

審査報告書

令和2年8月6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] ツートラム錠 50 mg、同錠 100 mg、同錠 150 mg
[一般名] トラマドール塩酸塩
[申請者] 日本臓器製薬株式会社
[申請年月日] 令和元年11月28日
[剤形・含量] 1錠中にトラマドール塩酸塩50、100又は150mgを含有する徐放錠
[申請区分] 医療用医薬品(5)新剤形医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第三部
[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の非オピオイド鎮痛剤で治療困難な慢性疼痛における鎮痛に係る有効性は示され、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。

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、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

- [効能又は効果]
非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記における鎮痛
慢性疼痛

- [用法及び用量]
通常、成人にはトラマドール塩酸塩として1日100～300mgを2回に分けて経口投与する。
なお、症状に応じて適宜増減する。ただし1回200mg、1日400mgを超えないこととする。

別 紙

審査報告 (1)

令和2年6月22日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] ツートラム錠 50 mg、同錠 100 mg、同錠 150 mg
(ダブルトラム錠 50 mg、同錠 100 mg、同錠 150 mg (申請時) から変更)
- [一 般 名] トラマドール塩酸塩
- [申 請 者] 日本臓器製薬株式会社
- [申請年月日] 令和元年11月28日
- [剤形・含量] 1錠中にトラマドール塩酸塩50、100又は150mgを含有する徐放錠
- [申請時の効能・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
慢性疼痛
- [申請時の用法・用量] 通常、成人にはトラマドール塩酸塩として1日100～300mgを2回に分けて経口投与する。
なお、症状に応じて適宜増減する。ただし1回200mg、1日400mgを超えないこととする。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	5
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	12
8. 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	37
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	37

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は μ オピオイド受容体作動作用及びモノアミン再取込み阻害作用を有する鎮痛薬である。本邦では、本薬を有効成分として含有する経口剤として、即放性のカプセル剤¹⁾が2010年7月及び2013年6月にそれぞれがん疼痛及び慢性疼痛に対して承認され、その後2014年9月に口腔内崩壊錠が承認されている。その他、2011年4月にアセトアミノフェンとの配合剤が慢性疼痛及び抜歯後疼痛に対して、2015年3月に徐放性の錠剤ががん疼痛及び慢性疼痛に対してそれぞれ承認されている。

本薬を有効成分として含有する経口剤のうち、即放性製剤は1日4回投与、徐放性製剤は1日1回投与の用法で承認されている。本剤はこれら既承認製剤とは異なる用法である1日2回投与の用法で開発された製剤であるため、申請者は医療現場に新たな治療選択肢を提供できると考え、今般、非オピオイド鎮痛剤で治療困難な慢性疼痛における鎮痛を効能・効果とする本剤の製造販売承認申請を行った。なお、本剤の臨床試験は20■年■月から開始されているが、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」での検討結果を受けて、2010年5月に厚生労働省より申請者に対して、本薬の経口徐放性製剤の剤形追加及び慢性疼痛の効能追加に対する開発が要請されている。また、2019年5月現在、本剤が承認されている国又は地域はない。

なお、申請時の販売名「ダブルトラム錠50mg、同錠100mg、同錠150mg」については、リスクマネジメントの観点から「ツートラム錠50mg、同錠100mg、同錠150mg」に変更された。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬のトラマドール塩酸塩は、日本薬局方収載品であり、[REDACTED]ににより原薬等登録原簿（登録番号[REDACTED]）に登録されている。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1錠中に原薬50、100又は150mgを含有し、即放部/徐放部の原薬配合比率が■：■の二層からなるフィルムコーティング錠である。製剤には、部分アルファーハイデンプン、乳糖水和物（50及び100mg錠のみ）、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、黄色三二酸化鉄（50及び150mg錠のみ）、三二酸化鉄（100及び150mg錠のみ）、ステアリン酸マグネシウム、カルメロースナトリウム、カルボキシビニルポリマー、ヒプロメロース及びマクロゴール6000が添加剤として含まれる。ヒドロキシプロピルセルロースは、[REDACTED]（[REDACTED]、[REDACTED]）を使用している。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、受入れ試験、粉碎、混合・造粒・乾燥、整粒、混合顆粒、打錠、フィルムコーティング、充填・包装・表示及び試験・保管からなり、重要工程として、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]工程が設定されている。また、[REDACTED]

1) 本薬を含有する口腔内崩壊錠の販売開始後に販売が中止されている。

■、■、■、■、■ 工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

さらに、クオリティ・バイ・デザインの手法を利用し、以下の検討等により、製剤の管理戦略が構築されている（表 1）。

- QTPPに基づき CQA を設定
- リスク分析により、CQA に影響を及ぼす可能性のある製造工程及び要因を特定
- CQA に影響を及ぼす可能性のある製造工程及び要因について、各 CQA に及ぼす影響を検討後、管理戦略を構築

表 1 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
性状	規格及び試験方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
製剤均一性	製造方法、規格及び試験方法
類縁物質	規格及び試験方法
溶出性	製造方法、規格及び試験方法

2.2.3 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（紫外可視吸光度測定法）、純度試験 [類縁物質（HPLC）]、製剤均一性（含量均一性試験：50 mg 錠のみ、又は質量偏差試験：100 及び 150 mg 錠のみ）、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 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	パイロット/3 ロット	25°C	60%RH	PTP シート及びポリエステル・アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム 又は ポリエチレン瓶/乾燥剤（シリカゲル）付きポリプロピレンキャップ	24 カ月
加速試験		40°C	75%RH		6 カ月

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 日付け医薬審発第 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/アルミニウム箔から構成される PTP シートをポリエステル・アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルムで包装し、又はポリエチレン瓶/乾燥剤（シリカゲル）付きポリプロピレンキャップで包装し、これらを紙箱に入れ室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は ■ カ月まで継続される予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 製剤の製造工程に関する検討内容について

機構は、製剤の製造工程において一貫した品質を担保するために、開発段階で検討した内容を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。

製剤の QTPP に基づき、製造工程により制御される CQA として含量、製剤均一性及び溶出性に着目し、これらの CQA に影響を与える可能性が高いと想定された製造工程について、以下のような検討を行った上で、重要工程パラメータを特定するとともに標準操作条件を設定した。

- [REDACTED] 工程について、[REDACTED] に与える影響を検討した結果、[REDACTED] 影響は [REDACTED] と判断した。しかしながら、[REDACTED] することで、[REDACTED] となり、[REDACTED] なることから、[REDACTED] 工程を設定した。
- [REDACTED] 工程について、[REDACTED] に与える影響を検討した結果、[REDACTED] 影響が [REDACTED] ため、[REDACTED] と判断した。そのため、[REDACTED] に設定した。
- [REDACTED] 工程について、[REDACTED] に与える影響を検討した結果、[REDACTED] 影響は [REDACTED] と判断した。
- [REDACTED] 工程について、[REDACTED] に与える影響を検討した結果、[REDACTED] 影響は [REDACTED] と判断した。しかしながら、[REDACTED] するため、[REDACTED] に設定した。

機構は、以上について了承し、製剤の製造工程に対し必要な検討が行われ、適切な管理戦略が策定されていると考える。

2.R.2 製剤の苛酷試験における品質変化について

機構は、製剤の苛酷試験において、無包装での高温度保存（60°C、成り行き湿度、1カ月）により初期溶出の遅延（15分時点）が認められ、また無包装での高湿度保存（25°C、90% RH、1カ月）により外観変化が認められたことから、添付文書にて本剤の開封後は高温高湿を避けて保存するよう注意喚起する必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、上記苛酷試験の結果を踏まえると、本剤は高温高湿を避けて保存することが適切であるため、添付文書にて本剤の開封後は高温高湿を避けて保存するよう注意喚起すると説明した。

機構は、以上について了承した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新剤形医薬品に係るものであり、非臨床薬理に関する評価資料は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬物動態試験として、ラット及びイヌにおける吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験成績が提出された。機構は、当該試験成績を評価した結果、本薬を含有する既承認製剤の承認審査時に評価された内容（平成 22 年 4 月 6 日付け「トラマールカプセル 25 mg、同カプセル 50 mg」審査報告書）と比較して特段の新たな知見は得られていないと判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新剤形医薬品に係るものであり、毒性に関する評価資料は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

評価資料として、生物学的同等性試験（CTD5.3.1.2.1 : NZ-687-BE-1 試験）及び食事の影響に関する試験（CTD5.3.1.1.1 : NZ-687-BA-1 試験及び CTD5.3.3.1.1 : NZ-687-I-J1 試験）の成績が提出された。ヒト血漿中の未変化体及び活性代謝物 M1 の濃度は HPLC（いずれも定量下限 : 10 ng/mL）又は液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法（いずれも定量下限 : 1 ng/mL）を用いて、またヒト尿中の未変化体及び M1 の濃度は HPLC（いずれも定量下限 : 20 ng/mL）を用いてそれぞれ測定された。なお、以下では主な薬物動態試験成績を記載し、本剤及び既承認製剤の投与量は塩酸塩としての量で、薬物動態パラメータは遊離塩基濃度に基づき算出された値で示す。

本剤の第Ⅲ相試験では臨床試験用製剤 A²⁾（50 mg 錠）が使用されており、当該製剤と申請製剤（50 mg 錠、100 mg 錠及び 150 mg 錠）との生物学的同等性については、生物学的同等性試験により検討された。

6.1.1 食事の影響（CTD5.3.1.1.1 : NZ-687-BA-1 試験）

日本人健康成人男性（薬物動態評価例数 20 例/コホート）を対象に、各コホートにおいてそれぞれ本剤（申請製剤）50、100 及び 150 mg を絶食下又は高脂肪食摂取後（食後）に単回経口投与し、2 群 2 期クロスオーバー法により本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討したとき、血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比は表 3 のとおりであった。また、本剤（申請製剤）50、100 及び 150 mg を投与したときの t_{max} (h) の中央値は、それぞれ 1.00 及び 2.00（絶食下及び食後、以下同順）、1.00 及び 2.00、並びに 1.00 及び 1.75 であった。

表 3 申請製剤を絶食下又は食後に単回経口投与したときの
血漿中未変化体の薬物動態パラメータの幾何平均値の比と 90%CI

投与量 (mg)	評価 例数	幾何平均値の比 ^{a)} [90%CI]	
		C_{max}	AUC_{0-t}
50	20	1.012 [0.949, 1.081]	1.020 [0.988, 1.053]
100	19	0.917 [0.857, 0.981]	1.025 [0.980, 1.073]
150	18	1.049 [0.960, 1.145]	1.042 [1.000, 1.085]

a) 食後/絶食

2) 臨床試験用製剤 A は、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED]、並びに [REDACTED] が申請製剤と異なる。

6.1.2 生物学的同等性 (CTD5.3.1.2.1 : NZ-687-BE-1 試験)

日本人健康成人男性（薬物動態評価例数 24 例/コホート）を対象に、各コホートにおいてそれぞれ本剤（臨床試験用製剤 A）50 mg 並びに本剤（申請製剤）50、100 及び 150 mg を絶食下又は高脂肪食摂取後（食後）に単回経口投与し、2 群 2 期クロスオーバー法により製剤間の生物学的同等性を検討したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータの幾何平均値の比は表 4 のとおりであり、いずれの投与条件においても、申請製剤（50 mg 錠、100 mg 錠及び 150 mg 錠）はいずれも臨床試験用製剤 A（50 mg 錠）と生物学的に同等と判断された。

表 4 臨床試験用製剤 A 及び申請製剤を単回経口投与したときの
血漿中未変化体の薬物動態パラメータの幾何平均値の比と 90%CI

投与量 (mg)	投与 条件	評価 例数	幾何平均値の比 ^{a)} [90%CI]	
			C _{max}	AUC _{0-t}
50 ^{b)}	絶食	24	1.005 [0.953, 1.060]	0.982 [0.945, 1.021]
	食後	23	1.039 [0.973, 1.111]	1.018 [0.981, 1.056]
100 ^{c)}	絶食	23	1.023 [0.954, 1.098]	0.980 [0.955, 1.006]
	食後	24	1.014 [0.950, 1.082]	0.993 [0.966, 1.021]
150 ^{d)}	絶食	22	1.030 [0.973, 1.090]	0.996 [0.963, 1.031]
	食後	24	1.154 [1.084, 1.229]	1.010 [0.983, 1.037]

a) 申請製剤/臨床試験用製剤 A

b) 臨床試験用製剤 A : 50 mg 錠 1 錠、申請製剤 : 50 mg 錠 1 錠

c) 臨床試験用製剤 A : 50 mg 錠 2 錠、申請製剤 : 100 mg 錠 1 錠

d) 臨床試験用製剤 A : 50 mg 錠 3 錠、申請製剤 : 150 mg 錠 1 錠

6.2 臨床薬理試験

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 (CTD5.3.3.1.1 : NZ-687-I-J1 試験及び CTD5.3.3.1.2 : NZ-687-I-J2 試験)、日本人 OA 患者を対象とした第 II 相試験 (CTD5.3.5.2.1 : NZ-687-II-1 試験及び CTD5.3.5.2.2 : NZ-687-II-2 試験) 及びヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験³⁾の成績が提出された。なお、以下では主な薬物動態試験成績を記載し、本薬の投与量は塩酸塩としての量で、薬物動態パラメータは遊離塩基濃度に基づき算出された値で示す。

6.2.1 健康成人における検討

日本人健康成人（薬物動態評価例数 7 例/群）を対象に、本剤（臨床試験用製剤 B⁴⁾）50、100 及び 200 mg を絶食下にて単回経口投与したとき、血漿中の未変化体及び M1 の薬物動態パラメータは表 5 のとおりであった。投与後 48 時間における未変化体の累積尿中排泄率の平均値は 16.87～18.37% であり、また M1 等の代謝物を含めた総累積尿中排泄率の平均値は 65.09～72.85% であった (CTD5.3.3.1.1 : NZ-687-I-J1 試験)。

3) CTD4.2.2.2.1 : NZ-9701 試験、CTD4.2.2.3.1 : 0606-687K 試験、CTD4.2.2.6.1 : B050932 試験

4) 臨床試験用製剤 B は、[REDACTED] 及び [REDACTED] 及び [REDACTED] 並びに [REDACTED]、[REDACTED]
[REDACTED] が臨床試験用製剤 A と異なる。

表5 日本人健康成人に本剤を単回経口投与したときの血漿中の未変化体及びM1の薬物動態パラメータ

	投与量 (mg)	評価 例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
未変化体	50	7	79.33 ± 10.31	2.00 [1.00, 3.00]	11.1 ± 1.11	1388.5 ± 337.35
	100	7	164.6 ± 40.30	2.00 [1.00, 6.00]	9.28 ± 0.835	2429.5 ± 530.05
	200	7	364.1 ± 69.77	4.00 [2.00, 6.00]	8.83 ± 1.31	6235.1 ± 1402.1
M1	50	7	20.13 ± 5.359	4.00 [2.00, 9.00]	7.68 ± 2.43	349.50 ± 113.60
	100	7	41.99 ± 13.12	2.00 [1.00, 6.00]	10.8 ± 6.60	744.89 ± 274.66
	200	7	76.60 ± 27.61	4.00 [2.00, 6.00]	10.9 ± 1.50	1555.5 ± 368.61

平均値±標準偏差

a) 中央値 [範囲]

また、日本人健康成人（薬物動態評価例数7例）を対象に、本剤（臨床試験用製剤B）400 mgを絶食下にて単回経口投与したとき、血漿中の未変化体及びM1の薬物動態パラメータは表6のとおりであった。投与後48時間における未変化体の累積尿中排泄率の平均値は19.60%であり、またM1等の代謝物を含めた総累積尿中排泄率の平均値は64.03%であった（CTD5.3.3.1.2：NZ-687-I-J2試験）。

表6 日本人健康成人に本剤を単回経口投与したときの血漿中の未変化体及びM1の薬物動態パラメータ

	投与量 (mg)	評価 例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
未変化体	400	7	751.34 ± 199.41	3.0 [2.0, 4.0]	8.56 ± 2.16	12220.4 ± 4005.7
M1	400	7	162.57 ± 57.37	4.0 [3.0, 6.0]	8.47 ± 1.11	3021.0 ± 869.4

平均値±標準偏差

a) 中央値 [範囲]

日本人健康成人（薬物動態評価例数7例/群）を対象に、本剤（臨床試験用製剤B）100又は200 mg/日を1日2回⁵⁾⁷7日間反復経口投与したとき、血漿中の未変化体及びM1の薬物動態パラメータは表7のとおりであった（CTD5.3.3.1.2：NZ-687-I-J2試験）。

