

再審査報告書

平成 30 年 7 月 4 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① トラマール OD 錠 25mg ② トラマール OD 錠 50mg
有 効 成 分 名	トラマドール塩酸塩
申 請 者 名	日本新薬株式会社
承 認 の 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 <u>慢性疼痛</u>
承 認 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 4 回に分割経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。ただし 1 回 100mg、1 日 400mg を超えないこととする。
承 認 年 月 日	平成 26 年 9 月 16 日
再 審 査 期 間	疼痛を伴う各種癌における鎮痛：平成 26 年 9 月 16 日～平成 28 年 7 月 22 日* <u>慢性疼痛における鎮痛：平成 26 年 9 月 16 日～平成 29 年 6 月 13 日**</u>
承 認 条 件	なし
備 考	*トラマールカプセル 25mg 及び同カプセル 50mg（平成 22 年 7 月 23 日承認）の残余期間。 **トラマールカプセル 25mg 及び同カプセル 50mg（平成 25 年 6 月 14 日承認）の残余期間。 ***トラマールカプセル 25mg 及び同カプセル 50mg は、平成 28 年 4 月 15 日に承認整理届がなされた。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果について、カテゴリ－1（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第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

トラマール OD 錠 25mg 及び同 OD 錠 50mg（以下、「本剤¹⁾」）において、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 特定使用成績調査の概要

長期使用に関する調査	
目的	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本剤の長期使用実態下における安全性及び有効性を検討する。
重点調査項目	呼吸抑制、悪心、嘔吐、便秘、傾眠の発現の有無、重篤性を調査する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤を始めて投与される、非オピオイド鎮痛剤で治療困難な慢性疼痛患者
実施期間	平成 25 年 11 月～平成 28 年 3 月
目標症例数	300 例
観察期間	本剤投与開始後、52 週間。投与を中止した場合は、中止までの期間。
実施施設数	73 施設
収集症例数	744 例
安全性解析対象症例数	695 例 ^{※1}
有効性解析対象症例数	618 例 ^{※2}
備考	※1：トラマールカプセルのみの症例 466 例、トラマールカプセルからトラマール OD 錠に切り替えた症例 201 例、トラマール OD 錠のみの症例 28 例 ※2：トラマールカプセルのみの症例 393 例、トラマールカプセルからトラマール OD 錠に切り替えた症例 200 例、トラマール OD 錠のみの症例 25 例

3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 特定使用成績調査

本調査における主な副作用の発現状況²⁾ は表 2 のとおりであった。承認時の臨床試験における副作用発現状況（85.3%（650/762 例））と比べ、発現割合及び重篤性について臨床上的懸念となる事項はなかった。また、本調査において、呼吸抑制（重点調査項目）の報告はなく、有害事象として本剤の誤用、乱用、依存性が疑われる報告はなかった。初回発現時期別の副作用発現状況は、投与開始日～1 週の副作用発現症例割合が 9.5%（66/695 例）で最も高く、その後は 2 週～24 週で 5%未満、25 週から 48 週で 1%未満と徐々に低下し、49 週以降において副作用は認められなかった。また、発現件数が多い重点調査項目では、悪心以外は同一症例で 2 回以上発現した症例はなかった。悪心は 2 例に 2 回の発現が認められたが、減量により回復しており、その後は減量した

1) 特定使用成績調査においては、トラマール OD 錠 25mg 及び同 OD 錠 50mg、並びにトラマールカプセル 25mg 及び同カプセル 50mg を本剤と表記している。

2) 器官別大分類の副作用発現割合が 1.0%以上発現したもの、あるいは重篤な副作用が発現した副作用をまとめた。

投与量で継続した。以上より、本剤の長期投与において、特異的な副作用の発現等は報告されず、特に問題となる点は認められなかったことから、使用上の注意改訂等の特別な対応は不要と考えた。

表2 特定使用成績調査における主な副作用の発現状況

項目	特定使用成績調査	
調査症例数	695	
副作用の発現症例数 (%)	136 (19.6)	
副作用の発現件数	170	
副作用名	解析対象全体	重篤
	発現件数 (発現割合%)	発現件数 (発現割合%)
胃腸障害	94 (13.5)	0 (0)
便秘 [※]	35 (5.0)	0 (0)
悪心 [※]	41 (5.9)	0 (0)
嘔吐 [※]	9 (1.3)	0 (0)
神経系障害	35 (5.0)	0 (0)
浮動性めまい	8 (1.2)	0 (0)
傾眠 [※]	23 (3.3)	0 (0)
皮膚および皮下組織障害	10 (1.4)	1 (0.1)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.1)	1 (0.1)
代謝および栄養障害	8 (1.2)	0 (0)
食欲減退	8 (1.2)	0 (0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.1)	1 (0.1)
筋肉痛	1 (0.1)	1 (0.1)

※：重点調査項目³⁾

MedDRA/J (Ver.20.0)

