

再審査報告書

令和2年6月3日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ワントラム錠 100 mg
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における鎮痛 疼痛を伴う各種癌 慢性疼痛
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100～300 mgを1日1回経口投与 する。なお、症状に応じて適宜増減する。ただし、1日400 mgを超えないこ ととする。
承 認 年 月 日	平成27年3月26日
再 審 査 期 間	4年
承 認 条 件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備 考	

提出された資料から、本品目について、カテゴリー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）。

また、承認条件については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動は適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ワントラム錠 100 mg (以下、「本剤」) の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ワントラム錠 100 mg 使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・ワントラム錠 100 mg 使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 ・患者向け資材（ワントラム錠を服用される患者様へ、慢性疼痛を治療される患者様 ワントラム錠を服用される患者様へ）の作成と提供

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

調査の名称：ワントラム錠 100mg 使用成績調査	
目的	日常の診療において、本剤を投与された患者について以下の事項を把握することを主な目的とする。 ① 未知の副作用 ② 使用実態下における副作用の発生状況の把握 重点調査項目：呼吸抑制、悪心、嘔吐、便秘、傾眠、浮動性めまい ③ 安全性又は有効性等に影響を与えられ得る要因
安全性検討事項	ショック、アナフィラキシー、呼吸抑制、痙攣、依存性、傾眠、浮動性めまい、意識消失、セロトニン作用薬併用によるセロトニン症候群
有効性に関する検討事項	有効率、VAS による改善度*
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤を初めて投与される、疼痛を伴う各種癌患者及び慢性疼痛患者
実施期間	平成 27 年 11 月～平成 30 年 5 月
目標症例数	600 例（がん疼痛：60 例、慢性疼痛：540 例）
観察期間	本剤の投与開始後、24 週間とする。但し、本剤の投与を中止された場合は、中止までの期間を観察期間とする。

実施施設数	124 施設（がん疼痛：19 施設、慢性疼痛：105 施設）
収集症例数	677 症例（がん疼痛：74 例、慢性疼痛：603 例）
安全性解析対象症例数	650 症例（がん疼痛：74 例、慢性疼痛：576 例）
有効性解析対象症例数	622 症例（がん疼痛：71 例、慢性疼痛：551 例）
備考	* 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によるもの

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4 及び表 5 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の概要

活動の名称：医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	
目的	弱オピオイド鎮痛薬であるトラマドール製剤を適正に使用していただくために本資材を使用し、トラマドール製剤投与前の確認事項、対象患者の選択、注意すべき副作用とその対策を説明する。
安全性検討事項	ショック、アナフィラキシー、呼吸抑制、痙攣、依存性、傾眠、浮動性めまい、意識消失、セロトニン作用薬併用によるセロトニン症候群
具体的な方法	医療従事者に対し、医療機関等を訪問時に医薬情報担当者（MR）が内容を説明し、活用した。
実施期間	平成 27 年 5 月から実施中
備考	本資材は、慢性疼痛を対象に作成

表 5 患者向け資材の概要

活動の名称：患者向け資材（ワントラム錠を服用される患者様へ、慢性疼痛を治療される患者様 ワントラム錠を服用される患者様へ）の作成と提供	
目的	患者に本剤を正しく服用してもらうため、平易な用語で鎮痛におけるトラマドール製剤の位置づけやトラマドール製剤の服用方法、副作用、保管方法を説明する。
安全性検討事項	傾眠、意識消失、呼吸抑制、ショック、アナフィラキシー、依存性、痙攣
具体的な方法	医療機関等を訪問時に、医療従事者に対して MR が内容を説明し、医療従事者から患者へ配布した。
実施期間	平成 27 年 5 月から実施中
備考	本資材に関しては、がん疼痛患者用と慢性疼痛患者用の 2 種類を準備

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 使用成績調査

本調査における副作用発現割合は 15.4%（100/650 例）であった。疾患別の副作用発現状況は表 6 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割合〔82.8%（630/761 例）、がん疼痛：39.1%（45/115 例）、慢性疼痛：90.6%（585/646 例）〕より高くなく、副作用の種類も同様であった。重篤な副作用は、がん疼痛症例にはなく、慢性疼痛症例に嘔吐と急性副腎皮質機能不全が各 1 例みられた。嘔吐（転帰：回復）は、使用上の注意に記載済みの事象であり、発現傾向に大きな変化はなかった。急性副腎皮質機能不全は、本剤投与開始から約 3 カ月半経過後に発現しており、副腎腫瘍摘出術の 4 日後に発現していることから、副腎腫瘍摘出に起因して生じた可能性