表7 日本人健康成人に本剤を反復経口投与^{a)}したときの血漿中の未変化体及びM1の薬物動態パラメータ

	投与量 (mg/日)	評価 時期	評価 例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{b)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)
未変化体	100	1日目	7	100.74 ± 12.66	1.00 [1.0, 6.0]	7.34 ± 2.78	743.4 ± 196.0
		7日目	7	182.90 ± 46.46	1.00 [1.0, 2.0]	8.96 ± 2.58	1372.3 ± 341.5
	200	1日目	6	200.10 ± 41.05	1.00 [1.0, 2.0]	8.20 ± 2.16	1583.5 ± 398.8
		7日目	6	364.45 ± 128.57	1.00 [1.0, 1.0]	8.00 ± 1.25	2972.0 ± 950.4
M1	100	1日目	7	21.56 ± 8.93	3.50 [1.0, 6.0] ^{c)}	7.34 ± 1.92 ^{c)}	212.7 ± 43.3 ^{c)}
		7日目	7	38.24 ± 8.20	1.00 [1.0, 2.0]	9.06 ± 4.49	328.8 ± 95.5
	200	1日目	6	39.02 ± 16.68	4.00 [1.0, 6.0]	9.85 ± 6.03	368.6 ± 147.5
		7日目	6	65.87 ± 15.84	1.50 [1.0, 3.0]	12.26 ± 1.53	630.5 ± 151.6

平均値±標準偏差

a) 1及び7日目は1日1回（50又は100 mg/日）、2～6日目は1日2回投与（100又は200 mg/日）

b) 中央値 [範囲]、c) 6例

6.2.2 患者における検討

20歳以上65歳未満の日本人OA患者（薬物動態評価例数12例）を対象に、本剤（臨床試験用製剤A）50 mg/日、1日1回の初回投与後、翌日から100 mg/日、1日2回経口投与から開始し、その後1週毎に50 mg/日ずつ300 mg/日まで增量したとき、血漿中の未変化体及びM1濃度は表8のとおりであった（CTD5.3.5.2.1：NZ-687-II-1試験）。

5) 本剤50又は100 mg/回を1及び7日目は1日1回（朝）、2～6日目は1日2回（朝、夕）投与された。

表 8 OA 患者（65 歳未満）に本剤を反復経口投与したときの血漿中の未変化体及び M1 濃度

評価時期	投与量 (mg/日)	測定時点	評価 例数	未変化体濃度 (ng/mL)	M1 濃度 (ng/mL)
1 週目	100	投与前	12	68.78 ± 56.30	17.33 ± 9.31
		投与 1 時間後	9	122.71 ± 41.10	28.67 ± 12.35
2 週目	150	投与前	7	100.44 ± 74.31	23.64 ± 16.56
		投与 1 時間後	7	230.34 ± 106.56	35.49 ± 20.35
3 週目	200	投与前	4	236.65 ± 95.92	55.80 ± 5.73
		投与 1 時間後	3	364.33 ± 88.83	70.00 ± 4.30
4 週目	250	投与前	3	237.73 ± 93.55	60.83 ± 13.65
		投与 1 時間後	2	474.8, 572.0 ^{a)}	85.1, 90.5 ^{a)}
5 週目	300	投与前	2	306.9, 438.6 ^{a)}	73.8, 87.6 ^{a)}
		投与 1 時間後	2	502.0, 751.3 ^{a)}	91.4, 107.1 ^{a)}

平均値±標準偏差

a) 個別値

65 歳以上の日本人 OA 患者（薬物動態評価例数 23 例）を対象に、本剤（臨床試験用製剤 A）50 mg/日、1 日 1 回の初回投与後、翌日から 100 mg/日、1 日 2 回経口投与し、その後 1 週毎に 100 mg/日ずつ 300 mg/日まで增量したとき、血漿中の未変化体濃度及び M1 濃度は表 9 のとおりであった（CTD5.3.5.2.2 : NZ-687-II-2 試験）。

表 9 OA 患者（65 歳以上）に本剤を反復経口投与したときの血漿中の未変化体及び M1 濃度

評価時期	投与量 (mg/日)	測定時点	評価 例数	未変化体濃度 (ng/mL)	M1 濃度 (ng/mL)
初回投与時	50	投与 1 時間後	23	104.19 ± 24.97	17.53 ± 9.55
		投与前	23	127.51 ± 47.14	32.02 ± 13.29
		投与 1 時間後	23	219.05 ± 59.53	41.99 ± 13.06
1 週目	100	投与前	19	305.70 ± 148.31	58.90 ± 25.31
		投与 1 時間後	16	466.91 ± 133.76	73.24 ± 25.95
2 週目	200	投与前	15	394.60 ± 104.59	70.37 ± 26.84
		投与 1 時間後	15	671.36 ± 192.68	94.07 ± 30.95

平均値±標準偏差

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 既承認製剤と比較した本剤の薬物動態について

申請者は、本薬を含有する既承認製剤（1 日 1 回製剤及び 1 日 4 回製剤）と比較した本剤の薬物動態学的特性について、以下のように説明している。

健康成人に対し、本剤並びに本薬を含有する既承認製剤である 1 日 1 回製剤及び 1 日 4 回製剤（カプセル剤¹⁾）100 mg をそれぞれ絶食下で単回経口投与したときの薬物動態パラメータは表 10 のとおりであった。異なる試験間の比較ではあるものの、本剤の薬物動態パラメータのうち、 t_{max} は 1 日 1 回製剤と比較して短縮し、 $t_{1/2}$ は 1 日 4 回製剤よりも長い傾向が認められたことから、本剤は 1 日 1 回製剤よりも速やかに C_{max} へ到達し、かつ 1 日 4 回製剤よりも血中濃度の持続性が期待できる薬物動態学的特性を有していると考える。

表 10 健康成人に本剤及び既承認製剤 100 mg を単回経口投与したときの
血漿中の未変化体及び M1 の薬物動態パラメータ

	本剤 ^{a)}	1 日 1 回製剤 ^{b)}	1 日 4 回製剤 ^{c)}
未変化体	評価例数 42	10	6
	C _{max} (ng/mL) 213 ± 41	123 ± 39	342 ± 73
	t _{max} (h) 1.2 ± 0.6	9.5 ± 2.8	1.5 ± 0.8
	t _{1/2} (hr) 7.84 ± 1.00	6.44 ± 1.07	5.31 ± 1.57
M1	AUC _{0-∞} (ng h/mL) 2428 ± 791	2640 ± 1020	2682 ± 1182
	C _{max} (ng/mL) 52.8 ± 17.0	25.9 ± 5.9	86.8 ± 33.7
	t _{max} (h) 1.8 ± 1.4	11.5 ± 4.0	2.0 ± 1.1
	t _{1/2} (hr) 9.68 ± 1.56	7.02 ± 1.37	6.09 ± 1.69
AUC _{0-∞} (ng h/mL) 842 ± 197			
平均値±標準偏差			

a) NZ-687-BA-1 試験及び NZ-687-BE-1 試験の併合解析

b) 「ワントラム錠 100 mg」医薬品インタビューフォーム第 6 版

c) 「トラマール OD 錠 25 mg、同 OD 錠 50 mg」医薬品インタビューフォーム第 13 版

機構は、本剤の投与回数を 1 日 2 回とするとの妥当性について薬物動態の観点から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。

健康成人に本剤 100、200 又は 300 mg/日を 1 日 2 回反復経口投与したときの血漿中薬物濃度推移をシミュレートし⁶⁾、投与 7 日目における血漿中トラフ濃度を算出した結果は表 11 のとおりであった。未変化体及び M1 の最小有効血漿中濃度はそれぞれ 100 ng/mL 及び 40 ng/mL と報告されており (Arzneimittelforschung 1986; 36: 1278-83、Clin J Pain 1990; 6: 212-20) 、未変化体及び M1 のいずれも本剤 200 mg/日投与時に平均値で最低有効血漿中濃度を超え、300 mg/日投与時に最小値でも最低有効血漿中濃度を超えると推定された。以上に加え、本剤は低用量から開始し適宜增量していく使用方法であることを考慮すると、本剤の 1 日あたりの投与回数を既承認製剤と異なる回数（2 回）とすることに薬物動態の観点から問題はないと考える。

表 11 健康成人に本剤を 1 日 2 回反復経口投与^{a)}したときの投与 7 日目における
未変化体及び M1 の血漿中トラフ濃度の推定値

投与量 (mg/日)	100	200	300
評価例数	44	42	40
未変化体濃度 (ng/mL)	65.7 ± 24.6 26	123.4 ± 50.0 57	205.6 ± 65.9 120
M1 濃度 (ng/mL)	25.4 ± 6.5 12.9	47.8 ± 11.5 27.1	74.4 ± 15.7 45.2

上段：平均値±標準偏差、下段：最小値

a) 1 日目は 1 日 2 回、2 日目は 0 回、3~7 日目は 1 日 2 回投与

機構は、本剤の申請用法・用量において、最大投与量が既承認製剤と同様に 400 mg/日と設定されていることから、本剤 400 mg/日を投与するときの曝露量が既承認製剤の曝露量を上回る可能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。

本剤 400 mg/日を反復経口投与したときの定常状態の薬物動態パラメータと比較可能な既承認製剤のデータが公表されていないことから、健康成人に本剤及び既承認製剤（1 日 1 回製剤）300 mg/日をそれぞれ反復経口投与したときの投与 7 日目における薬物動態パラメータ⁷⁾を比較した

6) NZ-687-BE-1 試験及び NZ-687-BA-1 試験の血漿中薬物濃度データを用いて、重ね合わせ法により反復投与時の血漿中薬物濃度推移がシミュレートされた。

7) 本剤の薬物動態パラメータは、脚注 6 と同様の方法によりシミュレートされた血漿中薬物濃度推移に基づき算出された。

(表 12)。未変化体について本剤は 1 日 1 回製剤の曝露量を上回らなかつた一方、M1 については 1 日 1 回製剤の曝露量をやや上回つたが、本剤の曝露量が既承認製剤の曝露量を大きく上回る可能性は低いと考える。

表 12 健康成人に本剤及び既承認製剤（1 日 1 回製剤）300 mg/日を 1 日 2 回反復経口投与^{a)}したときの投与 7 日目における血漿中の未変化体及び M1 の薬物動態パラメータ

評価 例数	未変化体	M1	
		C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
本剤 ^{b)}	24	522 ± 104	8227 ± 1995
1 日 1 回製剤 ^{c)}	9	664 ± 158	10800 ± 2500

平均値±標準偏差

a) 1 日目は 1 日 2 回、2 日目は 0 回、3~7 日目は 1 日 2 回投与

b) 推定値、c) 「ワントラム錠 100 mg」申請資料概要

機構は、以下のように考える。

本剤では 1 日 1 回製剤と比較して、M1 の曝露量がやや高値となっているものの（表 12）、未変化体の曝露量はやや低値を示していること等も考慮すると、本剤の曝露量が既承認製剤の曝露量を大きく上回る可能性は低いとの申請者の説明に特に問題はない。また、本剤 1 日 2 回投与時と既承認製剤 1 日 1 回又は 1 日 4 回投与時の薬物動態パラメータについては異なる試験間の比較、又は推定値の比較ではあるものの、既承認製剤の 1 日最大投与量までの範囲で本剤を 1 日 2 回投与とすることについて、薬物動態の観点からは大きな問題はない。本剤の用法・用量については、「7.R.4 用法・用量について」の項にて引き続き議論する。

6.R.2 年齢による影響について

申請者は、本剤の薬物動態に対する年齢による影響について、以下のように説明している。

65 歳未満の OA 患者を対象とした第 II 相試験（CTD5.3.5.2.1 : NZ-687-II-1 試験）及び 65 歳以上の OA 患者を対象とした第 II 相試験（CTD5.3.5.2.2 : NZ-687-II-2 試験）で本剤 100、200 及び 300 mg/日を投与したとき、投与 7 日目における投与直前の濃度（トラフ濃度）の平均値は、65 歳以上の患者では 65 歳未満の患者と比較して未変化体で 1.1~1.9 倍、M1 で 0.9~1.8 倍であり、同様に投与 1 時間後の濃度の平均値は、未変化体で 1.1~1.8 倍、M1 で 0.9~1.5 倍であった。また、NZ-687-II-2 試験の初回投与時（本剤 50 mg/日、1 日 1 回投与時）における未変化体及び M1 の C_{max} 及び AUC_{0-12h} を年齢区分別に比較した結果は表 13 のとおりであり、65 歳以上 75 歳未満の患者と 75 歳以上の患者との間で本剤の曝露量に特記すべき差異は認められなかった。

表 13 OA 患者（65 歳以上）に本剤 50 mg/日を単回経口投与したときの年齢区分別の血漿中の未変化体及び M1 の薬物動態パラメータ

	65 歳以上 75 歳未満		75 歳以上	
	未変化体	M1	未変化体	M1
評価例数	16	15	7	6
C _{max} (ng/mL)	105.47 ± 24.16	19.92 ± 5.52	118.99 ± 14.97	30.28 ± 8.11
評価例数	16	14	7	6
AUC _{0-12h} (ng·h/mL)	812.7 ± 192.0	185.7 ± 34.7	954.5 ± 186.0	283.6 ± 84.4

平均値±標準偏差

以上より、本剤の血漿中濃度は 65 歳以上の患者で高値を示す傾向が認められたことから、本薬を含有する既承認製剤の添付文書と同様に、本剤の添付文書においても、高齢者に本剤を使用す

る場合は、患者の状態を観察しながら慎重に投与する旨を注意喚起することが適切と判断した。また、65歳以上75歳未満の患者と75歳以上の患者との間で本剤の曝露量に特記すべき差異は認められなかつたが、本薬を含有する既承認製剤の添付文書において、75歳以上の高齢者では、本薬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、300mg/日を超えないことが望ましい旨が注意喚起されていることを踏まえ、本剤の添付文書でも同様の内容を注意喚起することとした。

機構は、以下のように考える。

65歳以上の患者では65歳未満の患者に比べて本剤の血漿中濃度が高値を示す傾向が認められていること等を踏まえると、本剤の添付文書において、高齢者に本剤を使用する場合は、患者の状態を観察しながら慎重に投与する旨を注意喚起することが適切との申請者の説明に特に問題はない。また、NZ-687-II-2試験の結果より、75歳以上の患者では65歳以上75歳未満の患者に比べてM1の曝露量がやや高い傾向にあったものの、未変化体の曝露量については明らかな差異は認められていないことから、高齢者における最大投与量に関する注意喚起の適切性については、臨床試験成績を踏まえ、「7.R.4 用法・用量について」の項にて引き続き議論する。

6.R.3 高度な腎機能障害又は高度な肝機能障害のある患者について

高度な腎機能障害及び高度な肝機能障害のある患者における本剤の薬物動態は検討されていないことから、機構は、高度な腎機能障害又は高度な肝機能障害のある患者に対する注意喚起の必要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。

本剤の臨床試験では、重篤な腎機能障害（血清クレアチニンが2mg/dL以上）又は重篤な肝機能障害（AST、ALT及びALPのいずれかがULNの2.5倍以上）を有する被験者は除外した。慢性疼痛患者を対象とした6試験（NZ-687-II-1試験、NZ-687-II-2試験、NZ-687-II-3試験、NZ-687-III-1試験⁸⁾、NZ-687-III-2試験及びNZ-687-III-3試験⁸⁾）の併合解析における腎機能別及び肝機能別の有害事象の発現状況は表14のとおりであり、これらの試験に組み入れられた被験者の腎機能及び肝機能の範囲においては、肝機能及び腎機能のいずれについても機能低下による有害事象の発現状況への明確な影響は認められなかった。

表14 慢性疼痛患者を対象とした6試験⁸⁾併合解析における腎機能及び肝機能別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	腎機能		肝機能	
	正常患者	低下患者 ^{b)}	正常患者	低下患者 ^{c)}
評価例数	585	164	719	30
有害事象	511(87.4)	133(81.1)	621(86.4)	23(76.7)
重篤な有害事象	16(2.7)	2(1.2)	16(2.2)	2(6.7)
中止に至った有害事象	141(24.1)	36(22.0)	174(24.2)	3(10.0)

MedDRA/J ver.■、発現例数（発現割合（%））

a) NZ-687-II-1試験、NZ-687-II-2試験、NZ-687-II-3試験、NZ-687-III-1試験、NZ-687-III-2試験及びNZ-687-III-3試験

b) 尿素窒素又は血清クレアチニンがULN超の患者

c) AST又はALTがULNの1.25倍以上又は50U以上の患者

8) 二重盲検期にプラセボが投与された患者は、非盲検期までのデータを集計した。

以上より、本剤の臨床試験では、腎機能及び肝機能の機能低下による有害事象の発現状況への明確な影響は認められなかったものの、以下の点を総合的に考慮した結果、本剤は高度な腎機能障害又は高度な肝機能障害のある患者に対しては禁忌とすることが適切と判断した。

