

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

|                                            |          |
|--------------------------------------------|----------|
| 劇<br>処 方 箋 医 薬 品                           | 薬<br>(注) |
| 慢性疼痛・がん疼痛 持続性鎮痛剤<br>1 日 2 回投与型トラマドール塩酸塩徐放錠 |          |
| <b>ツートラム錠 25 mg</b>                        |          |
| <b>ツートラム錠 50 mg</b>                        |          |
| <b>ツートラム錠 100mg</b>                        |          |
| <b>ツートラム錠 150mg</b>                        |          |
| Twotram® tab.25mg                          |          |
| Twotram® tab.50mg                          |          |
| Twotram® tab.100mg                         |          |
| Twotram® tab.150mg                         |          |

|                              |                                                                                                                                                                                                            |                            |                  |
|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------|
| 剤 形                          | フィルムコーティング 2 層錠                                                                                                                                                                                            |                            |                  |
| 製剤の規制区分                      | 劇薬<br>処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）                                                                                                                                                                          |                            |                  |
| 規格・含量                        | 25mg：1 錠中トラマドール塩酸塩 25mg<br>50mg：1 錠中トラマドール塩酸塩 50mg<br>100mg：1 錠中トラマドール塩酸塩 100mg<br>150mg：1 錠中トラマドール塩酸塩 150mg                                                                                               |                            |                  |
| 一 般 名                        | 和名：トラマドール塩酸塩[JAN]<br>洋名：Tramadol Hydrochloride[JAN]                                                                                                                                                        |                            |                  |
| 製造販売承認年月日<br>薬価基準収載<br>販売年月日 |                                                                                                                                                                                                            | ツートラム錠<br>50mg、100mg、150mg | ツートラム錠<br>25mg   |
|                              | 製造販売承認年月日                                                                                                                                                                                                  | 2020 年 9 月 25 日            | 2022 年 8 月 15 日  |
|                              | 薬価基準収載年月日                                                                                                                                                                                                  | 2020 年 11 月 25 日           | 2022 年 12 月 9 日  |
|                              | 販売年月日                                                                                                                                                                                                      | 2021 年 1 月 8 日             | 2022 年 12 月 12 日 |
| 製造販売（輸入）・<br>提携・販売会社名        | 製造販売元：日本臓器製薬株式会社                                                                                                                                                                                           |                            |                  |
| 医薬情報担当者の連絡先                  |                                                                                                                                                                                                            |                            |                  |
| 問い合わせ窓口                      | 日本臓器製薬 くすりの相談窓口<br>〒541-0046 大阪市中央区平野町 4 丁目 2 番 3 号<br>TEL (06) 6233-6085 土・日・祝日を除く 9：00～17：00<br>FAX (06) 6233-6087<br>ホームページ <a href="https://www.nippon-zoki.co.jp/">https://www.nippon-zoki.co.jp/</a> |                            |                  |

本 IF は 2024 年 5 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

## ー日本病院薬剤師会ー

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領 2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領 2018 が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

### 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

#### 4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020 年 4 月改訂)

# 目 次

|                          |    |                                          |    |
|--------------------------|----|------------------------------------------|----|
| I. 概要に関する項目              | 1  | 1. 警告内容とその理由                             | 46 |
| 1. 開発の経緯                 | 1  | 2. 禁忌内容とその理由                             | 46 |
| 2. 製品の治療学的特性             | 1  | 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由                    | 47 |
| 3. 製品の製剤学的特性             | 2  | 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由                    | 47 |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性       | 2  | 5. 重要な基本的注意とその理由                         | 47 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項     | 2  | 6. 特定の背景を有する患者に関する注意                     | 47 |
| 6. RMP の概要               | 2  | 7. 相互作用                                  | 50 |
| II. 名称に関する項目             | 3  | 8. 副作用                                   | 53 |
| 1. 販売名                   | 3  | 9. 臨床検査結果に及ぼす影響                          | 59 |
| 2. 一般名                   | 3  | 10. 過量投与                                 | 59 |
| 3. 構造式又は示性式              | 3  | 11. 適用上の注意                               | 59 |
| 4. 分子式及び分子量              | 3  | 12. その他の注意                               | 60 |
| 5. 化学名（命名法）又は本質          | 3  | IX. 非臨床試験に関する項目                          | 61 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号        | 3  | 1. 薬理試験                                  | 61 |
| III. 有効成分に関する項目          | 4  | 2. 毒性試験                                  | 62 |
| 1. 物理化学的性質               | 4  | X. 管理的事項に関する項目                           | 64 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性     | 4  | 1. 規制区分                                  | 64 |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法        | 4  | 2. 有効期間                                  | 64 |
| IV. 製剤に関する項目             | 5  | 3. 包装状態での貯法                              | 64 |
| 1. 剤形                    | 5  | 4. 取扱い上の注意                               | 64 |
| 2. 製剤の組成                 | 5  | 5. 患者向け資材                                | 64 |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量          | 6  | 6. 同一成分・同効薬                              | 64 |
| 4. 力価                    | 6  | 7. 国際誕生年月日                               | 64 |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物         | 6  | 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準<br>収載年月日、販売開始年月日 | 64 |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性       | 6  | 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等<br>の年月日及びその内容    | 65 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性          | 12 | 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ<br>の内容           | 65 |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）     | 12 | 11. 再審査期間                                | 65 |
| 9. 溶出性                   | 12 | 12. 投薬期間制限に関する情報                         | 65 |
| 10. 容器・包装                | 12 | 13. 各種コード                                | 65 |
| 11. 別途提供される資材類           | 12 | 14. 保険給付上の注意                             | 65 |
| 12. その他                  | 12 | XI. 文献                                   | 66 |
| V. 治療に関する項目              | 13 | 1. 引用文献                                  | 66 |
| 1. 効能又は効果                | 13 | 2. その他の参考文献                              | 66 |
| 2. 効能又は効果に関連する注意         | 13 | XII. 参考資料                                | 67 |
| 3. 用法及び用量                | 13 | 1. 主な外国での発売状況                            | 67 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意         | 13 | 2. 海外における臨床支援情報                          | 67 |
| 5. 臨床成績                  | 15 | XIII. 備考                                 | 69 |
| VI. 薬効薬理に関する項目           | 37 | 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあ<br>たつての参考情報      | 69 |
| 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群    | 37 | 2. その他の関連資料                              | 69 |
| 2. 薬理作用                  | 37 |                                          |    |
| VII. 薬物動態に関する項目          | 40 |                                          |    |
| 1. 血中濃度の推移               | 40 |                                          |    |
| 2. 薬物速度論的パラメータ           | 43 |                                          |    |
| 3. 母集団（ポピュレーション）解析       | 43 |                                          |    |
| 4. 吸収                    | 44 |                                          |    |
| 5. 分布                    | 44 |                                          |    |
| 6. 代謝                    | 44 |                                          |    |
| 7. 排泄                    | 45 |                                          |    |
| 8. トランスポーターに関する情報        | 45 |                                          |    |
| 9. 透析等による除去率             | 45 |                                          |    |
| 10. 特定の背景を有する患者          | 45 |                                          |    |
| 11. その他                  | 45 |                                          |    |
| VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 | 46 |                                          |    |

略語表

| 略語     | 略語内容                                                                                        |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| FAS    | Full Analysis Set：最大の解析対象集団                                                                 |
| JKOM   | 変形性膝関節症の疾患に特異的な評価尺度（Japanese Knee Osteoarthritis Measure）；2003年日本整形外科学会理学診療委員会ほかの合同委員会により提唱 |
| NRS    | Numerical Rating Scale：数値評価スケール                                                             |
| NSAIDs | Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs：非ステロイド性消炎鎮痛薬                                          |
| OA     | Osteoarthritis：変形性関節症                                                                       |
| PHN    | Postherpetic Neuralgia：帯状疱疹後神経痛                                                             |
| PPS    | Per Protocol Set：治験実施計画に適合した対象集団                                                            |
| QOL    | Quality of Life：生活の質                                                                        |
| SF-36  | Medical Outcome Study 36-Item Short-Form Health Survey：QOL尺度                                |
| VAS    | Visual Analogue Scale：視覚的評価スケール                                                             |

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

トラマドール塩酸塩徐放性製剤である本剤は  $\mu$  オピオイド受容体作動作用並びにセロトニン及びノルアドレナリン再取込み阻害作用を有する鎮痛薬である。本邦では、トラマドール塩酸塩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(2016年4月に販売中止)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。また、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、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、それぞれ承認されている。トラマドール塩酸塩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。国内において、健康成人男性を対象とした第Ⅰ相試験2試験、慢性疼痛患者を対象とした第Ⅱ相探索試験3試験並びに第Ⅲ相検証試験2試験及び第Ⅲ相長期投与試験1試験が実施された。その結果、100～400mg/日の用量範囲で本剤を1日2回投与することで、非オピオイド鎮痛剤で治療困難な慢性疼痛に対して有用性を示した。これらの結果を受け、「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・効果として本剤50mg、100mg、150mgの承認申請を行い、2020年9月に承認された。