が高いと考えた。

表 6 疾患別の副作用発現状況

対象疾患	がん疼痛	慢性疼痛
安全性解析対象症例	74	576
副作用の発現症例数	9	91
副作用発現割合	12.2%	15.8%
副作用名	副作用発現症例数 (発現割合)	副作用発現症例数 (発現割合)
内分泌障害	0	1 (0.2%)
急性副腎皮質機能不全	0	1 (0.2%)
代謝および栄養障害	1 (1.4%)	3 (0.5%)
高アルカリホスファターゼ血症	0	1 (0.2%)
食欲減退	1 (1.4%)	2 (0.4%)
精神障害	1 (1.4%)	1 (0.2%)
異常行動	0	1 (0.2%)
不眠症	1 (1.4%)	0
神経系障害	1 (1.4%)	24 (4.2%)
意識レベルの低下	0	1 (0.2%)
浮動性めまい	0	12 (2.1%)
傾眠	1 (1.4%)	11 (1.9%)
振戦	0	2 (0.4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (0.4%)
呼吸抑制	0	2 (0.4%)
胃腸障害	8 (10.8%)	61 (10.6%)
腹部不快感	0	3 (0.5%)
腹部膨満	0	1 (0.2%)
上腹部痛	0	1 (0.2%)
便秘	3 (4.1%)	22 (3.8%)
痔核	0	1 (0.2%)
悪心	2 (2.7%)	33 (5.7%)
嘔吐	3 (4.1%)	7 (1.2%)
皮膚および皮下組織障害	0	2 (0.4%)
そう痒症	0	1 (0.2%)
蕁麻疹	0	1 (0.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (0.4%)
倦怠感	0	1 (0.2%)
末梢性浮腫	0	1 (0.2%)
臨床検査	0	2 (0.4%)
血圧低下	0	1 (0.2%)
肝酵素上昇	0	1 (0.2%)

MedDRA/J Version 21.1

本調査における安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用の発現状況は、表 7 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割合〔傾眠 24.4% (186/761 例)、浮動性めまい 16.0% (122/761 例)、呼吸抑制 0.1% (1/761 例)〕と比較して大きな違いはなく、いずれも非重篤で、呼吸抑制についても転帰は回復であり、新たなリスクは認められなかったことから、医薬品リスク管理計画の変更等の特別な対応は行わず、引き続き症例の収集に努めることとした。

表 7 使用成績調査における副作用・感染症発現状況

安全性解析対象症例数	650 例	
	重篤	非重篤
安全性検討事項	発現症例数 (発現割合)	発現症例数 (発現割合)
重要な特定されたリスク	—	—
ショック※1	0	0
アナフィラキシー※2	0	0

呼吸抑制※3	0	2 (0.3%)
痙攣※4	0	0
依存性※5	0	0
傾眠※6	0	12 (1.8%)
浮動性めまい※7	0	12 (1.8%)
意識消失※8	0	0
重要な潜在的リスク	—	—
セロトニン作用薬併用によるセロトニン症候群※9	0	0

※1 MedDRA SMQ ショック（狭義）に包含されるPT MedDRA/J Version 21.1

※2 MedDRA_SMQ アナフィラキシー反応（狭義）、アナフィラキシー／アナフィラキシー様ショック状態（狭義）に包含されるPT

※3 MedDRA_SMQ 急性中枢性呼吸抑制（狭義）に包含されるPT

※4 MedDRA_SMQ 痙攣（狭義）に包含されるPT

※5 MedDRA_SMQ 薬物乱用、依存および離脱（狭義）に包含されるPT及びPT「離脱症候群」

※6 PT「傾眠」及び「新生児傾眠」

※7 PT「浮動性めまい」

※8 PT「高血糖性意識消失」、「低血糖性意識消失」及び「意識消失」

※9 PT「セロトニン症候群」のうち、セロトニン作用薬の併用が確認された事象

4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に入手した副作用のうち、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報告は、62例92件であった。このうち、使用上の注意から予測できない（以下、「未知」）副作用で重篤なものは31例44件、使用上の注意から予測できる（以下、「既知」）副作用で重篤な副作用は、38例48件であった（重複症例あり）。未知で非重篤な副作用は100例113件であった。感染症報告はなかった。