- ・ 高度な腎機能障害患者及び高度な肝機能障害患者を対象とした本剤の臨床試験成績は存在しないため正確なリスクの推定が困難であること。
- ・ 本剤は徐放性製剤であり、本薬を含有する既承認の1日4回製剤と比較して $t_{1/2}$ が長い傾向が認められることから（表10）、高度な腎機能障害患者及び高度な肝機能障害患者では即放性製剤よりもさらに $t_{1/2}$ が長くなり、高い血中濃度が持続するおそれがあること。
- ・ 高度な腎機能障害患者及び高度な肝機能障害患者に対しては、国内の既承認製剤のうち、1日4回製剤は慎重投与とされている一方、本剤と同様の徐放性製剤である1日1回製剤は禁忌とされており、また海外で承認されている1日1回製剤及び1日2回製剤においても、高度な腎機能障害患者及び高度な肝機能障害患者に対する投与は推奨されていないこと。

機構は、高度な腎機能障害及び高度な肝機能障害のある患者における本剤の安全性については予測困難であり、また当該患者に対しては本薬を含有する既承認の1日4回製剤が投与可能であることを踏まえると、これらの患者を禁忌とすることは妥当と考えるが、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表15に示す国内臨床試験の成績が提出された。なお、以下では本剤の投与量は塩酸塩としての量で示す。

表15 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象被験者	投与例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価 国内	NZ-687-I-J1 試験	I	健康成人	27 ^{a)}	プラセボ又は本剤50、100若しくは200mgを単回経口投与		薬物動態 安全性
				16 ^{b)}	絶食下又は食後に本剤100mgを単回経口投与		
	NZ-687-I-J2 試験	I	健康成人	9 ^{c)}	プラセボ又は本剤400mgを単回経口投与		薬物動態 安全性
				18 ^{d)}	プラセボ又は本剤100若しくは200mg/日を1日2回7日間反復経口投与		
	NZ-687-II-1 試験	II	非高齢 OA患者	14	本剤100mg/日、1日2回経口投与から開始し、その後300mg/日まで增量		安全性 薬物動態 有効性
	NZ-687-II-2 試験	II	高齢 OA患者	23	本剤100mg/日、1日2回経口投与から開始し、その後300mg/日まで增量		安全性 薬物動態 有効性
	NZ-687-II-3 試験	II	PHN患者	41	本剤100mg/日、1日2回経口投与から開始し、最大400mg/日まで適宜增量		安全性 有効性
	NZ-687-III-1 試験	III	OA患者	248 ^{e)} 159 ^{f)}	非盲検期に決定した投与量(100～300mg/日)のプラセボ又は本剤を二重盲検期に1日2回経口投与		有効性 安全性
	NZ-687-III-3 試験	III	PHN患者	249 ^{e)} 171 ^{f)}	非盲検期に決定した投与量(100～400mg/日)のプラセボ又は本剤を二重盲検期に1日2回経口投与		有効性 安全性
	NZ-687-III-2 試験 (長期投与)	III	慢性疼痛患者	174	本剤100mg/日、1日2回経口投与から開始し、100～400mg/日の範囲で適宜増減		安全性 有効性

a) 用量比例性検討パート、b) 食事の影響検討パート、c) 単回投与期、d) 反復投与期、e) 非盲検期、f) 二重盲検期

7.1 第I相試験

7.1.1 単回投与試験 (CTD5.3.3.1.1 : NZ-687-I-J1 試験<20■年■月～■月>)

日本人健康成人男性（目標被験者数：用量比例性検討パート 27 例、食事の影響検討パート 16 例）を対象に、本剤を単回投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、用量比例性検討パートではプラセボ対照無作為化単盲検比較デザイン、食事の影響検討パートでは無作為化単盲検 2 群 2 期クロスオーバーデザインとして試験が実施された（用量比例性検討パートの薬物動態については、6.2.1 参照）。

用法・用量は、用量比例性検討パートでは、プラセボ又は本剤 50、100 若しくは 200 mg を単回経口投与、食事の影響検討パートでは、絶食及び食後の条件下にて本剤 100 mg を単回経口投与するとされた。

治験薬の投与を受けた 43 例（用量比例性検討パート：27 例（用量毎に本剤群 7 例、プラセボ群 2 例）、食事の影響検討パート：16 例）全例が安全性解析対象集団とされた。

有害事象⁹⁾（臨床検査値異常も含む、以下同様）は、用量比例性検討パートでは 200 mg 群 43% (3/7 例) に認められ、50 mg 群、100 mg 群及びプラセボ群には認められなかった。食事の影響検討パートでは有害事象は認められなかった。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。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、用量比例性検討パートの 200 mg 群 29% (2/7 例) に認められ、悪心 2 例、浮動性めまい 1 例であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）並びに心電図検査について、用量比例性検討パート及び食事の影響検討パートとともに、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

7.1.2 単回及び反復投与試験 (CTD5.3.3.1.2 : NZ-687-I-J2 試験<20■年■月～20■年■月>)

日本人健康成人男性（目標被験者数：単回投与期 9 例、反復投与期 18 例）を対象に、本剤を単回及び反復投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化単盲検比較試験が実施された（薬物動態については、6.2.1 参照）。

用法・用量は、単回投与期では、プラセボ又は本剤 400 mg を単回経口投与するとされ、反復投与期では、プラセボ又は本剤 100mg/日¹⁰⁾若しくは 200 mg/日を 1 日 2 回¹¹⁾7 日間反復経口投与するとされた。

治験薬の投与を受けた 27 例（単回投与期：9 例（本剤群 7 例、プラセボ群 2 例）、反復投与期：18 例（用量毎に本剤群 7 例、プラセボ群 2 例））全例が安全性解析対象集団とされた。

有害事象¹²⁾は、単回投与期では本剤群 100% (7/7 例) に認められ、プラセボ群には認められなかった。反復投与期では本剤 100 mg/日群 28.6% (2/7 例) に認められ、対応するプラセボ群にも 50% (1/2 例) に認められた。また、本剤 200 mg/日群 100% (7/7 例) に認められ、対応するプラセボ群には認められなかった。いずれの群においても死亡例は認められず、死亡以外の重篤な有害事象は反復投与期の本剤 200 mg/日群の 1 例（横紋筋融解）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反復投与期の本剤 200 mg/日群の 1 例（横紋筋融解）のみであった。

9) MedDRA/J ver. ■

10) 当初、本剤 400 mg/日の反復投与が実施予定であったが、単回投与期及び本剤 200 mg/日の反復投与の成績を踏まえ、本剤 100 mg/日の反復投与を実施することに変更された。

11) 本剤 50 又は 100 mg/回を 1 及び 7 日目は 1 日 1 回（朝）、2～6 日目は 1 日 2 回（朝、夕）投与された。

12) MedDRA/J ver. ■

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、単回投与期では本剤群 85.7% (6/7 例) 、反復投与期では本剤 200 mg/日群 100% (7/7 例) に認められ、本剤 100 mg/日群には認められなかつた。主な事象は浮動性めまい（単回投与期の本剤群 6 例、反復投与期の本剤 200 mg/日群 0 例、以下同順）、悪心（3 例、1 例）、傾眠（1 例、3 例）、陰茎縮小（2 例、2 例）、排尿困難（2 例、0 例）、そう痒症（2 例、0 例）、器質性勃起機能不全（0 例、2 例）、便秘（0 例、2 例）であつた。

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）並びに心電図検査について、単回投与期及び反復投与期ともに、臨床的に問題となる変動は認められなかつた。

7.2 第Ⅱ相試験

7.2.1 非高齢 OA 患者を対象とした第Ⅱ相試験 (CTD5.3.5.2.1 : NZ-687-II-1 試験<20■年■月～20■年■月>)

非オピオイド鎮痛剤により十分な除痛が得られない¹³⁾20 歳以上 65 歳未満の膝関節に病変を有する日本人 OA 患者（目標症例数 15 例）を対象に、本剤の安全性及び最大耐量、薬物動態、並びに有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

本試験は前観察期 1 週、投薬期 5 週及び後観察期 2 週で構成された。用法・用量は、本剤 100 mg/日、1 日 2 回¹⁴⁾経口投与から開始し、その後 1 週毎に 50 mg/日ずつ 300 mg/日まで增量するところされた。

治験薬の投与を受けた 14 例全例が安全性解析対象集団とされ、このうち治験薬投与開始後に評価可能な測定値がない 2 例を除いた 12 例が有効性解析対象集団である PPS とされた。中止例は 12 例であり、中止理由は有害事象（11 例）及び同意撤回（1 例）であった。

有効性について、各評価時点における過去 24 時間の各 VAS 値（最大疼痛及び平均的な全般疼痛）のベースラインからの変化量は表 16 のとおりであった。

表 16 過去 24 時間の各 VAS 値のベースラインからの変化量 (mm) (NZ-687-II-1 試験、PPS)

評価時点	評価 例数	VAS (最大疼痛)		VAS (平均的な全般疼痛)	
		測定値	変化量 ^{a)}	測定値	変化量 ^{a)}
ベースライン ^{b)}	12	63.7 ± 12.2		51.1 ± 8.1	
投与 1 週後	11	57.0 ± 12.7	-4.8 ± 7.2	54.2 ± 14.3	3.5 ± 14.3
投与 2 週後	9	50.1 ± 22.0	-15.6 ± 16.1	47.8 ± 23.4	-2.6 ± 17.5
投与 3 週後	6	56.3 ± 19.7	-11.5 ± 10.1	49.3 ± 21.8	-2.2 ± 19.1
投与 4 週後	5	50.8 ± 25.1	-13.8 ± 15.7	47.4 ± 27.5	-3.4 ± 24.6
投与 5 週後	3	42.7 ± 17.4	-12.3 ± 10.6	36.0 ± 21.8	-10.7 ± 15.9

平均値±標準偏差

a) ベースラインからの変化量、b) 治験薬投与開始時

有害事象¹⁵⁾は 92.9% (13/14 例) に認められた。死亡例は認められなかつた。死亡以外の重篤な有害事象は 1 例（喘息）に認められ、治験薬との因果関係は否定されていない。投与中止に至つた有害事象は 78.6% (11/14 例) に認められ、主な事象は悪心（6 例）、浮動性めまい（3 例）、頭痛及び傾眠（各 2 例）であった。

13) 前観察期前 2 週間にわたり OA に対し NSAIDs による治療を受けていた又は安全性の観点から NSAIDs を服用できない患者で、スクリーニング（前観察期開始）時及び投与開始時における評価膝の過去 24 時間の最大疼痛 VAS 値が 40 mm 以上の患者

14) 投与開始日は 1 日 1 回投与 (50 mg/日) とされた。

15) MedDRA/J ver. ■■■■■

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は 92.9% (13/14 例) に認められ、主な事象は表 17 のとおりであった。

表 17 治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象の発現割合 (NZ-687-II-1 試験、安全性解析対象集団)

投与量 (mg/日)	100	150	200	250	300
評価例数	14	9	8	5	3
全体	7 (50.0)	4 (44.4)	4 (50.0)	3 (60.0)	2 (66.7)
浮動性めまい	3 (21.4)	1 (11.1)	0	0	0
傾眠	3 (21.4)	1 (11.1)	1 (12.5)	0	0
悪心	2 (14.3)	1 (11.1)	2 (25.0)	2 (40.0)	1 (33.3)
頭痛	1 (7.1)	0	0	1 (20.0)	0
口渴	1 (7.1)	1 (11.1)	0	0	0
便秘	0	1 (11.1)	1 (12.5)	0	0
発現例数 (発現割合 (%))					

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）並びに心電図検査について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

7.2.2 高齢 OA 患者を対象とした第 II 相試験 (CTD5.3.5.2.2 : NZ-687-II-2 試験<20■年■月～20■年■月>)

非オピオイド鎮痛剤により十分な除痛が得られない¹⁶⁾65 歳以上の膝関節に病変を有する日本人 OA 患者（目標症例数 20 例）を対象に、本剤の安全性及び最大耐量、薬物動態、並びに有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

本試験は前観察期 1 週、投薬期 3 週及び後観察期 2 週で構成された。用法・用量は、本剤 100 mg/日、1 日 2 回¹⁴⁾経口投与から開始し、その後 1 週毎に 100 mg/日ずつ 300 mg/日まで增量するされた。

治験薬の投与を受けた 23 例全例が安全性解析対象集団及び有効性の主たる解析対象集団である FAS とされた。中止例は 8 例であり、中止理由は有害事象（6 例）及び被験者からの申し出（2 例）であった。

有効性について、主要評価項目である各評価時点における過去 24 時間での最大疼痛 NRS 値のベースラインからの変化量は表 18 のとおりであった。

表 18 過去 24 時間の最大疼痛 NRS の変化量 (NZ-687-II-2 試験、FAS)

評価時点	評価例数	最大疼痛 NRS 値	
		測定値	変化量 ^{a)}
ベースライン ^{b)}	23	6.8 ± 1.8	
投与 1 週後	23	5.4 ± 2.3	-1.4 ± 1.6
投与 2 週後	23	5.0 ± 2.5	-1.8 ± 2.1
投与 3 週後	16	4.4 ± 2.3	-2.1 ± 1.8

平均値±標準偏差

a) ベースラインからの変化量、b) 治験薬投与開始時

有害事象¹⁷⁾は 82.6% (19/23 例) に認められた。死亡例は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は 1 例（靭帯捻挫）に認められたが、治験薬との因果関係は否定されている。投与中止

16) 前観察期前 2 週間にわたり OA に対し NSAIDs による治療を受けていた又は安全性の観点から NSAIDs を服用できない患者で、スクリーニング（前観察期開始）時及び投与開始時における評価膝の過去 24 時間の最大疼痛 NRS 値が 4 以上の患者

17) MedDRA/J ver.■■■

に至った有害事象は 78.6% (11/14 例) に認められ、主な事象は食欲減退及び恶心（各 4 例）、便秘（3 例）、傾眠（2 例）であった。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は 78.3% (18/23 例) に認められ、主な事象は表 19 のとおりであった。

表 19 治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象の発現割合 (NZ-687-II-2 試験、安全性解析対象集団)

投与量 (mg/日)	100	200	300
評価例数	23	23	16
全体	9 (39.1)	11 (47.8)	6 (37.5)
便秘	5 (21.7)	5 (21.7)	3 (18.8)
傾眠	4 (17.4)	3 (13.0)	0
恶心	3 (13.0)	3 (13.0)	1 (6.3)
口渴	2 (8.7)	1 (4.3)	0
食欲減退	0	4 (17.4)	1 (6.3)
浮動性めまい	0	2 (8.7)	0

発現例数 (発現割合 (%))

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）並びに心電図検査について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

7.2.3 PHN 患者を対象とした第Ⅱ相試験 (CTD5.3.5.2.3 : NZ-687-II-3 試験<20■年■月～20■年■月>)

経口鎮痛補助剤又は非オピオイド鎮痛剤により十分な除痛が得られない¹⁸⁾日本人 PHN 患者（目標症例数 40 例）を対象に、本剤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。

本試験は前観察期 1 週、漸増期 8 週及び後観察期 2 週で構成された。用法・用量は、本剤 100 mg/日、1 日 2 回¹⁴⁾経口投与から開始し、その後、增量基準¹⁹⁾に従い「効果あり」の判定が得られるまで 1 週毎に 100 mg/日ずつ最大 400 mg/日²⁰⁾まで增量するとされた。

治験薬の投与を受けた 41 例全例が安全性解析対象集団及び有効性の主たる解析対象集団である FAS とされた。中止例は 7 例であり、中止理由は有害事象（5 例）、被験者からの申し出及び治験担当医師の判断（各 1 例）であった。

安全性解析対象集団における漸増期の最大 1 日投与量は、100 mg/日 12 例、200 mg/日 19 例、300 mg/日 8 例及び 400 mg/日 2 例であった。

有効性について、主要評価項目である各評価時点における過去 24 時間の各 NRS 値（最大疼痛及び最長持続疼痛）のベースラインからの変化量は表 20 のとおりであった。

18) 同意取得前 2 週間以上、PHN に対し経口鎮痛補助剤又は経口非オピオイド鎮痛剤を一定の用法・用量で継続使用している患者で、スクリーニング（前観察期開始）時及び治験薬投与開始時の過去 24 時間の最大疼痛 NRS 値が 4 以上の患者

19) 治験薬投与開始以降、以下の①及び②をいずれも満たさなかった場合に「効果あり」と判定されるとともに同一用量が維持された。また、①を満たすが、②を満たさなかった場合は治験薬が增量された。さらに、①を満たさなかった場合は、②の該当性にかかわらず同一用量が維持され、次の評価時点で②の該当性のみを評価し、当該基準を満たす場合は「効果あり」と判定されるとともに同一用量が維持され、当該基準を満たさない場合は治験薬が增量された。