なお、本剤は「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、トラマドール塩酸塩製剤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。

オピオイド鎮痛剤未投与のがん疼痛を有する患者を対象とした第Ⅲ相検証試験1試験が実施され、本剤の有効性がトラマドール塩酸塩即放性製剤に対して非劣性であることが確認された。これらの結果から、「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」を効能・効果として本剤50mg、100mg、150mgの承認申請を行い、2022年5月に承認された。

既存3規格では処方できなかった1回75mg、125mg、175mgの処方を可能とするため、臨床試験用製剤50mg錠と生物学的同等性が確認されている本剤25mgを剤形追加として、承認申請を行い2022年8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」を効能・効果として承認された。また、本剤25mg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」の効能追加の製造販売承認事項一部変更申請を行い、2022年11月に承認された。

### 2. 製品の治療学的特性

1. 非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記の疼痛に対し、優れた有効性を示した。
  - 慢性疼痛 (「V-5- (4) -1) 有効性検証試験」の項参照)
  - 疼痛を伴う各種がん (「V-5- (4) -1) 有効性検証試験」の項参照)
2. 慢性疼痛を対象とした国内長期投与試験において、52週までの長期投与における有効性及び安全性が確認された。(「V-5- (4) -2) 安全性試験」の項参照)
3. トラマドール塩酸塩を有効成分として含有する経口剤として、国内初の1日2回投与型製剤である。
4.  $\mu$ -オピオイド受容体に対する作用に加えて、抗うつ作用様のセロトニン及びノルアドレナリンの再取込み阻害による下行性疼痛抑制系の活性化作用を有しており、これら二つの作用によって鎮痛効果を発揮する。(「VI-2- (2) -1 作用部位・作用機序」の項参照)
5. 他のトラマドール塩酸塩製剤の重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、呼吸抑制、<sup>けいれん</sup>痙攣、依存性、意識消失が報告されている。(「VIII-8- (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

### 3. 製品の製剤学的特性

本剤は速放部と徐放部を有する 2 層錠である。速放部からは速やかに有効成分が放出されるため血中濃度の立ち上がりが早く、徐放部からは有効成分が徐々に放出されることより安定した血中濃度推移が得られる 1 日 2 回 12 時間間隔の投与に適した薬物動態となるよう製剤設計された徐放性製剤である。

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

| 適正使用に関する資料、<br>最適使用推進ガイドライン等 | 有<br>無 | タイトル、参照先 |
|------------------------------|--------|----------|
| RMP                          | 無      |          |
| 追加のリスク最小化活動として作成されている資料      | 無      |          |
| 最適使用推進ガイドライン                 | 無      |          |
| 保険適用上の留意事項通知                 | 無      |          |

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1) 承認条件

該当しない

#### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

### 6. RMP の概要

該当しない

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ツートラム<sup>®</sup>錠 25mg  
ツートラム<sup>®</sup>錠 50mg  
ツートラム<sup>®</sup>錠 100mg  
ツートラム<sup>®</sup>錠 150mg

#### (2) 洋名

Twotram<sup>®</sup> tab.25mg  
Twotram<sup>®</sup> tab.50mg  
Twotram<sup>®</sup> tab.100mg  
Twotram<sup>®</sup> tab.150mg

#### (3) 名称の由来

1日2回投与、2層錠、2つの薬理作用の「ツー」、有効成分の「トラマドール塩酸塩」より命名した。

### 2. 一般名

#### (1) 和名(命名法)

トラマドール塩酸塩 (JAN)

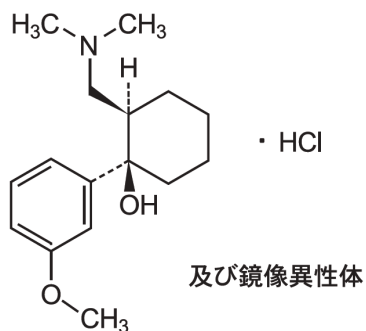
#### (2) 洋名(命名法)

Tramadol Hydrochloride (JAN)

#### (3) ステム(stem)

鎮痛剤：-adol

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub> · HCl

分子量：299.84

### 5. 化学名(命名法)又は本質

和名：トラマドール塩酸塩

洋名：(1*RS*,2*RS*)-2-[(Dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexanol  
monohydrochloride

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

NZ-687 (開発記号)



### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

水に極めて溶けやすく、メタノール、エタノール（95%）又は酢酸（100%）に溶けやすい。

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：180～184℃

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

本品の水溶液（1→20）は旋光性を示さない。

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

| 試験区分   | 保存条件                    | 保存形態                                                     | 保存期間                  | 試験結果             |
|--------|-------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------|------------------|
| 長期保存試験 | 25℃/60%RH               | 二重ポリエチレン袋に入れ<br>結束バンドで封をした後、<br>アルミニウム袋に入れヒート<br>シールしたもの | 24 箇月                 | 経時変化は認め<br>られず安定 |
| 加速試験   | 40℃/75%RH               |                                                          | 6 箇月                  | 経時変化は認め<br>られず安定 |
| 光安定性試験 | 25℃/60%RH、<br>照度 2000lx | ガラス瓶                                                     | 25 日 (120<br>万 lx・hr) | 経時変化は認め<br>られず安定 |

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

##### 確認試験法

紫外可視吸光度測定法

赤外吸収スペクトル測定法（塩化カリウム錠剤法）

塩化物の定性反応

##### 定量法

電位差滴定法

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

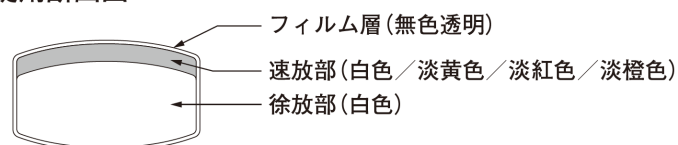
#### (1) 剤形の区別

区別：速放部（白色、淡黄色、淡紅色、淡橙色）と徐放部（白色）からなるフィルムコーティング2層錠

#### (2) 製剤の外観及び性状

| 販売名  | ツートラム®錠<br>25mg |   |    | ツートラム®錠<br>50mg |   |    | ツートラム®錠<br>100mg |   |    | ツートラム®錠<br>150mg |   |    |
|------|-----------------|---|----|-----------------|---|----|------------------|---|----|------------------|---|----|
| 錠剤の色 | 白色              |   |    | 淡黄色と白色          |   |    | 淡紅色と白色           |   |    | 淡橙色と白色           |   |    |
| 外形   | 表               | 裏 | 側面 | 表               | 裏 | 側面 | 表                | 裏 | 側面 | 表                | 裏 | 側面 |
|      |                 |   |    |                 |   |    |                  |   |    |                  |   |    |
| 直径   | 7.6mm           |   |    | 8.1mm           |   |    | 8.6mm            |   |    | 9.1mm            |   |    |
| 厚さ   | 4.3mm           |   |    | 4.8mm           |   |    | 4.9mm            |   |    | 5.1mm            |   |    |
| 質量   | 173mg           |   |    | 223mg           |   |    | 263mg            |   |    | 293mg            |   |    |

錠剤断面図



#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

該当しない

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

| 販売名         | ツートラム®錠<br>25mg                                                                              | ツートラム®錠<br>50mg   | ツートラム®錠<br>100mg   | ツートラム®錠<br>150mg   |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| 有効成分<br>1錠中 | トラマドール<br>塩酸塩25mg                                                                            | トラマドール<br>塩酸塩50mg | トラマドール<br>塩酸塩100mg | トラマドール<br>塩酸塩150mg |
| 速放部の含量      | 8.75mg                                                                                       | 17.5mg            | 35mg               | 52.5mg             |
| 速放部の主薬率     | 35%                                                                                          |                   |                    |                    |
| 添加剤         | 部分アルファー化デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、カルボキシビニルポリマー、カルメロースナトリウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000 |                   |                    |                    |
|             | 乳糖水和物                                                                                        | 黄色三二酸化鉄、<br>乳糖水和物 | 三二酸化鉄、<br>乳糖水和物    | 黄色三二酸化鉄、<br>三二酸化鉄  |

