群 59.5%、本剤群 78.4%、プラセボ群に対する本剤群のハザード比 [95%信頼区間] は 0.453 [0.256, 0.802] であった。

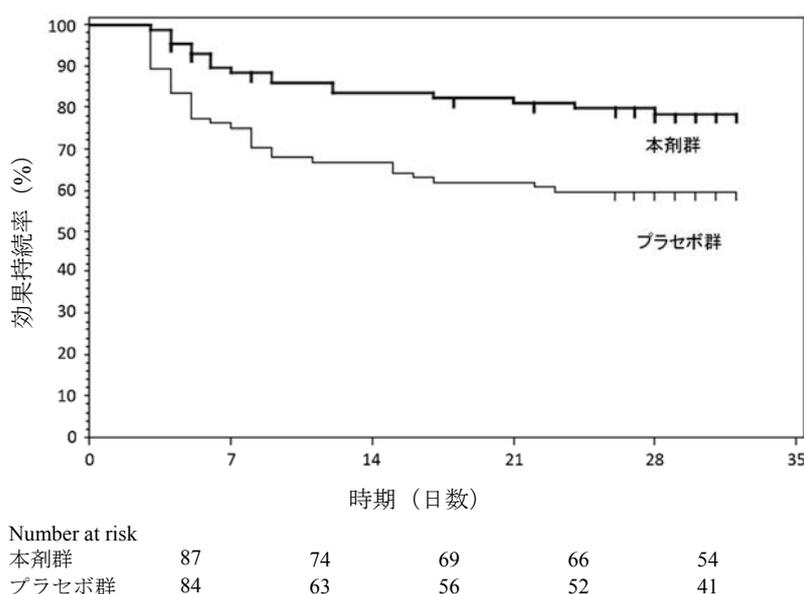


図 3 二重盲検期中における「鎮痛効果が不十分」による中止をイベントとした Kaplan-Meier 曲線 (5.3.5.1-C1: NS24C/P3/01 試験、FAS)

有害事象（臨床検査値異常を含む）<sup>31)</sup> は、用量調節期では 92.2% (213/231 例)、二重盲検期ではプラセボ群 46.4% (39/84 例)、本剤群 59.8% (52/87 例) に認められた。死亡例は認められなかったが、死亡以外の重篤な有害事象は、二重盲検期の本剤群で 1 例（出血性胃潰瘍）に認められ、治験薬との因果関係は否定されていない。投与中止に至った有害事象は表 14 のとおりであり、いずれも治験薬との因果関係は否定されていない。

29) 以下のいずれかの基準を満たした場合に「鎮痛効果が不十分」と判定された。

- ・連続する 2 日間の VAS 値が用量調節期終了前 3 日間の VAS 値の平均値と比較して 15 mm を超えて悪化した場合
- ・被験者が鎮痛効果が不十分を理由として治験薬の投与中止を申し出た場合

30) 「鎮痛効果が不十分」をイベントとした累積生存率を「効果持続率」と定義した。

31) MedDRA/J ver.16.1

表 14 投与中止に至った有害事象 (5.3.5.1-C1: NS24C/P3/01 試験、安全性解析対象集団)

用量調節期 (43/231 例)	悪心 11 例、悪心・嘔吐 10 例、浮動性めまい、便秘 各 3 例、傾眠、発疹、悪心・浮動性めまい、悪心・嘔吐・浮動性めまい 各 2 例、頭痛、嘔吐、口腔扁平苔癬、浮動性めまい・失語症、悪心・食欲減退・嘔吐、悪心・便秘・嘔吐、肝機能異常、悪心・嘔吐・浮動性めまい・頭痛 各 1 例
二重盲検期 <sup>a)</sup>	本剤群 (5/87 例)
	浮動性めまい、食欲減退・嘔吐・悪心 <sup>b)</sup> 、食欲減退・体重減少、出血性胃潰瘍、肝機能異常 <sup>b)</sup> 各 1 例

MedDRA/J ver.16.1

a) 二重盲検期のプラセボ群 (84 例) で発現は認められなかった。

b) 用量調節期に発現した事象

治験薬との因果関係が否定されていない有害事象は、用量調節期では 91.8% (212/231 例)、二重盲検期ではプラセボ群 25.0% (21/84 例) 及び本剤群 40.2% (35/87 例) に認められ、主な事象は、便秘 (用量調節期 63.2% (146/231 例)、二重盲検期プラセボ群 6.0% (5/84 例)、二重盲検期本剤群 6.9% (6/87 例))、悪心 (用量調節期 59.7% (138/231 例)、二重盲検期プラセボ群 7.1% (6/84 例)、二重盲検期本剤群 11.5% (10/87 例))、嘔吐 (用量調節期 30.7% (71/231 例)、二重盲検期プラセボ群 1.2% (1/84 例)、二重盲検期本剤群 9.2% (8/87 例))、傾眠 (用量調節期 21.2% (49/231 例)、二重盲検期本剤群 5.7% (5/87 例))、浮動性めまい (用量調節期 14.3% (33/231 例)、二重盲検期本剤群 2.3% (2/87 例)) 等であった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数及び呼吸数) の異常変動は、血圧上昇が用量調節期 0.9% (2/231 例)、二重盲検期プラセボ群 1.2% (1/84 例) で認められ、二重盲検期プラセボ群の 1 例は治験薬との因果関係が否定されていない。また、心電図検査の異常は認められなかった。

以上より申請者は、NSAIDs により鎮痛効果不十分な変形性関節症患者において、本剤の 1 日 1 回投与の有効性が示唆され、安全性に特に問題は認められなかったことを説明した。

#### 4) 帯状疱疹後神経痛を対象とした第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-C2: NS24C/P3/02 試験<20 年 月～20 年 月>)

帯状疱疹後神経痛で、鎮痛補助剤や非オピオイド鎮痛剤の投与により鎮痛効果不十分<sup>25)</sup> の患者 (用量調節期の目標症例数 260 例、二重盲検期の目標症例数 168 例 (各群 84 例)) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照二重盲検ランダム化治療中止試験が実施された。

用法・用量は用量調節期<sup>26)</sup> に非盲検下で本剤 100 mg/日より開始し、100～400 mg/日<sup>27)</sup> の範囲で適宜増減して至適用量を決定した後、二重盲検期<sup>28)</sup> に至適用量の本剤又はプラセボを経口投与するとされ、投与期間は用量調節期 1～5 週間、二重盲検期 4 週間と設定された。

総投与症例 244 例全例が用量調節期の FAS 及び安全性解析対象集団であり、二重盲検期に移行した 172 例 (プラセボ群 84 例、本剤群 88 例) 全例が二重盲検期の FAS 及び安全性解析対象集団であった。用量調節期中止例は 72 例であり、主な中止理由は有害事象発現 42 例、効果不十分 23 例等であった。二重盲検期中止例は 62 例 (プラセボ群 39 例、本剤群 23 例) であり、中止理由は効果不十分 48 例 (プラセボ群 36 例、本剤群 12 例)、有害事象の発現 14 例 (プラセボ群 3 例、本剤群 11 例) であった。

用量調節期の安全性解析対象集団における最終投与量の分布は、本剤 100 mg/日、200 mg/日、300 mg/日及び 400 mg/日で、それぞれ 29.9% (73/244 例)、28.7% (70/244 例)、27.5% (67/244 例) 及び 13.9% (34/244 例)、本剤投与日数 (平均値 ± 標準偏差) は 22.6 ± 11.0 日であった。二重盲検期の FAS における 1 日投与量の分布は、本剤 100 mg/日、200 mg/日、300 mg/日及び 400 mg/日で、それぞれ 21.6% (19/88 例)、29.5% (26/88 例)、31.8% (28/88 例) 及び 17.0% (15/88 例) であった。

主要評価項目である二重盲検期の FAS における「鎮痛効果が不十分」<sup>29)</sup> をイベントとした Kaplan-Meier 曲線は図 4 のとおりであり、イベント発生までの期間は、本剤群ではプラセボ群と比較して有意

に長かった ( $p < 0.0001$ , log rank 検定)。イベント発生に対する二重盲検期終了時の効果持続率<sup>30)</sup>は、プラセボ群 55.8%、本剤群 85.9%、プラセボ群に対する本剤群のハザード比 [95%信頼区間] は 0.274 [0.142, 0.526] であった。

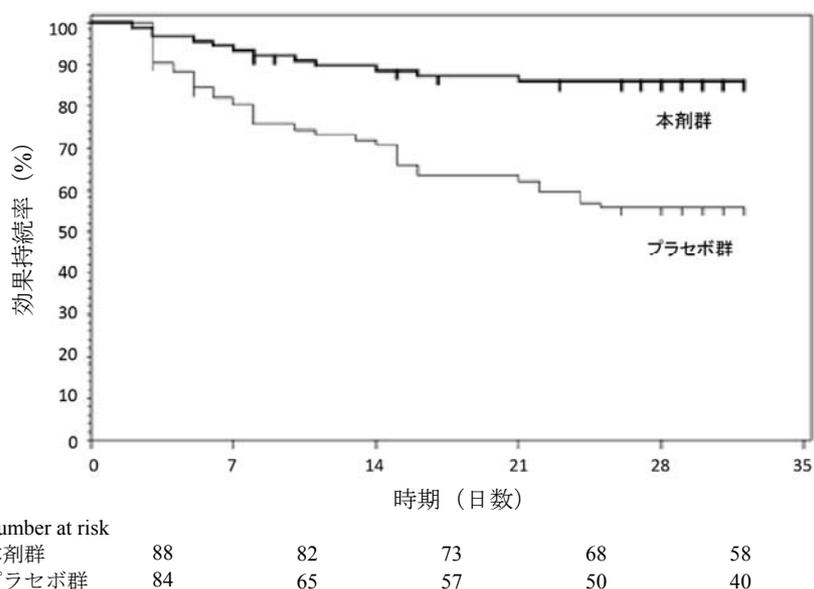


図4 二重盲検期における「鎮痛効果が不十分」による中止をイベントとした Kaplan-Meier 曲線 (5.3.5.1-C2: NS24C/P3/02 試験、FAS)