①各評価時点の前 3 日間における過去 24 時間の最大疼痛 NRS 値の変動幅が 2 以内

②各評価時点の前 3 日間における過去 24 時間の最大疼痛 NRS 値の平均値が治験薬投与開始時の前 3 日間における過去 24 時間の最大疼痛 NRS 値の平均値よりも 1.5 以上改善

20) 75 歳以上では最大 300 mg/日までとされた。

表20 過去24時間の各NRS値のベースラインからの変化量 (NZ-687-II-3 試験、FAS)

評価時点	評価例数	NRS (最大疼痛)		NRS (最長持続疼痛)	
		測定値	変化量 ^{a)}	測定値	変化量 ^{a)}
ベースライン ^{b)}	41	6.2±1.7		5.3±1.7	
投与1週後	41	5.2±2.0	-1.0±1.3	4.4±2.0	-0.9±1.2
投与2週後	38	4.1±2.0	-2.1±1.2	3.4±1.9	-1.9±1.2
投与3週後	37	3.6±2.2	-2.7±1.3	3.0±1.9	-2.3±1.3
投与4週後	37	3.3±2.0	-3.0±1.4	2.7±2.0	-2.6±1.5
投与5週後	37	3.1±1.9	-3.2±1.5	2.5±1.8	-2.8±1.5
投与6週後	35	2.9±2.1	-3.3±1.7	2.3±1.8	-3.0±1.6
投与7週後	34	2.8±2.1	-3.4±1.6	2.3±1.8	-2.9±1.5
投与8週後	34	2.7±2.0	-3.5±1.6	2.1±1.7	-3.1±1.6
最終評価時	41	3.2±2.3	-3.1±1.9	2.6±2.2	-2.7±1.8

平均値±標準偏差

a) ベースラインからの変化量、b) 治験薬投与開始時

有害事象²¹⁾は、漸増期では87.8%（36/41例）、後観察期では9.8%（4/41例）に認められた。死亡例は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は、後観察期の1例（胆嚢炎）に認められ、治験薬との因果関係は否定されている。投与中止に至った有害事象は、漸増期で12.2%（5/41例）に認められ、主な事象は恶心（3例）であった。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、漸増期では80.5%（33/41例）に認められ、主な事象は恶心（21例）、便秘（16例）、浮動性めまい、嘔吐及び口渴（各7例）、食欲減退（6例）、傾眠（5例）、そう痒症（3例）であった。後観察期では認められなかった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び呼吸数）並びに心電図検査について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

7.3 第III相試験

7.3.1 OA患者を対象とした第III相試験 (CTD5.3.5.1.1 : NZ-687-III-1 試験<20■年■月～20■年■月>)

非オピオイド鎮痛剤により十分な除痛が得られない²²⁾膝関節に病変を有する日本人OA患者（目標症例数：非盲検期200例、二重盲検期160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無作為化治療中止試験が実施された。

本試験は前観察期1週、非盲検期（漸増期及び用量固定期²³⁾）2～4週、二重盲検期²⁴⁾4週及び後観察期2週で構成された。非盲検期のうち漸増期の用法・用量は、本剤100mg/日、1日2回経口投与から開始し、その後、用量固定期への移行基準²³⁾を満たすまで、1週毎に100mg/日ずつ最大

21) MedDRA/J ver. ■■■■■

22) 過去6カ月以内に2週間にわたりOAに対しNSAIDsによる治療を受けていたにもかかわらず鎮痛効果が不十分であった又は安全性の観点からNSAIDsを服用できない患者で、スクリーニング（前観察期開始）時における評価膝の過去24時間の最大疼痛NRS値が4以上の患者

23) 非盲検期（漸増期）の投与1週後以降、以下の基準を満たした場合に非盲検期（用量固定期）に移行するとされ、非盲検期（漸増期）終了時にまで満たさなかった場合は、投与は中止された。

・各評価時点の前3日間における過去24時間の最大疼痛NRS値の平均値が非盲検期開始時の前3日間における過去24時間の最大疼痛NRS値の平均値より2以上改善

24) 非盲検期（用量固定期）終了時に、以下の基準をすべて満たした場合に二重盲検期に移行するとされ、満たさなかった場合は投与は中止された。

・非盲検期（用量固定期）終了時の前3日間における過去24時間の最大疼痛NRS値の平均値が非盲検期開始時の前3日間における過去24時間の最大疼痛NRS値の平均値より2以上改善

・非盲検期（用量固定期）終了時の前3日間におけるNRS値の変動幅が2以内

300 mg/日まで增量するとされた。非盲検期のうち用量固定期の用法・用量は、漸増期に決定した投与量の本剤を 1 日 2 回経口投与するとされた。二重盲検期の用法・用量は、非盲検期（用量固定期）と同一投与量の本剤又はプラセボを 1 日 2 回経口投与するとされた。

非盲検期において治験薬の投与を受けた 249 例のうち 1 例²⁵⁾を除いた 248 例が非盲検期の安全性解析対象集団とされ、このうち有効性に関するデータが存在しない 3 例を除いた 245 例が非盲検期の有効性解析対象集団である FAS-O とされた。非盲検期の中止例は 89 例であり、主な中止理由は、有害事象（59 例）、非盲検期（用量固定期）又は二重盲検期への移行基準未達（26 例）であった。また、二重盲検期に登録された 160 例（プラセボ群 81 例、本剤群 79 例、以下同順）のうち、治験薬未投与例 1 例を除く 159 例（81 例、78 例）が二重盲検期の安全性解析対象集団及び主たる有効性解析対象集団である FAS-DB とされた。二重盲検期の中止例は 50 例（25 例、25 例）であり、中止理由は効果不十分（25 例、12 例）、有害事象（0 例、12 例）及び治験担当医師の判断（0 例、1 例）であった。

安全性解析対象集団における非盲検期終了時の 1 日投与量の分布は表 21 のとおりであった。

表 21 非盲検期終了時の本剤の 1 日投与量の分布 (NZ-687-III-1 試験、安全性解析対象集団)

1 日投与量 (mg/日)	全例 (248 例)	二重盲検期移行例	
		プラセボ群 (81 例)	本剤群 (78 例)
100	109 (44.0)	32 (39.5)	30 (38.5)
200	94 (37.9)	37 (45.7)	35 (44.9)
300	45 (18.1)	12 (14.8)	13 (16.7)
平均値±標準偏差	174.2 ± 74.6	175.3 ± 69.9	178.2 ± 71.4

該当例数 (割合 (%))

有効性について、主要評価項目である二重盲検期開始時から治験薬の鎮痛効果不十分²⁶⁾と判定されるまでの期間についての解析結果は表 22、その Kaplan-Meier 曲線は図 1 のとおりであり、プラセボ群と本剤群との比較において統計学的な有意差が認められた ($p=0.042$ 、log rank 検定)。

表 22 二重盲検期における鎮痛効果不十分の判定をイベントとした評価 (NZ-687-III-1 試験、FAS-DB)

	評価 例数	効果不十分例数 (割合 (%))	効果不十分までの期間 (日) 中央値 [95%CI] ^{a)}	累積継続率 (%) [95%CI] ^{b)}	ハザード比 [95%CI] ^{c)}	p 値 ^{d)}
プラセボ群	81	25 (30.9)	— [-, -]	69.0 [57.7, 77.9]	0.50	
本剤群	78	12 (15.4)	— [-, -]	83.7 [72.9, 90.4]	[0.25, 0.99]	0.042

a) 効果不十分と判定された被験者の割合が 50%以上であった場合にのみ算出、Kaplan-Meier 法により推定

b) 効果不十分と判定されなかった患者の累積割合、Kaplan-Meier 法により推定、95%CI は二重対数変換に基づいて算出

c) Cox 回帰モデルに基づき推定、d) log rank 検定、有意水準両側 0.05

25) 原資料の一部紛失が認められたため、すべての解析対象集団から除外された。なお、当該被験者は、非盲検期（固定用量期）への移行基準を満たさなかったことから、非盲検期で中止とされた。

26) 二重盲検期中に以下のいずれかの基準を満たした場合に、鎮痛効果不十分と判定され、投与が中止された。

- ・二重盲検期における過去 24 時間の最大疼痛 NRS 値が二重盲検期開始時の前 3 日間における過去 24 時間の最大疼痛 NRS 値の平均値よりも 2 以上悪化した日が 2 日連続した。

- ・被験者が、鎮痛効果不十分を理由に治験薬の投与中止を申し出た。

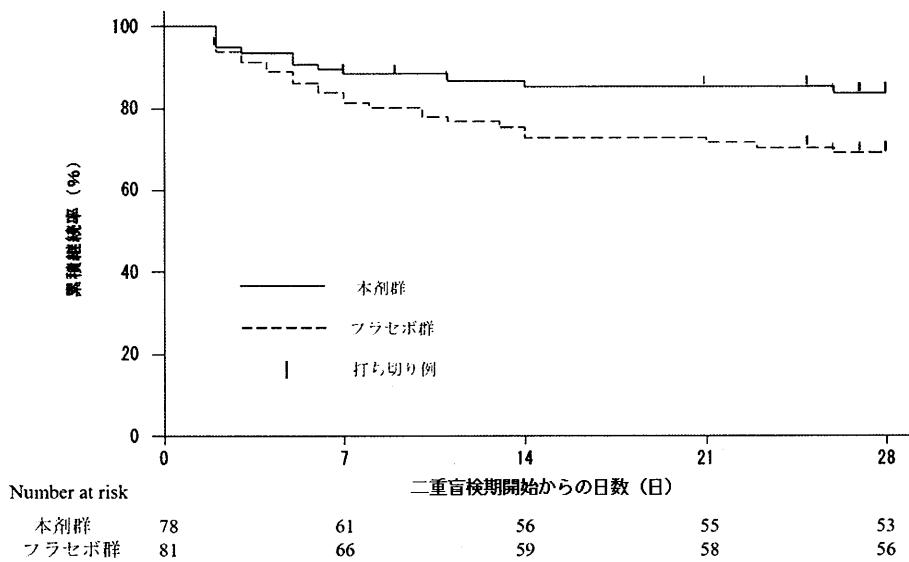


図1 二重盲検期における鎮痛効果不十分の判定をイベントとした Kaplan-Meier 曲線 (NZ-687-III-1 試験、FAS-DB)

安全性について、有害事象²⁷⁾は、非盲検期では 80.6% (200/248 例) 、二重盲検期ではプラセボ群 13.6% (11/81 例) 及び本剤群 38.5% (30/78 例) 、後観察期ではプラセボ群 8.6% (7/81 例) 及び本剤群 10.3% (8/78 例) に認められた。死亡例は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は、非盲検期の 1 例（過換気）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、非盲検期では 26.2% (65/248 例) 、二重盲検期では本剤群 9.0% (7/78 例) に認められ、主な事象は恶心（非盲検期 40 例、二重盲検期の本剤群 4 例、以下同順）、嘔吐（21 例、2 例）、便秘（14 例、0 例）、浮動性めまい（8 例、0 例）、傾眠（8 例、0 例）、食欲減退（7 例、1 例）、頭痛（6 例、0 例）であり、二重盲検期のプラセボ群では認められなかった。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、非盲検期では 80.2% (199/248 例) 、二重盲検期ではプラセボ群 4.9% (4/81 例) 及び本剤群 29.5% (23/78 例) 、後観察期ではプラセボ群 2.5% (2/81 例) 及び本剤群 5.1% (4/78 例) に認められた。主な事象は、恶心（非盲検期 110 例、二重盲検期のプラセボ群 1 例、二重盲検期の本剤群 8 例、以下同順）、便秘（101 例、0 例、2 例）、傾眠（53 例、0 例、1 例）、嘔吐（44 例、0 例、5 例）、浮動性めまい（21 例、0 例、0 例）であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び呼吸数）並びに心電図検査について、非盲検期では上室性期外収縮（1 例）、二重盲検期のプラセボ群では血圧上昇（1 例）が有害事象として報告された。

7.3.2 PHN 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (CTD5.3.5.1.2 : NZ-687-III-3 試験 <20■年■月～20■年■月>)

27) MedDRA/J ver. ■■■

経口鎮痛補助剤又は非オピオイド鎮痛剤により十分な除痛が得られない²⁸⁾日本人 PHN 患者（目標症例数：非盲検期 250 例、二重盲検期 160 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無作為化治療中止試験が実施された。

本試験は前観察期 1 週、非盲検期（漸増期及び用量固定期²⁹⁾）2～5 週、二重盲検期³⁰⁾4 週及び後観察期 2 週で構成された。非盲検期のうち漸増期の用法・用量は、本剤 100 mg/日、1 日 2 回経口投与から開始し、その後、用量固定期への移行基準²⁹⁾を満たすまで、1 週毎に 100 mg/日ずつ最大 400 mg/日²⁰⁾まで增量するとされた。非盲検期のうち用量固定期の用法・用量は、漸増期に決定した投与量の本剤を 1 日 2 回経口投与すると設定された。二重盲検期の用法・用量は、非盲検期（用量固定期）と同一用量の本剤又はプラセボを 1 日 2 回経口投与すると設定された。

非盲検期において治験薬の投与を受けた 249 例が非盲検期の安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団である FAS-O とされた。非盲検期の中止例は 78 例であり、主な中止理由は、有害事象（38 例）、非盲検期（用量固定期）又は二重盲検期への移行基準未達（33 例）であった。また、二重盲検期において治験薬が投与された 171 例（プラセボ群 88 例、本剤群 83 例、以下同順）全例が二重盲検期の安全性解析対象集団及び主たる有効性解析対象集団である FAS-DB とされた。二重盲検期の中止例は 60 例（40 例、20 例）であり、中止理由は、効果不十分（35 例、14 例）、有害事象（4 例、5 例）、同意撤回（1 例、0 例）及び治験担当医師の判断（0 例、1 例）であった。

安全性解析対象集団における非盲検期終了時の 1 日投与量の分布は表 23 のとおりであった。

表 23 非盲検期終了時の本剤の 1 日投与量の分布 (NZ-687-III-3 試験、安全性解析対象集団)

1 日投与量 (mg/日)	全例 (249 例)	二重盲検期移行例	
		プラセボ群 (88 例)	本剤群 (83 例)
100	57 (22.9)	23 (26.1)	14 (16.9)
200	83 (33.3)	27 (30.7)	36 (43.4)
300	78 (31.3)	24 (27.3)	26 (31.3)
400	31 (12.4)	14 (15.9)	7 (8.4)
平均値±標準偏差	233.3 ± 96.6	233.0 ± 103.6	231.3 ± 85.4

該当例数（割合 (%))

有効性について、主要評価項目とされた二重盲検期開始時から治験薬の鎮痛効果不十分³¹⁾と判定されるまでの期間についての解析結果は表 24、その Kaplan-Meier 曲線は図 2 のとおりであり、プラセボ群と本剤群との比較において統計学的な有意差が認められた ($p=0.0005$ 、log rank 検定)。

28) 同意取得前 2 週間以上、PHN に対し経口鎮痛補助剤又は経口非オピオイド鎮痛剤を一定の用法・用量で継続使用している患者で、スクリーニング（前観察期開始）時の過去 24 時間の最長持続疼痛 NRS 値が 4 以上の患者

29) 非盲検期（漸増期）の投与 1 週後以降、以下の基準を満たした場合に非盲検期（用量固定期）に移行するとされ、満たさなかつた場合は投与は中止された。

・各評価時点の前 3 日間における最長持続疼痛 NRS 値の平均値が非盲検期開始時の前 3 日間における最長持続疼痛 NRS 値の平均値より 2 以上改善

30) 非盲検期（用量固定期）終了時に、以下の基準をすべて満たした場合に二重盲検期に移行するとされ、満たさなかつた場合は投与は中止された。

・非盲検期（用量固定期）終了時の前 3 日間における最長持続疼痛 NRS 値の平均値が非盲検期開始時の前 3 日間における最長持続疼痛 NRS 値の平均値より 2 以上改善

・非盲検期（用量固定期）終了時の前 3 日間における NRS 値の変動幅が 2 以内

31) 二重盲検期中に以下のいずれかの基準を満たした場合に、鎮痛効果不十分と判定され、投与が中止された。

・二重盲検期における過去 24 時間の最長持続疼痛 NRS 値が二重盲検期開始時の前 3 日間における過去 24 時間の最長持続疼痛 NRS 値の平均値よりも 2 以上悪化した日が 2 日連続した

・被験者が、鎮痛効果不十分を理由に治験薬の投与中止を申し出た

表24 二重盲検期における鎮痛効果不十分の判定をイベントとした評価 (NZ-687-III-3 試験、FAS-DB)