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当しない

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

原薬由来の不純物及び分解生成物

### 6. 製剤の各種条件下における安定性

#### (1) 長期保存試験、加速試験及び苛酷試験における安定性

《25mg 錠》

| 試験区分   |                         | 保存条件                  | 保存形態                                         | 保存期間        | 試験結果        |
|--------|-------------------------|-----------------------|----------------------------------------------|-------------|-------------|
| 長期保存試験 |                         | 25℃/60%RH             | PTP シート <sup>a)</sup> + アルミピロー <sup>b)</sup> | 48 箇月       | 経時変化を認めず規格内 |
|        |                         |                       | バラ包装 <sup>c)</sup>                           | 48 箇月       | 経時変化を認めず規格内 |
| 加速試験   |                         | 40℃/75%RH             | PTP シート <sup>a)</sup> + アルミピロー <sup>b)</sup> | 6 箇月        | 経時変化を認めず規格内 |
|        |                         |                       | バラ包装 <sup>c)</sup>                           | 6 箇月        | 経時変化を認めず規格内 |
| 苛酷試験   | 温湿度                     | 60℃/成り行き              | PTP シート <sup>a)</sup>                        | 1 箇月        | 経時変化を認めず規格内 |
|        |                         |                       | 無包装（シャーレ（開放））                                | 1 箇月        | 経時変化を認めず規格内 |
|        |                         | 25℃/90%RH             | PTP シート <sup>a)</sup>                        | 1 箇月        | 経時変化を認めず規格内 |
|        |                         |                       | 無包装（シャーレ（開放））                                | 1 箇月        | 吸湿による外観変化   |
|        |                         |                       | バラ包装 <sup>c)</sup>                           | 1 箇月        | 経時変化を認めず規格内 |
|        |                         |                       |                                              |             |             |
| 光照射    | 25℃/60%RH、<br>照度 1000lx | PTP シート <sup>a)</sup> | 50 日間<br>(120 万 lx・hr)                       | 経時変化を認めず規格内 |             |
|        |                         | 無包装（シャーレ（開放））         | 50 日間<br>(120 万 lx・hr)                       | 経時変化を認めず規格内 |             |

《50、100、150mg 錠》

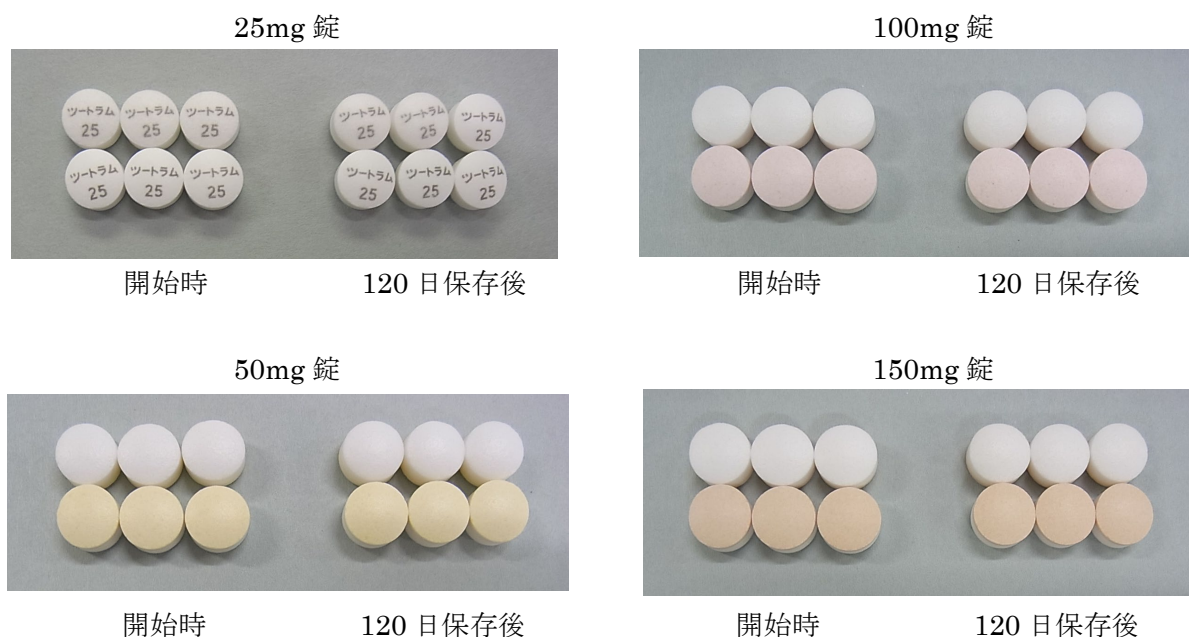
| 試験区分   |     | 保存条件                    | 保存形態                                         | 保存期間                   | 試験結果                      |
|--------|-----|-------------------------|----------------------------------------------|------------------------|---------------------------|
| 長期保存試験 |     | 25℃/60%RH               | PTP シート <sup>a)</sup> + アルミピロー <sup>b)</sup> | 48 箇月                  | 経時変化を認めず規格内               |
|        |     |                         | バラ包装 <sup>c)</sup>                           | 48 箇月                  | 経時変化を認めず規格内               |
| 加速試験   |     | 40℃/75%RH               | PTP シート <sup>a)</sup> + アルミピロー <sup>b)</sup> | 6 箇月                   | 経時変化を認めず規格内               |
|        |     |                         | バラ包装 <sup>c)</sup>                           | 6 箇月                   | 経時変化を認めず規格内               |
| 苛酷試験   | 温湿度 | 60℃/成り行き                | PTP シート <sup>a)</sup>                        | 1 箇月                   | 経時変化を認めず規格内               |
|        |     |                         | 無包装（シャーレ（開放））                                | 1 箇月                   | 初期溶出(15 分時点)の遅延           |
|        |     | 25℃/90%RH               | PTP シート <sup>a)</sup>                        | 1 箇月                   | 経時変化を認めず規格内               |
|        |     |                         | 無包装（シャーレ（開放））                                | 1 箇月                   | 吸湿による外観変化                 |
|        |     |                         | バラ包装 <sup>c)</sup>                           | 1 箇月                   | 経時変化を認めず規格内               |
|        |     |                         |                                              |                        |                           |
|        | 光照射 | 25℃/60%RH、<br>照度 1000lx | PTP シート <sup>a)</sup>                        | 50 日間<br>(120 万 lx・hr) | 経時変化を認めず規格内 <sup>d)</sup> |
|        |     |                         | 無包装（シャーレ（開放））                                | 50 日間<br>(120 万 lx・hr) | 経時変化を認めず規格内 <sup>d)</sup> |

- a) PTP 材質：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  
b) アルミピロー材質：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  
c) バラ包装容器材質：ポリエチレン瓶、ポリプロピレンキャップ、乾燥剤（シリカゲル）  
d) 速放部の着色面に退色は認められなかった

(2) 無包装状態での安定性

・ 25℃ 75%RH：裸錠（シャーレ開放）

| 試験項目          | 規格      | 開始時         | 30 日  | 60 日  | 90 日  | 120 日 |
|---------------|---------|-------------|-------|-------|-------|-------|
| 性状 a)<br>(外観) | 25mg 錠  | 白色の二層錠      | 変化なし  | 変化なし  | 変化なし  | 変化なし  |
|               | 50mg 錠  | 白色及び淡黄色の二層錠 | 変化なし  | 変化なし  | 変化なし  | 変化なし  |
|               | 100mg 錠 | 白色及び淡紅色の二層錠 | 変化なし  | 変化なし  | 変化なし  | 変化なし  |
|               | 150mg 錠 | 白色及び淡橙色の二層錠 | 変化なし  | 変化なし  | 変化なし  | 変化なし  |
| 純度試験          | 25mg 錠  | 適合          | 適合    | 適合    | 適合    | 適合    |
|               | 50mg 錠  | 適合          | 適合    | 適合    | 適合    | 適合    |
|               | 100mg 錠 | 適合          | 適合    | 適合    | 適合    | 適合    |
|               | 150mg 錠 | 適合          | 適合    | 適合    | 適合    | 適合    |
| 溶出性           | 25mg 錠  | 適合          | 適合    | 適合    | 適合    | 適合    |
|               | 50mg 錠  | 適合          | —     | 適合    | —     | 適合    |
|               | 100mg 錠 | 適合          | —     | 適合    | —     | 適合    |
|               | 150mg 錠 | 適合          | —     | 適合    | —     | 適合    |
| 含量<br>(%)     | 25mg 錠  | 96.4        | 100.2 | 100.2 | 98.0  | 103.9 |
|               | 50mg 錠  | 98.6        | 97.4  | 99.8  | 100.3 | 100.1 |
|               | 100mg 錠 | 99.1        | 98.2  | 99.1  | 100.9 | 97.9  |
|               | 150mg 錠 | 98.2        | 99.3  | 100.2 | 99.3  | 99.3  |
| 硬度<br>(N)     | 25mg 錠  | 64          | 35    | 32    | —     | 30    |
|               | 50mg 錠  | 72          | 33    | 31    | —     | 31    |
|               | 100mg 錠 | 95          | 37    | 36    | —     | 40    |
|               | 150mg 錠 | 104         | 47    | 44    | —     | 44    |



