

## 審査報告書

令和4年4月1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] ゾートラム錠 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3年6月30日

[剤形・含量] 1錠中にトラマドール塩酸塩 50、100 又は 150 mg を含有する徐放錠

[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品

[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疼痛を伴う各種がん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

疼痛を伴う各種がん

(下線部追加)

[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 100~300 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。

(変更なし)

別 紙

審査報告 (1)

令和4年2月9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] シートラム錠 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3年6月30日

[剤形・含量] 1錠中にトラマドール塩酸塩 50、100 又は 150 mg 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

疼痛を伴う各種がん

(下線部追加)

[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 100～300 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。

(変更なし)

[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 .....	2
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 .....	2
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	2
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....	2
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 .....	2
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 .....	13
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価.....	14

[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 $\mu$ 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剤である。本邦では、本薬を単一の有効成分とする経口剤として、即放性のカプセル剤<sup>1)</sup>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、同適応に対して2014年9月に即放性の口腔内崩壊錠が、2015年3月に徐放性の錠剤がそれぞれ承認されている。

本薬を有効成分としてがん疼痛に対して承認されている経口剤のうち、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り、本邦では、2020年9月に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效能・効果として承認されている。

今般、申請者は、国内臨床試験成績に基づき、非オピオイド鎮痛剤で治療困難な疼痛を伴う各種がんにおける鎮痛に係る有効性及び安全性が確認されたとして、本剤の製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。なお、2021年12月時点で、海外において本剤が承認されている国又は地域はない。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

## 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

本申請は新効能に係るものであり、本薬の非臨床薬理試験として、本薬、本薬の活性代謝物M1（本薬のモノ-O-脱メチル体）及びこれらの光学異性体のオピオイド受容体に対する結合親和性、ノルアドレナリン及びセロトニン再取込み阻害作用並びに動物を用いた本薬の鎮痛作用（酢酸ライジング試験、テールフリック試験、変形性関節症モデル、アジュバンド誘発関節炎モデル、神経障害性疼痛モデル）を検討した試験成績（CTD 4.2.1.1.1～7）が提出された。

機構は、当該試験成績を評価した結果、問題はないと判断した。

## 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

本申請は新効能に係るものであり、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「毒性試験に関する資料」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

本申請は新効能に係るものであり、「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」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

## 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1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。

1) 本薬を含有する即放性の口腔内崩壊錠の販売開始後に販売が中止されている。

表1 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 CTD	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-III-4 試験 5.3.5.1-1	III	オピオイド鎮痛剤未投与のがん疼痛患者	251	本剤 100 mg/日を 1 日 2 回、又は即放性製剤 100 mg/日を 1 日 4 回にて開始し、いずれも 100~300 mg/日の範囲で適宜増減しながら 14 日間経口投与	有効性 安全性

## 7.1 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1 : NZ-687-III-4 試験<20■年■月～20■年■月>）

オピオイド鎮痛剤未投与のがん疼痛患者<sup>2)</sup>（目標症例数 240 例<sup>3)</sup>、各群 120 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内で実施された。

本試験は、スクリーニング期最大 15 日、治療期 14 日及び後観察期 7 日で構成された。

用法・用量について、ダブルダミー法により、本剤 1 日 2 回（朝、夕方）及びプラセボ 1 日 4 回（朝、昼、夕方、就寝前）、又は即放性製剤（本薬を有効成分として含有する即放性のカプセル剤）1 日 4 回（朝、昼、夕方、就寝前）及びプラセボ 1 日 2 回（朝、夕方）を 14 日間経口投与するとされた。また、本剤及び即放性製剤ともに 100 mg/日から開始され<sup>4)</sup>、症状により 100~300 mg/日の範囲で適宜増減するとされた<sup>5)</sup>。なお、治験薬投与開始以降に定時投与では鎮痛効果が不十分と治験担当医師により判断された場合、レスキュードラッグとして即放性製剤（本薬を有効成分として含有する即放性のカプセル剤）を投与できるとされた<sup>6)</sup>。

登録され治験薬が投与された 251 例（本剤群 126 例、即放性製剤群 125 例、以下同順）全例が安全性解析対象集団とされ、このうち主要評価項目の結果が得られていない 7 例<sup>7)</sup>（2 例、5 例）を除く 244 例（124 例、120 例）が FAS とされ、有効性の主たる解析対象集団とされた。中止例は 55 例（21 例、34 例）であり、主な中止理由は、有害事象 31 例（10 例、21 例）、同意撤回 9 例（3 例、6 例）、治験実施計画書の遵守不可 7 例（4 例、3 例）、鎮痛効果不十分 5 例（3 例、2 例）であった。

安全性解析対象集団における治験薬の定時 1 日投与量の分布は表 2 のとおりであった。

表2 治験薬投与終了（中止）時の治験薬の定時 1 日投与量<sup>a)</sup>の分布（安全性解析対象集団）

定時 1 日投与量 (mg/日)	本剤群 (126 例)	即放性製剤群 (125 例)
50	6 (4.8)	5 (4.0)
75	0	12 (9.6)
100	91 (72.2)	85 (68.0)
200	26 (20.6)	17 (13.6)
225	0	2 (1.6)
300	3 (2.4)	1 (0.8)
平均値±標準偏差	123.0 ± 51.2	113.1 ± 44.6

該当例数（該当割合（%））

a) 治験薬投与終了前 3 日間（11 日目夕方から 14 日目昼まで）のうち、治験薬投与終了 3 日前（11 日目夕方から 12 日目昼まで）の治験薬の定時 1 日投与量。中止例は中止直前の定時 1 日投与量。

2) オピオイド鎮痛剤未投与かつ非オピオイド鎮痛剤投与中で本薬の投与が必要であり、治験薬投与前々日～投与開始日の VAS 値（安静時の痛み）の平均値が 25 mm 以上の患者。

3) 本剤群と即放性製剤群の VAS 値の変化量（平均値±標準偏差）をともに -28.9 ± 17.0 mm、非劣性マージンを 7.5 mm、有意水準 2.5%（片側）とするとき、早期脱落も考慮し、非劣性検証のための検出力 90% を確保するために必要な症例数が設定された。