有害事象 (臨床検査値異常を含む)<sup>31)</sup>は、用量調節期では 93.0% (227/244 例)、二重盲検期ではプラセボ群 45.2% (38/84 例)、本剤群 58.0% (51/88 例) に認められた。死亡例は認められず、死亡以外の重篤な有害事象は用量調節期で 5 例 (胃腸障害、悪心、脱水、嘔吐、細菌性胸膜感染 各 1 例)、二重盲検期の本剤群で 3 例 (橈骨骨折、胆管結石、肺炎 各 1 例) に認められた。用量調節期に認められた 4 例 (胃腸障害、悪心、嘔吐、細菌性胸膜感染 各 1 例) では治験薬との因果関係は否定されていない。投与中止に至った有害事象は表 15 のとおりであり、用量調節期の 4 例 (咳嗽、不安、マロリー・ワイス症候群、脱水 各 1 例)、二重盲検期本剤群の 4 例 (鼻咽頭炎、橈骨骨折、胆管結石、肺炎 各 1 例) 以外は治験薬との因果関係は否定されていない。

表 15 投与中止に至った有害事象 (5.3.5.1-C2: NS24C/P3/02 試験、安全性解析対象集団)

用量調節期 (46/244 例)		悪心 8 例、悪心・嘔吐 6 例、食欲減退、傾眠、嘔吐、便秘 各 3 例、悪心・浮動性めまい 2 例、薬疹、咳嗽、浮動性めまい、不安、四肢痛、健忘、傾眠・浮動性めまい、振戦・無力症、無感情・食欲減退、嘔吐・マロリー・ワイス症候群、悪心・嘔吐・脱水、譫妄・振戦・浮動性めまい、悪心・食欲減退・倦怠感、傾眠・精神的機能障害、頭痛・無感情・浮動性めまい・悪心、悪心・食欲減退・浮動性めまい・末梢冷感・多汗症、便秘・悪心・食欲減退・傾眠・頭痛・浮動性めまい、胃腸障害 各 1 例
二重盲検期	本剤群 (11/88 例)	湿疹、傾眠・便秘 <sup>a)</sup> 、味覚異常、鼻咽頭炎、脱水、食欲減退・便秘 <sup>a)</sup> 、浮動性めまい・傾眠、橈骨骨折、胆管結石、肺炎、悪心 <sup>a)</sup> 各 1 例
	プラセボ群 (3/84 例)	胃腸炎、食欲減退、健忘 <sup>a)</sup> 各 1 例

MedDRA/J ver.16.1

a) 用量調節期に発現した事象

治験薬との因果関係が否定されていない有害事象は、用量調節期では 90.6% (221/244 例)、二重盲検期ではプラセボ群 19.0% (16/84 例)、本剤群 44.3% (39/88 例) に認められ、主な事象は、便秘 (用量調節期 67.6% (165/244 例)、二重盲検期プラセボ群 1.2% (1/84 例)、二重盲検期本剤群 3.4% (3/88 例))、悪心 (用量調節期 45.5% (111/244 例)、二重盲検期プラセボ群 6.0% (5/84 例)、二重盲検期本剤群 10.2%

(9/88 例))、嘔吐 (用量調節期 18.0% (44/244 例)、二重盲検期本剤群 6.8% (6/88 例))、傾眠 (用量調節期 29.1% (71/244 例)、二重盲検期プラセボ群 1.2% (1/84 例)、二重盲検期本剤群 6.8% (6/88 例))、浮動性めまい (用量調節期 21.7% (53/244 例)、二重盲検期本剤群 4.5% (4/88 例)) 等であった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数及び呼吸数) の異常変動は、用量調節期に血圧上昇 1.2% (3/244 例)、血圧低下 0.4% (1/244 例) が認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されていない。また、心電図検査の異常は用量調節期中止例で 1 例 (心房細動の増悪)、二重盲検期本剤群で 1 例 (洞性頻脈) が認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されていない。

以上より申請者は、非オピオイド鎮痛剤や鎮痛補助剤で鎮痛効果不十分な帯状疱疹後神経痛患者において、本剤の 1 日 1 回投与の有効性が示唆され、安全性に特に問題は認められなかったことを説明した。

#### 5) 慢性疼痛を対象とした長期投与試験 (5.3.5.2-C1: NS24C/P3/03 試験<20 年 月~20 年 月>)

非オピオイド鎮痛剤<sup>32)</sup>や鎮痛補助剤の投与で鎮痛効果不十分<sup>25)</sup>な日本人非がん性慢性疼痛患者<sup>33)</sup> (用量調節期の目標症例数 160 例) を対象に、本剤を長期投与したときの有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、用量調節期<sup>34)</sup>に本剤 100 mg/日より開始し、100~400 mg/日<sup>27)</sup>の範囲で適宜増減して至適用量を決定した後、コントロール期では本剤の至適用量を経口投与するとされ、投与期間は用量調節期 6 週間、コントロール期 46 週間と設定された。

総投与症例 171 例全例が FAS 及び安全性解析対象集団であった。用量調節期中止例は 31 例であり、主な中止理由は有害事象の発現 21 例、効果不十分 8 例等であった。コントロール期中止例は 17 例であり、主な中止理由は被験者の都合 6 例等であった。

用量調節期の安全性解析対象集団における用量調節期終了時/中止時の投与量の分布は、本剤 100 mg/日、200 mg/日、300 mg/日及び 400 mg/日で、それぞれ 38.0% (65/171 例)、29.2% (50/171 例)、16.4% (28/171 例) 及び 16.4% (28/171 例)、コントロール期終了時/中止時の投与量の分布はそれぞれ 42.1% (72/171 例)、23.4% (40/171 例)、17.5% (30/171 例) 及び 17.0% (29/171 例) であった。

有効性評価項目である VAS 値のベースラインからの変化量 (平均値 ± 標準偏差) は用量調節期終了時 (投与 6 週時) -30.4 ± 16.4 mm (評価例数 151 例)、コントロール期終了時 (投与 52 週時) -38.8 ± 18.3 mm (評価例数 124 例) であった。

有害事象 (臨床検査値異常を含む)<sup>31)</sup> は 97.7% (167/171 例) に認められた。死亡例は認められず、死亡以外の重篤な有害事象は 6 例 (胃癌、小腸捻転、大腿骨頸部骨折、子宮平滑筋腫、脊椎圧迫骨折、膀胱癌 各 1 例) に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定されている。中止に至った有害事象は表 16 のとおりであり、3 例 (口腔扁平苔癬、浮動性めまい、子宮平滑筋腫 各 1 例) 以外は本剤との因果関係が否定されていない。

32) NSAIDs、プレガバリン、ワクシニアウィルス接種家兔炎症皮膚抽出液等

33) 変形性関節症、腰痛症 (病因として椎間板疾患、神経根絞扼、脊椎すべり症、変形性脊椎症に関連する病態等)、関節リウマチ、脊柱管狭窄症、帯状疱疹後神経痛、有痛性糖尿病性神経障害、複合性局所疼痛症候群 (CRPS)、線維筋痛症のいずれかによる非がん性慢性疼痛が 90 日以上持続している患者

34) 観察期 (1~2 週間) において以下の基準をすべて満たした場合、用量調節期に移行した

- ・観察期終了日に測定した VAS 値が 40 mm 以上 80 mm 未満、かつ、同意取得時の VAS 値よりも 15 mm を超えて改善していない。
- ・痛みの強度が中等度以上である。

表 16 投与中止に至った有害事象 (5.3.5.2-C1: NS24C/P3/03 試験、安全性解析対象集団)

投与中止に至った有害事象 (24/171 例)	悪心・嘔吐 5 例、悪心 4 例、嘔吐、浮動性めまい 各 2 例、運動障害、睡眠障害、便秘、口腔扁平苔癬、子宮平滑筋腫、浮動性めまい・異常感、浮動性めまい・悪心、悪心・浮動性めまい・嘔吐、便秘・頭痛・胃食道逆流性疾患、悪心・浮動性めまい・振戦、悪心・傾眠・倦怠感・不安 各 1 例
-------------------------	--

MedDRA/J ver.16.1

本剤との因果関係が否定されていない有害事象は、86.5% (148/171 例) で認められ、主な事象は便秘 48.5% (83/171 例)、悪心 45.0% (77/171 例)、傾眠 31.0% (53/171 例)、浮動性めまい 17.0% (29/171 例)、嘔吐 14.6% (25/171 例) 等であった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数及び呼吸数) の異常変動は、血圧上昇 0.6% (1/170 例<sup>35)</sup>) が認められたが、本剤との因果関係は否定されている。また、心電図検査の異常は 3 例 (T 波振幅減少、QT 延長、右脚ブロック 各 1 例) に認められ、うち 2 例 (QT 延長、右脚ブロック 各 1 例) は本剤との因果関係が否定されていない。

以上より申請者は、非オピオイド鎮痛剤<sup>32)</sup> や鎮痛補助剤の投与により鎮痛効果不十分な日本人非がん慢性疼痛患者に対して本剤を長期投与したときの有効性が確認され、安全性に特に問題は認められなかったことを説明した。

## <審査の概略>

### (1) 本剤と即放性製剤との異同について

#### 1) 有効性について

機構は、本剤投与時の血漿中未変化体及び代謝物 (M1) のトラフ濃度が即放性製剤投与時と比較して低くなると推定されたことから (「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、<審査の概略>、(1) 即放性製剤と比較した本剤の薬物動態について」の項参照)、本剤の有効性について即放性製剤と比較して説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

がん性疼痛患者については、第Ⅲ相試験 (NS24/P3/01 試験) における観察期からの VAS 値の変化量について、本剤の即放性製剤に対する非劣性が確認されている (表 10)。また、治験薬投与開始後 3 日間で疼痛コントロール<sup>36)</sup> を得られた被験者の割合は、本剤群 93.4% (57/61 例)、即放性製剤群 95.0% (57/60 例) であり、即放性製剤で疼痛がコントロールされている患者では本剤に切り替えても疼痛コントロールが可能であることが示唆されたと考える。二重盲検期における 1 日の有痛時間は、即放性製剤群に比べ本剤群では有痛時間が長い被験者が多い傾向が認められたが (表 17)、以下の点を踏まえると、即放性製剤から本剤への切り替えと有痛時間の延長に関連性はないと考える。