主な未知の副作用（基本語で総数3件以上）の発現状況は、表8のとおりであった。重篤な副作用において、イレウス4例のうち、死亡した1例は患者背景等から本剤との関与が強く疑われる症例ではないが、致命的な転帰に至ったことから、イレウスについては使用上の注意に記載し、注意を喚起することとした（令和2年6月）。その他の事象については、いずれも発現件数が少なく、本剤投与との因果関係も不明であることから、使用上の注意への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表8 「使用上の注意」から予測できない主な副作用（基本語別）

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	130	157	31	44	100	113
神経系障害	14	14	5	5	9	9
セロトニン症候群	3	3	0	0	3	3
胃腸障害	22	23	6	7	16	16
胃腸障害	3	3	0	0	3	3
イレウス	4	4	4	4	0	0
皮膚および皮下組織障害	16	18	0	0	16	18
脱毛症	7	7	0	0	7	7
紅斑	4	4	0	0	4	4
筋骨格系および結合組織障害	7	9	2	2	5	7
筋力低下	3	3	1	1	2	2
腎および尿路障害	15	15	3	3	12	12
腎機能障害	9	9	3	3	6	6
一般・全身障害および投与部位の状態	12	12	2	2	10	10
歩行障害	6	6	1	1	5	5
薬物不耐性	3	3	0	0	3	3
臨床検査	15	15	5	5	10	10
体重増加	3	3	0	0	3	3

MedDRA/J Version 21.1

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 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）における有効性について、担当医師により、有効、やや有効、無効及び判定不能の評価をした。VAS 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」に従った。

本調査における疾患別の有効割合は表 9、VAS 値の推移は表 10 のとおりで、本剤の投与により改善がみられた。条件等が異なるため、直接比較はできないが、承認時の VAS 値は、がん疼痛の対象患者では、投与前：47.7±17.5 mm（76 例）、終了・中止時：25.1±23.1 mm（70 例）であり、慢性疼痛の対象患者では、投与前：61.4±9.7 mm（171 例）、28 週後：26.8±17.4 mm（128 例）であり、投与後の VAS 値の変化量は、本調査結果と承認時では大きな違いはなかった。

表 9 疾患別の有効割合

対象疾患	症例数	有効	やや有効	無効
がん疼痛	71 例	42 例 (59.2%)	18 例 (25.4%)	11 例 (15.5%)
慢性疼痛	551 例	306 例 (55.5%)	195 例 (35.4%)	50 例 (9.1%)

表 10 VAS 値の推移

対象疾患	投与開始時		24 週後		最終評価時（LOCF）	
	症例数	VAS 値（mm） 平均値±標準偏差	症例数	VAS 値（mm） 平均値±標準偏差	症例数	VAS 値（mm） 平均値±標準偏差
がん疼痛	13	65.0±19.8	3	6.7±11.5	13	26.4±21.1
慢性疼痛	261	68.9±20.0	122	34.9±21.0	261	37.4±22.8

以上の結果から、本剤の有効性について、新たに特記すべき情報はないと考えた。

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。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、出荷停止、回収等の措置は実施していない。

再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告は 6 件、研究報告は 4 件であった（表 11）。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い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 11 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	①イギリスにおけるトラマドール製剤の真菌汚染のリスクによる回収情報（平成 27 年 5 月） ②米国食品医薬品局（FDA）による、全ての即放性オピオイド系鎮痛剤の乱用等の表示に枠囲みの警告の追記（2 件）（平成 28 年 4 月） ③FDA による、小児や授乳婦の使用制限の勧告（平成 29 年 5 月）
------	--

	④FDA による、トラマドール製剤の小児の呼吸抑制等に関する安全性の表示変更（平成 29 年 9 月） ⑤カナダにおけるトラマドール製剤の溶出試験規格外による回収情報（平成 30 年 12 月）
研究報告	①テルピナフィン、トラマドールから活性代謝物 M1 の生成を阻害することにより、鎮痛作用を減弱させることを示唆した研究報告（平成 27 年 6 月） ②トラマドールを妊娠初期に使用した場合、わずかではあるが、新生児の奇形率が上昇することを示唆した研究報告（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の増強を示唆した研究報告（平成 28 年 7 月） ④変形性関節症の全死因死亡率とトラマドールとの関連を報告した研究報告（平成 31 年 3 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。

また、機構は、本剤の医薬品リスク管理計画に策定された効能に関する安全性検討事項及び有効性に関する検討事項について、追加の安全性監視活動及びリスク最小化活動が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上