4) 治験薬投与開始日は 50 mg/日（夕方からのみ）で投与され、治験薬投与開始後 2 日目から 100 mg/日で投与された。

5) 治験薬投与開始後 2~10 日目までの間において、治験担当医師により、鎮痛効果が不十分と判断され、かつ忍容性に問題ないと判断された場合、来院により 100 mg/日の增量を行うことができるとした。ただし、治験薬投与終了日前 3 日間（11 日目夕方から 14 日目昼まで）は用量を変更しないこととされた。なお、300 mg/日においても鎮痛効果が不十分と判断された場合は投与を中止することとされた。また、有害事象の発現等により減量が必要と判断された場合は、100 mg/日の用量範囲で減量可能とされた。

6) レスキュー薬の用量は、100 mg/日及び 200 mg/日を定時投与中の場合は 1 回本薬 25 mg（1 日 4 回まで）、300 mg/日を定時投与中の場合は 1 回本薬 50 mg（1 日 2 回まで）とされた。ただし、同意取得時に 75 歳以上の被験者で 300 mg/日を定時投与中の場合はレスキュー薬の使用は不可とされた。

7) いずれの症例も治験薬投与終了（中止）前 3 日間のすべての VAS 値が欠測していたため、主要評価項目の結果が算出できなかった。

主要評価項目とされた投与開始時から投与終了時までのVAS値（安静時の痛み<sup>8)</sup>）の変化量は表3のとおりであり、群間差の95%信頼区間の上限値（1.99 mm）があらかじめ設定された非劣性マージンである7.5 mmを超えたなかったことから、本剤群の即放性製剤群に対する非劣性が示された。また、治療期におけるVAS値（安静時の痛み）の推移は図1のとおりであった。

表3 投与開始時から投与終了時までのVAS値（安静時の痛み）の変化量（FAS）

投与群	評価例数	VAS値（安静時の痛み）		変化量 <sup>a)</sup>	群間差 <sup>c,d)</sup>
		投与開始時 <sup>a)</sup>	投与終了時 <sup>b)</sup>		
本剤群	124	48.26 ± 16.19	25.98 ± 22.45	-22.07 [-25.55, -18.58]	-
即放性製剤群	120	47.24 ± 14.87	28.39 ± 20.62	-19.08 [-22.62, -15.53]	-2.99 [-7.96, 1.99]

欠測値は補完されていない

a) 治験薬投与開始前3日間のVAS平均値（mm）、平均値±標準偏差

b) 治験薬投与終了（中止）前3日間のVAS平均値（mm）、平均値±標準偏差

c) 調整済み平均値 [95%信頼区間]（mm）、投与群を因子、投与開始前3日間のVAS平均値を共変量とした共分散分析

d) 本剤群-即放性製剤群

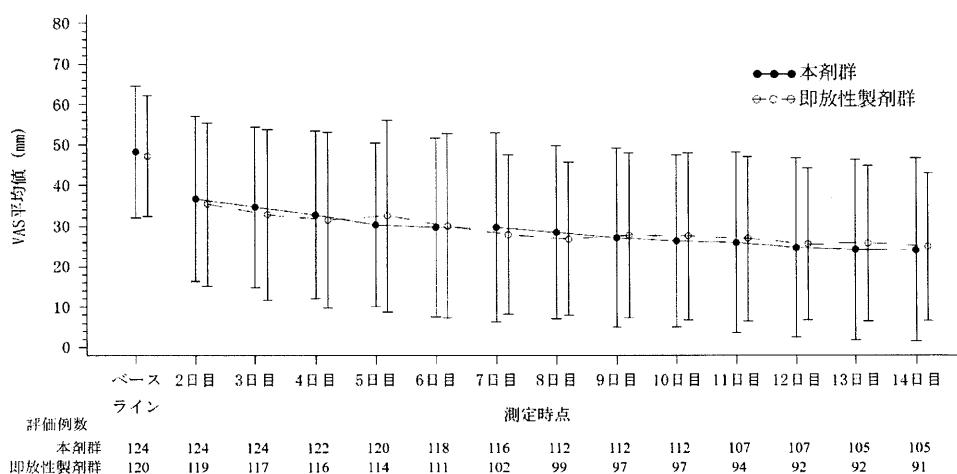


図1 治療期におけるVAS値（安静時の痛み）の推移（FAS、平均値±標準偏差、欠測値は補完されていない）

有害事象は、治療期では本剤群77.0%（97/126例）及び即放性製剤群80.8%（101/125例）に、後観察期では本剤群34.1%（43/126例）及び即放性製剤群36.8%（46/125例）に認められた。死亡例は治療期では本剤群4例（間質性肺疾患、胃癌、脾癌及び上部消化管出血各1例）並びに即放性製剤群3例（悪性新生物進行、腹腔内出血及び悪性腹水各1例）、後観察期では本剤群のみ1例（肺転移）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。死亡以外の重篤な有害事象は、治療期では本剤群11例（胃癌2例、脾癌、悪心、上部消化管出血、便秘、胆管閉塞、胆汁うつ滯性黄疸、血管デバイス感染、間質性肺疾患及び発熱性好中球減少症各1例）並びに即放性製剤群17例（脾癌2例、悪性新生物進行、悪性腹水、肝転移、肺腺癌、イレウス、急性脾炎・急性胆囊炎、十二指腸狭窄、腹腔内出血、細菌性肺炎、蜂巣炎、呼吸困難、腰部脊柱管狭窄症、病的骨折、頸椎骨折、骨挫傷各1例）に認められ、このうち本剤群2例（悪心、便秘各1例）は治験薬との因果関係が否定されなかった。また、後観察期では本剤群8例（癌疼痛、悪性腹水、肝転移、肺転移、イレウス、麻痺性イレウス・誤嚥性肺炎、高カルシウム血症及び発熱性好中球減少症各1例）並びに即放性製剤群7例（癌疼痛、直腸S状結腸癌、大腸穿孔、低血糖、感染性滑液包炎、脳梗塞及び処置による疼痛各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た。