	評価 例数	効果不十分例数 (割合 (%))	効果不十分までの期間 (日) 中央値 [95%CI] ^{a)}	累積継続率 (%) [95%CI] ^{b)}	ハザード比 [95%CI] ^{c)}	p 値 ^{d)}
プラセボ群	88	35 (39.8)	— [16.0, —]	59.1 [47.9, 68.7]	0.35	
本剤群	83	14 (16.9)	— [—, —]	82.1 [71.5, 89.0]	[0.19, 0.66]	0.0005

a) 効果不十分と判定された被験者の割合が 50%以上であった場合にのみ算出、Kaplan-Meier 法により推定

b) 効果不十分と判定されなかった患者の累積割合、Kaplan-Meier 法により推定、95%CI は二重対数変換に基づいて算出

c) Cox 回帰モデルに基づき推定、d) log rank 検定、有意水準両側 0.05

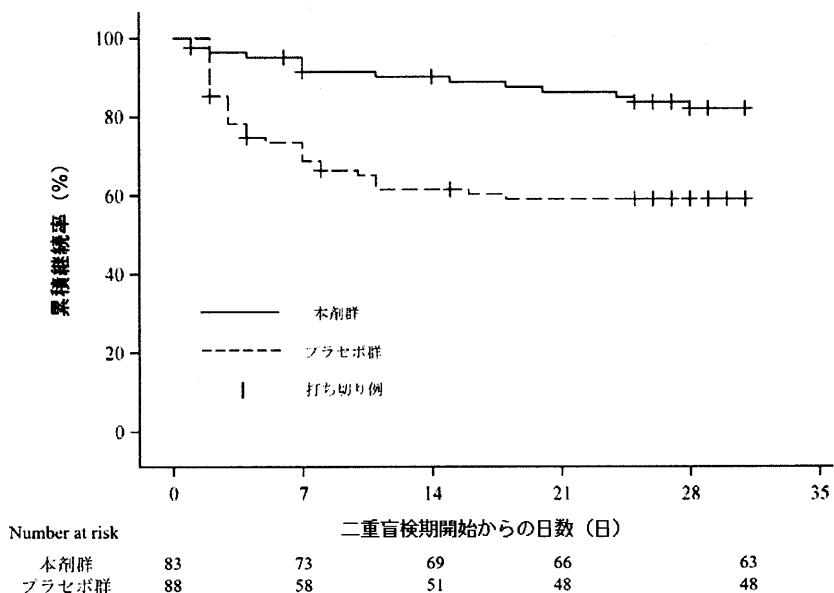


図2 二重盲検期における効果不十分の判定をイベントとした Kaplan-Meier 曲線 (NZ-687-III-3 試験、FAS-DB)

安全性について、有害事象³²⁾は、非盲検期では 78.7% (196/249 例) 、二重盲検期ではプラセボ群 39.8% (35/88 例) 及び本剤群 33.7% (28/83 例) 、後観察期ではプラセボ群 12.5% (11/88 例) 及び本剤群 15.7% (13/83 例) に認められた。死亡例は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は、非盲検期の 1 例 (肺炎) 及び二重盲検期の本剤群の 1 例 (うつ血性心不全) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。投与中止に至った有害事象は、非盲検期では 17.3% (43/249 例) 、二重盲検期ではプラセボ群 3.4% (3/88 例) 及び本剤群 2.4% (2/83 例) に認められ、主な事象は悪心 (非盲検期 19 例、二重盲検期のプラセボ群 0 例、本剤群 1 例、以下同順) 、浮動性めまい (9 例、0 例、0 例) 、便秘 (7 例、0 例、0 例) 、嘔吐 (6 例、0 例、0 例) であった。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、非盲検期では 70.7% (176/249 例) 、二重盲検期ではプラセボ群 14.8% (13/88 例) 及び本剤群 18.1% (15/83 例) 、後観察期では本剤群 3.6% (3/83 例) に認められた。主な事象は、便秘 (非盲検期 107 例、二重盲検期のプラセボ群 2 例、二重盲検期の本剤群 5 例、以下同順) 、悪心 (83 例、5 例、5 例) 、傾眠 (46 例、0 例、2 例) 、浮動性めまい (27 例、0 例、1 例) 、口渴 (22 例、0 例、1 例) 、嘔吐 (20 例、1 例、1 例) であった。後観察期のプラセボ群では認められなかった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び呼吸数）並びに心電図検査について、非盲検期では血圧上昇（1例）、二重盲検期の本剤群では呼吸数増加（1例）が有害事象として報告された。

7.3.3 慢性疼痛患者を対象とした長期投与試験 (CTD5.3.5.2.4 : NZ-687-III-2 試験<20■年■月～20■年■月>)

経口鎮痛補助剤又は非オピオイド鎮痛剤により十分な除痛が得られない³³⁾日本人慢性疼痛患者³⁴⁾（目標症例数 160 例（侵害受容性疼痛患者及び神経障害性疼痛患者としてそれぞれ 50 例以上））を対象に、本剤を長期投与したときの安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

本試験は前観察期 1 週、用量調節期 8 週、継続投与期³⁵⁾44 週及び後観察期 2 週で構成された。用量調節期の用量・用法は、本剤 100 mg/日、1 日 2 回¹⁴⁾経口投与から開始するとされた。継続投与期の用法・用量は、用量調節期終了時と同一投与量の本剤を 1 日 2 回経口投与するとされた。また、用量調節期及び継続投与期において、痛みの改善度³⁶⁾が「4：中等度改善」以上となるよう、治験担当医師の判断に基づき 100～400 mg/日²⁰⁾の範囲で 100 mg/日ずつ適宜増減するとされた。

用量調節期において治験薬の投与を受けた 174 例全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団である FAS とされた。中止例は 57 例であり、主な中止理由は、有害事象（34 例）及び効果不十分（10 例）であった。

安全性解析対象集団における用量調節期終了時及び継続投与期終了時の 1 日投与量の分布は表 25 のとおりであった。

表 25 用量調節期終了時及び継続投与期終了時の本剤の 1 日投与量の分布 (NZ-687-III-2 試験、安全性解析対象集団)

1 日投与量 (mg/日)	用量調節期 (174 例)	継続投与期 (114 例)
100	62 (35.6)	43 (37.7)
200	64 (36.8)	44 (38.6)
300	35 (20.1)	18 (15.8)
400	13 (7.5)	9 (7.9)
平均値±標準偏差	199.4 ± 92.8	193.9 ± 92.4
該当例数 (該当割合 (%))		

有効性について、各評価時点における過去 24 時間の NRS 値（最大疼痛及び最長持続疼痛）のベースラインからの変化量は表 26 のとおりであった。

33) 同意取得前 2 週間以上、慢性疼痛に対し経口鎮痛補助剤又は経口非オピオイド鎮痛剤を一定の用法・用量で継続使用している患者で、スクリーニング（前観察期開始）時及び治療期開始時の過去 24 時間の最大疼痛 NRS 値が 4 以上の患者

34) OA、腰痛症、関節リウマチ、脊柱管狭窄症、PHN、DNP、CRPS 又は線維筋痛症のいずれかによる慢性疼痛の症状が 3 カ月以上持続している。

35) 用量調節期において、痛みの改善度が一度も「4：中等度改善」以上を示さなかった場合は治験中止とし、後観察期に移行するとされた。

36) 治験薬投与前と各評価時点の痛みを比較し、痛みの改善度について以下 6 段階で治験担当医師が評価

6：完全改善、5：著明改善、4：中等度改善、3：軽度改善、2：不变、1：悪化

表 26 過去 24 時間の各 NRS 値のベースラインからの変化量 (NZ-687-III-2 試験、FAS)

評価時点	評価例数	NRS (最大疼痛)		NRS (最長持続疼痛)	
		測定値	変化量 ^{a)}	測定値	変化量 ^{a)}
ベースライン ^{b)}	174	6.55 ± 1.44		5.50 ± 1.60	
用量調節終了時	148	3.85 ± 1.66	-2.77 ± 1.77	3.05 ± 1.58	-2.47 ± 1.74
継続投与期終了時	117	2.73 ± 1.63	-3.80 ± 1.96	2.08 ± 1.36	-3.42 ± 1.81
最終評価時	170	3.37 ± 2.11	-3.18 ± 2.26	2.72 ± 1.94	-2.77 ± 2.08

平均値±標準偏差

a) ベースライン (用量調節期開始時) からの変化量、b) 用量調節期開始時

安全性について、有害事象³⁷⁾は、97.1% (169/174 例) に認められた。死亡例は 2 例（急性心不全及び心筋梗塞各 1 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されていない。死亡以外の重篤な有害事象は、13 例（動悸、卵巣嚢胞捻転、器質化肺炎・糖尿病、うつ病・足骨折、脳梗塞、特発性間質性肺炎、腸炎、急性胆囊炎・小腸穿孔、脊柱管狭窄症、尿管結石症、腰椎神経根損傷、持続的気道陽圧及び白内障手術各 1 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。投与中止に至った有害事象は、20.7% (36/174 例) に認められ、主な事象は悪心（18 例）、嘔吐（8 例）、浮動性めまい（4 例）であった。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、88.5% (154/174 例) に認められた。主な事象は悪心（92 例）、便秘（64 例）、傾眠（42 例）、嘔吐（35 例）、浮動性めまい（19 例）、口渴（12 例）、頭痛（12 例）、食欲減退（11 例）であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び呼吸数）並びに心電図検査について、継続投与期で血圧低下（1 例）が有害事象として報告された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

7.R.1.1 検証的試験における有効性評価について

機構は、本剤の有効性について、検証的試験として実施された NZ-687-III-1 試験及び NZ-687-III-3 試験のデザインを無作為化治療中止デザインとした理由を含め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。

NZ-687-III-1 試験及び NZ-687-III-3 試験で選択した無作為化治療中止デザインは、限られた患者集団における鎮痛維持効果しか評価できない欠点を有するものの、以下の点等を考慮すると、本剤の検証的試験として最適であると考える。

- 慢性疼痛治療における本薬の臨床的位置付けを踏まえ、本剤の臨床試験では鎮痛補助剤を含む非オピオイド鎮痛剤で十分な除痛が得られない患者を対象としたが、このような患者に対しプラセボを投与することには倫理的な配慮が必要と考えたこと。
- 一般にオピオイド鎮痛剤は効果及び副作用の発現に個人差があるが、無作為化治療中止デザインとすることにより、被験者ごとに至適投与量を設定でき、当該投与量における反応性を評価できることに加え、低用量から開始し忍容性を確認しながら增量できるため、副作用による早期脱落を抑えることができる。
- 本薬は慢性疼痛に対して広く使用されおり、有効成分としての有効性は確立されていると考えられること。

その上で、NZ-687-III-1 試験及び NZ-687-III-3 試験のいずれでも本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証されたことから（7.3.1 及び 7.3.2 参照）、鎮痛補助剤を含む非オピオイド鎮痛剤で効果不十分な OA 患者及び PHN 患者に対する本剤の有効性は示されたと考える。

機構は、OA 患者を対象とした NZ-687-III-1 試験の二重盲検期において、「鎮痛効果不十分」以外の理由を含むすべての中止例の割合は、本剤群 32.1%（25/78 例）及びプラセボ群 30.9%（25/81 例）であり（7.3.1 参照）、両群で同程度であったことを踏まえ、本剤を OA 患者に対して投与することの臨床的有用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。

NZ-687-III-1 試験において、二重盲検期におけるすべての中止をイベントとした場合の解析結果は表 27、その Kaplan-Meier 曲線は図 3 のとおりであり、「鎮痛効果不十分」及び「有害事象による中止」を含め何らかの理由で中止されるまでの期間について、プラセボ群と本剤群との比較において統計学的な有意差は認められなかった（ $p=0.8934$ 、log rank 検定）。

表 27 二重盲検期におけるすべての中止をイベントとした評価（NZ-687-III-1 試験、FAS-DB）

	評価 例数	効果不十分例数 (割合 (%))	効果不十分までの期間 (日) 中央値 [95%CI] ^{a)}	累積継続率 (%) [95%CI] ^{b)}	ハザード比 [95%CI] ^{c)}	p 値 ^{d)}
プラセボ群	81	25 (30.9)	— [-, -]	69.0 [57.7, 77.9]	1.038	
本剤群	78	25 (32.1)	— [-, -]	67.6 [56.0, 76.9]	[0.596, 1.807]	0.8934

a) 効果不十分と判定された被験者の割合が 50%以上であった場合にのみ算出、Kaplan-Meier 法により推定

b) 効果不十分と判定されなかった患者の累積割合、Kaplan-Meier 法により推定、95%CI は二重対数変換に基づいて算出

c) Cox 回帰モデルに基づき推定、d) log rank 検定、有意水準両側 0.05

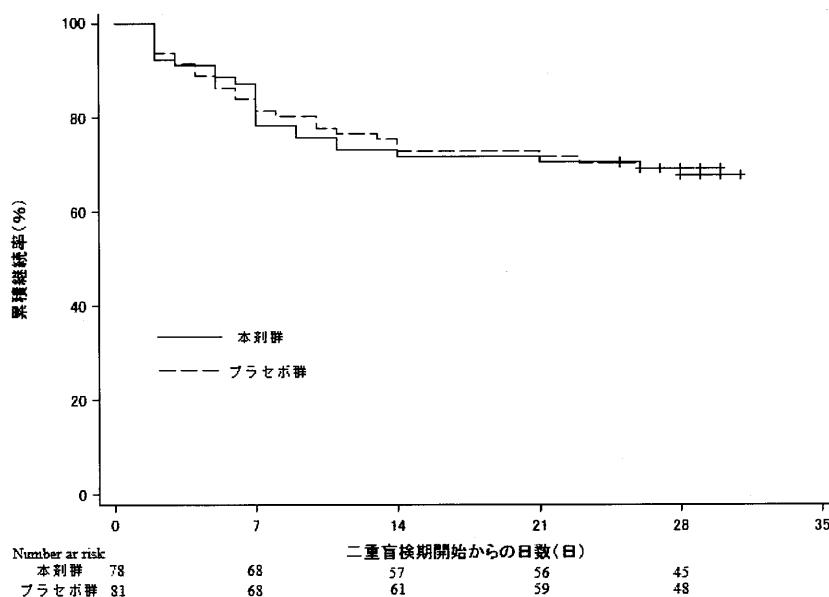


図 3 二重盲検期におけるすべての中止をイベントとした Kaplan-Meier 曲線（NZ-687-III-1 試験、FAS-DB）

当該試験における「鎮痛効果不十分」以外による中止は本剤群のみで 13 例に認められたが、うち 12 例は有害事象によるもので、さらにこのうち 9 例は悪心、嘔吐等によるものであり、本剤群の有害事象による中止例の多くは胃腸障害に起因していた。この理由として、NZ-687-III-1 試験で

は制吐剤の予防投与を原則禁止³⁸⁾したこと、及び有害事象が発現した場合であっても治験薬の減量を禁止していたこと等が関係していると考えられた。一方、医療現場においては本剤による胃腸障害に対しては制吐剤等が予防目的も含め併用されること、また本剤は副作用の発現を含めた患者の状態により投与量が適宜調節される使用方法であることから、当該試験で認められた胃腸障害による中止は医療現場では生じにくいと考える。

以上から、NZ-687-III-1 試験成績から本剤の OA 患者に対する有効性は示されていることに加え、胃腸障害を含むオピオイド鎮痛剤に特徴的な副作用について適切に管理されるよう注意喚起することにより、本剤の OA 患者に対する臨床的有用性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

疼痛に対する改善効果を適切に評価する観点からは、適切な対照群を設定した上で並行群間比較試験を実施することが望ましく、検証的試験として無作為化治療中止デザインが最適であったとまでは言い難い。しかしながら、用法・用量は異なるものの本薬を含有する経口剤が既に本邦で慢性疼痛に対して承認されており、その有効性は確立されていると考えられることを踏まえると、無作為化治療中止デザインとして実施された試験成績から本剤の有効性を評価することに大きな問題はない。その上で、NZ-687-III-1 試験及び NZ-687-III-3 試験においてプラセボ群に対する本剤群の優越性が検証されていることから、鎮痛補助剤を含む非オピオイド鎮痛剤で効果不十分な OA 患者及び PHN 患者に対する本剤の有効性は示されたと判断する。また、OA 患者を対象とした NZ-687-III-1 試験の二重盲検期におけるすべての中止をイベントとする解析結果において、プラセボ群と本剤群との間に統計学的な有意差は認められなかったものの、申請者の説明及び本薬を含有する既承認製剤の使用実績を踏まえると、本剤投与の臨床的有用性は期待できると判断する。なお、NZ-687-III-1 試験において、本剤群ではプラセボ群と比較して有害事象による中止例が多かったことから、胃腸障害を含めた本剤の副作用の管理を適切に行うとともに、症状及び効果を確認した上で、定期的に投与継続の必要性について検討することが重要である。