4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用症例（外国症例を除く）は、75例110件であり、未知⁴⁾・重篤38例49件、既知⁵⁾・重篤44例61件、未知・非重篤70例80件であった。感染症報告はなかった。

再審査期間中における副作用症例報告のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は107例130件であり、主な未知の副作用（3件以上）は表3のとおりであった。いずれも件数が少なく、情報が不十分であり、本剤投与との因果関係も不明であることから、添付文書改訂等の特別な対応は行わないが、今後も引き続き同様の情報収集に努めることとした。

表3 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	107	130	39	50	70	80
神経系障害	11	12	4	5	7	7
認知障害	4	4	2	2	2	2
腎および尿路障害	14	15	5	6	9	9
着色尿	3	3	0	0	3	3
腎機能障害	4	4	0	0	4	4
一般・全身障害および投与部位の状態	8	8	4	4	4	4

3) トラマールカプセルの承認審査時に、オピオイド鎮痛剤に特有の有害事象である呼吸抑制、悪心、嘔吐、傾眠について製造販売後調査では重点調査項目とされた。

4) 「使用上の注意」から予測できない副作用

5) 「使用上の注意」から予測できる副作用

歩行障害	4	4	3	3	1	1
臨床検査	12	15	4	7	8	8
血中ブドウ糖増加	3	3	0	0	3	3
傷害、中毒および処置合併症	5	8	2	2	4	6
裂傷	1	3	0	0	1	3

MedDRA/J version (20.0)

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 特定使用成績調査

観察期間終了時（投与中止の場合は中止時点）の有効性について、調査担当医師が「有効」、「やや有効」、「無効」の3区分で評価を行った。24 週後及び 52 週後の有効性の結果を表 4 に示す。

表 4 有効性の評価

評価時期	例数	有効 (%)	やや有効 (%)	無効 (%)
24 週後	615	315 (51.2)	227 (36.9)	73 (11.9)
52 週後	282	177 (62.8)	90 (31.9)	15 (5.3)
最終評価時 (LOCF)	618	334 (54.1)	205 (33.2)	79 (12.8)

測定日の過去 24 時間以内の平均的な痛みの程度を VAS⁶⁾ 値で評価された 388 例について、各評価時期における VAS 値の要約統計量を算出した。その結果は表 5 のとおりであり、有意に減少した。また、最終評価維持 (LOCF) 388 例の改善度は、表 6 のとおりであった。

表 5 VAS 値の推移

評価時期	例数	平均値 (mm)	標準偏差 (mm)
投与前	388	68.1	19.1
最終評価時 (LOCF)	388	35.6	24.8

表 6 VAS の改善度⁷⁾

評価時期	例数	著明改善 例数 (%)	中等度改善 例数 (%)	軽度改善 例数 (%)	不変 例数 (%)	悪化 例数 (%)
最終評価時 (LOCF)	388	113 (29.1)	128 (33.0)	42 (10.8)	69 (17.8)	36 (9.3)

以上より、本剤の有効性について特に問題となる点は認められなかった。

6. 措置報告及び研究報告

本剤の措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

再審査期間中に、国内の緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の措置は実施していない。外国の措置報告は 5 件、研究報告は 3 件あった (表 7)。情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行ったところ、現時点で使用上の改訂等の対応が必要と考えられる情報はなかったが、今後も情報収集に努め、適宜対応を検討することとした。なお、再審査申請時点で対応中の事案はない。

6) 安静時の痛みの程度、Visual Analogue Scale

7) VAS 値による改善度判定は、「安静時の痛みの程度 (VAS 値) 変化量に基づく改善度判定基準 (著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化の 5 段階)」を用いた。

表7 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 米国食品医薬品局（以下、「FDA」）は、オピオイド依存や過量投与等の蔓延阻止のため、全ての即放性オピオイド系鎮痛剤に対して、誤用、乱用、依存、過量投与及び死亡のリスクに関する枠組み警告の追加を要求した（平成28年4月）。 ② FDAは、小児と乳幼児における重篤な副作用のリスクのため、小児における使用を制限する禁忌と、使用しないよう呼びかける勧告と、授乳婦に対して使用しないよう勧告することを発表した（平成29年5月）。 ③ 米国において、別製剤の表示がされた製品が流通した可能性があるため、回収した（平成26年2月）。 ④ 仏国において、他社が製造しているトラマドール塩酸塩とアセトアミノフェンの配合剤等の臨床試験にGCP違反が見つかったため、製造販売承認の差し止めを行った（平成26年12月）。 ⑤ 英国において、真菌汚染リスクのため、製品回収した（平成27年5月）。
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> ① テルピナフィン、トラマドール塩酸塩から活性代謝物の生成を阻害することにより、トラマドールの鎮痛作用を減弱させることに関する報告（平成27年6月）。 ② トラマドールは、妊娠初期に使用された場合、弱い催奇形性を示したことに関する報告（平成28年1月）。 ③ トラマドールはワルファリンの抗凝固作用を有意に増強することに関する報告（平成28年7月）。
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上