8) 評価日前日の夕方の治験薬服用後から評価当日の夕方の治験薬服用直前までのおよそ24時間における平均的な安静時の痛みが評価された。

治療期において治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、本剤群 58.7%（74/126 例）及び即放性製剤群 53.6%（67/125 例）に認められ、いずれかの群で 5%以上に認められた事象は、恶心（本剤群 35 例、即放性製剤群 40 例、以下同順）、便秘（25 例、20 例）、嘔吐（21 例、21 例）、傾眠（18 例、12 例）、浮動性めまい（9 例、6 例）、食欲減退（8 例、1 例）であった。後観察期において治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、本剤群 2.4%（3/126 例）及び即放性製剤群 1.6%（2/125 例）に認められ、各事象は嘔吐（本剤群 2 例、即放性製剤群 0 例、以下同順）、便秘（1 例、2 例）であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数）及び心電図検査について、治療期において低血圧（本剤群 0 例、即放性製剤群 1 例、以下同順）、心房細動（1 例、0 例）、上室性期外収縮（0 例、1 例）及び洞性頻脈（0 例、1 例）が、後観察期においては血圧上昇（0 例、1 例）、動悸（1 例、0 例）及び頻脈（0 例、1 例）がそれぞれ有害事象として報告され、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 有効性について

申請者は、がん疼痛患者を対象に検証的試験として実施された国内第III相試験（NZ-687-III-4 試験）の試験デザイン及び当該試験から得られた結果を踏まえ、本剤の有効性について以下のように説明している。

NZ-687-III-4 試験の計画時点における最新の本邦ガイドライン（2014 年版）に記載されていた WHO 方式がん疼痛治療法において、本薬は弱オピオイド鎮痛剤として記載され、非オピオイド鎮痛剤が十分な効果を上げない又は軽度から中等度の強さの痛みの場合に追加する薬剤の一つとして推奨されていたことから、本剤の投与対象としては、非オピオイド鎮痛剤を投与しても一定の疼痛を有し、弱オピオイド鎮痛剤である本薬の投与が必要な患者とすることが適切と考えた。当該患者を対象として臨床試験を実施する場合、プラセボを対照とすることには倫理上の問題があると考えられたことから、NZ-687-III-4 試験では、既にがん疼痛に対する有効性が確立されていると考えられ、かつ 1 日 1 回投与製剤のがん疼痛患者を対象とした検証的試験（NS24/P3/01 試験<sup>9)</sup>）においても対照薬として設定された即放性製剤に対する非劣性を検証する試験デザインとした。

即放性製剤に対する非劣性を検証する上で、モルヒネ製剤を対照とした即放性製剤の第III相試験（NS315/P3/04 試験<sup>10)</sup>）において投与前 VAS 値が 25 mm 以上の患者を対象としていたこと等から、NZ-687-III-4 試験においても非オピオイド鎮痛剤を投与しても VAS 値が 25 mm 以上である患者を対象とした。また、臨床的に意義がある VAS 値の変化量の最小値は 13~18 mm であるとの報告（Acad Emerg Med 2003; 10: 390-2、Ann Emerg Med 2001; 38: 633-8、Acad Emerg Med 1996; 3: 142-6）より、臨床的に意味がある VAS 値の差を 15 mm と考え、その 1/2 である 7.5 mm を非劣性マージンとして設定した。

以上の試験デザインにて実施した NZ-687-III-4 試験において得られた以下の結果等を踏まえると、非オピオイド鎮痛剤で効果不十分ながん疼痛に対する本剤の有効性は示されたと考える。

- 主要評価項目である投与開始時から投与終了時までの VAS 値（安静時の痛み）の変化量の群間差の 95%信頼区間の上限値（1.99 mm）が非劣性マージンである 7.5 mm を超えなかったことから（表 3）、本剤群の即放性製剤群に対する非劣性が示された。

9) 「ワントラム錠 100mg」申請資料概要

10) 「トラマールカプセル 25 mg 他」申請資料概要

- VAS 値（安静時の痛み）の変化量（表 3）が、両群ともに、即放性製剤の第Ⅲ相試験（NS315/P3/04 試験<sup>10)</sup>）の結果を参考に設定した事前の想定値（-28.9 mm）を下回ったことについて、以下の点を踏まえると、参考とした試験と受診区分が「外来」の被験者が占める割合が異なったことが主な原因と考えられた。しかしながら、「入院」の被験者では両群ともに想定値と同程度の結果が得られるとともに、「入院」と「外来」のいずれの部分集団でも本剤群が即放性製剤群に劣る傾向は認められていないことから、本剤の有効性を評価する上で特に問題はないと考える。
  - NZ-687-III-4 試験における主要評価項目の部分集団解析の結果（表 4）において、両群ともに受診区分が「外来」の部分集団では「入院」の部分集団よりも VAS 値（安静時の痛み）の変化量が小さく、「外来」では「入院」に比べて日常生活の活動量が多いため VAS 値の変化に影響を及ぼす可能性が考えられたこと。

表 4 背景因子別の投与開始時から投与終了時までの VAS 値（安静時の痛み）の変化量（FAS）

背景因子		本剤群		即放性製剤群		群間差 <sup>a), b)</sup>
		評価例数	変化量 <sup>a)</sup>	評価例数	変化量 <sup>a)</sup>	
年齢	65 歳未満	34	-23.62 [-29.56, -17.69]	38	-19.19 [-24.80, -13.58]	-4.43 [-12.64, 3.77]
	65～74 歳	50	-21.58 [-27.14, -16.03]	50	-18.72 [-24.27, -13.16]	-2.86 [-10.84, 5.11]
	75 歳以上	40	-22.02 [-29.21, -14.82]	32	-18.67 [-26.72, -10.63]	-3.34 [-14.16, 7.47]
性別	男性	76	-22.30 [-26.67, -17.93]	66	-16.23 [-20.92, -11.54]	-6.06 [-12.48, 0.35]
	女性	48	-21.70 [-27.51, -15.89]	54	-22.56 [-28.03, -17.08]	0.86 [-7.14, 8.85]
受診区分	外来	101	-20.62 [-24.50, -16.73]	99	-17.01 [-20.93, -13.08]	-3.61 [-9.14, 1.92]
	入院	23	-29.98 [-37.65, -22.31]	21	-27.14 [-35.18, -19.10]	-2.84 [-14.12, 8.43]
ベースライン VAS 値	45 mm 未満	60	-17.28 [-20.88, -13.68]	58	-12.94 [-16.60, -9.27]	-4.35 [-9.48, 0.79]
	45 mm 以上	40	-21.28 [-28.22, -14.34]	45	-24.19 [-30.73, -17.65]	2.91 [-6.62, 12.45]
	65 mm 未満					
	65 mm 以上	24	-36.19 [-47.47, -24.91]	17	-25.29 [-38.70, -11.89]	-10.90 [-28.43, 6.63]