以上の機構の判断の適切性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.1.2 慢性疼痛の原疾患別の有効性について

機構は、検証的試験として実施された NZ-687-III-1 試験及び NZ-687-III-3 試験で対象とされていない原疾患による慢性疼痛に対する本剤の有効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。

検証的試験で対象とされなかった原疾患が含まれる慢性疼痛患者を対象とした NZ-687-III-2 試験における、慢性疼痛の原疾患別の各 NRS 値（過去 24 時間の最大疼痛及び過去 24 時間の最長持続疼痛）の変化量は表 28 のとおりであった。最終評価時における各 NRS 値の変化量について原疾患別で大きな差異はなく、またいずれの原疾患においても一部を除いて臨床的意義のある変化量とされている 2 以上の改善（Pain. 2001; 94: 149-58、J Pain Symptom Manage. 2012; 44: 340-50）が認められたことから、NZ-687-III-1 試験及び NZ-687-III-3 試験で有効性が検証された OA 及び PHN

38) 治験期間中に恶心又は嘔吐が発現した場合は使用可能とされた。

以外の原疾患（腰痛症、脊柱管狭窄症、DNP、線維筋痛症等）による慢性疼痛に対しても本剤の有効性は期待できると考える。

表 28 慢性疼痛の原疾患別の各 NRS 値のベースラインからの変化量 (NZ-687-III-2 試験、FAS)

原疾患	NRS 値 (過去 24 時間の最大疼痛)				NRS 値 (過去 24 時間の最長持続疼痛)			
	ベースライン ^{a)}		最終評価時		ベースライン ^{a)}		最終評価時	
	評価例数	測定値	評価例数	変化量 ^{b)}	評価例数	測定値	評価例数	変化量 ^{b)}
OA	30	6.2 ± 1.5	29	-2.6 ± 2.1	30	5.4 ± 1.7	29	-2.3 ± 2.0
腰痛症	30	6.6 ± 1.5	29	-3.1 ± 2.0	30	5.7 ± 1.7	29	-2.9 ± 2.1
関節リウマチ	10	6.1 ± 1.3	10	-2.9 ± 2.5	10	4.8 ± 1.6	10	-2.3 ± 2.2
脊柱管狭窄症	25	6.4 ± 1.2	25	-2.8 ± 2.4	25	5.3 ± 1.4	25	-2.4 ± 2.0
PHN	20	6.5 ± 1.5	19	-2.8 ± 2.3	20	4.9 ± 1.6	19	-2.0 ± 1.8
DNP	18	6.0 ± 1.6	17	-3.6 ± 2.4	18	5.3 ± 1.8	17	-3.4 ± 2.3
CRPS	11	6.8 ± 1.3	11	-2.0 ± 1.6	11	5.9 ± 1.1	11	-1.9 ± 1.5
線維筋痛症	30	7.5 ± 1.0	30	-4.7 ± 2.0	30	6.2 ± 1.5	30	-4.1 ± 1.9

平均値±標準偏差

a) 用量調節期開始時、b) ベースラインからの変化量

機構は、検証的試験で対象とされていない原疾患（腰痛症、脊柱管狭窄症、DNP、線維筋痛症等）による慢性疼痛に関する本剤の試験成績は限られているものの、原疾患別の有効性について大きく異なる傾向は認められておらず、原疾患によらず本剤の使用を可能とすることに有効性の観点から特段の問題はないと考える。

7.R.1.3 非オピオイド鎮痛剤の併用が有効性に及ぼす影響について

機構は、鎮痛補助剤を含む非オピオイド鎮痛剤の併用が本剤の有効性に影響を及ぼす可能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。

鎮痛補助剤を含む非オピオイド鎮痛剤の併用が可能とされた^{39) NZ-687-III-3 試験}の二重盲検期における鎮痛効果不十分の判定をイベントとした評価について、鎮痛補助剤を含む非オピオイド鎮痛剤の併用有無別の部分集団解析の結果は表 29 のとおりであり、二重盲検終了時の累積継続率はいずれの集団においてもプラセボ群と比較して本剤群で高値を示した。以上より、併用鎮痛剤の有無にかかわらず一貫した本剤の有効性が示されたと考える。

39) NZ-687-III-1 試験においては NSAIDs の併用が可能とされたが、NSAIDs 併用無しの被験者が本剤群で 3 例、プラセボ群で 4 例と少数であり、NSAIDs の併用の有無が本剤の有効性に及ぼす影響については検討されていない。

表 29 二重盲検期における非オピオイド鎮痛剤及び鎮痛補助剤の併用有無別の鎮痛効果不十分の判定をイベントとした評価
(NZ-687-III-3 試験、FAS-DB)

併用薬の種類	併用	投与群	評価例数	効果不十分までの期間(日) 中央値 ^{a)} [95%CI]	累積継続率(%) [95%CI] ^{b)}	ハザード比 [95%CI] ^{c)}
NSAIDs 及び アセトアミノフェン	有	プラセボ群	41	— [8.0, —]	53.7 [37.4, 67.4]	0.419
		本剤群	36	— [—, —]	76.6 [58.5, 87.6]	[0.183, 0.959]
	無	プラセボ群	47	— [18.0, —]	64.5 [48.6, 76.6]	0.306
		本剤群	47	— [—, —]	86.2 [71.6, 93.6]	[0.119, 0.784]
抗うつ薬 ^{d)}	有	プラセボ群	21	— [11.0, —]	65.0 [40.1, 81.6]	0.392
		本剤群	25	— [—, —]	82.9 [60.7, 93.2]	[0.114, 1.342]
	無	プラセボ群	67	— [10.0, —]	57.2 [44.4, 68.2]	0.344
		本剤群	58	— [—, —]	81.7 [68.6, 89.8]	[0.167, 0.711]
抗てんかん薬等 ^{e)}	有	プラセボ群	59	— [8.0, —]	52.9 [39.2, 64.8]	0.364
		本剤群	49	— [—, —]	78.1 [63.1, 87.6]	[0.176, 0.753]
	無	プラセボ群	29	— [—, —]	72.3 [52.1, 85.1]	0.389
		本剤群	34	— [—, —]	87.6 [70.1, 95.2]	[0.117, 1.296]
ワクシニアウイルス 接種家兎炎症皮膚抽出液	有	プラセボ群	20	— [11.0, —]	68.6 [43.0, 84.5]	0.646
		本剤群	23	— [—, —]	76.9 [53.0, 89.7]	[0.197, 2.117]
	無	プラセボ群	68	— [8.0, —]	56.4 [43.6, 67.3]	0.289
		本剤群	60	— [—, —]	84.0 [71.5, 91.4]	[0.137, 0.613]

a) 効果不十分と判定された被験者の割合が 50%以上であった場合にのみ算出、Kaplan-Meier 法により推定

b) 効果不十分と判定されなかった患者の累積割合、Kaplan-Meier 法により推定、95%CI は二重対数変換に基づいて算出

c) Cox 回帰モデルに基づき推定、d) 三環系抗うつ薬及びデュロキセチン塩酸塩を含む

e) プレガバリン及びガバペンチンを含む

機構は、申請者の説明より、鎮痛補助剤を含む非オピオイド鎮痛剤を併用している患者においても本剤の有効性は示されていると判断し、以上について了承した。

7.R.2 安全性について

7.R.2.1 安全性プロファイルについて

申請者は、本剤の安全性プロファイルについて以下のように説明している。

本剤の慢性疼痛患者を対象とした 6 試験 (NZ-687-II-1 試験、NZ-687-II-2 試験、NZ-687-II-3 試験、NZ-687-III-1 試験⁸⁾、NZ-687-III-2 試験及び NZ-687-III-3 試験⁸⁾、以下同様) の併合解析、検証的試験 2 試験 (NZ-687-III-1 試験及び NZ-687-III-3 試験、以下同様) の併合解析、長期投与試験 (NZ-687-III-2 試験、以下同様) における有害事象の発現状況は表 30 のとおりであった。

表 30 6 試験併合、検証的試験 2 試験併合及び長期投与試験における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	6 試験併合 ^{a)}	検証的 2 試験併合 ^{b)}			長期投与試験 ^{c)}	
		非盲検期	二重盲検期			
			本剤群	プラセボ群		
評価例数	749	497	161	169	174	
すべての有害事象	644 (86.0)	396 (79.7)	58 (36.0)	46 (27.2)	169 (97.1)	
死亡	2	0	0	0	2	
死亡以外の重篤な有害事象	16 (2.1)	2 (0.4)	1 (0.6)	0	11 (6.3)	
投与中止に至った有害事象	177 (23.6)	108 (21.7)	9 (5.6)	3 (1.8)	36 (20.7)	
高度の有害事象	9 (1.2)	1 (0.2)	1 (0.6)	0	6 (3.4)	
いずれかで 5%以上に認められた事象						
悪心	335 (44.7)	197 (39.6)	14 (8.7)	7 (4.1)	94 (54.0)	
便秘	310 (41.4)	210 (42.3)	7 (4.3)	2 (1.2)	64 (36.8)	
傾眠	161 (21.5)	99 (19.9)	3 (1.9)	1 (0.6)	43 (24.7)	
嘔吐	119 (15.9)	66 (13.3)	7 (4.3)	1 (0.6)	38 (21.8)	
浮動性めまい	87 (11.6)	50 (10.1)	1 (0.6)	0	23 (13.2)	
上咽頭炎	64 (8.5)	12 (2.4)	5 (3.1)	12 (7.1)	42 (24.1)	
口渴	61 (8.1)	34 (6.8)	1 (0.6)	0	14 (8.0)	
食欲減退	50 (6.7)	21 (4.2)	3 (1.9)	0	15 (8.6)	
頭痛	34 (4.5)	14 (2.8)	1 (0.6)	1 (0.6)	16 (9.2)	
腹部不快感	27 (3.6)	12 (2.4)	4 (2.5)	0	9 (5.2)	
湿疹	16 (2.1)	4 (0.8)	1 (0.6)	0	9 (5.2)	
変形性関節症	12 (1.6)	2 (0.4)	0	0	10 (5.7)	
挫傷	11 (1.5)	2 (0.4)	0	0	9 (5.2)	

MedDRA/J ver. ■■■、発現例数（発現割合 (%))

a) NZ-687-II-1 試験、NZ-687-II-2 試験、NZ-687-II-3 試験、NZ-687-III-1 試験、NZ-687-III-2 試験及び NZ-687-III-3 試験

b) NZ-687-III-1 試験及び NZ-687-III-3 試験、c) NZ-687-III-2 試験

6 試験併合解析において、有害事象は 86.0% (644/749 例) に認められ、主な事象は、悪心、便秘、傾眠、嘔吐、浮動性めまい等のオピオイド鎮痛剤に特徴的な事象であり、ほとんどの事象は軽度又は中等度であった。また、投与中止に至った有害事象は 23.6% (177/749 例) に認められたが、主な事象は悪心 12.7% (95/749 例) 、嘔吐 5.2% (39/749 例) 、便秘及び浮動性めまい各 3.5% (各 26/749 例) であり、オピオイド鎮痛剤に特徴的な事象の一部は投与中止に至っているが、経過観察又は対症療法（制吐剤、緩下剤等）によりほとんどが回復したことから、臨床的にも本剤の減量又は休薬、対症療法等により管理可能と考えられる。

一方、長期投与試験において 2 例の死亡例が認められ、いずれも心臓障害（急性心不全⁴⁰⁾及び心筋梗塞⁴¹⁾各 1 例）であった。いずれの事象も治験担当医師により本剤との因果関係は否定されていないが、いずれの症例も糖尿病等の生活習慣病を合併しており、これらが原因となった可能性がある。また本薬を含有する製剤は、1977 年にドイツで初めて販売され、現在では 100 以上の国又は地域で販売されているが、日米欧で承認されている各製剤の添付文書では、心臓障害リスクに対して特段の注意喚起はなされていない。加えて、海外で実施された本薬の Thorough QT 試験において本薬 600 mg/日は QT 間隔補正值に臨床的に意義のある影響を示さないことが報告されていること（Clinical Pharmacology in Drug Development 2019; 8: 95-106）、6 試験併合解析において心臓障害に関連する事象は 11 例に認められたが、このうち本剤との因果関係が否定されていないものは動悸 4 例及び上室性期外収縮 1 例のみであったこと等を含め総合的に判断すると、上記死

40) 7■歳男性 OA 患者、糖尿病、高脂血症、高血圧等を合併、本剤投与開始約 10 カ月後に発現、発現時の本剤投与量は 100 mg/日

41) 7■歳男性 DNP 患者、糖尿病、高血圧、脂質異常症、非アルコール性脂肪肝等を合併、本剤投与開始約 5 カ月後に発現、発現時の本剤投与量は 100 mg/日

亡例で認められた急性心不全及び心筋梗塞を含む心臓障害について本剤の添付文書で注意喚起する必要はないと考える。

6 試験併合解析における死亡以外の重篤な有害事象は 16 例（喘息、うつ血性心不全、脳梗塞、急性胆囊炎、うつ病、腸炎、過換気、靭帯捻挫、腰椎神経根損傷、肺炎、小腸穿孔、持続的気道陽圧、白内障手術、器質化肺炎、尿管結石症、特発性間質性肺炎及び脊柱管狭窄症各 1 例）に認められたが、いずれの事象も 1 例のみであり、複数例認められた事象はなかった。このうち、喘息及び過換気各 1 例は本剤との因果関係が否定されていないが、その他の事象は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の転帰は、特発性間質性肺炎 1 例を除き、いずれも軽快又は回復であった。

以上より、本剤の臨床試験において認められた有害事象は、本薬を含有する既承認製剤でも知られているオピオイド鎮痛剤に特徴的な事象を中心であり、本剤特有の新たなリスクは認められなかつたため、本薬を含有する既承認製剤の添付文書にて注意喚起されている内容を本剤の添付文書でも同様に注意喚起することで、本剤の安全性は管理可能と考える。

機構は、今般提出された本剤の臨床試験成績からは、本薬を含有する既承認製剤とは異なる新たな安全性上のリスクは示唆されていないこと等から、既承認製剤と同様の注意喚起の下で適正使用されることを前提とすれば、慢性疼痛患者における本剤の安全性について許容可能と判断した。

7.R.2.1 慢性疼痛の原疾患別の安全性プロファイルについて

機構は、慢性疼痛における原疾患別の本剤の安全性プロファイル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。

本剤の慢性疼痛を対象とした 6 試験の併合解析における慢性疼痛の原疾患別の有害事象の発現状況は表 31 のとおりであった。解析対象症例数の多い OA 及び PHN において有害事象の発現傾向に大きな差異はなく、他の原疾患については解析対象症例数が少ないものの、有害事象の発現傾向が明らかに異なる原疾患は認められなかつたことから、原疾患別の本剤の安全性プロファイルに大きな差異はないと考える。

表 31 6 試験併合^{a)}における原疾患別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

原疾患	OA	PHN	腰痛症	関節リウマチ	脊柱管狭窄症	DNP	CRPS	線維筋痛症
評価例数	315	310	30	10	25	18	11	30
すべての有害事象	268 (85.1)	255 (82.3)	30 (100.0)	10 (100.0)	24 (96.0)	18 (100.0)	11 (100.0)	28 (93.3)
死亡	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡以外の重篤な有害事象	7 (2.2)	3 (1.0)	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (8.0)	1 (5.6)	1 (9.1)	0 (0.0)
投与中止に至った有害事象	97 (30.8)	56 (18.1)	6 (20.0)	4 (40.0)	7 (28.0)	2 (11.1)	4 (36.4)	1 (3.3)
高度の有害事象	4 (1.3)	1 (0.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (5.6)	1 (9.1)	0 (0.0)
いずれかの原疾患（関節リウマチ、DNP、CRPS は除く）で 10%以上認められた事象								
悪心	146 (46.3)	123 (39.7)	13 (43.3)	4 (40.0)	17 (68.0)	5 (27.8)	8 (72.7)	19 (63.3)
便秘	126 (40.0)	137 (44.2)	10 (33.3)	2 (20.0)	9 (36.0)	8 (44.4)	6 (54.5)	12 (40.0)
傾眠	71 (22.5)	57 (18.4)	8 (26.7)	1 (10.0)	2 (8.0)	4 (22.2)	6 (54.5)	12 (40.0)
嘔吐	54 (17.1)	34 (11.0)	9 (30.0)	0 (0.0)	6 (24.0)	6 (33.3)	5 (45.5)	5 (16.7)
浮動性めまい	29 (9.2)	40 (12.9)	4 (13.3)	2 (20.0)	5 (20.0)	2 (11.1)	3 (27.3)	2 (6.7)
食欲減退	21 (6.7)	19 (6.1)	3 (10.0)	2 (20.0)	4 (16.0)	1 (5.6)	0	0
口渴	19 (6.0)	31 (10.0)	3 (10.0)	0	4 (16.0)	1 (5.6)	1 (9.1)	2 (6.7)
上咽頭炎	16 (5.1)	18 (5.8)	6 (20.0)	5 (50.0)	3 (12.0)	5 (27.8)	1 (9.1)	10 (33.3)
腹部不快感	16 (5.1)	4 (1.3)	0	2 (20.0)	3 (12.0)	1 (5.6)	1 (9.1)	0
頭痛	16 (5.1)	3 (1.0)	5 (16.7)	0	3 (12.0)	1 (5.6)	2 (18.2)	4 (13.3)