- ・ 終了時の 1 日有痛時間が観察期と比べて二重盲検期で長くなった被験者は、本剤群 6.6% (4/61 例)、即放性製剤群 8.3% (5/60 例) であり、本剤群と即放性製剤群で差異は認められないこと。
- ・ NS24/P3/01 試験の観察期における即放性製剤の最終投与量と比較し、継続投与試験 (NS24/P3/02 試験) における最頻投与量が高かった被験者は、本剤群 15.1% (8/53 例)、即放性製剤群 16.7% (9/54 例) であり、本剤群でより高用量の投与を必要とする傾向は認められないこと。
- ・ 1 日目の 1 日の有痛時間が長い被験者 (8 時間以上) は本剤群で 9.8% (6/61 例)、即放性製剤で 1.7% (1/60 例) であり、治験薬開始時の有痛時間の偏りが影響していると考えられること。

35) 1 例は不来院による欠測のため、評価対象より除外した。

36) 治験薬投与開始後 3 日間について①VAS 平均値が 25 mm 未満であり、各日の VAS が 40 mm 未満、②治験薬投与量が一定、③各日のレスキュー薬投与回数が 2 回以下、を満たした症例を「疼痛コントロールが得られている」とした。

表 17 がん性疼痛患者対象第Ⅲ相試験における1日の有痛時間 (5.3.5.1-1: NS24/P3/01 試験、二重盲検期、FAS)

評価時点	本剤					即放性製剤				
	評価例数	<4時間	≥4時間<8時間	≥8時間<12時間	≥12時間	評価例数	<4時間	≥4時間<8時間	≥8時間<12時間	≥12時間
1日目	61	50 (82.0)	5 (8.2)	3 (4.9)	3 (4.9)	60	55 (91.7)	4 (6.7)	1 (1.7)	0
2日目	61	50 (82.0)	6 (9.8)	2 (3.3)	3 (4.9)	60	54 (90.0)	5 (8.3)	1 (1.7)	0
3日目	59	50 (84.7)	4 (6.8)	3 (5.1)	2 (3.4)	60	54 (90.0)	5 (8.3)	1 (1.7)	0
4日目	58	50 (86.2)	4 (6.9)	1 (1.7)	3 (5.2)	60	51 (85.0)	7 (11.7)	1 (1.7)	1 (1.7)
5日目	58	51 (87.9)	3 (5.2)	1 (1.7)	3 (5.2)	58	50 (86.2)	6 (10.3)	2 (3.4)	0
6日目	58	48 (82.8)	6 (10.3)	1 (1.7)	3 (5.2)	58	50 (86.2)	6 (10.3)	2 (3.4)	0
7日目	51	44 (86.3)	3 (5.9)	2 (3.9)	2 (3.9)	53	47 (88.7)	4 (7.5)	2 (3.8)	0
8日目	7	5 (71.4)	2 (28.6)	0	0	3	3 (100)	0	0	0
9日目	2	2 (100)	0	0	0	2	2 (100)	0	0	0
10日目	2	2 (100)	0	0	0	0	0	0	0	0

例数 (割合%)

また、第Ⅲ相試験 (NS24/P3/01 試験) の二重盲検期におけるレスキュー・ドーズの使用回数は表 18 のとおりであった。本剤群及び即放性製剤群ともに多くの被験者が試験期間を通じてレスキュー・ドーズの使用回数が0~1回であり、本剤への切り替えによりレスキュー・ドーズの使用回数が増加する傾向は認められなかった。

表 18 がん性疼痛患者対象第Ⅲ相試験におけるレスキュー・ドーズ使用回数 (5.3.5.1-1: NS24/P3/01 試験、二重盲検期、FAS)

評価時点	本剤					即放性製剤				
	評価例数	0回	1回	2回	3回	評価例数	0回	1回	2回	3回
1日目	61	55 (90.2)	6 (9.8)	0	0	60	58 (96.7)	1 (1.7)	1 (1.7)	0
2日目	61	54 (88.5)	6 (9.8)	1 (1.6)	0	60	57 (95.0)	2 (3.3)	0	1 (1.7)
3日目	60	55 (91.7)	4 (6.7)	1 (1.7)	0	60	54 (90.0)	5 (8.3)	1 (1.7)	0
4日目	58	54 (93.1)	2 (3.4)	2 (3.4)	0	60	53 (88.3)	6 (10.0)	1 (1.7)	0
5日目	58	51 (87.9)	6 (10.3)	1 (1.7)	0	60	53 (88.3)	6 (10.0)	1 (1.7)	0
6日目	58	52 (89.7)	4 (6.9)	2 (3.4)	0	58	50 (86.2)	8 (13.8)	0	0
7日目	57	54 (94.7)	3 (5.3)	0	0	58	52 (89.7)	5 (8.6)	1 (1.7)	0
8日目	51	46 (90.2)	4 (7.8)	1 (2.0)	0	53	49 (92.5)	2 (3.8)	1 (1.9)	1 (1.9)
9日目	7	5 (71.4)	2 (28.6)	0	0	3	2 (66.7)	1 (33.3)	0	0
10日目	2	1 (50.0)	1 (50.0)	0	0	2	1 (50.0)	1 (50.0)	0	0
11日目	2	2 (100.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
終了時 <sup>a)</sup>	61	58 (95.1)	3 (4.9)	0	0	60	56 (93.3)	3 (5.0)	1 (1.7)	0

例数 (割合%)

二重盲検期1日~11日目の終了・中止時

慢性疼痛については、即放性製剤における慢性疼痛患者を対象とした第Ⅲ相試験成績 (変形性関節症: P3-1 試験<sup>9)</sup>、帯状疱疹後神経痛: P3-2 試験<sup>10)</sup>) と比較を行った。二重盲検期の「鎮痛効果が不十分」となるまでの期間のハザード比 (表 19) 及び用量調節期の最終投与量別の VAS 値の変化量 (表 20) から、本剤と即放性製剤で同程度の有効性が示されていると考える。

表 19 慢性疼痛患者対象第Ⅲ相試験における「鎮痛効果が不十分」による中止をイベントとしたイベント発生状況 (二重盲検期、FAS)

		イベント発生状況 <sup>a)</sup>		ハザード比 [95%信頼区間]
		実薬	プラセボ	
変形性関節症	本剤 <sup>b)</sup>	69/87 例	50/84 例	0.453 [0.256, 0.802]
	即放性製剤 <sup>c)</sup>	66/79 例	46/81 例	0.323 [0.171, 0.611]
帯状疱疹後神経痛	本剤 <sup>b)</sup>	76/88 例	48/84 例	0.274 [0.142, 0.526]
	即放性製剤 <sup>c)</sup>	70/81 例	49/85 例	0.262 [0.133, 0.516]

a) イベントが発生しなかった被験者の例数/評価例数

b) 変形性関節症: NS24C/P3/01 試験 (5.3.5.1-C1)、帯状疱疹後神経痛: NS24C/P3/02 試験 (5.3.5.1-C2)

c) 「トラマールカプセル 25mg」他 承認事項一部変更承認申請時添付資料

(変形性関節症: P3-1 試験 (5.3.5.1-2)、帯状疱疹後神経痛: P3-2 試験 (5.3.5.1-4))

表 20 慢性疼痛患者対象第Ⅲ相試験における最終投与量別 VAS 値の変化量 (用量調節期、FAS)

用量調節期の 最終投与量	変形性関節症				帯状疱疹後神経痛			
	本剤 <sup>a)</sup>		即放性製剤 <sup>b)</sup>		本剤 <sup>a)</sup>		即放性製剤 <sup>b)</sup>	
	評価 例数	VAS 変化量 <sup>c)</sup>	評価 例数	VAS 変化量 <sup>c)</sup>	評価 例数	VAS 変化量 <sup>c)</sup>	評価 例数	VAS 変化量 <sup>c)</sup>
100 mg/日	94	-26.0 ± 17.1	67	-24.7 ± 15.7	71	-19.9 ± 15.7	65	-19.6 ± 17.4
200 mg/日	76	-29.4 ± 14.9	96	-27.6 ± 14.0	69	-26.2 ± 13.1	70	-22.1 ± 15.0
300 mg/日	38	-24.3 ± 16.0	30	-28.4 ± 16.2	67	-21.9 ± 12.2	72	-22.7 ± 14.4
400 mg/日	23	-33.0 ± 14.9	19	-27.1 ± 13.9	34	-24.7 ± 15.3	49	-16.0 ± 12.6

a) 変形性関節症：NS24C/P3/01 試験 (5.3.5.1-C1)、帯状疱疹後神経痛：NS24C/P3/02 試験 (5.3.5.1-C2)

b) 「トラマールカプセル 25mg」他 承認事項一部変更承認申請時添付資料  
(変形性関節症: P3-1 試験 (5.3.5.1-2)、帯状疱疹後神経痛: P3-2 試験 (5.3.5.1-4))

c) 平均値 ± 標準偏差 (mm)

以上より、がん性疼痛患者及び慢性疼痛患者において本剤と即放性製剤で有効性に大きな差異は認められず、薬物動態に関する検討から推測された本剤投与時の本薬未変化体及び代謝物の血中濃度の差異が本剤の有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

## 2) 安全性について

機構は、本剤と即放性製剤における安全性プロファイルの異同について、申請者に説明を求めた。申請者は、以下のように説明した。

がん性疼痛患者を対象とした本剤の第Ⅲ相試験 (NS24/P3/01 試験及び NS24/P3/02 試験) 及び即放性製剤の継続投与試験 (NS315/P2/03 試験)<sup>37)</sup> における有害事象の発現状況は表 21 のとおりであり、悪心及び嘔吐について、第Ⅲ相試験の本剤群で発現割合が高い傾向が認められた明確な理由は明らかではないが、これらの事象はオピオイドに特徴的な有害事象であり、即放性製剤においても十分に注意喚起されていることから、本剤においても同様の注意喚起を行うことで許容できると考えられた。また、継続投与試験において、即放性製剤と比較して本剤で発熱の発現割合が高い傾向が認められたが、18 例全例で本剤との因果関係が否定されている。