※写真の上段：徐放部 下段：速放部

a) 開始時と 120 日保存後の製剤写真

・ 25℃ 75%RH : 半透明分包紙 (材質 : グラシン紙)

| 試験項目                     | 規格      | 開始時         | 30 日 | 60 日  | 90 日  | 120 日 |
|--------------------------|---------|-------------|------|-------|-------|-------|
| 性状 <sup>a)</sup><br>(外観) | 25mg 錠  | 白色の二層錠      | 変化なし | 変化なし  | 変化なし  | 変化なし  |
|                          | 50mg 錠  | 白色及び淡黄色の二層錠 | 変化なし | 変化なし  | 変化なし  | 変化なし  |
|                          | 100mg 錠 | 白色及び淡紅色の二層錠 | 変化なし | 変化なし  | 変化なし  | 変化なし  |
|                          | 150mg 錠 | 白色及び淡橙色の二層錠 | 変化なし | 変化なし  | 変化なし  | 変化なし  |
| 純度試験                     | 25mg 錠  | 適合          | 適合   | 適合    | 適合    | 適合    |
|                          | 50mg 錠  | 適合          | 適合   | 適合    | 適合    | 適合    |
|                          | 100mg 錠 | 適合          | 適合   | 適合    | 適合    | 適合    |
|                          | 150mg 錠 | 適合          | 適合   | 適合    | 適合    | 適合    |
| 溶出性                      | 25mg 錠  | 適合          | 適合   | 適合    | 適合    | 適合    |
|                          | 50mg 錠  | 適合          | —    | 適合    | —     | 適合    |
|                          | 100mg 錠 | 適合          | —    | 適合    | —     | 適合    |
|                          | 150mg 錠 | 適合          | —    | 適合    | —     | 適合    |
| 含量<br>(%)                | 25mg 錠  | 96.4        | 99.6 | 104.9 | 98.5  | 98.8  |
|                          | 50mg 錠  | 98.6        | 97.9 | 99.7  | 98.3  | 100.1 |
|                          | 100mg 錠 | 99.1        | 97.3 | 102.4 | 100.1 | 96.8  |
|                          | 150mg 錠 | 98.2        | 99.6 | 100.1 | 100.1 | 96.8  |
| 硬度<br>(N)                | 25mg 錠  | 64          | 38   | 35    | —     | 32    |
|                          | 50mg 錠  | 72          | 37   | 33    | —     | 35    |
|                          | 100mg 錠 | 95          | 70   | 47    | —     | 47    |
|                          | 150mg 錠 | 104         | 90   | 60    | —     | 62    |



開始時                      120 日保存後



開始時                      120 日保存後



開始時                      120 日保存後



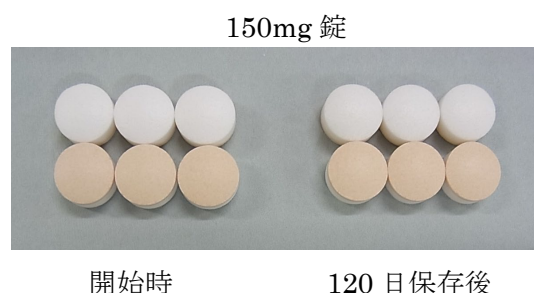
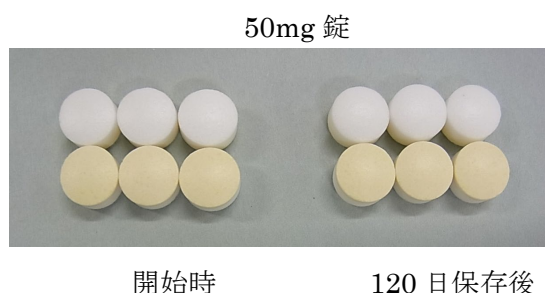
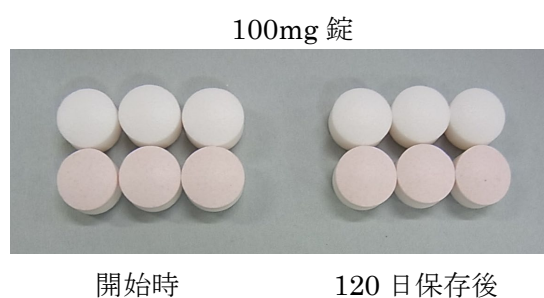
開始時                      120 日保存後

※写真の上段 : 徐放部    下段 : 速放部

a) 開始時と 120 日保存後の製剤写真

・ 25℃ 75%RH：透明分包紙（材質：セロファン、ポリエチレン）

| 試験項目                     | 規格      | 開始時         | 30 日  | 60 日  | 90 日  | 120 日 |
|--------------------------|---------|-------------|-------|-------|-------|-------|
| 性状 <sup>a)</sup><br>(外観) | 25mg 錠  | 白色の二層錠      | 変化なし  | 変化なし  | 変化なし  | 変化なし  |
|                          | 50mg 錠  | 白色及び淡黄色の二層錠 | 変化なし  | 変化なし  | 変化なし  | 変化なし  |
|                          | 100mg 錠 | 白色及び淡紅色の二層錠 | 変化なし  | 変化なし  | 変化なし  | 変化なし  |
|                          | 150mg 錠 | 白色及び淡橙色の二層錠 | 変化なし  | 変化なし  | 変化なし  | 変化なし  |
| 純度試験                     | 25mg 錠  | 適合          | 適合    | 適合    | 適合    | 適合    |
|                          | 50mg 錠  | 適合          | 適合    | 適合    | 適合    | 適合    |
|                          | 100mg 錠 | 適合          | 適合    | 適合    | 適合    | 適合    |
|                          | 150mg 錠 | 適合          | 適合    | 適合    | 適合    | 適合    |
| 溶出性                      | 25mg 錠  | 適合          | 適合    | 適合    | 適合    | 適合    |
|                          | 50mg 錠  | 適合          | —     | 適合    | —     | 適合    |
|                          | 100mg 錠 | 適合          | —     | 適合    | —     | 適合    |
|                          | 150mg 錠 | 適合          | —     | 適合    | —     | 適合    |
| 含量<br>(%)                | 25mg 錠  | 96.4        | 100.8 | 103.2 | 97.2  | 103.2 |
|                          | 50mg 錠  | 98.6        | 97.0  | 96.1  | 97.7  | 101.8 |
|                          | 100mg 錠 | 99.1        | 97.5  | 101.5 | 100.3 | 98.6  |
|                          | 150mg 錠 | 98.2        | 97.4  | 100.4 | 100.4 | 101.7 |
| 硬度<br>(N)                | 25mg 錠  | 64          | 43    | 39    | —     | 33    |
|                          | 50mg 錠  | 72          | 66    | 35    | —     | 34    |
|                          | 100mg 錠 | 95          | 93    | 63    | —     | 47    |
|                          | 150mg 錠 | 104         | 104   | 80    | —     | 72    |

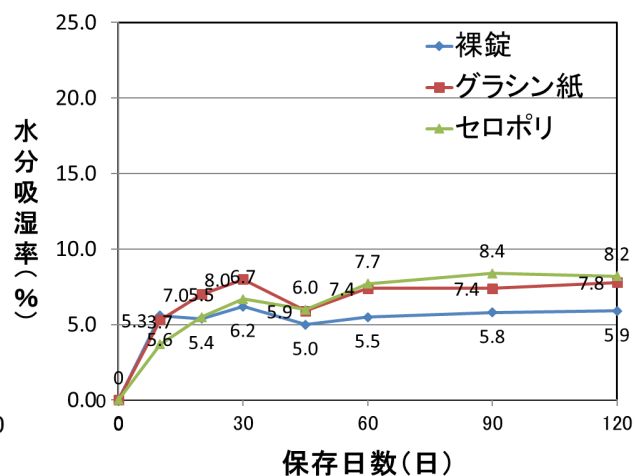
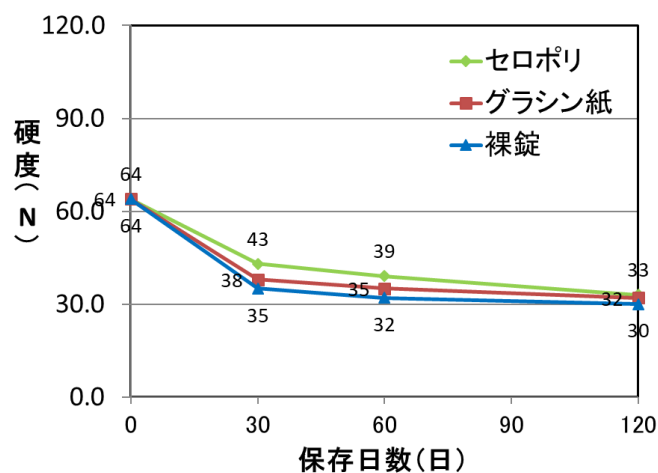