MedDRA/J ver. ■、発現例数（発現割合 (%)）

a) NZ-687-II-1 試験、NZ-687-II-2 試験、NZ-687-II-3 試験、NZ-687-III-1 試験、NZ-687-III-2 試験及び NZ-687-III-3 試験

機構は、以下のように考える。

OA 及び PHN 以外の原疾患による慢性疼痛患者における本剤の安全性評価は限られたものであるが、原疾患別の安全性プロファイルについて大きく異なる傾向は認められていないこと、また、本邦では既に本薬を含有する経口剤が原疾患によらず慢性疼痛患者に対して使用されている実態があることを踏まえると、原疾患によらず本剤の使用を可能とすることに安全性の観点から特段の問題はない。

7.R.2.2 非オピオイド鎮痛剤の併用が安全性に及ぼす影響について

機構は、鎮痛補助剤を含む非オピオイド鎮痛剤の併用が本剤の安全性に影響を及ぼす可能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。

本剤の慢性疼痛患者を対象とした 6 試験の併合解析における鎮痛補助剤を含む非オピオイド鎮痛剤の併用有無別の有害事象の発現状況は表 32 のとおりであった。NSAIDs 又はアセトアミノフェン及び抗うつ薬の併用の有無により本剤の安全性プロファイルに明らかな差異は認められず、また抗てんかん薬との併用においては併用なしと比較し便秘の発現割合がやや高い傾向にあったものの、緩下剤により管理可能であることから、鎮痛補助剤を含む非オピオイド鎮痛剤との併用に関して特段の注意喚起は不要と考える。ただし、三環系抗うつ剤やデュロキセチン塩酸塩等のセロトニン作用剤との併用に関しては、セロトニン症候群及び痙攣発作のリスクが知られていることから、本薬を含有する既承認製剤と同様に本剤の添付文書においても注意喚起を行う。

表32 6試験併合^{a)}における非オピオイド鎮痛剤の併用有無別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	NSAIDs又はアセトアミノフェン		抗うつ薬 ^{b)}		抗てんかん薬等 ^{c)}	
	併用 有	無	有	無	有	無
評価例数	516	233	117	632	215	534
すべての有害事象	452 (87.6)	192 (82.4)	101 (86.3)	543 (85.9)	181 (84.2)	463 (86.7)
死亡以外の重篤な有害事象	14 (2.7)	2 (0.9)	3 (2.6)	13 (2.1)	6 (2.8)	10 (1.9)
投与中止に至った有害事象	135 (26.2)	42 (18.0)	24 (20.5)	153 (24.2)	47 (21.9)	130 (24.3)
高度の有害事象	7 (1.4)	2 (0.9)	3 (2.6)	6 (0.9)	1 (0.5)	8 (1.5)
6試験併合解析で5%以上に認められた事象						
悪心	236 (45.7)	99 (42.5)	49 (41.9)	286 (45.3)	95 (44.2)	240 (44.9)
便秘	208 (40.3)	102 (43.8)	50 (42.7)	260 (41.1)	114 (53.0)	196 (36.7)
傾眠	115 (22.3)	46 (19.7)	22 (18.8)	139 (22.0)	50 (23.3)	111 (20.8)
嘔吐	82 (15.9)	37 (15.9)	16 (13.7)	103 (16.3)	32 (14.9)	87 (16.3)
浮動性めまい	63 (12.2)	24 (10.3)	14 (12.0)	73 (11.6)	26 (12.1)	61 (11.4)
上咽頭炎	56 (10.9)	8 (3.4)	10 (8.5)	54 (8.5)	13 (6.0)	51 (9.6)
食欲減退	38 (7.4)	12 (5.2)	6 (5.1)	44 (7.0)	14 (6.5)	36 (6.7)
口渴	37 (7.2)	24 (10.3)	15 (12.8)	46 (7.3)	19 (8.8)	42 (7.9)

MedDRA/J ver. [REDACTED]、発現例数（発現割合 (%)）

a) NZ-687-II-1 試験、NZ-687-II-2 試験、NZ-687-II-3 試験、NZ-687-III-1 試験、NZ-687-III-2 試験及びNZ-687-III-3 試験

b) 三環系抗うつ薬及びデュロキセチン塩酸塩を含む、c) プレガバリン及びガバペンチンを含む

機構は、申請者の説明より、本剤と鎮痛補助剤を含む非オピオイド鎮痛剤との併用において新たな注意喚起が必要な安全性上の問題は認められていないと判断し、以上について了承した。

7.R.2.3 乱用及び依存性について

機構は、慢性疼痛患者における本剤投与による乱用及び依存性のリスク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。

一般に本薬はモルヒネに比べると乱用可能性は低いとされており、本剤の第Ⅲ相試験（NZ-687-III-1 試験、NZ-687-III-2 試験及びNZ-687-III-3 試験）において、治験薬投与終了後に依存性調査票⁴²⁾を用いて依存性を調査した結果、いずれの試験⁴³⁾においても本剤に対する薬物依存は認められなかった。また、今般提出したいずれの臨床試験成績においても乱用及び依存に関する有害事象⁴⁴⁾は認められなかったことから、本剤の臨床試験において乱用及び依存に関する特段の懸念は示唆されなかった。

一方、近年、治療用量を超えた高用量の本薬はモルヒネと同程度の依存性を示す可能性が報告され、本薬の長期間に亘る高用量の治療を計画する場合は、依存リスクを考慮する必要があるとされている（WHO Critical Review Report: Tramadol November 2018）。また本薬は、脳内報酬系を賦活化することで乱用可能性を示す又は薬物乱用を促進する可能性があること、アフリカや西アジア地域において本薬の非医療目的による乱用が増加していること等も報告されている（WHO Critical Review Report: Tramadol November 2018）。本剤の臨床試験成績に加え、本邦における薬物乱用の傾向等を考慮すると、本薬の乱用が直ちに問題となる可能性は非常に低いものの、慢性疼痛患者では長期間に亘って本剤が使用されることも想定されるため、本剤の乱用及び依存リスクについては適切に注意喚起する必要がある。

42) 6項目の薬物依存に関する質問事項について、「1. 非常に、2. かなり、3. 少し、4. いいえ」の4段階で評価された。

43) NZ-687-III-2 試験においては、治験実施中に依存性調査を追加実施することとしたため、依存性調査の実施した症例数は安全性解析対象集団の全 174 例中 34 例であった。

44) MedDRA SMQ「薬物乱用および依存」に該当する事象

また、本剤の慢性疼痛患者を対象とした6試験の併合解析における治験薬投与終了後2週間に発現した本剤との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は6.9%（52/749例）であり、離脱症状が疑われる事象として、不眠症8例、恶心5例、嘔吐5例、振戦及び多汗症各2例、薬物離脱性頭痛1例が認められたことから、身体依存に関連する退薬症候が生じる可能性があることについても留意する必要がある。

以上を踏まえ、本薬を含有する既承認製剤の添付文書の内容を参考に、本剤の添付文書において、連用により薬物依存が生じる可能性があること、特に薬物乱用又は薬物依存傾向のある患者には短期間に限って投与すること、投与中止する場合は退薬症候を防ぐため徐々に減量すること等を注意喚起するとともに、これらの内容については医療従事者及び患者向け資材も作成した上で、医療現場に適切に情報提供することとした。

機構は、以下のように考える。

今般提出された本剤の臨床試験成績を踏まえると、本剤の乱用及び依存性のリスクが高いことは示唆されていないことから、本剤の乱用及び依存性に関する注意喚起は既承認製剤と同様とすることで大きな問題はない。ただし、近年、海外において本薬の乱用及び依存性のリスクが報告されていることから（WHO Critical Review Report: Tramadol November 2018等）、製造販売後も本薬の乱用及び依存性のリスクに関して情報収集を継続した上で、今後得られる知見に基づき適切な安全対策を講じていく必要がある。

7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、本剤の想定される臨床的位置付け及び申請効能・効果の妥当性について、本薬を含有する既承認製剤との違いを踏まえ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。

本邦における慢性疼痛に関するガイドラインにおいて、OAを含む侵害受容性疼痛に対してはNSAIDsやアセトアミノフェンが、PHNを含む神経障害性疼痛に対してはプレガバリンや三環系抗うつ薬等が最も推奨度の高い薬剤として位置付けられている。一方、オピオイド鎮痛剤はこれら薬剤よりも劣る推奨度とされているが、本薬は主に安全性の観点から他のオピオイド鎮痛剤（モルヒネ製剤、フェンタニル製剤等）と比較して推奨度の高い薬剤として位置付けられている（慢性疼痛治療ガイドライン 真興交易株式会社医書出版部; 2018: p60-71、神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂第2版 真興交易株式会社医書出版部; 2016: p66-77等）。

本邦において本薬を含有する経口剤として、1日4回投与型の即放性製剤及び1日1回投与型の徐放性製剤が承認されている。本剤はこれら既承認製剤とは異なる1日2回投与の用法で1日を通じて安定した鎮痛効果が得られるよう製剤設計されており、1日1回製剤よりも速やかにC_{max}へ到達し、かつ1日4回製剤よりも血中濃度の持続性が期待できる薬物動態学的特性を有している（6.R.1参照）。また、慢性疼痛治療で幅広く使用されているプレガバリンやセレコキシブ等は1日2回投与の用法であり、本剤はこれら薬剤と1日の投与回数が同様であるため、併用時の服薬アドヒアラランスの向上が期待できる。以上のように、本剤の1日あたりの投与回数は既承認製剤の中間に位置付けられるものの、既承認製剤とは異なる製剤特性を有し、服薬回数や服薬時間

の観点において様々な患者の生活様式、併用薬等に合わせた本薬の処方選択肢を拡げることに寄与できると考える。

以上より、本剤は非オピオイド鎮痛剤では治療困難な慢性疼痛に対する新たな治療選択肢となり得ると考えることから、申請効能・効果を「非オピオイド鎮痛剤で治療困難な慢性疼痛における鎮痛」と設定した。なお、他のオピオイド鎮痛剤と同様に、本剤の添付文書において、オピオイド鎮痛剤を慢性疼痛に使用する際の留意事項として、原因となる器質的病変、心理的・社会的因素、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旨を注意喚起することとした。

機構は、以下のように考える。

- 本薬は鎮痛補助剤を含む非オピオイド鎮痛剤で治療困難な慢性疼痛患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられていること。
- 鎮痛補助剤を含む非オピオイド鎮痛剤で治療困難な慢性疼痛患者を対象とした本剤の臨床試験成績から、原疾患によらず慢性疼痛に対する本剤の有効性は期待でき（7.R.1.1 及び 7.R.1.2 参照）、適正使用されることを前提とすれば慢性疼痛患者における本剤の安全性は許容可能であること（7.R.2.1 参照）。
- 本剤は製剤特性や 1 日あたりの投与回数について既承認製剤と異なる特徴を有すること。

以上の点を踏まえ、本剤を非オピオイド鎮痛剤で治療困難な慢性疼痛の治療選択肢の一つとして位置付けることは可能であり、効能・効果についても「非オピオイド鎮痛剤で治療困難な慢性疼痛における鎮痛」とすることに特に問題はなく、またオピオイド鎮痛剤である本剤の適切な投与対象の選択に関する注意喚起を行うことも問題ない。

7.R.4 用法・用量について

7.R.4.1 初回投与量について

機構は、本剤の初回投与量について、第Ⅲ相試験の初回投与量の設定根拠を含め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。

OA 患者及び PHN 患者を対象とした第Ⅱ相試験（NZ-687-II-1 試験、NZ-687-II-2 試験及び NZ-687-II-3 試験）において 100 mg/日から開始した用法・用量により 100 mg/日から VAS 値又は NRS 値の改善が確認され、かつ忍容性も確認されたことから、第Ⅲ相試験（NZ-687-III-1 試験、NZ-687-III-2 試験及び NZ-687-III-3 試験）の初回投与量についても 100 mg/日と設定した。

NZ-687-III-1 試験及び NZ-687-III-3 試験の二重盲検期移行例のうち、非盲検期において初回投与量である 100 mg/日が至適投与量とされた被験者の割合がそれぞれ 39.4%（63/160 例）及び 21.6%（37/171 例）であったことから、両試験ともに 100 mg/日で十分な有効性を示す症例が一定の割合で認められた。以上より、有効性の観点から本剤の初回投与量を 100 mg/日とすることに大きな問題はないと考える。

NZ-687-III-1 試験及び NZ-687-III-3 試験の非盲検期において、有害事象により中止した被験者の割合はそれぞれ 23.8%（59/248 例）及び 15.3%（38/249 例）であり、本薬を含有する既承認の 1 日

1回製剤の慢性疼痛患者を対象とした第Ⅲ相試験における同割合（17.2～17.7%）（平成27年2月2日付け「ワントラム錠100mg」審査報告書）と比較しても大きく異なる傾向は認められなかつた。このことから、本剤を100mg/日から開始し患者の状態を確認しながら適宜増量することで既承認製剤と同程度の忍容性が得られることが確認された。また、初回投与量である100mg/日でも有害事象により中止した被験者は両試験でそれぞれ13.7%（34/248例）及び6.0%（15/249例）に認められ、さらに両試験の非盲検期における発現時期別の有害事象の発現状況（表33）から、両試験とも100mg/日で開始後2～4日目の早期及び1日投与量が増量される可能性のあった2及び3週目で有害事象が多く発現する傾向が認められた。以上より、安全性の観点から本剤の初回投与量は100mg/日とすることが望ましいと考える。

表33 非盲検期における有害事象の発現状況
(NZ-687-III-1 試験及びNZ-687-III-3 試験、安全性解析対象集団)

投与開始後日数		1日目	2日目	3～4日目	5～7日目	2週目	3週目	4週目 ^{a)}	5週目 ^{b)}
NZ-687-III-1 試験	評価例数	248	248	248	248	248	248	248	—
	すべての有害事象	19(7.7)	105(42.3)	43(17.3)	29(11.7)	85(34.3)	32(12.9)	13(5.2)	—
	重篤な有害事象	0	0	1(0.4)	0	0	0	0	—
	投与中止に至った有害事象	8(3.2)	28(11.3)	8(3.2)	5(2.0)	21(8.5)	8(3.2)	4(1.6)	—
NZ-687-III-3 試験	評価例数	249	249	249	249	249	249	249	249
	すべての有害事象	17(6.8)	59(23.7)	51(20.5)	27(10.8)	84(33.7)	52(20.9)	39(15.7)	10(4.0)
	重篤な有害事象	0	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
	投与中止に至った有害事象	3(1.2)	12(4.8)	7(2.8)	1(0.4)	13(5.2)	10(4.0)	3(1.2)	1(0.4)

MedDRA/J ver. ■、発現例数（発現割合 (%)）

a) NZ-687-III-1 試験については4週目以降の症例を含む

b) NZ-687-III-3 試験については5週目以降の症例を含む

以上より、本剤の初回投与量は100mg/日（50mg/回）とすることが望ましいと考え、当該内容を添付文書にて注意喚起することとした。なお、既承認製剤から本剤に切り替える場合の本剤の初回投与量は臨床試験において検討していないが、既承認製剤の添付文書における注意喚起を参考に、本剤の使用前に使用していた製剤の1日投与量、鎮痛効果及び副作用を考慮して、本剤の初回投与量を設定するように、添付文書にて注意喚起することとした。

7.R.4.2 最大投与量について

機構は、本剤の最大投与量について、第Ⅲ相試験の最大投与量の設定根拠も含め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。

OA患者を対象とした第Ⅲ相試験(NZ-687-III-1試験)では、同患者を対象とした第Ⅱ相試験(NZ-687-II-1試験及びNZ-687-II-2試験)において300mg/日までの有効性及び安全性が確認されたことから、最大投与量を300mg/日とした。一方、慢性疼痛全般患者を対象とした長期投与試験(NZ-687-III-2試験)では、当該試験計画当時、慢性疼痛に対して本薬を含有する1日4回製剤(カプセル剤)が最大400mg/日まで承認されていたことを参考に、最大投与量を400mg/日とした。また、PHN患者を対象とした第Ⅲ相試験(NZ-687-III-3試験)については、同患者を対象とした第Ⅱ相試験(NZ-687-II-3試験)において400mg/日までの有効性及び安全性が確認されたことから、最大投与量を400mg/日とした。