表 21 がん性疼痛患者対象第Ⅲ相試験におけるオピオイドに特徴的な有害事象の発現状況  
(安全性解析対象集団)

	第Ⅲ相試験 <sup>a)</sup>		継続投与試験	
	本剤	即放性製剤	本剤 <sup>b)</sup>	即放性製剤 <sup>c)</sup>
評価例数	61	60	107	37
すべての有害事象	32 (52.5)	24 (40.0)	101 (94.4)	35 (94.6)
死亡	0	0	8 (7.5)	0
死亡以外の重篤な有害事象	1 (1.6)	2 (3.3)	34 (31.8)	7 (18.9)
中止に至った有害事象	4 (6.6)	2 (3.3)	10 (9.3)	11 (29.7)
オピオイドに特徴的な有害事象	悪心	7 (11.5)	2 (3.3)	36 (33.6)
	嘔吐	6 (9.8)	2 (3.3)	22 (20.6)
	便秘	1 (1.6)	3 (5.0)	30 (28.0)
その他の有害事象	発熱	4 (6.6)	1 (1.7)	18 (16.8)
				2 (5.4)

MedDRA/J ver.16.1 発現例数 (割合%)

a) NS24/P3/01 試験 (5.3.5.1-1)、b) NS24/P3/02 試験 (5.3.5.2-1)

c) 「トラマールカプセル 25mg」他 初回承認申請時添付資料 (NS315/P2/03 試験: 5.3.5.2-1)

慢性疼痛患者を対象とした本剤 (NS24C/P3/01 試験、NS24C/P3/02 試験及び NS24C/P3/03 試験) 及び即放性製剤 (P3-1 試験<sup>9)</sup>、P3-2 試験<sup>10)</sup> 及び P3-3 試験<sup>11)</sup> の第Ⅲ相試験用量調節期における有害事象発現状況は表 22 のとおりであり、変形性関節症患者を対象とした試験では便秘並びに悪心及び嘔吐、帯状疱疹後神経痛患者を対象とした試験では便秘の発現率が即放性製剤と比べて本剤群で高い傾向が認められた。便秘、悪心及び嘔吐について、本剤群で発現率が高い傾向が認められた明確な理由は明らかでは

37) 「トラマールカプセル 25mg」他 初回承認申請時添付資料 5.3.5.2-1

ないが、これらの事象はオピオイドに特徴的な事象であり、即放性製剤においても十分に注意喚起されていることから、本剤においても同様の注意喚起を行うことで許容できると考えられた。

表 22 慢性疼痛患者対象Ⅲ相試験の有害事象発現状況（用量調節期、安全性解析対象集団）

	比較試験				長期投与試験 <sup>a)</sup>		
	変形性関節症		帯状疱疹後神経痛		本剤 <sup>b)</sup>	即放性製剤 <sup>c)</sup>	
	本剤 <sup>b)</sup>	即放性製剤 <sup>c)</sup>	本剤 <sup>b)</sup>	即放性製剤 <sup>c)</sup>			
評価例数	231	213	244	256	171	173	
すべての有害事象	213 (92.2)	190 (89.2)	227 (93.0)	225 (87.9)	140 (81.9)	149 (86.1)	
死亡	0	0	0	0	0	0	
死亡以外の重篤な有害事象	0	1 (0.5)	5 (2.0)	2 (0.8)	2 (1.2)	4 (2.3)	
中止に至った有害事象	43 (18.6)	43 (20.2)	46 (18.9)	48 (18.8)	22 (12.9)	33 (19.1)	
オピオイドに特徴的な有害事象	便秘	146 (63.2)	109 (51.2)	165 (67.6)	130 (50.8)	72 (42.1)	81 (46.8)
	悪心	139 (60.2)	104 (48.8)	111 (45.5)	113 (44.1)	70 (40.9)	82 (47.4)
	傾眠	49 (21.2)	53 (24.9)	71 (29.1)	73 (28.5)	51 (29.8)	81 (46.8)
	嘔吐	71 (30.7)	42 (19.7)	45 (18.4)	36 (14.1)	22 (12.9)	31 (17.9)
	浮動性めまい	34 (14.7)	29 (13.6)	54 (22.1)	51 (19.9)	26 (15.2)	40 (23.1)

MedDRA/J Ver.16.1 発現例数（割合%）

- a) 長期投与試験では V6 来院日より前（用量調節期）に発現した有害事象を集計の対象とした  
b) 変形性関節症: NS24C/P3/01 試験（5.3.5.1-C1）、帯状疱疹後神経痛: NS24C/P3/02 試験（5.3.5.1-C2）、長期投与試験（5.3.5.2-C1）  
c) 「トラマールカプセル 25mg」他 承認事項一部変更承認申請時添付資料  
（変形性関節症: P3-1 試験（5.3.5.1-2）、帯状疱疹後神経痛: P3-2 試験（5.3.5.1-4）、長期投与試験（5.3.5.2-2））

なお、呼吸抑制について、がん性疼痛患者を対象とした NS24/P3/01 試験の本剤群において因果関係の否定できない重篤な呼吸抑制が 1 例認められていること、本剤の海外製造販売後安全性情報において呼吸抑制の副作用症例が集積していることを踏まえ、添付文書の「重大な副作用」に「呼吸抑制」を記載して注意喚起を行う。

機構は、慢性疼痛患者における本剤の乱用及び依存のリスクについて、即放性製剤と比較し説明するよう、申請者に求めた。

申請者は以下のように説明した。

慢性疼痛患者を対象とした国内臨床試験（NS24C/P3/01 試験、NS24C/P3/02 試験及び NS24C/P3/03 試験）において乱用及び依存に関連する有害事象<sup>38)</sup>は認められず、依存性調査票を用いた調査においても、依存性を示唆する傾向は認められなかった。また、本剤及び即放性製剤の長期投与試験（NS24C/P3/03 試験及び P3-3 試験<sup>11)</sup>）において、用量調節期の最終投与量に比べてコントロール期の最頻投与量が増加した患者の割合は、本剤 7.1%（10/140 例）、即放性製剤 10.2%（14/137 例）と大きな違いは認められなかった。本剤の長期投与試験（NS24C/P3/03 試験）において用量調節期の最終投与量よりもコントロール期の最頻投与量が高かった 10 例については、いずれも痛みの程度に応じて治験実施計画書の規定に従った段階的な増量が行われており、依存や退薬症候を疑わせる結果は認められなかった。

即放性製剤の国内製造販売後安全性情報（報告期間：2010 年 10 月 1 日から 2014 年 8 月 31 日まで）では、乱用及び依存に関連する有害事象<sup>38)</sup>は退薬症候 2 例が報告されている。いずれも漸減せずに突然中止した後に発現した事象であり、投与再開により回復している。海外における本剤の製造販売後安全性情報（報告期間：2010 年 10 月 1 日から 2014 年 8 月 31 日まで）では、乱用及び依存に関連する有害事象<sup>38)</sup>は 8 例認められているが、いずれも本剤の投与状況を含め詳細不明であった。

38) MedDRA ver.16.1 SMQ 乱用及び依存に該当する以下の有害事象

薬物乱用、薬物乱用者、薬物依存、薬物依存・分娩前、薬物依存・分娩後、企図的薬剤誤用、企図的過量投与、不正薬剤母体使用、母体の物質乱用による新生児合併症、多物質依存、物質乱用、物質乱用者、偶発的過量投与、依存、社会的行為障害、薬物の解毒、薬物違法流用、薬物濃度治療量以上、薬物濃度増加、薬物スクリーニング、薬物スクリーニング陽性、薬物耐性、薬物耐性低下、薬物耐性上昇、薬物乱用頭痛、麻薬性腸症候群、注射痕、過量投与、処方せんの改ざん、物質使用、物質誘発性気分障害、物質誘発性精神性障害、各種物質毒性

以上より、がん性疼痛患者及び慢性疼痛患者における本剤の安全性について即放性製剤と比較して大きな違いは認められず、慢性疼痛患者における本剤の乱用及び依存についても即放性製剤を上回るリスクは認められていないと考える。しかしながら、少数ではあるが、国内外における製造販売後安全性情報で乱用及び依存に関連する有害事象の発現が報告されていることを考慮すると、本薬の長期投与に伴う乱用及び依存のリスクは否定できない。したがって、即放性製剤と同様、添付文書において薬物乱用又は薬物依存傾向のある患者を慎重投与とし、長期連用により薬物依存が生じる可能性がある旨を注意喚起する。

機構は以下のように考える。

本剤について実施された臨床試験及び即放性製剤に係る臨床試験との比較において、がん性疼痛患者及び慢性疼痛患者における本剤と即放性製剤との有効性及び安全性に臨床上問題となる大きな違いは認められず、乱用及び依存を含め、本剤の安全性について、現時点で即放性製剤を上回るリスクは示唆されていない。したがって、本剤についても即放性製剤と同様に低用量から漸増し、個々の患者における有害事象の発現に注意しながら投与する限りにおいて、安全性上の特段の問題が生じる可能性は低いといえる。しかしながら、本剤はオピオイド性鎮痛剤であり、慢性疼痛患者ではがん性疼痛患者と比較し長期間に亘る使用が想定されるので、本薬の長期投与に伴う乱用及び依存のリスクについては、添付文書において即放性製剤と同様の注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において引き続き検討することが必要である。

## (2) 慢性疼痛の疾患別の有効性及び安全性について

### 1) 有効性について

機構は、慢性疼痛には多様な疾患が含まれることから、本剤の有効性について、慢性疼痛の疾患別及び併用薬の種類別に説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