※写真の上段：徐放部 下段：速放部

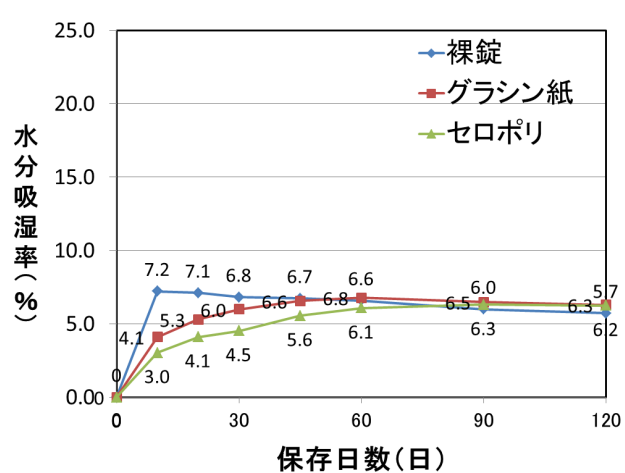
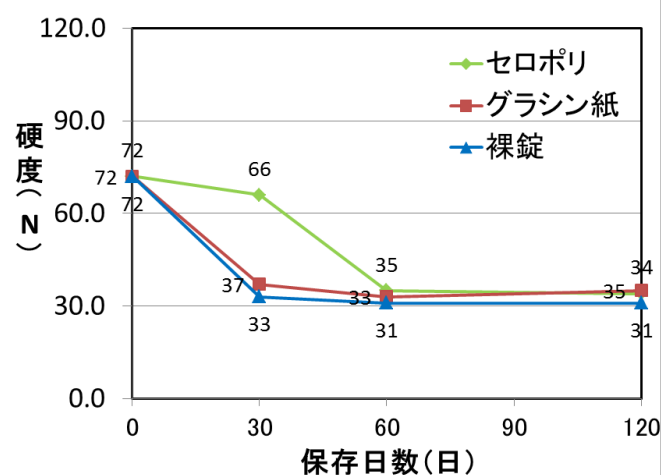
a) 開始時と 120 日保存後の製剤写真

25°C 75%RH 保存期間中の硬度及び1錠あたりの水分吸湿率推移

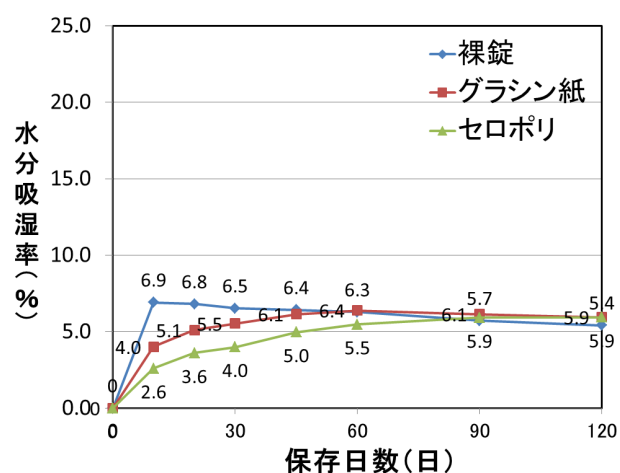
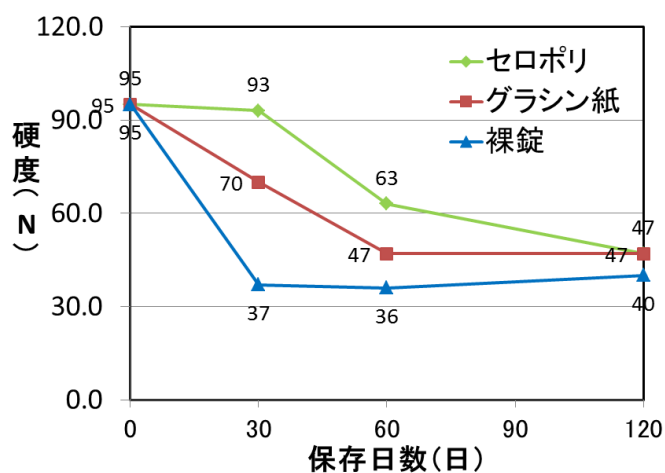
25mg 錠



50mg 錠

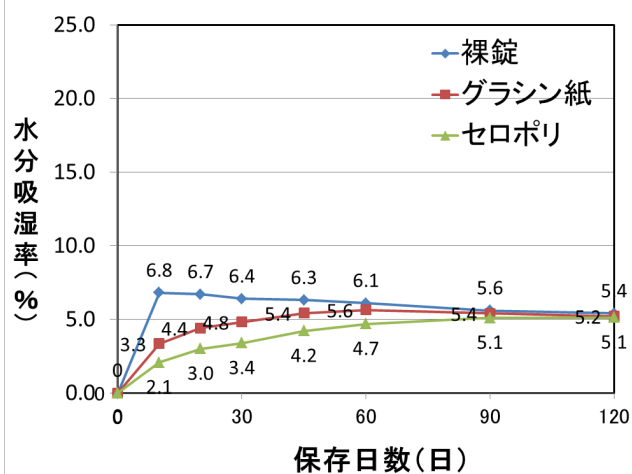
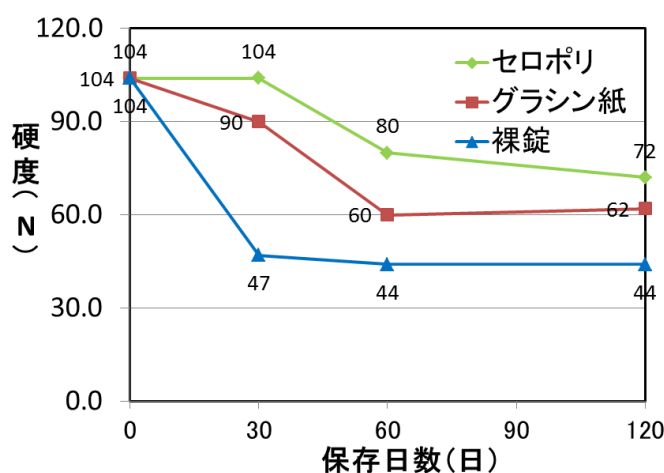


100mg 錠



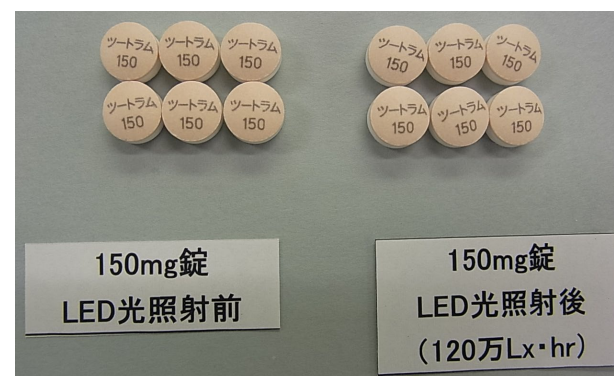
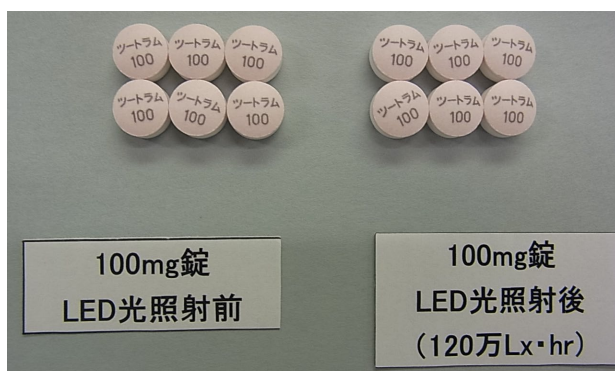
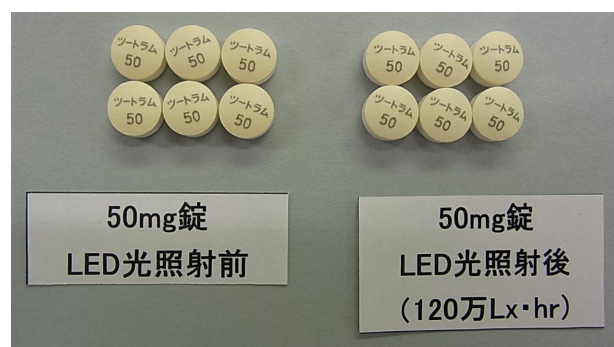
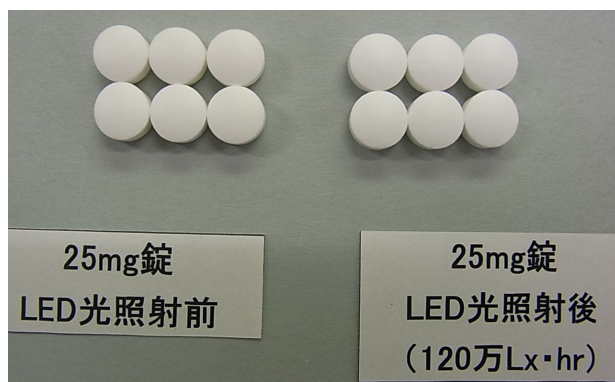


# 150mg錠



・光源が LED の場合

| 保存条件                            | 保存形態               | 保存期間                   | 試験項目 |   |
|---------------------------------|--------------------|------------------------|------|---|
| 成り行き温度/<br>成り行き湿度/<br>照度 2000lx | 無包装<br>(シャーレ (開放)) | 25 日間<br>(120 万 lx・hr) | 確認試験 | ○ |
|                                 |                    |                        | 溶出性  | ○ |
|                                 |                    |                        | 定量法  | ○ |
|                                 |                    |                        | 純度試験 | ○ |