NZ-687-III-3 試験の二重盲検期移行例のうち、非盲検期において 400 mg/日が至適投与量とされた被験者の割合は 12.3% (21/171 例) であり、また NZ-687-III-2 試験の用量調節期終了時の投与量が 400 mg/日であった被験者の割合は 7.5% (13/174 例) であったことから、有効性の観点から 400 mg/日が必要な症例が一定数存在することが確認された。

また、6 試験の併合解析における発現時投与量別の有害事象発現割合は表 34 のとおりであり、各投与量間に大きな差異は認められなかったから、患者の忍容性を確認しながら 400 mg/日まで增量することに安全性上の大きな問題はないと考える。

表 34 6 試験併合^{a)}における発現時投与量別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

発現時 1 日投与量	100 mg/日	150 mg/日	200 mg/日	250 mg/日	300 mg/日	400 mg/日
評価例数 ^{b)}	749	9	516	5	243	56
すべての有害事象	458 (61.1)	4 (44.4)	288 (55.8)	3 (60.0)	125 (51.4)	38 (67.9)
重篤な有害事象	3 (0.4)	0	8 (1.6)	0	2 (0.8)	3 (5.4)
投与中止に至った有害事象	96 (12.8)	2 (22.2)	65 (12.6)	2 (40.0)	18 (7.4)	6 (10.7)

MedDRA/J ver. ■、発現例数（発現割合 (%)）

a) NZ-687-II-1 試験、NZ-687-II-2 試験、NZ-687-II-3 試験、NZ-687-III-1 試験、NZ-687-III-2 試験及び NZ-687-III-3 試験

b) 当該 1 日投与量を 1 日でも投与した被験者数

一方、75 歳以上の高齢者に関しては、本剤は高齢者では非高齢者と比べ高い血中濃度を示す傾向が認められること（6.R.2 参照）、また本薬を含有する既承認製剤の添付文書において 300 mg/日を超えないことが望ましい旨が注意喚起されていることから、NZ-687-III-2 試験及び NZ-687-III-3 試験においても 75 歳以上の被験者には 300 mg/日を超えないこととされた。6 試験の併合解析における年齢区分別の有害事象の発現状況は表 35 のとおりであり、年齢区分による本剤の安全性について、投与中止に至った有害事象以外は大きな差異は認められなかった。投与中止に至った有害事象については、いずれの年齢区分でも SOC 「胃腸障害」に分類される事象による中止例が最も多く、投与中止に至った SOC 「胃腸障害」の発現割合は 65 歳未満 10.1% (25/248 例)、65 歳以上 75 歳未満 20.6% (57/277 例) 及び 75 歳以上 21.0% (47/224 例) であったが、投与中止に限らないすべての SOC 「胃腸障害」の発現割合は 65 歳未満 67.3% (167/248 例)、65 歳以上 75 歳未満 78.7% (218/277 例) 及び 75 歳以上 70.1% (157/224 例) であり大きな差異はなかった。以上から、75 歳以上の高齢者に対して 300 mg/日まで投与することに大きな問題はないと考える。

表 35 6 試験併合^{a)}における年齢区分別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	65 歳未満	65 歳以上 75 歳未満	75 歳以上
評価例数	248	277	224
すべての有害事象	217 (87.5)	245 (88.4)	182 (81.3)
重篤な有害事象	8 (3.2)	4 (1.4)	4 (1.8)
投与中止に至った有害事象	36 (14.5)	80 (28.9)	61 (27.2)
高度の有害事象	6 (2.4)	2 (0.7)	1 (0.4)
オピオイド関連有害事象			
便秘	87 (35.1)	134 (48.4)	89 (39.7)
悪心	110 (44.4)	125 (45.1)	100 (44.6)
嘔吐	36 (14.5)	46 (16.6)	37 (16.5)
傾眠	71 (28.6)	56 (20.2)	34 (15.2)
浮動性めまい	32 (12.9)	25 (9.0)	30 (13.4)

MedDRA/J ver. ■、発現例数（発現割合 (%)）

a) NZ-687-II-1 試験、NZ-687-II-2 試験、NZ-687-II-3 試験、NZ-687-III-1 試験、NZ-687-III-2 試験及び NZ-687-III-3 試験

以上より、本剤の通常投与量の範囲としては 300 mg/日までとした上で、症状に応じて最大 400 mg/日まで投与可能とすることは適切であり、また 75 歳以上の高齢者に対しては 300 mg/日を超えないことが望ましい旨を添付文書において注意喚起することが適切と考える。

7.R.4.3 増量方法について

機構は、本剤の增量方法に関する注意喚起の必要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本剤の最初の臨床試験であった NZ-687-II-1 試験において、1 期 7 日間を固定用量で反復投与し、1 週毎に 100 mg/日ずつ強制漸増するデザインを採用し安全性を確認したことから、それ以降に実施した臨床試験 (NZ-687-II-2 試験、NZ-687-II-3 試験、NZ-687-III-1 試験、NZ-687-III-2 試験及び NZ-687-III-3 試験) における增量間隔及び增量幅はそれぞれ 1 週間及び 100 mg/日と設定した。

慢性疼痛患者を対象とした本剤の臨床試験では、治験実施計画書上、来院日に 3 日間程の許容範囲を設けており、当該臨床試験のうち任意漸増法で実施した 4 試験 (NZ-687-II-3 試験、NZ-687-III-1 試験、NZ-687-III-2 試験及び NZ-687-III-3 試験) の併合解析において、1 週間以上かけて增量した被験者及び 1 週間未満で增量した被験者における有害事象の発現割合は、それぞれ 83.3% (498/598 例) 及び 80.7% (92/114 例) であり差異は認められなかった。

また、健康成人を対象とした本剤の第 I 相試験 (NZ-687-I-J2 試験) において、血漿中本薬及び M1 濃度が定常状態に達するまでの時間 (平均値土標準偏差) は、50 mg/日反復投与後は 30.9 ± 11.7 時間及び 30.9 ± 18.1 時間、100 mg/日反復投与後はいずれも 28.0 ± 9.8 時間であったことから、血漿中本薬及び M1 濃度は投与開始後 1~2 日で定常状態に達すると考えられた。

以上より、增量間隔毎の有害事象の発現割合に差異はなく、投与開始後 1~2 日で定常状態に達する本剤の薬物動態を踏まえると、本剤の添付文書において增量間隔について特に規定する必要はなく、既承認製剤と同様に、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節を行う旨を注意喚起することが適切と考える。一方、慢性疼痛患者を対象とした臨床試験では 100 mg/日を超える增量幅の経験がないこと等から、增量は 100 mg/日ずつ行うことが望ましい旨を添付文書にて注意喚起することとした。

7.R.4.4 1 日あたりの投与回数について

機構は、本剤の 1 日あたりの投与回数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。

本剤は、本薬を含有する既承認製剤とは異なる 1 日あたりの投与回数を設定できるよう製剤設計しており、薬物動態の観点からも特に問題はないと考える (6.R.1 参照)。その上で、慢性疼痛患者を対象とした第 III 相試験 (NZ-687-III-1 試験、NZ-687-III-2 試験及び NZ-687-III-3 試験) において、本剤 1 日 2 回投与による有効性及び安全性が確認されたことから、本剤の 1 日あたりの投与回数を 2 回とすることは適切と考える。

機構は、今般提出された本剤の臨床試験成績及び上記 7.R.4.1～7.R.4.4 における申請者の説明を踏まえ、本剤の用法・用量について以下のように考える。

- 通常投与量の範囲を 300 mg/日までとした上で症状に応じて最大 400 mg/日まで投与可能とすること、及び 1 日あたりの投与回数を 2 回とすることを含め、申請用法・用量に特に問題はない。
- 初回投与量は 100 mg/日（50 mg/回）とすることが望ましい旨、及び本薬を含有する既承認製剤から切り替えて本剤を使用する場合には、本剤の使用前に使用していた製剤の 1 日投与量、鎮痛効果及び副作用を考慮して、本剤の初回投与量を設定する旨を添付文書にて注意喚起することに、特に問題はない。
- 增量方法について、申請者が説明している添付文書における注意喚起の内容に特に問題はない。
- 高齢者では非高齢者と比べ高い血中濃度を示す傾向が認められること（6.R.2 参照）、本薬を含有する既承認製剤の添付文書において 75 歳以上の高齢者に対しては 300 mg/日を超えないことが望ましいとされていることに加え、本剤の臨床試験における年齢区分別の有害事象の発現状況（表 35）も踏まえると、添付文書にて、75 歳以上の高齢者に対する最大投与量について既承認製剤と同様に注意喚起することに特に問題はない。

以上の機構の判断の適切性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

機構は、以下の点を踏まえると、現時点では、本剤の製造販売後において追加の医薬品安全性監視活動を実施せず、通常の医薬品安全性監視活動により安全性に関するシグナルを検出した上で、必要に応じて追加の医薬品安全性監視活動の実施を検討することが適切と考えるが、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

- 本剤の申請用法・用量における 1 日投与量及び 1 回投与量は、本薬を含有する既承認製剤の用法・用量の範囲内であり、本剤投与時に本薬を含有する既承認製剤の全身曝露量を大きく上回る可能性は低いこと（6.R.1 参照）。
- 本邦において本薬を含有する既承認製剤は、既に本剤の申請効能・効果に対し豊富な使用経験があり、かつ本剤の臨床試験成績から、本薬の安全性プロファイルとして知られているもの以外の本剤特有の新たな懸念は認められていないこと（7.R.2 参照）。

8. 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

8.1 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。

8.2 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。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の非オピオイド鎮痛剤で治療困難な慢性疼痛における鎮痛に係る有効性は示され、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。本品目は、非オピオイド鎮痛剤で治療困難な慢性疼痛の治療における新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考える。なお、機構は、有効性、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに検討が必要と考える。

専門協議での議論を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告（2）

令和2年8月6日

申請品目

[販売名] ソートラム錠 50 mg、同錠 100 mg、同錠 150 mg
[一般名] トラマドール塩酸塩
[申請者] 日本臓器製薬株式会社
[申請年月日] 令和元年11月28日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の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日付け 20達第8号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告（1）に記載した「7.R.1 有効性について」に関する検討を踏まえ、鎮痛補助剤を含む非オピオイド鎮痛剤で効果不十分なOA患者及びPHN患者を対象としたNZ-687-III-1試験及びNZ-687-III-3試験において、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証されていること、両試験で対象とされていない原疾患による慢性疼痛患者も対象としたNZ-687-III-2試験において、原疾患別の有効性について大きく異なる傾向は認められていないこと等から、非オピオイド鎮痛剤で治療困難な慢性疼痛に対する本剤の有効性は期待できると判断した。また、NZ-687-III-1試験の二重盲検期におけるすべての中止をイベントとする解析結果において、プラセボ群と本剤群との間に統計学的な有意差は認められなかったものの、当該試験において制吐剤の予防投与を原則禁止とし、有害事象発現時の治験薬の減量を禁止とした試験デザインが影響しているとの申請者の説明及び本薬を含有する既承認製剤の使用実績を踏まえ、OA患者に対する本剤投与の臨床的有用性は期待できると判断した。

専門協議では、専門委員から、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が示された。

- NZ-687-III-1試験及びNZ-687-III-3試験において、本剤群ではプラセボ群と比較して悪心、便秘、傾眠、嘔吐等の有害事象の発現割合が高かったが、慢性疼痛の治療においては、副作用の多い薬剤で痛みを低減させるより、副作用の少ない薬剤や他の治療方法で生活の質を上げることを望む患者が多いと考える。

以上を踏まえ機構は、本剤の慢性疼痛に対する有効性及び臨床的有用性は期待できるが、本剤の投与にあたっては副作用の管理を適切に行うとともに、定期的に症状及び効果を確認した上で、投与継続の必要性について検討することが重要であると判断し、当該機構の判断は専門委員に支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告（1）に記載した「7.R.2 安全性について」に関する検討を踏まえ、今般提出された本剤の臨床試験成績からは、本薬を含有する既承認製剤とは異なる新たな安全性上のリスクは示唆されていないこと等から、既承認製剤と同様の注意喚起の下で適正使用されることを前提とすれば、慢性疼痛患者における本剤の安全性について許容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持された。

1.3 用法・用量について

機構は、審査報告（1）に記載した「7.R.4 用法・用量について」に関する検討を踏まえ、通常投与量の範囲を 300 mg/日までとした上で症状に応じて最大 400 mg/日まで投与可能とすること、及び 1 日あたりの投与回数を 2 回とすることを含め、申請用法・用量に特に問題はないと判断した。また、初回投与量は 100 mg/日（50 mg/回）とすることが望ましい旨、本薬を含有する既承認製剤から切り替えて本剤を使用する場合には、本剤の使用前に使用していた製剤の 1 日投与量、鎮痛効果及び副作用を考慮して本剤の初回投与量を設定する旨、增量は 100 mg/日ずつ行うことが望ましい旨、並びに 75 歳以上の高齢者に対する最大投与量については既承認製剤と同様に 300 mg/日を超えないことが望ましい旨を添付文書において注意喚起することが適切と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持された。

1.4 高度な腎機能障害又は高度な肝機能障害のある患者について

機構は、審査報告（1）に記載した「6.R.3 高度な腎機能障害又は高度な肝機能障害のある患者について」に関する検討を踏まえ、高度な腎機能障害及び高度な肝機能障害のある患者を対象とした本剤の臨床試験は実施されていないため、当該患者における本剤の安全性については予測困難であること、当該患者に対しては本薬を含有する既承認の 1 日 4 回製剤が投与可能であること等を踏まえると、当該患者に対して本剤を禁忌とすることは妥当と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持された。

1.5 製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告（1）に記載した「7.R.5 製造販売後の検討事項について」に関する検討を踏まえ、本剤の製造販売後においては、追加の医薬品安全性監視活動を実施せず、通常の医薬品安全性監視活動により安全性に関するシグナルを検出した上で、必要に応じて追加の医薬品安全性監視活動の実施を検討することが適切と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持された。

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
24	表 27 表中	効果不十分例数 効果不十分までの期間	中止例数 中止までの期間
24	表 27 脚注	a) 効果不十分と判定された b) 効果不十分と判定されなかった	a) 中止と判定された b) 中止と判定されなかった

3. 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

3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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。

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1、CTD 5.3.5.1.2、CTD 5.3.5.2.4）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の治験実施医療機関において医薬品 GCP に不適合である事項が認められることから、提出された承認申請資料から該当する症例²⁵⁾のデータを除外する等の措置を講じた上で、審査を行うことが適当であると機構は判断した。

〈医薬品 GCP に不適合である事項〉

治験依頼者

- ・実施医療機関における原資料の一部（診療録）の保存不備

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、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
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 1 日 100～300 mg を 2 回に分けて経口投与する。
なお、症状に応じて適宜増減する。ただし 1 回 200 mg、1 日 400 mg を超えないこととする。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALP	Alkaline Phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-12h}	AUC from time 0 to 12 hours	投与0時間後から12時間までのAUC
AUC _{0-24h}	AUC from time 0 to 24 hours	投与0時間後から24時間までのAUC
AUC _{0-t}	AUC from time 0 to t hours	投与0時間後からt時間までのAUC
AUC _{0-∞}	AUC from time 0 to infinity	投与0時間後から無限大時間までのAUC
CI	Confidence Interval	信頼区間
C _{max}	Maximum Concentration	最高濃度
CQA	Critical Quality Attribute	重要品質特性
CRPS	Complex Regional Pain Syndrome	複合性局所疼痛症候群
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
DNP	Diabetic Neuropathic Pain	糖尿病性神経障害性疼痛
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FAS-DB	FAS-Doubleblind	二重盲検期FAS
FAS-O	FAS-Openlabel	非盲検期FAS
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	高速液体クロマトグラフィー
M1		本葉のモノ-O-脱メチル体
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集日本語版
NSAIDs	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs	非ステロイド抗炎症薬
NRS	Numeric Rating Scale	
OA	Osteoarthritis	変形性関節症
PHN	Postherpetic Neuralgia	帶状疱疹後神経痛
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PT	Preferred Term	基本語
PTP	Press Through Package	
QTPP	Quality Target Product Profile	目標製品品質プロファイル
RH	Relative Humidity	相対湿度
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA標準検索式
t _{1/2}	Elimination Half Life	消失半減期
t _{max}	Time of Reach Maximum Concentration	最高濃度到達時間
ULN	Upper Limit of Normal	基準値上限
VAS	Visual Analogue Scale	視覚的アナログ尺度
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
モルヒネ		モルヒネ塩酸塩水和物
本剤		ツートラム錠 50 mg、同錠 100 mg、同錠 150 mg
本薬		トラマドール塩酸塩