第Ⅲ相試験（NS24C/P3/01 試験及び NS24C/P3/02 試験）の用量調節期終了時における VAS 値並びに用量調節期開始時からの VAS 値の変化量、本剤投与量、移行基準<sup>28)</sup>を満たし二重盲検期に移行した被験者の割合は表 23 のとおりであり、変形性関節症と帯状疱疹後神経痛で大きな違いは認められなかった。さらに、いずれの試験においても二重盲検期にプラセボと比較して本剤の有効性が示され、Kaplan-Meier 曲線（図 3 及び図 4）は試験間で大きく異ならなかった。

表 23 慢性疼痛患者対象第Ⅲ相試験の用量調節期における有効性の評価項目  
(5.3.5.1-C1: NS24C/P3/01 試験及び 5.3.5.1-C2: NS24C/P3/02 試験、用量調節期における FAS、LOCF)

	変形性関節症 (NS24C/P3/01 試験)	帯状疱疹後神経痛 (NS24C/P3/02 試験)
評価例数	231	244
VAS 値 (平均値±標準偏差)		
用量調節期開始時	60.7±9.2	60.2±10.4
用量調節期終了/中止時	33.2±16.3	37.3±16.7 <sup>a)</sup>
用量調節期終了/中止時における用量調節期開始時からの変化量	-27.5±16.1	-22.9±14.2 <sup>a)</sup>
用量調節期終了時の本剤投与量 (mg/日、平均値±標準偏差)	195.7±98.6	225.4±103.5
二重盲検期に移行した被験者の割合 (例数)	74.0% (171/231)	70.5% (172/244)

a) 用量調節期終了/中止時の VAS 値欠測 3 例を除外した 241 例の値

また、変形性関節症及び帯状疱疹後神経痛以外の疾患の患者も組み入れられた長期投与試験（NS24C/P3/03 試験）における VAS 値の推移は表 24 のとおりであり、被験者数の少ない疾患はあるも

の、いずれの疾患でも本剤投与開始後に徐々に VAS 値が低下し、52 週後まで継続して鎮痛効果が認められており、慢性疼痛の原疾患により有効性の傾向に大きな違いは認められなかった。

表 24 慢性疼痛患者対象長期投与試験における疾患別の VAS 値のベースラインからの変化量の推移  
(5.3.5.2-C1: NS24C/P3/03 試験、FAS、LOCF)

原因疾患	変形性 関節症	腰痛症	関節 リウマチ	脊柱管 狭窄症	PHN	DPN	CRPS	線維筋痛症	
評価例数	33	34	2	19	38	16	5	24	
ベースラインの VAS 値	60.0±8.8	61.8±10.4	60.0±2.8	62.6±10.0	61.2±8.3	59.8±12.4	53.8±7.7	65.0±10.2	
VAS 値の ベースライン からの変化量	1 週目	-11.8±12.8	-8.6±12.1	-6.5±9.2	-13.2±16.4	-6.0±8.1	-10.3±17.7	-12.4±11.5	-9.0±16.4
	2 週目	-16.6±14.9	-18.8±15.9	-13.0±7.1	-15.7±16.3	-10.9±11.3	-15.8±16.9	-24.8±10.9	-8.5±14.2
	4 週目	-26.8±15.9	-30.4±18.4	-26.5±4.9	-25.1±18.6	-21.1±15.4	-22.7±16.1	-30.6±16.3	-16.0±14.0
	6 週目	-34.3±13.8	-35.8±19.3	-42.0	-36.7±11.8	-25.4±15.7	-31.1±17.0	-30.0±16.8	-19.2±11.9
	8 週目	-33.7±13.2	-36.3±19.7	-44.5±2.1	-35.6±15.8	-28.8±15.1	-33.7±17.3	-30.4±17.8	-22.5±14.9
	16 週目	-38.1±14.9	-40.0±17.9	-53.5±0.7	-35.5±16.7	-27.9±15.9	-36.9±17.6	-28.6±16.1	-21.8±17.5
	28 週目	-40.2±16.7	-41.3±16.8	-49.0	-33.5±20.0	-30.7±14.9	-37.6±16.2	-31.4±15.9	-20.4±16.7
52 週目	-43.8±16.7	-45.4±17.0	-57.0±1.4	-35.7±20.7	-33.9±16.2	-40.3±18.9	-30.8±21.0	-30.8±19.2	

平均値 ± 標準偏差、PHN: 帯状疱疹後神経痛、DPN: 糖尿病性神経障害性疼痛、CRPS: 複合性局所疼痛症候群

慢性疼痛患者においては、原疾患により多様な非オピオイド鎮痛剤の併用が想定されることから、第Ⅲ相試験（NS24C/P3/01 試験及び NS24C/P3/02 試験）は試験期間を通じて非オピオイド鎮痛剤及び鎮痛補助剤の用法・用量を変更しないことを規定し実施した。二重盲検期における「鎮痛効果が不十分」による中止をイベントとしたハザード比について、併用薬の有無別に部分集団解析を行った結果は表 25 のとおりであった。変形性関節症を対象とした試験（NS24C/P3/01 試験）では全例が NSAIDs を併用し、他の薬剤を併用している被験者が少数であったことから、個々の併用薬の影響についての検討は困難であった。帯状疱疹後神経痛を対象とした第Ⅲ相試験（NS24C/P3/02 試験）では、各併用薬の有無によりハザード比に大きな違いは認められなかった。

表 25 第Ⅲ相試験における併用薬の有無別の「鎮痛効果が不十分」による中止をイベントとしたハザード比  
(5.3.5.1-C1: NS24C/P3/01 試験及び 5.3.5.1-C2: NS24C/P3/02 試験、FAS)

		変形性関節症 (NS24C/P3/01 試験)			帯状疱疹後神経痛 (NS24C/P3/02 試験)		
		評価例数		ハザード比 [95%信頼区間]	評価例数		ハザード比 [95%信頼区間]
		本剤	プラセボ		本剤	プラセボ	
NSAIDs	有	87	84	0.453 [0.256~0.802]	34	25	0.649 [0.235~1.789]
	無	0	0	—	54	59	0.153 [0.059~0.396]
プレガバリン	有	0	0	—	66	61	0.267 [0.130~0.549]
	無	87	84	0.453 [0.256~0.802]	22	23	0.275 [0.057~1.326]
ワクシニアウイルス接種 家兔炎症皮膚抽出液	有	2	0	—	20	17	0.353 [0.088~1.416]
	無	85	84	0.462 [0.261~0.819]	68	67	0.258 [0.122~0.544]
抗うつ薬	有	0	0	—	26	32	0.278 [0.078~0.999]
	無	87	84	0.453 [0.256~0.802]	62	52	0.267 [0.125~0.573]
三環系抗うつ薬	有	0	0	—	16	23	0.299 [0.063~1.409]
	無	87	84	0.453 [0.256~0.802]	72	61	0.266 [0.129~0.548]
抗てんかん薬 <sup>a)</sup>	有	0	0	—	67	63	0.275 [0.134~0.564]
	無	87	84	0.453 [0.256~0.802]	21	21	0.260 [0.054~1.250]
ビタミン剤	有	3	3	0.816 [0.050~13.241]	22	17	0.275 [0.084~0.894]
	無	84	81	0.442 [0.246~0.793]	66	67	0.264 [0.120~0.582]

a) 抗てんかん薬にはプレガバリンも含む

## 2) 安全性について

機構は、慢性疼痛の原疾患及び併用薬の種類が本剤の安全性に及ぼす影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

### ① 原疾患別の安全性について

第Ⅲ相試験（NS24C/P3/01 試験及び NS24C/P3/02 試験）における有害事象の発現割合は表 26 のとおりであり、両試験で有害事象の発現状況が大きく異なる傾向は認められなかった。

表 26 第Ⅲ相試験における疾患別のオピオイドに特徴的な有害事象の発現割合  
(5.3.5.1-C1: NS24C/P3/01 試験及び 5.3.5.1-C2: NS24C/P3/02 試験、安全性解析対象集団)

	用量調節期		二重盲検期				
	変形性関節症	帯状疱疹後神経痛	変形性関節症		帯状疱疹後神経痛		
			本剤	プラセボ	本剤	プラセボ	
評価例数	231	244	87	84	88	84	
すべての有害事象	213 (92.2)	227 (93.0)	52 (59.8)	39 (46.4)	51 (58.0)	38 (45.2)	
死亡	0	0	0	0	0	0	
死亡以外の重篤な有害事象	0	5 (2.0)	1 (1.1)	0	3 (3.4)	0	
中止に至った有害事象	43 (18.6)	46 (18.9)	4 (4.6)	0	10 (11.4)	2 (2.4)	
オピオイドに特徴的な有害事象	便秘	146 (63.2)	165 (67.6)	7 (8.0)	5 (6.0)	3 (3.4)	5 (6.0)
	悪心	139 (60.2)	111 (45.5)	11 (12.6)	7 (8.3)	10 (11.4)	7 (8.3)
	傾眠	49 (21.2)	71 (29.1)	5 (5.7)	0	6 (6.8)	4 (4.8)
	嘔吐	71 (30.7)	45 (18.4)	8 (9.2)	1 (1.2)	6 (6.8)	0
	浮動性めまい	34 (14.7)	54 (22.1)	2 (2.3)	0	4 (4.5)	1 (1.2)

MedDRA/J ver.16.1 発現例数（割合%）

長期投与試験（NS24C/P3/03 試験）における原疾患別の有害事象発現状況は表 27 のとおりであった。関節リウマチや複合性局所疼痛症候群では被験者数が少なく評価が困難ではあるものの、原疾患の違いにより有害事象発現状況に大きな違いは認められなかった。

表 27 慢性疼痛患者を対象とした長期投与試験における原疾患別のオピオイドに特徴的な有害事象発現割合  
(5.3.5.2-C1: NS24C/P3/03 試験)