欠測値は補完されていない

a) 調整済み平均値 [95%信頼区間] (mm)、治験薬投与開始前 3 日間の VAS 平均値と治験薬投与終了（中止）前 3 日間の VAS 平均値の変化量について、投与群を因子、投与開始前 3 日間の VAS 平均値を共変量とした共分散分析

b) 本剤群－即放性製剤群

- 想定値を設定する上で参考とした即放性製剤の第Ⅲ相試験（NS315/P3/04 試験<sup>10)</sup>）では「外来」と「入院」の被験者数はほぼ同数であった一方、NZ-687-III-4 試験では「外来」の被験者数が「入院」の被験者数より多かったこと（表 4）。
- 副次評価項目である、治療期における VAS 値（安静時の痛み、体動時の痛み）の推移（図 1 及び図 2）、投与開始時から投与終了時までの VAS 値（体動時の痛み<sup>11)</sup>）の変化量（表 5）及び臨床的に意義のある VAS 値（安静時の痛み、体動時の痛み）の改善<sup>12)</sup>を達成した被験者の割合（表 5）においても即放性製剤群に対して本剤群で少なくとも劣る傾向は認められなかつた。

11) 評価日前日の夕方の治験薬服用後から評価当日の夕方の治験薬服用直前までのおよそ 24 時間ににおいて生じた体動時の痛みの平均が評価された。

12) 投与開始時と投与後の VAS 値を基に、VAS 値の変化の改善度判定基準（下表）に従って「1：著明改善、2：中等度改善、3：軽度改善、4：不変、5：悪化」の 5 段階で評価され、「著明改善」又は「中等度改善」に該当する場合に臨床的に意義のある VAS 値の改善が認められたと判断された。

	投与後の VAS 値 (mm)										
	0~4	5~14	15~24	25~34	35~44	45~54	55~64	65~74	75~84	85~94	95~100
投与開始時 の VAS 値 (mm)	25~34	1	2	2	3	4	4	5	5	5	5
	35~44	1	2	2	3	4	4	5	5	5	5
	45~54	1	1	2	2	3	4	4	5	5	5
	55~64	1	1	2	2	3	4	4	5	5	5
	65~74	1	1	1	2	2	3	4	5	5	5
	75~84	1	1	1	2	2	3	4	5	5	5
	85~94	1	1	1	1	2	2	3	4	5	5
	95~100	1	1	1	1	2	2	3	4	5	5

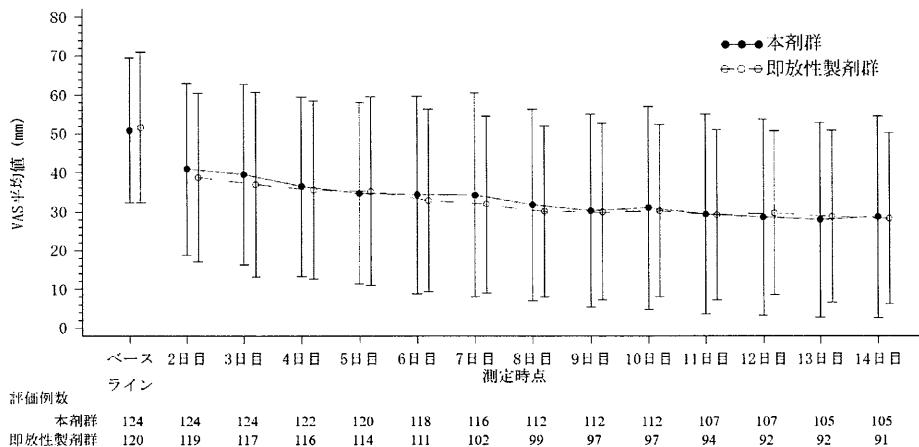


図2 治療期におけるVAS値（体動時の痛み）の推移（FAS、平均値土標準偏差、欠測値は補完されていない）

表5 投与開始時から投与終了時までのVAS値（体動時の痛み）の変化量  
及び臨床的に意義のあるVAS値（安静時の痛み、体動時の痛み）の改善を達成した被験者の割合（FAS）

投与群	本剤群	即放性製剤群
評価例数	124	120
投与開始時から投与終了時までの体動時の痛み（VAS値）の変化量 <sup>a)</sup>	-20.43 [-24.23, -16.64]	-19.06 [-22.91, -15.20]
臨床的に意義のあるVAS値の改善を達成した被験者の割合 <sup>b)</sup>	70.2 (87) 57.3 (71)	57.5 (69) 50.0 (60)

欠測値の補完は実施されていない

a) 調整済み平均値 [95%信頼区間] (mm)、治験薬投与開始前3日間のVAS平均値と治験薬投与終了（中止）前3日間のVAS平均値の変化量について、投与群を因子、投与開始前3日間のVAS平均値を共変量とした共分散分析

b) 該当割合（%）（該当例数）、治験薬投与開始前3日間のVAS平均値及び治験薬投与終了（中止）前3日間のVAS平均値に基づき、VAS値の変化の改善度判定基準（脚注12）に従って、「著明改善」又は「中等度改善」とされた被験者の割合

- 各評価時点におけるレスキュー薬を使用した被験者数及びレスキュー薬を含む治験薬の1日投与量は表6のとおりであり、レスキュー薬を使用した被験者の割合は、治験薬投与開始後1日目以降11日目まで本剤群で即放性製剤群よりも高い傾向にあったものの、本剤群におけるレスキュー薬を含む治験薬の1日投与量が投与7日目以降増加していることを踏まえると、レスキュー薬の使用状況にあわせ本剤の定時投与量が適宜增量されることで適切に疼痛管理されていたと考えられた。