7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

方法：日局溶出試験法（パドル法）

分析法：液体クロマトグラフィー

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

(2) 包装

ツートラム<sup>®</sup>錠 25mg    PTP 包装：100 錠（10 錠×10）

ツートラム<sup>®</sup>錠 50mg    PTP 包装：100 錠（10 錠×10）

ツートラム<sup>®</sup>錠 100mg    PTP 包装：100 錠（10 錠×10）

ツートラム<sup>®</sup>錠 150mg    PTP 包装：100 錠（10 錠×10）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 材質：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

アルミピロー材質：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

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### 4. 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

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

慢性疼痛患者においては、原因となる器質的病変、心理的・社会的要因、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こと。

#### <解説>

慢性疼痛患者においては、その原因となる器質的病変だけでなく、心理的・社会的など様々な要因が存在しており、それらが複合的に影響して痛みが発現することがある。慢性疼痛の治療に際しては、これらの因子や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こと。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

#### 6. 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。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V-5- (3) 用量反応探索試験、(4) 検証的試験」の項参照

### 4. 用法及び用量に関連する注意

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

##### <製剤共通>

#### 7.1 初回投与量

本剤を初めて投与する場合は、1回50mgから開始することが望ましい。なお、他のトラマドール塩酸塩経口剤から切り替える場合は、その経口剤の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こと。

#### 7.2 投与間隔

本剤の投与は1日2回とし、朝、夕に服用することが望ましい。

#### 7.3 増量及び減量

本剤投与開始後に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整を行うこと。増量・減量の目安は、1回50mg、1日100mgずつ行うことが望ましい。

#### 7.4 がん疼痛患者における疼痛増強時の臨時追加投与（レスキュー薬）

本剤服用中に疼痛が増強した場合や鎮痛効果が得られている患者で突出痛が発現した場合は、直ちにトラマドール塩酸塩即放性製剤の臨時追加投与を行って鎮痛を図ること。臨時追加投与の1回投与量は、定時投与中の本剤の1日量の1/8～1/4を経口投与すること。ただし、トラマドール塩酸塩としての1日総投与量は400mgを超えないこと。

## 7.5 投与の継続

慢性疼痛患者において、本剤の投与開始後 4 週間を経過してもなお期待する効果が得られない場合は、他の適切な治療への変更を検討すること。また、定期的に症状及び効果を確認し、投与の継続の必要性について検討すること。

## 7.6 投与の中止

7.6.1 本剤の投与を必要としなくなった場合は、退薬症候の発現を防ぐために徐々に減量すること。

7.6.2 がん疼痛患者において、本剤の 1 日の定時投与量が 300mg で鎮痛効果が不十分となった場合、本剤の投与を中止し、モルヒネ等の強オピオイド鎮痛剤への変更を考慮すること。その場合には、定時投与量の 1/5 の用量の経口モルヒネを初回投与量の目安とすることが望ましい。また、経口モルヒネ以外の強オピオイド鎮痛剤に変更する場合は、経口モルヒネとの換算で投与量を求めることが望ましい。

## 7.7 高齢者への投与

75 歳以上の高齢者では、本剤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、1 日 300mg を超えないことが望ましい。[16.6.1 参照]

〈25mg 錠〉

## 7.8 25mg 錠の投与

原則として、25mg 錠は 1 回 1 錠のみで使用しないこと。本剤の通常用量は、1 日 100～300mg である。

### <解説>

#### 7.1 初回投与量

本剤を初回投与する場合は、副作用の発現に注意し、1 回 50mg、1 日 100mg から開始することが推奨される。なお、他のトラマドール塩酸塩経口剤から切り替える場合は、その経口剤の 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こと。

#### 7.2 投与間隔

本剤は 1 日 2 回投与の徐放性製剤であるので、1 日 2 回の投与はできるだけ朝、夕の決まった時間帯に経口投与することが望ましい。

#### 7.3 増量及び減量

本剤投与開始後に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整を行うこと。増量・減量の目安は、1 回 50mg、1 日 100mg ずつ行うことが推奨される。増量する場合は副作用の発現に、減量する場合は退薬症候の発現に注意すること。

#### 7.4 がん疼痛患者における疼痛増強時の臨時追加投与（レスキュー薬）

がん疼痛患者において、本剤服用中に疼痛が増強した場合や鎮痛効果が得られている患者でも突出痛（一時的にあらわれる強い痛み）が発現する場合がある。その際には、直ちにトラマドール塩酸塩即放性製剤の臨時追加投与を行って鎮痛を図ること。トラマドール塩酸塩即放性製剤の臨時追加投与の 1 回投与量は、定時投与中の本剤の 1 日量の 1/8～1/4 を経口投与すること。なお、本剤と臨時追加投与したトラマドール塩酸塩即放性製剤の投与量の合計が、トラマドール塩酸塩として 1 日 400mg を超えないように注意すること。

#### 7.5 投与の継続

本剤の投与開始後 4 週間を経過してもなお期待する効果が得られない場合は、他の適切な治療への変更を検討し、漫然と投与を継続しないこと。なお、経過観察期間は、国内外のガイドラインを参考に 4 週間とした。また、定期的に症状及び効果を確認し、投与の継続の必要性について検討すること。

#### 7.6 投与の中止

7.6.1 本剤の投与を必要としなくなった場合は、退薬症候の発現を防ぐために徐々に減量すること。

7.6.2 がん疼痛患者において、本剤の増量を続けても十分な鎮痛効果が得られない場合は、本剤に反応しない疼痛の可能性がある。本剤の 1 日の定時投与量が 300mg で鎮痛効果が不十分となった場合、本剤の投与を中止し、モルヒネ等の強オピオイド鎮痛剤への変更を考慮すること。その場合には、定時投与量の 1/5 の用量の経口モルヒネ（例：トラマドール 300mg/日からモルヒネ 60mg/日）を初回投与量の目安とすることが推奨される。また、経口モルヒネ以外の強オピオイド鎮痛剤に変更する場合は、経口モルヒネとの換算で投与量を求めることが推奨される。

### 7.7 高齢者への投与

75 歳以上の高齢者では、本剤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、1 日 300mg を超えないことが推奨される。

### 7.8 25mg 錠の投与

本剤の通常用量は、1 日 100～300mg であるため、原則として、25mg 錠は 1 回 1 錠のみで使用しないこと。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

国内で日本人を対象として実施した 11 試験を評価資料とした。

臨床データパッケージの概要

| 相   | 試験名             | 対象被験者        | 投与例数                                 | 有効性 | 安全性 | 薬物動態 |
|-----|-----------------|--------------|--------------------------------------|-----|-----|------|
| I   | NZ-687-I-J1 試験  | 健康成人         | 27 <sup>a)</sup>                     |     | ○   | ○    |
|     |                 |              | 16 <sup>b)</sup>                     |     |     |      |
|     | NZ-687-I-J2 試験  | 健康成人         | 9 <sup>c)</sup>                      |     | ○   | ○    |
|     |                 |              | 18 <sup>d)</sup>                     |     |     |      |
|     | NZ-687-BE-1 試験  | 健康成人         | 24                                   |     | ○   | ○    |
|     | NZ-687-BA-1 試験  | 健康成人         | 20                                   |     | ○   | ○    |
| II  | NZ-687-II-1 試験  | 非高齢変形性膝関節症患者 | 14                                   | ○   | ○   | ○    |
|     | NZ-687-II-2 試験  | 高齢変形性膝関節症患者  | 23                                   | ○   | ○   | ○    |
|     | NZ-687-II-3 試験  | 帯状疱疹後神経痛患者   | 41                                   | ○   | ○   |      |
| III | NZ-687-III-1 試験 | 変形性膝関節症患者    | 248 <sup>e)</sup> 、159 <sup>f)</sup> | ○   | ○   |      |
|     | NZ-687-III-3 試験 | 帯状疱疹後神経痛患者   | 249 <sup>e)</sup> 、171 <sup>f)</sup> | ○   | ○   |      |
|     | NZ-687-III-2 試験 | 慢性疼痛患者       | 174                                  | ○   | ○   |      |
|     | NZ-687-III-4 試験 | がん疼痛         | 251                                  | ○   | ○   |      |

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

#### 1) 申請製剤の生物学的同等性試験(NZ-687-BE-1 試験)<sup>1)</sup>

「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性ガイドライン」及び「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性ガイドライン」に基づき、有効性が検証された第Ⅲ相試験製剤 50mg 錠を標準製剤とし、申請製剤 25×2、50、100、150mg 錠を試験製剤として生物学的同等性試験を実施した。ツートラム®錠は徐放性製剤であることから、ガイドラインに基づき絶食下及び食後で試験を実施した。いずれの投与条件においても、申請製剤（25mg×2、50、100、150mg 錠）は臨床試験用製剤 50mg 錠と生物学的に同等と判断された。