原因疾患	変形性関節症	腰痛症	関節リウマチ	脊柱管狭窄症	PHN	DPN	CRPS	線維筋痛症
評価例数	33	34	2	19	38	16	5	24
すべての有害事象	33 (100)	33 (97.1)	2 (100)	17 (89.5)	37 (97.4)	16 (100)	5 (100)	24 (100)
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象	1 (3.0)	0	0	0	4 (10.5)	0	0	1 (4.2)
中止に至った有害事象	8 (24.2)	4 (11.8)	0	4 (21.1)	4 (10.5)	2 (12.5)	0	2 (8.3)
オピオイドに特徴的な有害事象	便秘	19 (57.6)	9 (26.5)	1 (50.0)	10 (52.6)	21 (55.3)	6 (40.0)	16 (66.7)
	悪心	18 (54.5)	12 (35.3)	1 (50.0)	9 (47.4)	15 (39.5)	1 (20.0)	13 (54.2)
	傾眠	10 (30.3)	9 (26.5)	0	2 (10.5)	16 (42.1)	3 (18.8)	2 (40.0)
	嘔吐	7 (21.2)	3 (8.8)	0	3 (15.8)	8 (21.1)	2 (12.5)	0
	浮動性めまい	6 (18.2)	3 (8.8)	0	4 (21.1)	12 (31.6)	2 (12.5)	1 (20.0)

MedDRA/J ver.16.1 発現例数（割合%）

PHN: 帯状疱疹後神経痛、DPN: 糖尿病性神経障害性疼痛、CRPS: 複合性局所疼痛症候群

## ② 併用薬の有無別の安全性について

第Ⅲ相試験（NS24C/P3/01 試験及び NS24C/P3/02 試験の併合）における主な非オピオイド鎮痛剤及び鎮痛補助剤の併用の有無別の有害事象の発現状況は表 28 のとおりであり、併用薬により被験者数に偏りがあるものの、いずれの薬剤についても併用の有無あるいは併用薬剤間で有害事象の発現状況に大きな差は認められなかった。

表 28 第Ⅲ相試験における併用薬の有無別のオピオイドに特徴的な有害事象の発現状況  
(5.3.5.1-C1: NS24C/P3/01 試験及び 5.3.5.1-C2: NS24C/P3/02 試験併合、用量調節期、安全性解析対象集団)

	NSAIDs		プレガバリン		ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液		抗うつ薬		抗てんかん薬 <sup>a)</sup>		ビタミン剤		
	有	無	有	無	有	無	有	無	有	無	有	無	
評価例数	311	164	184	291	58	417	76	399	188	287	67	408	
全ての有害事象	288 (92.6)	152 (92.7)	173 (94.0)	267 (91.8)	56 (96.6)	384 (92.1)	74 (97.4)	366 (91.7)	177 (94.1)	263 (91.6)	64 (95.5)	376 (92.2)	
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
死亡以外の重篤な有害事象	1 (0.3)	4 (2.4)	5 (2.7)	0	3 (5.2)	2 (0.5)	0	5 (1.3)	5 (2.7)	0	4 (6.0)	1 (0.2)	
中止に至った有害事象	55 (17.7)	34 (20.7)	35 (19.0)	54 (18.6)	12 (20.7)	77 (18.5)	9 (11.8)	80 (20.1)	36 (19.1)	53 (18.5)	16 (23.9)	73 (17.9)	
オピオイドに特徴的な有害事象	便秘	198 (63.7)	113 (68.9)	125 (67.9)	186 (63.9)	43 (74.1)	268 (64.3)	60 (78.9)	251 (62.9)	129 (68.6)	182 (63.4)	43 (64.2)	268 (65.7)
	悪心	169 (54.3)	81 (49.4)	85 (46.2)	165 (56.7)	30 (51.7)	220 (52.8)	28 (36.8)	222 (55.6)	87 (46.3)	163 (56.8)	32 (47.8)	218 (53.4)
	傾眠	72 (23.2)	48 (29.3)	52 (28.3)	68 (23.4)	15 (25.9)	105 (25.2)	33 (43.4)	87 (21.8)	53 (28.2)	67 (23.3)	21 (31.3)	99 (24.3)
	嘔吐	85 (27.3)	31 (18.9)	34 (18.5)	82 (28.2)	13 (22.4)	103 (24.7)	7 (9.2)	109 (27.3)	36 (19.1)	80 (27.9)	22 (32.8)	94 (23.0)
	浮動性めまい	53 (17.0)	35 (21.3)	39 (21.2)	49 (16.8)	12 (20.7)	76 (18.2)	18 (23.7)	70 (17.5)	40 (21.3)	48 (16.7)	21 (31.3)	67 (16.4)

MedDRA/J ver.16.1 発現例数 (割合%)

a) 抗てんかん薬にはプレガバリンも含む

以上より、慢性疼痛の原疾患及び併用薬の有無が本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

提示された臨床試験成績から慢性疼痛の原疾患及び併用する非オピオイド鎮痛剤・鎮痛補助剤の種類により、本剤の有効性及び安全性の傾向に差異は認められず、現時点で大きな問題は認められていない。しかしながら、原疾患あるいは併用薬によっては臨床試験に組み入れられた症例数が少ないため十分な評価がなされているとは言い難く、実臨床においては様々な原疾患による慢性疼痛患者に対して本剤が投与されること、さらに原疾患により使用されている非オピオイド鎮痛剤及び鎮痛補助剤が異なると想定されることから、慢性疼痛の原疾患及び併用薬が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響については、製造販売後調査において引き続き検討する必要がある。

### (3) 用法・用量について

#### 1) ترامadol塩酸塩未使用患者における開始用量について

機構は、 ترامadol塩酸塩製剤を未使用の患者において本剤の開始用量を 100 mg/日とすることの適切性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

慢性疼痛患者を対象とした第Ⅲ相試験 (NS24C/P3/01 試験及び NS24C/P3/02 試験) ではオピオイド鎮痛剤未使用患者に対し本剤を 100 mg/日から投与することとされた。用量調節期における Visit 毎の投与量分布について、即放性製剤を用いた試験 (P3-1 試験<sup>9)</sup> 及び P3-2 試験<sup>10)</sup> と比較した結果は表 29 のとおりであり、用量調節を達成するまでの時間 (日数、平均値 ± 標準偏差) は、変形性関節症患者を対象とした試験では、本剤 19.7 ± 9.0 日、即放性製剤 18.2 ± 8.7 日、帯状疱疹後神経痛患者を対象とした試験では、本剤 23.5 ± 9.0 日、即放性製剤 22.3 ± 8.9 日であった。また、用量調節期中で中止した被験者の割合は、変形性関節症患者に本剤を投与した NS24C/P3/01 試験及び即放性製剤を投与した P3-1 試験<sup>9)</sup> でそ

れぞれ 25.5%及び 24.4%、帯状疱疹後神経痛患者に本剤を投与した NS24C/P3/02 試験及び即放性製剤を投与した P3-2 試験<sup>10)</sup> でそれぞれ 29.5%及び 35.2%であり、いずれの試験においても半数以上が「有害事象の発現」を理由とした中止であった。以上より、用量調節期の増量状況、用量調節を達成するまでの期間、及び用量調節期における患者の中止状況について、本剤と即放性製剤の間で異なる傾向は認められていないと考える。したがって、トラマドール塩酸塩製剤を未使用の慢性疼痛患者において開始用量を 100 mg/日とすることに問題はないと考える。

表 29 慢性疼痛患者を対象とした第Ⅲ相試験における用量調節期の投与量分布 (FAS、二重盲検期移行例)

Visit	製剤	変形性関節症				帯状疱疹後神経痛			
		100 mg/日	200 mg/日	300 mg/日	400 mg/日	100 mg/日	200 mg/日	300 mg/日	400 mg/日
V1	本剤 <sup>a)</sup>	171 (100)	0	0	0	172 (100)	0	0	0
	即放性製剤 <sup>b)</sup>	160 (100)	0	0	0	166 (100)	0	0	0
V2	本剤 <sup>a)</sup>	52 (36.1)	92 (63.9)	0	0	43 (26.7)	118 (73.3)	0	0
	即放性製剤 <sup>b)</sup>	14 (10.5)	119 (89.5)	0	0	25 (17.0)	122 (83.0)	0	0
V3	本剤 <sup>a)</sup>	15 (16.9)	41 (46.1)	33 (37.1)	0	16 (13.3)	46 (38.3)	58 (48.3)	0
	即放性製剤 <sup>b)</sup>	6 (9.5)	19 (30.2)	38 (60.3)	0	12 (10.4)	31 (27.0)	72 (62.6)	0
V4	本剤 <sup>a)</sup>	4 (7.8)	14 (27.5)	20 (39.2)	13 (25.5)	6 (7.7)	21 (26.9)	35 (44.9)	16 (20.5)
	即放性製剤 <sup>b)</sup>	2 (5.9)	10 (29.4)	12 (35.3)	10 (29.4)	4 (6.3)	11 (17.5)	23 (36.5)	25 (39.7)
V5	本剤 <sup>a)</sup>	0	4 (23.5)	9 (52.9)	4 (23.5)	5 (11.4)	11 (25.0)	13 (29.5)	15 (34.1)
	即放性製剤 <sup>b)</sup>	0	3 (18.8)	4 (25.0)	9 (56.3)	1 (3.2)	8 (25.8)	8 (25.8)	14 (45.2)
V6	本剤 <sup>a)</sup>	0	0	1 (50.0)	1 (50.0)	-	-	-	-
	即放性製剤 <sup>b)</sup>	0	0	0	2 (100)	-	-	-	-
用量調節期終了時	本剤 <sup>a)</sup>	63 (36.8)	65 (38.0)	27 (15.8)	16 (9.4)	41 (23.8)	59 (34.3)	48 (27.9)	24 (14.0)
	即放性製剤 <sup>b)</sup>	42 (26.3)	82 (51.3)	23 (14.4)	13 (8.1)	37 (22.3)	52 (31.3)	50 (30.1)	27 (16.3)

例数 (割合%)、-: 該当なし

- a) 変形性関節症: NS24C/P3/01 試験 (5.3.5.1-C1)、帯状疱疹後神経痛: NS24C/P3/02 試験 (5.3.5.1-C2)  
b) 「トラマールカプセル 25mg」他 承認事項一部変更承認申請時添付資料  
(変形性関節症: P3-1 試験 (5.3.5.1-2)、帯状疱疹後神経痛: P3-2 試験 (5.3.5.1-4))