表6 レスキュー薬を使用した被験者数及びレスキュー薬を含む治験薬の1日投与量の経時推移（FAS）

評価例数	レスキュー薬を使用した被験者数				レスキュー薬を含む治験薬の1日投与量			
	本剤群		即放性製剤群		本剤群		即放性製剤群	
	評価例数	使用被験者数 <sup>a)</sup>	評価例数	使用被験者数 <sup>a)</sup>	評価例数	1日投与量 <sup>b)</sup>	評価例数	1日投与量 <sup>b)</sup>
1日目	124	27 (21.8)	120	16 (13.3)	124	104.6 ± 16.1	120	105.0 ± 15.1
2日目	124	21 (16.9)	120	14 (11.7)	124	106.9 ± 18.7	120	104.4 ± 18.8
3日目	124	24 (19.4)	117	12 (10.3)	124	107.3 ± 28.7	117	105.3 ± 20.7
4日目	122	18 (14.8)	116	14 (12.1)	121	104.5 ± 19.6	116	107.5 ± 31.3
5日目	120	23 (19.2)	114	18 (15.8)	120	107.1 ± 20.3	114	109.4 ± 30.2
6日目	118	22 (18.6)	111	19 (17.1)	118	108.5 ± 23.6	111	110.8 ± 35.0
7日目	116	21 (18.1)	104	16 (15.4)	115	115.2 ± 38.1	104	110.8 ± 37.6
8日目	113	18 (15.9)	99	17 (17.2)	112	130.1 ± 53.0	99	123.7 ± 50.8
9日目	112	23 (20.5)	97	15 (15.5)	112	134.8 ± 57.5	97	125.5 ± 49.9
10日目	112	25 (22.3)	97	13 (13.4)	112	137.1 ± 64.8	97	120.6 ± 46.1
11日目	110	22 (20.0)	94	18 (19.1)	109	132.3 ± 59.0	93	123.4 ± 45.0
12日目	108	17 (15.7)	92	21 (22.8)	107	132.0 ± 57.4	91	124.2 ± 47.1
13日目	105	18 (17.1)	92	21 (22.8)	105	127.1 ± 56.0	91	125.5 ± 47.4
14日目	105	16 (15.2)	91	18 (19.8)	104	125.5 ± 51.7	90	104.2 ± 39.2

a) レスキュー薬を使用した被験者数（割合（%））、b) 平均値±標準偏差 (mg/日)

- 背景因子別における主要評価項目の部分集団解析の結果（表 4）において、ほとんどの部分集団では即放性製剤群と比較して本剤群で VAS 値（安静時の痛み）の変化量が大きい傾向にあった。一方、「女性」及び「ベースライン VAS 値が 45 mm 以上 65 mm 未満」の部分集団においては、即放性製剤群と比較して本剤群で VAS 値（安静時の痛み）の変化量が小さかったが、その群間差は大きくなく、当該部分集団に対する本剤の有効性に特段の懸念はないと考えられた。

機構は、以下のように考える。

本剤の検証的試験である NZ-687-III-4 試験において、非オピオイド鎮痛剤を投与しても一定の疼痛を有し本薬の投与が必要な患者を対象に即放性製剤に対する本剤の非劣性を示すこととし、臨床的に意義のある VAS 値の差の観点から、非劣性マージンを 7.5mm としたことは受け入れ可能である。

その上で、NZ-687-III-4 試験における結果を踏まえ、以下のように考えることから、非オピオイド鎮痛剤で効果不十分ながん疼痛に対する本剤の有効性は示されたと判断する。

- 主要評価項目である投与開始時から投与終了時までの VAS 値（安静時の痛み）の変化量について、各群の結果は類薬の試験結果に基づく事前の想定値を下回っており、受診区分が「外来」の被験者が占める割合が参考とした試験と異なったことがその原因の一つである可能性はあるものの、異なる試験間の比較であり、当該理由が試験間の結果に差異が認められた主たる原因であるかは結論付けられない。一方、各群とも VAS 値（安静時の痛み）は投与開始時から一定程度改善しており、非オピオイド鎮痛剤を投与しても一定の疼痛を有し、弱オピオイド鎮痛剤である本薬の投与が必要な患者が対象とされたことも踏まえると、臨床的に意義のある VAS 値の差の観点から設定された非劣性マージンを基に、即放性製剤に対する本剤の非劣性が示されたと判断することに大きな問題はない。
- 副次評価項目である治療期における VAS 値（安静時の痛み、体動時の痛み）の推移、投与開始時から投与終了時までの VAS 値（体動時の痛み）の変化量及び臨床的に意義のある VAS 値（安静時の痛み、体動時の痛み）の改善を達成した被験者の割合についても群間で同様の結果が得られている。なお、レスキュードラッグを使用した被験者の割合が一部の期間において本剤群で即放性製剤群よりも高い傾向にあったものの、治療期を通じてレスキュードラッグを含む治験薬の 1 日投与量は群間で大きくは異ならず、臨床現場においてもレスキュードラッグの使用状況にあわせ本剤の定時投与量が適宜增量されると考えられることから、臨床的に問題となる可能性は低い。

## 7.R.2 安全性について

申請者は、がん疼痛患者に対する本剤の安全性について以下のように説明している。

本剤のがん疼痛患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（NZ-687-III-4 試験）、並びに慢性疼痛患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（NZ-687-III-1 試験及び NZ-687-III-3 試験）<sup>13)</sup>における有害事象の発現状況は表 7 のとおりであった。

がん疼痛患者を対象とした NZ-687-III-4 試験における各有害事象の発現割合は、本剤群と即放性製剤群で同程度であった。また、本剤群で認められた死亡はいずれも因果関係が否定されており、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のうち、本剤との因果関係が否定されていない事象の

13) 本剤の初回承認申請時に提出された変形性関節症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検無作為化治療中止試験（NZ-687-III-1 試験）及び帶状疱疹後神経痛患者を対象としたプラセボ対照二重盲検無作為化治療中止試験（NZ-687-III-3 試験）の非盲検期（二重盲検期移行前に本剤の至適用量を決定する期間）における有害事象に関する併合解析結果を記載している。

ほとんどがオピオイド鎮痛剤に特徴的な有害事象（悪心、嘔吐、便秘、浮動性めまい、傾眠等）であり、本剤特有の懸念事項は認められなかった。したがって、がん疼痛患者に対して本剤又は即放性製剤を短期間投与するときの安全性プロファイルに大きな差異はないと考える。

がん疼痛患者を対象とした NZ-687-III-4 試験と慢性疼痛患者を対象とした NZ-687-III-1 試験及び NZ-687-III-3 試験における本剤投与時の有害事象の発現状況について、異なる試験であることから厳密な比較は困難であるものの、死亡及び死亡以外の重篤な有害事象以外の有害事象の発現割合に大きな差異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、NZ-687-III-4 試験において、NZ-687-III-1 試験及び NZ-687-III-3 試験よりも発現割合が高い傾向が認められたものの、この差異は原疾患であるがんの重篤性に起因していると考えられることから、がん疼痛患者及び慢性疼痛患者に対して本剤を短期間投与するときの安全性プロファイルに本質的な大きな差異はないと考える。