#### 2) 申請製剤の食事影響試験(NZ-687-BA-1 試験)<sup>2)</sup>

日本人健康成人男性 18～20 例を対象に、申請製剤 50、100 及び 150mg を絶食下又は高脂肪食摂取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、いずれの製剤も絶食投与と高脂肪食後投与のトラマドールの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-48</sub> において、食事の影響は認められなかった。また、食後投与で t<sub>max</sub> が約 1 時間延長した。

## (2) 臨床薬理試験

### 1) 単回投与試験(NZ-687-I-J1 試験)<sup>3)</sup>

日本人健康成人男性（用量比例性検討 27 例、食事の影響検討 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した。用量比例性検討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を実施した。用法・用量は、用量比例性検討では、プラセボ又は本剤 50、100 若しくは 200mg を単回経口投与、食事の影響検討では、絶食及び食後の条件下にて本剤 100mg を単回経口投与した。治験薬の投与を受けた 43 例（用量比例性検討：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：16 例）全例を安全性解析対象集団とした。有害事象は、用量比例性検討では 200mg 群 43% (3/7 例) に認められ、50mg 群、100mg 群及びプラセボ群には認められなかった。食事の影響検討では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、用量比例性検討の 200mg 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。

### 2) 単回及び反復投与試験(NZ-687-I-J2 試験)<sup>4)</sup>

日本人健康成人男性 27 例（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を実施した。用法・用量は、単回投与期では、プラセボ又は本剤 400mg を単回経口投与、反復投与期では、プラセボ又は本剤 100mg/日若しくは 200mg/日を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与した。有害事象は、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 100mg/日群 28.6% (2/7 例) に認められ、プラセボ群にも 50% (1/2 例) に認められた。また、本剤 200mg/日群 100% (7/7 例) に認められ、プラセボ群には認められなかった。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 200mg/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 200mg/日群の 1 例（横紋筋融解）のみであった。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、単回投与期では本剤群 85.7% (6/7 例)、反復投与期では本剤 200mg/日群 100% (7/7 例) に認められ、本剤 100mg/日群には認められなかった。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 200mg/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）であった。

### (3) 用量反応探索試験

#### 1) 非高齢変形性膝関節症患者を対象とした第Ⅱ相試験(NZ-687-II-1 試験)<sup>5)</sup>

非オピオイド鎮痛剤により十分な除痛が得られない<sup>注1)</sup>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、非盲検非対照試験を実施した。本試験の構成は前観察期1週、投薬期5週及び後観察期2週とした。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1週毎に50mg/日ずつ300mg/日まで増量することとした。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とした。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下記のとおりであった。

注1：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時の過去24時間の最大疼痛VAS値が40mm以上の患者

過去24時間の各VAS値のベースラインからの変化量(mm)

| 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 <sup>a)</sup> | 測定値            | 変化量 <sup>a)</sup> |
| ベースライン <sup>b)</sup> | 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

有害事象は92.9% (13/14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(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。投与中止に至った有害事象は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。

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、主な事象は下記のとおりであった。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象の発現割合

| 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        |
| 口渇         | 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(%))

## 2) 高齢変形性膝関節症患者を対象とした第Ⅱ相試験(NZ-687-II-2 試験)<sup>6)</sup>

非オピオイド鎮痛剤により十分な除痛が得られない<sup>注2)</sup>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、非盲検非対照試験を実施した。本試験の構成は前観察期1週、投薬期3週及び後観察期2週とした。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1週毎に100mg/日ずつ300mg/日まで増量することとした。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とした。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以下のとおりであった。

注2：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時の過去24時間の最大疼痛NRS値が4以上の患者

過去24時間の最大疼痛NRSの変化量

| 評価時点                 | 評価例数 | 最大疼痛NRS値  |                   |
|----------------------|------|-----------|-------------------|
|                      |      | 測定値       | 変化量 <sup>a)</sup> |
| ベースライン <sup>b)</sup> | 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（靱帯捻挫）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悪心（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1有害事象は78.3%（18/23例）に認められ、主な事象は以下のとおりであった。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象の発現割合

| 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        |
| 悪心        | 3 (13.0) | 3 (13.0)  | 1 (6.3)  |
| 口渇        | 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（%））

### 3) 帯状疱疹後神経痛患者を対象とした第Ⅱ相試験(NZ-687-II-3 試験)<sup>7)</sup>

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<sup>注3)</sup>日本人帯状疱疹後患者 40 例を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験を実施した。本試験の構成は前観察期 1 週、漸増期 8 週及び後観察期 2 週とした。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、増量基準<sup>注4)</sup>に従い「効果あり」の判定が得られるまで 1 週毎に 100mg/日ずつ最大 400mg/日<sup>注5)</sup>まで増量した。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 とした。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。漸増期の最大 1 日投与量は、100mg/日 12 例、200mg/日 19 例、300mg/日 8 例及び 400mg/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下記のとおりであった。

注 3：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

注 4：治験薬投与開始以降、以下の①及び②をいずれも満たす場合に「効果あり」と判定されるとともに同一用量が維持された。

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

①を満たすが、②を満たさなかった場合は治験薬が増量された。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増量された。

注 5：75 歳以上では最大 300mg/日までとされた。

過去 24 時間の各 NRS 値のベースラインからの変化量

| 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 <sup>a)</sup> | 測定値          | 変化量 <sup>a)</sup> |
| ベースライン <sup>b)</sup> | 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、主な事象は悪心 (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、主な事象は悪心 (21 例)、便秘 (16 例)、浮動性めまい、嘔吐及び口渇 (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。



#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

##### ①変形性膝関節症に対する国内第Ⅲ相試験<sup>8)</sup>

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 試験目的   | 変形性膝関節症と診断され、非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs）の経口投与により十分な鎮痛効果が得られない慢性疼痛患者を対象とし本剤の有効性及び安全性を検討する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 試験デザイン | 多施設共同、ランダム化治療中止、プラセボ対照、二重盲検並行群間比較                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 対象     | 変形性膝関節症患者 248 例                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 主な登録基準 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・過去 6 箇月以内に NSAIDs を変形性膝関節症に対する承認用法・用量で 2 週間以上継続して使用したにもかかわらず鎮痛効果が不十分であった患者又は安全性の観点から NSAIDs を服薬できない患者</li> <li>・スクリーニング時の「評価膝*の過去 24 時間の最大疼痛 NRS 値」（以下、NRS 値）が 4 以上の患者</li> </ul> <p>*：両側の変形性膝関節症に罹患している場合は、より疼痛が強い側の膝とし、治験期間中変更しない 等</p>                                                                                                                                                                          |
| 主な除外基準 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・治験薬投与開始日の過去 4 週以内に副腎皮質ステロイドの全身投与を受けた患者</li> <li>・治験薬投与開始日の過去 4 週以内にヒアルロン酸製剤又は副腎皮質ステロイド製剤の関節注射を受けた患者（ヒアルロン酸架橋体製剤サイビスク®の場合は、治験薬投与開始日の過去 6 箇月以内）</li> <li>・治験薬投与開始日の過去 2 週以内にオピオイド製剤の投与を受けた患者</li> <li>・治験薬投与開始日の過去 2 週以内にモノアミン酸化酵素（mono amine oxidase : MAO）阻害薬の投与を受けた患者 等</li> </ul>                                                                                                                                |
| 試験方法   | <p>用法・用量</p> <p>【非盲検期（漸増期及び用量固定期）】</p> <p>前観察期終了時に「非盲検期への移行基準*」を満たした患者に本剤を投与した。非盲検期のうち漸増期の用法・用量は、本剤 100mg/日、1 日 2 回朝夕経口投与から開始し、その後、「用量固定期への移行基準**」を満たすまで、1 週毎に 100mg/日ずつ最大 300mg/日まで増量した。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 回朝夕 1 週間経口投与した。</p> <p>【二重盲検期】</p> <p>「二重盲検期への移行基準***」を満たした患者に本剤又はプラセボを投与した。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 回朝夕 4 週間経口投与した。</p> <p>治療期間</p> <p>前観察期 1 週間、非盲検期（漸増期及び用量固定期）2～4 週間、二重盲検期 4 週間、後観察期 2 週間</p> |