がん性疼痛患者を対象とした第Ⅲ相試験 (NS24/P3/01 試験) は即放性製剤で疼痛コントロールされた患者を対象とし、トラマドール塩酸塩製剤を未使用の患者を対象とした検討は行っていない。しかしながら、健康成人対象の第Ⅰ相試験 (NS24/P1/01 試験) において本剤と即放性製剤との曝露量 (AUC、C<sub>max</sub>) が同等であることが確認されており、本剤と即放性製剤の有効性及び安全性は大きく異ならないと予想されたこと、第Ⅲ相試験 (NS24/P3/01 試験) の観察期 (即放性製剤投与) から二重盲検期への本剤群への移行例及び二重盲検期の即放性製剤から継続投与試験 (NS24/P3/02 試験) への移行例において、製剤の切り替えによる VAS 値への影響は認められず、切替後も同一用量にて疼痛コントロールが得られ (表 30)、安全性上特段の問題は認められていないこと、慢性疼痛患者を対象とした試験 (NS24C/P3/01 試験及び NS24C/P3/02 試験) においてトラマドール塩酸塩製剤を未使用の患者に対し本剤 100 mg/日から投与を開始し、安全性上特段の問題は認められていないことから、トラマドール塩酸塩製剤を未使用のがん性疼痛患者においても 100 mg/日を開始用量とすることに大きな問題はないと考える。

表 30 がん性疼痛患者対象試験における製剤切り替え前後の VAS 値  
(5.3.5.1-1: NS24/P3/01 試験、5.3.5.2-1: NS24/P3/02 試験、FAS)

		本剤群		即放性製剤群		
		評価例数	VAS 値	評価例数	VAS 値	
第Ⅲ相試験 (NS24/P3/01 試験)	観察期 3 日目 (即放性製剤投与)	61	8.5 ± 7.3	60	9.1 ± 8.3	
	二重盲検期	1 日目	61	9.9 ± 11.1	60	8.3 ± 8.9
		終了時 <sup>a)</sup>	61	9.1 ± 11.7	60	8.1 ± 8.8
継続投与試験 (NS24/P3/02 試験)	継続期 (本剤投与)	V2w	53	8.68 ± 9.08	54	9.08 ± 9.5
		終了時 <sup>b)</sup>	53	13.00 ± 13.52	54	12.98 ± 14.14

平均値 ± 標準偏差

- a) 二重盲検期 1 日～10 日目の終了・中止時  
b) V2w～V24w の終了・中止時 Visit 間

## 2) 最大投与量について

機構は、最大投与量を 400 mg/日とすることの適切性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

がん性疼痛患者を対象とした臨床試験は、レスキュー・ドーズを含めたトラマドール塩酸塩としての投与量が 400mg/日を超えないことを規定し実施した。継続投与試験 (NS24/P3/02 試験) における定時投与量別の総投与日数、各定時投与量を投与期間中の疼痛コントロールが「良好」であった日数、各定時投与量を投与期間中の疼痛コントロール「良好」の日数の割合は表 31 のとおりであった。一方、本試験期間中にレスキュー・ドーズを含めて 400 mg/日を必要とした被験者が 16 例認められ、400 mg/日が投与された期間 (平均値±標準偏差)  $13.9 \pm 26.6$  日のうち、疼痛コントロールが「良好」であった日数は  $7.8 \pm 22.2$  日であった。これらの被験者において悪心、嘔吐、便秘及び傾眠等のオピオイドに特徴的な有害事象が認められたが、いずれも軽度な事象であった。したがって、がん性疼痛に対する本剤の推奨用量としては即放性製剤と同様、100~300 mg/日とし、最大投与量はレスキュー・ドーズを含めて 400 mg/日を超えないと設定することは妥当と考える。

表 31 がん性疼痛患者を対象とした継続投与試験における投与量別疼痛コントロール良好の日数の割合 (5.3.5.2-1: NS24/P3/02 試験、FAS)

1 日定時投与量	投与日数	疼痛コントロール「良好」の期間 (日)	疼痛コントロール「良好」の割合 (%) <sup>a)</sup>
100 mg/日	90.8 ± 56.3	81.7 ± 56.1	87.7 ± 18.0
200 mg/日	66.4 ± 54.2	57.9 ± 54.0	78.6 ± 32.1
300 mg/日	39.6 ± 35.1	31.6 ± 34.3	66.7 ± 38.5
400 mg/日	36.3 ± 47.4	34.0 ± 48.5	79.7 ± 22.8

平均値 ± 標準偏差

a) 個々の患者における「各定時投与量の投与期間 (日)」に対する「各定時投与量の投与期間中における疼痛コントロール「良好」の期間 (日)」の割合を算出

慢性疼痛患者を対象とした臨床試験では、即放性製剤と同じ 100~400 mg/日の用量範囲で本剤の有効性及び安全性について検討を行った。第Ⅲ相試験 (NS24C/P3/01 試験及び NS24C/P3/02 試験) における用量調節期終了時の投与量分布 (二重盲検期移行例) は、変形性関節症 (NS24C/P3/01 試験) では 100 mg/日 36.8% (63/171 例)、200 mg/日 38.0% (65/171 例)、300 mg/日 15.8% (27/171 例)、400 mg/日 9.4% (16/171 例)、帯状疱疹後神経痛 (NS24C/P3/02 試験) では 100 mg/日 23.8% (41/172 例)、200 mg/日 34.3% (59/172 例)、300 mg/日 27.9% (48/172 例)、400 mg/日 14.0% (24/172 例) であり (表 29)、慢性疼痛に対する本剤の推奨用量は 100~300 mg/日と考えられるが、いずれの試験においても 400 mg/日まで増量した被験者は認められ、400 mg/日を必要とする患者が存在すると考える。第Ⅲ相試験 (NS24C/P3/01 試験及び NS24C/P3/02 試験) の用量調節期における投与量別の有害事象の発現状況及び長期投与試験 (NS24C/P3/03 試験) における最頻投与量別の有害事象発現状況は表 32 のとおりであり、投与量により有害事象発現状況に異なる傾向は認められなかった。以上より、慢性疼痛に対する本剤の推奨用量は 100~300 mg/日とし、400 mg/日を超えないこととするのが適切と考える。

表 32 慢性疼痛患者対象第Ⅲ相試験及び長期投与試験における投与量別の有害事象発現状況  
(5.3.5.1-C1: NS24C/P3/01 試験及び 5.3.5.1-C2: NS24C/P3/02 試験併合、5.3.5.2-C1: NS24C/P3/03 試験、安全性解析対象集団)

投与量 <sup>b)</sup>	第Ⅲ相試験 <sup>a)</sup> (NS24C/P3/01 試験、NS24C/P3/02 試験併合)				長期投与試験 (NS24C/P3/03 試験)				
	100 mg/日	200 mg/日	300 mg/日	400 mg/日	100 mg/日	200 mg/日	300 mg/日	400 mg/日	
評価例数 <sup>c)</sup>	475	329	172	58	72	45	29	25	
すべての有害事象	364 (76.6)	181 (55.0)	94 (54.7)	29 (50.0)	70 (97.2)	44 (97.8)	28 (96.6)	25 (100.0)	
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0	
死亡以外の重篤な有害事象	3 (0.6)	0	2 (1.2)	0	3 (4.2)	1 (2.2)	1 (3.4)	1 (4.0)	
投与中止に至った有害事象	66 (13.9)	14 (4.3)	15 (8.7)	1 (1.7)	15 (20.8)	5 (11.1)	4 (13.8)	0	
オピオイドに特徴的な有害事象	悪心	192 (40.4)	59 (17.9)	24 (14.0)	7 (12.1)	35 (48.6)	25 (55.6)	8 (27.6)	12 (48.0)
	嘔吐	84 (17.7)	31 (9.4)	11 (6.4)	5 (8.6)	12 (16.7)	7 (15.6)	4 (13.8)	5 (20.0)
	便秘	229 (48.2)	62 (18.8)	19 (11.0)	5 (8.6)	37 (51.4)	22 (48.9)	13 (44.8)	12 (48.0)
	傾眠	78 (16.4)	31 (9.4)	13 (7.6)	1 (1.7)	17 (23.6)	18 (40.0)	7 (24.1)	11 (44.0)
	浮動性めまい	55 (11.6)	26 (7.9)	11 (6.4)	0	13 (18.1)	10 (22.2)	5 (17.2)	4 (16.0)

MedDRA/J ver.16.1 発現例数 (割合%)

a) 用量調節期

b) 第Ⅲ相試験は用量調節期における有害事象発現日の1日投与量、長期投与試験は最頻投与量

c) 第Ⅲ相試験は当該1日投与量を1日でも投与した被験者数

機構は、以下のように考える。

がん性疼痛患者を対象とした第Ⅲ相試験 (NS24/P3/01 試験) は、即放性製剤により疼痛コントロールが得られている被験者が二重盲検期に移行する試験デザインであったが、即放性製剤から本剤へ切り替えた被験者において有効性は維持され、安全性に問題は認められなかった。その上で、薬物動態に関する検討において本剤と即放性製剤の  $C_{max}$  及び AUC は大きく異ならなかったこと (「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、<審査の概略>、(1) 即放性製剤と比較した本剤の薬物動態について」の項参照)、がん性疼痛は持続的であり、鎮痛薬の血中濃度の低下とともに痛みが生じること (日本緩和医療学会緩和医療ガイドライン委員会編、*がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014 年版*, 2014) を踏まえると、トラマドール塩酸塩製剤を未投与のがん性疼痛患者に対し本剤 100 mg/日から投与を開始することにより臨床上の大きな問題が生じる可能性は低いと想定される。慢性疼痛については、第Ⅲ相試験 (NS24C/P3/01 試験及び NS24C/P3/02 試験) においてオピオイド鎮痛薬未使用の患者に対し本剤 100 mg/日より投与を開始し、即放性製剤と同様に用量調節が達成されていることから、開始用量を 100 mg/日とすることに問題は無い。なお、添付文書において、患者の状態を観察し適切に用量調節を行うこと、並びに 1 日 100 mg ずつ増減量を行うことが望ましいことが即放性製剤と同様に注意喚起されており、この点については十分に医療現場に周知することが必要である。