表 7 本剤のがん疼痛及び慢性疼痛患者を対象とした臨床試験における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	がん疼痛 (NZ-687-III-4 試験 <sup>a)</sup> )		慢性疼痛 (NZ-687-III-1 試験及び NZ-687-III-3 試験併合 <sup>b)</sup> )
	本剤群	即放性製剤群	本剤
投与期間	2 週間		2~5 週間
評価例数	126	125	497
すべての有害事象	97 (77.0)	101 (80.8)	396 (79.7)
死亡	4 (3.2)	3 (2.4)	0
死亡以外の重篤な有害事象	7 (5.6)	14 (11.2)	2 (0.4)
投与中止に至った有害事象	15 (11.9)	25 (20.0)	108 (21.7)
いずれかで 5%以上に認められた事象			
悪心	41 (32.5)	44 (35.2)	197 (39.6)
便秘	28 (22.2)	21 (16.8)	210 (42.3)
嘔吐	26 (20.6)	26 (20.8)	66 (13.3)
傾眠	18 (14.3)	12 (9.6)	99 (19.9)
食欲減退	16 (12.7)	5 (4.0)	21 (4.2)
浮動性めまい	10 (7.9)	6 (4.8)	50 (10.1)
倦怠感	7 (5.6)	2 (1.6)	5 (1.0)
口渴	2 (1.6)	1 (0.8)	34 (6.8)

発現例数（発現割合 (%) )

a)治療期に認められた有害事象、b)非盲検期に認められた有害事象

がん疼痛患者を対象として 2 週間を超えて本剤を投与した臨床試験は実施していないが、上記のとおり、本剤を短期間投与したときの安全性プロファイルは即放性製剤と大きな差異はなく、対象疾患によっても本質的に大きな差異はなかった。加えて、本剤のがん疼痛に対する申請用法・用量は既承認の慢性疼痛の承認用法・用量と同様であること及び以下の点を踏まえると、既承認製剤と同様に、投与期間にかかわらず慢性疼痛とがん疼痛で本剤の安全性上のリスクに本質的な大きな差異はないと考えられる。したがって、慢性疼痛患者に投与する場合と同様に、本剤をがん疼痛患者に 2 週間を超えて投与するときの安全性についても臨床上大きな問題はないと考える。

- 即放性製剤をがん疼痛患者に 24 週間及び慢性疼痛患者に 52 週間投与した臨床試験 (NS315/P3/03 試験及び NS315C P3-3 試験)、並びに 1 日 1 回投与製剤をがん疼痛患者に 24 週間及び慢性疼痛患者に 52 週間投与した臨床試験 (NS24/P3/02 試験及び NS24C/P3/03 試験) がそれぞれ実施されており<sup>14)</sup>、がん疼痛患者を対象とした臨床試験では、慢性疼痛患者を対象とした臨床試験よりも死亡又は死亡以外の重篤な有害事象の発現割合が高かったものの、原疾患であるがんの重篤性に起因すると考えられる。したがって、各製剤を長期投与するときの安全性についてがん疼痛と慢性疼痛で本質的に大きな差異はないと考えられる。

14) 「トラマールカプセル 25 mg 他」申請資料概要、「ワントラム錠 100 mg」申請資料概要

- 慢性疼痛患者を対象に本剤、即放性製剤又は1日1回投与製剤をそれぞれ52週間投与した臨床試験（本剤：NZ-687-III-2試験、即放性製剤：NS315C P3-3試験、1日1回投与製剤：NS24C/P3/03試験）<sup>15)</sup>における有害事象の発現状況について、これら3試験は異なる試験であり厳密な比較は困難であるものの、試験間で大きな差異はなかったことから、慢性疼痛患者に対して本剤を長期投与するときの安全性は即放性製剤及び1日1回投与製剤と同様と考えられる。

以上から、本剤のがん疼痛患者に対する安全性は、既承認製剤をがん疼痛患者に投与する場合、及び本剤を慢性疼痛患者に投与する場合と本質的に大きな差異はないと考えられることから、オピオイド鎮痛剤に特徴的な有害事象や乱用・依存リスク等について、既承認の本剤の慢性疼痛の添付文書と同様の内容を注意喚起することで、がん疼痛患者に対する本剤の安全性は許容可能と考える。

機構は、以下のように考える。

今般提出されたがん疼痛患者を対象としたNZ-687-III-4試験の本剤群における有害事象の発現状況は、既承認の即放性製剤群と大きく異なるものではなく、本剤の慢性疼痛患者を対象とした臨床試験における有害事象の発現状況を踏まえると、がん疼痛患者に対して本剤を短期間投与するときのリスクが、慢性疼痛患者におけるリスクを上回る可能性は低い。また、がん疼痛患者を対象に2週間を超えて本剤を投与した臨床試験は実施されていないものの、既承認製剤のがん疼痛及び慢性疼痛患者を対象とした臨床試験成績においてがん疼痛特有の長期投与時の懸念は示唆されておらず、既承認製剤は本邦においてがん疼痛に対する豊富な使用経験があり、本剤の1回及び1日あたりの投与量も既承認製剤の範囲内であること等を考慮すると、乱用・依存性リスクに留意することを前提とすれば、がん疼痛患者に対して2週間を超えて本剤を投与するときの安全性が臨床上問題となる可能性は低い。

以上から、がん疼痛に係る効能・効果を追加するにあたり、既承認の慢性疼痛での使用時と比較して新たな安全性の懸念は示されていないと考えることから、既承認の効能・効果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、がん疼痛患者における本剤の安全性については許容可能と判断する。

### 7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、本剤の臨床的位置付け及び申請効能・効果について、以下のように説明している。

最新の本邦ガイドライン（2020年版）では、がん疼痛の薬物療法は患者の痛みの強さに応じて選択され、軽度の疼痛に対してはアセトアミノフェン又はNSAIDsを最初に使用すること、中等度又は高度の疼痛に対しては強オピオイド鎮痛剤を使用することが推奨されており、中等度の疼痛に対しては、強オピオイド鎮痛剤が使用できない場合等の条件付きで、本薬を含む弱オピオイド鎮痛剤を使用することが推奨されている。また、オピオイド鎮痛剤が投与されているにもかかわらず、十分な鎮痛効果が得られない、又は有害作用のためオピオイド鎮痛剤を增量できない場合との条件付きで、アセトアミノフェンやNSAIDsとオピオイド鎮痛剤の併用が推奨されている。さらに、本邦ガイドライン（2020年版）で紹介されているWHOがん疼痛ガイドラインにおいては、鎮痛剤の導入として、臨床的評価及び痛みの重症度に応じてアセトアミノフェン、NSAIDs及びオピオイド鎮痛剤を単独又は組み合わせて使用することが推奨されており、維持療法においては、臨床的疼痛評価及び痛みの強さに応じてどのオピオイド鎮痛剤を選択してもよいとされている。以上から、本薬は弱オピオイド鎮痛剤の一つとして、導入時及

15) 「ツートラム錠50mg他」初回承認申請時添付資料、「トマールカプセル25mg他」申請資料概要、「ワントラム錠100mg」申請資料概要

び維持療法時に、患者の痛みの強さ等に応じて単独又はアセトアミノフェンやNSAIDsと組み合わせて使用される薬剤と考えられる。

本邦において本薬を含有する経口剤として、1日4回投与の即放性製剤及び1日1回投与製剤ががん疼痛に対して承認されているが、即放性製剤は頻回投与が必要であるため服薬アドヒアラנסの課題があり、1日1回投与製剤は100mg規格のみで1日1回投与であるため用量調節性に課題がある。本剤のがん疼痛に対する開発にあたって実施したNZ-687-III-4試験において、非オピオイド鎮痛剤を投与しても一定の疼痛を有し、弱オピオイド鎮痛剤である本薬の投与が必要ながん疼痛患者を対象とした結果、本剤の即放性製剤に対する非劣性が検証され（7.R.1参照）、安全性についても大きな問題はなかった（7.R.2参照）。1日2回投与の本剤は既承認製剤とは異なる製剤特性を有し、1日あたりの投与回数も異なることから、即放性製剤と比べて服薬アドヒアラنسの向上が期待でき、また1日1回投与製剤と比較してより細かな用量調節が可能であることが期待される。

以上から、本剤は非オピオイド鎮痛剤で治療困難ながん疼痛に対する本薬を含有する製剤の新たな選択肢になるとされることから、がん疼痛に対する効能・効果を既承認製剤と同様に「非オピオイド鎮痛剤で治療困難な疼痛を伴う各種がんにおける鎮痛」と設定した。

機構は、本剤は製剤特性や1日あたりの投与回数が既承認製剤と異なる特徴を有すること、NZ-687-III-4試験において、本剤の即放性製剤に対する非劣性が示され（7.R.1参照）、本剤の安全性は許容可能であったことから（7.R.2参照）、本剤を非オピオイド鎮痛剤で治療困難ながん疼痛に対する本薬を含有する製剤の新たな選択肢として位置付けることは可能であり、効能・効果を既承認製剤と同様に「非オピオイド鎮痛剤で治療困難な疼痛を伴う各種がんにおける鎮痛」と設定することに特段の問題はないとの判断する。

#### 7.R.4 用法・用量について

##### 7.R.4.1 初回投与量について

申請者は、本剤の初回投与量について以下のように説明している。

NZ-687-III-4試験において、即放性製剤の承認用法・用量等を参考に、両群ともに100mg/日より投与を開始し、患者の状態に応じて適宜増減できる規定<sup>5)</sup>とした結果、治験薬投与終了（中止）時の治験薬の定時1日投与量（表2）が100mg/日の被験者の割合は本剤群で72.2%（91/126例）、即放性製剤群で68.0%（85/125例）であり、両群とも開始用量である100mg/日で鎮痛効果が不十分と判断されず增量されなかつた患者が一定の割合で認められた。加えて、治験薬投与終了（中止）時の治験薬の定時1日投与量が100mg/日の被験者における安静時の痛み（VAS値）の変化量（平均値±標準偏差）は、本剤群（89例）で-25.32±19.46mm、即放性製剤群（85例）で-20.04±18.59mmであり、本剤群で即放性製剤群と同様の改善が認められたことから、有効性の観点から、本剤の初回投与量を100mg/日とすることに問題はないと考える。

NZ-687-III-4試験における各有害事象の発現割合（表7）は、本剤群と即放性製剤群で同程度であり、また治験薬投与終了（中止）時の治験薬の定時1日投与量が100mg/日の被験者におけるすべての有害事象、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の発現割合は、本剤でそれぞれ78.0%（71/91例）、4.4%（4/91例）及び8.8%（8/91例）、即放性製剤群でそれぞれ76.5%（65/85例）、8.2%（7/85例）及び7.1%（6/85例）であり、両群で同程度であった。したがって、本剤を100mg/日から開始し、患者の状態を確認しながら投与量を適宜調節することで、即放性製剤と同程度の容忍性が得られる

ことが確認されたことから、本剤の初回投与量としては、NZ-687-III-4試験と同様に100 mg/日とすることが望ましいと考える。

以上から、既承認製剤未使用の患者に対する本剤の初回投与量は100 mg/日（1回50 mg）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、本剤の慢性疼痛に対する注意喚起と同様に、本剤の使用前に使用していた既承認製剤の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

申請者は、本剤の最大投与量について以下のように説明している。

NZ-687-III-4 試験の本剤の定時1日投与量は、即放性製剤の添付文書において、1日の定時投与量が300 mg で鎮痛効果が不十分となった場合、投与を中止し、モルヒネ等の強オピオイド鎮痛剤への変更を考慮する旨が注意喚起されていたことを参考に、300 mg/日を上限に設定した。また、がん疼痛における突出痛に対しては、持続痛に用いる定時鎮痛剤と同じ成分の即放性製剤をレスキュー薬として使用するとされていること（医療用麻薬適正使用ガイドライン. 厚生労働省医薬・生活衛生局 監視指導・麻薬対策課; 2017）、即放性製剤及び1日1回投与製剤は400 mg/日までの安全性が確認されていることから、NZ-687-III-4 試験の本剤の1日最大投与量は、レスキュー薬を含め本薬として400 mg/日<sup>16)</sup>と設定した。

NZ-687-III-4 試験の本剤群において、レスキュー薬を含め本薬として300 mg/日超が投与された被験者は4例のみであったが、がん疼痛においては持続痛に対する鎮痛剤の定時投与に加え、突出痛に対するレスキュー薬の投与も必要であり、臨床現場においてもレスキュー薬を含めて本薬として300 mg/日超の投与を必要とする患者は一定数存在すると考えられる。また、以下の点を踏まえると、本剤の1日投与量として、レスキュー薬を含む本薬として400 mg を投与することに安全性上の大きな問題はないと考える。