1 日最大投与量について、がん性疼痛及び慢性疼痛のいずれも、臨床試験においてレスキュー・ドーズも含めてトラマドール塩酸塩として 400 mg/日が投与された被験者は少数であったが、当該用量を投与された被験者において安全性上の大きな問題は認められず、即放性製剤の最大投与量は 400 mg/日とされている。したがって、本剤の最大投与量を 400 mg/日とすることに特段の問題はない。ただし、がん性疼痛に関しては、本剤は定時投与され、即放性製剤がレスキュー・ドーズとして併用される可能性があること、臨床試験においてもレスキュー・ドーズを含めた最大投与量を規定し実施されていることから、レスキュー・ドーズを含めたトラマドール塩酸塩として 1 日最大 400 mg/日であることを医療現場に周知する必要がある。

以上の本剤の開始用量及び最大投与量の適切性については、専門協議での議論を踏まえ、最終的に判断したい。

なお、がん性疼痛及び慢性疼痛のいずれの臨床試験においても 400 mg/日を投与された被験者数は限られるので、製造販売後調査においてトラマドール塩酸塩としての投与量の情報を収集し、1 日投与量が安全性に及ぼす影響について検討する必要がある。

#### (4) 本剤の臨床的位置づけ及び効能・効果について

機構は、本剤の臨床的位置づけについて、即放性製剤との異同を含め、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

トラマドール塩酸塩は、がん性疼痛に対する治療において WHO (World Health Organization) 方式がん疼痛治療法の 3 段階除痛ラダーで第 2 段階に位置づけられている弱オピオイド鎮痛薬である (武田文和著, 世界保健機関編, *がんの痛みからの解放*, 東京, 金原出版株式会社, 1-41, 1996)。また、慢性疼痛に対する治療においては、第一選択薬の非オピオイド鎮痛剤や鎮痛補助剤では鎮痛効果不十分な非がん性慢性疼痛に対し最初から投与可能なオピオイド鎮痛剤として位置づけられている (日本ペインクリニック学会非がん性慢性[疼]痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン作成ワーキンググループ編, *非がん性慢性[疼]痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン*, 東京, 真興交易株式会社, 2012)。

がん性疼痛の治療においては、定時投与には徐放性製剤を投与し、用量調節や突出痛に対しては同一成分の即放性製剤が適しており、同一成分の徐放性製剤と即放性製剤を目的に応じて使い分けることで、より良好な疼痛管理が可能となるとされており (医療用麻薬適正使用ガイダンス作成検討委員会, *医療用麻薬適正使用ガイダンス*, 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課, 2012)、慢性疼痛に対するオピオイド治療においては徐放性製剤の定時投与が基本とされている (Kalso E et al, *Eur J Pain*, 7: 381-386, 2003)。したがって、すでに即放性製剤が販売されており、即放性製剤と同様の有効性と安全性を有する徐放性製剤である本剤は、がん性疼痛及び慢性疼痛のいずれの治療においても新たな選択肢になると考える。また、以上のような本剤の臨床的位置づけを踏まえると、効能・効果は即放性製剤と同様とすることが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

トラマドール塩酸塩製剤はすでに即放性製剤ががん性疼痛及び慢性疼痛のいずれに対しても効能・効果を有する薬剤として承認を取得している。一方、1 日 1 回投与の経口徐放性製剤である本剤は、患者の利便性の向上及び服薬アドヒアランスの向上が期待できること、がん性疼痛治療においては用途に応じた即放性製剤との使い分けが可能となることから、がん性疼痛及び慢性疼痛の治療における新たな選択肢となり得るものといえる。また、実施された臨床試験で本剤のがん性疼痛及び慢性疼痛に対する有効性が示されたことから、効能・効果について、即放性製剤と同様とすることに特段の問題はない。

#### (5) 製造販売後の検討事項について

申請者は、臨床試験において検討した患者数は限られていることから、がん性疼痛及び慢性疼痛患者を対象とした使用成績調査 (目標症例数: 600 例, 観察期間: 24 週間) を実施し、使用実態下における安全性及び有効性を把握すると説明している。

機構は、製造販売後調査において、食事が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響、軽度から中等度の腎機能障害及び肝機能障害患者における安全性、慢性疼痛の原疾患及び併用薬が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響、本剤による薬物依存及び乱用の可能性、本剤の 1 日投与量が安全性に及ぼす影響につ

いて、引き続き検討が必要と考える。

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

#### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

#### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

### Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤のがん性疼痛及び慢性疼痛に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、がん性疼痛及び慢性疼痛に対して新たな治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義はあると考える。なお、食事が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響、軽度から中等度の腎機能障害患者及び肝機能障害患者における安全性、慢性疼痛の原疾患及び併用薬が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響、本剤による薬物依存及び乱用の可能性、本剤の1日投与量が安全性に及ぼす影響については、製造販売後調査において検討が必要と考える。

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

## 審査報告 (2)

平成 27 年 1 月 30 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	ワントラム錠 100mg
[一 般 名]	トラマドール塩酸塩
[申 請 者 名]	日本新薬株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 6 月 16 日

### II. 審査内容

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

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

#### (1) 用法・用量について

専門協議では、慢性疼痛及びがん性疼痛のいずれについても開始用量を 100 mg/日とし、最大投与量を 400 mg/日とすること（審査報告 (1) 「II.3. (iii) <審査の概略> (3) 用法・用量について」の項参照）、並びに高度の腎機能障害及び肝機能障害を有する患者に対しては血中濃度の上昇に伴う副作用の増強への懸念から本剤の投与を禁忌とする機構の考え（審査報告 (1) 「II.3. (ii) <審査の概略> (2) 特殊な集団における本剤の薬物動態について」の項参照）は支持された。その上で専門委員からは、がん性疼痛患者ではレスキュー・ドーズに伴う過量投与が問題になる可能性があることを踏まえ 1 日最大投与量にはレスキュー・ドーズも含まれること、並びに高度の腎機能障害及び肝機能障害を有する患者に対する注意喚起が即放性製剤とは異なることを医療現場に十分に周知する必要があるとの意見が出された。

以上の議論を踏まえ、機構は、本剤の用法・用量に関連する使用上の注意、即放性製剤との違い等について医療従事者及び患者等に周知し、本剤の適正使用に必要な対策を講じるよう申請者に求めた。

申請者は、適正使用に関する資料において、本剤の使用上の注意に加え、投与回数、高度の腎機能障害及び肝機能障害を有する患者が禁忌である旨等の即放性製剤との違いについて注意喚起するとともに医療現場に情報提供することを説明し、機構はこれを了承した。

#### (2) 医薬品リスク管理計画 (案) について

専門協議において、トラマドール塩酸塩は薬理的に呼吸抑制のリスクを有すること、本剤の臨床試験において因果関係が否定されない重篤な呼吸抑制が 1 例認められたこと、海外での製造販売後安全性情報においてトラマドール製剤による「呼吸抑制」の報告が集積していることから、本剤の添付文書の「重大な副作用」に「呼吸抑制」を記載することは適切との意見が示された。

機構は、審査報告 (1) の「II.3. (iii) <審査の概略> (5) 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管

理計画（案）について、表 33 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 34 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 33 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ショック、アナフィラキシー</li> <li>・ 呼吸抑制</li> <li>・ 痙攣</li> <li>・ 依存性</li> <li>・ 傾眠、浮動性めまい、意識消失</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ セロトニン作用薬併用によるセロトニン症候群</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ なし</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 日常診療下における本剤の有効性</li> </ul>		

表 34 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 市販直後調査</li> <li>・ 使用成績調査 目標登録症例数:600 例 調査方法: 中央登録方式 1 例あたりの観察期間: 24 週間</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 市販直後調査</li> <li>・ 医療従事者向け資材の作成と提供</li> <li>・ 患者向け資材の作成と提供</li> </ul>

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施し、以下の点についても検討できるよう調査項目、調査票等に配慮するよう申請者に求めた。

- 食事が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響
- 軽度から中等度の腎機能障害患者及び肝機能障害患者における安全性
- 慢性疼痛の原疾患及び併用薬が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響
- 本剤による薬物依存及び乱用の可能性
- 本剤の 1 日投与量が安全性に及ぼす影響

申請者は、非オピオイド鎮痛剤で治療困難ながん性疼痛患者及び慢性疼痛患者を対象に、表 35 に示す使用成績調査を実施すること、食事が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響については、日常診療下での情報収集が困難であり調査項目としては設定しないが、食事が本剤の有効性及び安全性に影響する情報を入手した場合は、その詳細について確認し評価することを説明し、機構はこれを了承した。

表 35 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における安全性及び有効性の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	非オピオイド鎮痛剤で治療困難ながん性疼痛患者及び慢性疼痛患者
観察期間	24 週間
目標登録症例数	600 例（がん性疼痛患者 60 例、慢性疼痛患者 540 例）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 患者背景（性別、年齢、原疾患、腎障害及び肝障害の有無等）</li> <li>・ 併用薬の投与状況、併用療法の実施状況</li> <li>・ 本剤の投与状況（投与量、投与期間）</li> <li>・ 有害事象発現状況（薬物依存及び乱用を含む）</li> <li>・ 疼痛に対する有効性（VAS 等）</li> </ul>

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

#### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

#### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(5.3.5.1-1、5.3.5.2-1、5.3.5.1-C1、5.3.5.1-C2、5.3.5.2-C1)に対してGCP実地調査を実施した。その結果、全体としては治験がGCPに従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

##### 実施医療機関

- ・ 治験の実施に係る業務の一部委託に関する契約書の記載不備
- ・ 治験実施計画書からの逸脱(レスキュー薬に係る規定の不遵守)

### Ⅳ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で、本剤を承認して差し支えないと判断する。本申請は新剤型医薬品としての申請であることから、再審査期間は4年、製剤は劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]	非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記における鎮痛 疼痛を伴う各種癌 慢性疼痛
[用法・用量]	通常、成人にはトラマドール塩酸塩として100～300mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。ただし、1日400mgを超えないこととする。
[承認条件]	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。