- NZ-687-III-4 試験の本剤群において、レスキュー薬を含め本薬として300 mg/日超を投与された被験者4例のうち、300 mg/日超が投与された以降に治療期で有害事象を発現した被験者は3例（尿路感染、恶心・胸痛、食欲減退各1例）であり、いずれも非重篤及び軽度であったことから、症例数は限られているものの、レスキュー薬を含め本薬として300 mg/日超を投与することによる安全性の問題は認められていないと考える。
- NZ-687-III-4 試験の治療期における発現時定時投与量別の有害事象の発現状況は表8のとおりであり、100 mg/日超の症例数は限られているものの、本剤群及び即放性製剤群ともに定時投与量を100 mg/日超に增量することで、各有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。

表8 治療期における発現時定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 (mg/日)	本剤群			即放性製剤群		
	～100	101～200	201～300	～100	101～200	201～300
評価例数 <sup>a)</sup>	126	31	3	124	22	3
すべての有害事象	90 (71.4)	13 (41.9)	1 (33.3)	91 (73.4)	10 (45.5)	3 (100.0)
重篤な有害事象	10 (7.9)	1 (3.2)	0	16 (12.9)	1 (4.5)	0
投与中止に至った有害事象	13 (10.3)	2 (6.5)	0	23 (18.5)	2 (9.1)	0

発現例数（発現割合（%））

a) 各1日投与量を1日でも投与した被験者数

16) 同意取得時に75歳以上の被験者で300 mg/日を定時投与中の場合はレスキュー薬の使用は不可とされた。

以上より、臨床現場ではレスキュー薬を含め本薬として 300 mg/日超の投与が必要とされる患者が一定数存在すると考えられ、またレスキュー薬を含む本薬として 400 mg/日を投与することに安全性上の大大きな問題はないと考えられることから、がん疼痛に対する本剤の最大投与量としては、既承認製剤と同様にレスキュー薬を含めて 1 日 400 mg と設定した上で、本剤の 1 日の定時投与量が 300 mg で鎮痛効果が不十分となった場合、本剤の投与を中止する等を考慮する旨を添付文書にて注意喚起することとした。

機構は、以下のように考える。

NZ-687-III-4 試験において、本剤を 1 日 2 回及び即放性製剤を 1 日 4 回の用法にて、それぞれ 100～300 mg/日の範囲で定時投与した結果、本剤の即放性製剤に対する非劣性が示されるとともに（7.R.1 参照）、本剤の安全性についても大きな問題は認められなかつたことから（7.R.2 参照）、がん疼痛に対する本剤の通常定時投与量の範囲を 100～300 mg/日とすること及び 1 日あたりの投与回数を 2 回とすることに特に問題はない。

初回投与量について、既承認製剤未使用の患者に対しては本剤 100 mg/日（1 回 50 mg）とすることが望ましい旨、並びに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。

1 日最大投与量について、NZ-687-III-4 試験の本剤群においてレスキュー薬も含め本薬として 300 mg/日超が投与された被験者数は限られている。一方、NZ-687-III-4 試験における投与量の範囲内においては本剤と即放性製剤の安全性に大きな差異は認められておらず（7.R.2 及び表 8 参照）、既承認製剤の 1 日最大投与量はレスキュー薬を含めて 400 mg とされた上で、本邦における豊富な使用経験があること、本剤においても慢性疼痛に対しては定時投与として 400 mg/日までの安全性が確認されていることを踏まえると、本剤の 1 日最大投与量を既承認製剤と同様にレスキュー薬を含めて 400 mg/日とすることは許容可能である。

#### 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、今般のがん疼痛に対する効能追加にあたり、現時点では、追加の安全性監視活動を実施せず、通常の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安全性監視活動の実施を検討することが適切と考える。

- 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（令和2年8月6日付け「ツートラム錠50 mg、同錠100 mg、同錠150 mg」審査報告書参照）。
- 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.2参考）。

### 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

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適合性書面調査を実施した。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。

## 8.2 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）に対して GCP 実地調査を実施した。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。

## 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疼痛を伴う各種がん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疼痛を伴う各種がんにおける鎮痛に対して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。

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4年3月28日

### 申請品目

[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3年6月30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、非オピオイド鎮痛剤で効果不十分ながん疼痛患者を対象とした NZ-687-III-4 試験において、既承認の即放性製剤に対する本剤の非劣性が示されたこと等から、非オピオイド鎮痛剤で効果不十分ながん疼痛に対する本剤の有効性は示されたと判断した。

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。

#### 1.2 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、がん疼痛に係る効能・効果を追加するにあたり、既承認の慢性疼痛での使用時と比較して新たな安全性の懸念は示されていないと考えることから、既承認の効能・効果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、がん疼痛患者における本剤の安全性については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 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告（1）に記載した「7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」に関する検討を踏まえ、本剤を非オピオイド鎮痛剤で治療困難ながん疼痛に対する本薬を含有する製剤の新たな選択肢として位置付けることは可能であり、効能・効果を既承認製剤と同様に「非オピオイド鎮痛剤で治療困難な疼痛を伴う各種がんにおける鎮痛」と設定することに特段の問題はないと判断した。

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 用量・用法について

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、がん疼痛に対する本剤の通常定時投与量の範囲を 100～300 mg/日とすること、1 日あたりの投与回数を 2 回とすること、1 日最大投与量を既承認製剤と同様にレスキュー薬を含めて 400 mg/日とすることを含め、申請用法・用量に特に問題はないと判断した。また、初回投与量について、本剤を初めて投与する場合は 100 mg/日（1 回 50 mg）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を添付文書にて注意喚起することは適切と判断した。

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。

#### 1.5 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、がん疼痛に係る効能・効果を追加するにあたり、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は適切と判断した。

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. 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

疼痛を伴う各種がん

(下線部追加)

#### [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。

(変更なし)

以上

## 別 記

### [略語等一覧]

略語	英語	日本語
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
NSAIDs	nonsteroidal antiinflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
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
即放性製剤	—	本薬を有効成分として含有する 1 日 4 回投与の即放性製剤
1 日 1 回投与製剤	—	本薬を有効成分として含有する 1 日 1 回投与の徐放性製剤
本剤	—	ツートラム錠 50 mg、同錠 100 mg、同錠 150 mg
本邦ガイドライン (20XX 年版)	—	がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 20XX 年版
本薬	—	トラマドール塩酸塩