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|        | <p>* : 非盲検期への移行基準</p> <p>非盲検期投与開始の来院時に以下の基準をすべて満たしている患者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・来院前 3 日間の平均 NRS 値 (過去 24 時間の最大疼痛 NRS 値) (四捨五入による整数値) が 4 以上である患者</li> <li>・来院前 3 日間の NRS 値 (過去 24 時間の最大疼痛 NRS 値) の最大値と最小値の差が 2 以内である患者</li> </ul> <p>** : 用量固定期への移行基準</p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・各評価時点の前 3 日間における NRS 値 (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 NRS 値 (過去 24 時間の最大疼痛 NRS 値) の平均値より 2 以上改善</li> <li>・非盲検期 (漸増期) の服薬率が 70%以上である。</li> </ul> <p>*** : 二重盲検期への移行基準</p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・非盲検期 (用量固定期) の服薬率が 70%以上である。</li> <li>・二重盲検期開始前 3 日間の平均 NRS 値が非盲検期開始前 3 日間の平均 NRS 値より 2 以上改善している。</li> <li>・二重盲検期開始前 3 日間の NRS 値の最大値と最小値の差が 2 以内である。</li> </ul> |
| 主要評価項目 | <p>二重盲検期開始時から治験薬の鎮痛効果が不十分となるまでの期間 (日数)</p> <p>鎮痛効果が不十分となる基準</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・二重盲検期における NRS 値が、二重盲検期開始時の前 3 日間の平均 NRS 値と比較して、2 以上悪化した日が 2 日連続した場合。</li> <li>・二重盲検期に、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場合。</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 副次評価項目 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・二重盲検期において鎮痛効果が不十分となった被験者の割合</li> <li>・NRS 値</li> <li>・JKOM スコア</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 結果     | <p>有効性</p> <p>主要評価項目</p> <p>二重盲検期開始時から治験薬の鎮痛効果が不十分となるまでの期間 (日数) について、解析結果及び鎮痛効果が不十分による中止をイベントとした Kaplan-Meier 曲線を以下に示す。鎮痛効果が不十分となるまでの期間は本剤群がプラセボ群より有意に長く、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された (log-rank 検定 : <math>p = 0.042</math>)。</p> <p>二重盲検期終了時の累積継続率は、本剤群 83.7%、プラセボ群 69.0%であり、本剤群がプラセボ群より高値を示した。また、鎮痛効果が不十分となるまでの期間に関する、プラセボ群に対する NZ-687 群のハザード比 (Cox 回帰モデルによる) の推定値 (両側 95% 信頼区間) は、0.500 (0.251~0.994) であった。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

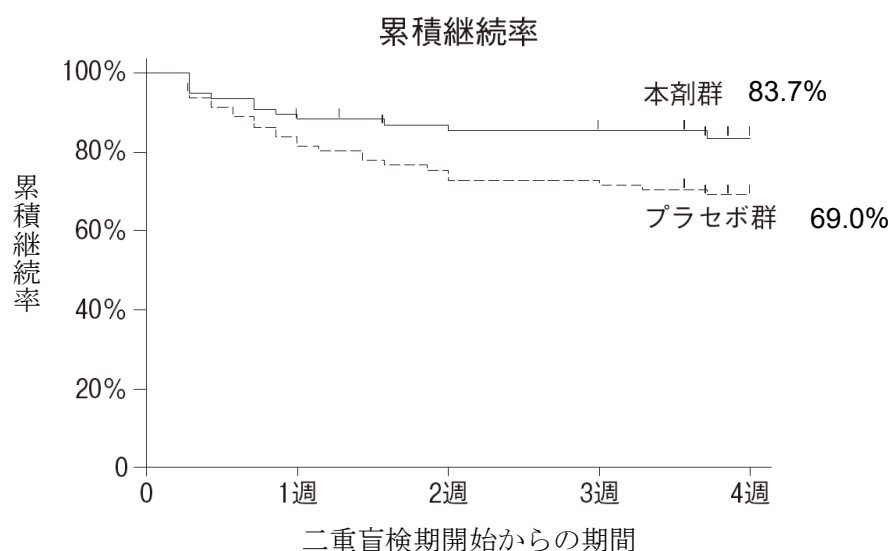
二重盲検期における鎮痛効果不十分の判定をイベントとした評価  
(NZ-687-Ⅲ-1 試験、FAS-DB)

|       | 評価例数 | 効果不十分例数<br>[割合 (%) ] | 累積継続率 <sup>a)</sup> (%) | ハザード比<br>[95%CI] <sup>b)</sup> | p値 <sup>c)</sup> |
|-------|------|----------------------|-------------------------|--------------------------------|------------------|
| プラセボ群 | 81   | 25 (30.9)            | 69.0                    | 0.500                          | 0.042            |
| 本剤群   | 78   | 12 (15.4)            | 83.7                    | [0.251,0.994]                  |                  |

a) 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

b) Cox回帰モデルに基づき推定

c) log-rank検定、有意水準両側 0.05



#### 副次評価項目

##### 【二重盲検期】

- ・二重盲検期において鎮痛効果が不十分となった被験者の割合

二重盲検期中に鎮痛効果が不十分となった患者の割合は、本剤群 15.4% (12/78 例)、プラセボ群 30.9% (25/81 例) であり、本剤群はプラセボ群の約半分であった。

- ・ NRS 値

二重盲検期の各評価時期における NRS 値の群間比較の結果、各評価時期を通してプラセボ群は本剤群を上回った。NRS 値の群内比較では、各評価時期を通して、両群とも特記すべき NRS 値の変動は認めなかった。二重盲検期開始時の NRS 値を対照とした各評価時期の NRS 値の変化量は、本剤群及びプラセボ群共に特記すべき変動を認めなかった。以上を勘案し、両群とも特記すべき NRS 値の変動は認めなかった。

- ・ JKOM スコア

JKOM スコアの総合スコアの群間比較の結果、本剤群では二重盲検期開始時と比較して二重盲検期終了時ではスコアの低下（症状の改善）を認めた。プラセボ群では二重盲検期開始時と比較して二重盲検期終了時ではスコアの低下（症状の改善）は認めなかった。JKOM スコアの項目別では、膝の痛みやこわばり、日常生活の状態及びふだんの活動などについても、本剤群で同様の改善を認めたが、健康状態については明瞭な改善は認めなかった。

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>安全性</p> <p>【非盲検期】</p> <p>安全性解析対象例 248 例中 199 例（80.2%）に副作用が発現した。10%以上発現した副作用は、悪心 44.4%（110/248 例）、便秘 40.7%（101/248 例）、傾眠 21.4%（53/248 例）、嘔吐 17.7%（44/248 例）であった。死亡例はなかった。重篤な副作用は、非盲検期に過換気 1 例が認められ、治験薬との因果関係は否定されていない。</p> <p>【二重盲検期】</p> <p>本剤群の副作用発現率は 29.5%（23/78 例）であり、主な副作用は、悪心 10.3%（8/78 例）、嘔吐 6.4%（5/78 例）、腹部不快感 3.8%（3/78 例）、便秘 2.6%（2/78 例）であった。</p> <p>プラセボ群では、副作用発現率は 4.9%（4/81 例）であり、悪心、頭痛、咳嗽、消化不良、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び血圧上昇が 1 例ずつであった。</p> |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## ②帯状疱疹後神経痛に対する国内第Ⅲ相試験<sup>9)</sup>

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 試験目的   | 帯状疱疹後神経痛と診断され、鎮痛補助剤や非オピオイド鎮痛剤の経口投与により十分な鎮痛効果が得られない慢性疼痛患者を対象とし本剤の有効性及び安全性を検討する。                                                                                                                                                                                                                                            |
| 試験デザイン | 多施設共同、ランダム化治療中止、プラセボ対照、二重盲検並行群間比較                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 対象     | 帯状疱疹後神経痛患者 249 例                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 主な登録基準 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・帯状疱疹発症後 3 箇月以上経過している患者</li> <li>・帯状疱疹後神経痛の薬物治療について、スクリーニング時の過去 6 箇月以内に同一の経口鎮痛補助剤や経口非オピオイド鎮痛剤を同意取得日の前 2 週間以上、一定の用法・用量で継続使用した患者、又は安全性などの医学的理由により、経口非オピオイド鎮痛剤を承認用量未満であるが、同意取得日の前 2 週間以上、一定の用法・用量で継続使用した患者</li> <li>・スクリーニング時の診察時における NRS 値（過去 24 時間の最も長く続いた痛み）が 4 以上の患者 等</li> </ul> |
| 主な除外基準 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・帯状疱疹後神経痛罹患部位に、薬効評価に影響を及ぼすと考えられる以下のような疼痛を伴う疾患を有している、又は疼痛を伴う疾患の既往があり治験中に再発する可能性が高い患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>骨折、頻発頭痛、痛風、関節リウマチ、慢性腰痛、変形性関節症、糖尿病性神経障害、線維筋痛症など</li> </ul> </li> <li>・疼痛の主な原因が心因性であることが疑われ、本剤の有効性及び安全性を適切に評価することが困難と治験責任（分担）医師が判断した患者 等</li> </ul>       |
| 試験方法   | <p>用法・用量</p> <p>【非盲検期（漸増期及び用量固定期）】</p> <p>前観察期終了時に「非盲検期への移行基準*」を満たした患者に本剤を投与した。非盲検期のうち漸増期の用法・用量は、本剤 100mg/日、1 日 2 回朝夕経口投与から開始し、その後、「用量固定期への移行基準**」を満たすまで、1 週毎に 100mg/日ずつ最大 400mg/日まで増量した。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 回朝夕経口 1 週間投与した。</p>                                                                    |

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|        | <p><b>【二重盲検期】</b></p> <p>「二重盲検期への移行基準***」を満たした患者に本剤又はプラセボを投与した。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回朝夕4週間経口投与した。</p> <p>治療期間</p> <p>前観察期1週間、非盲検期（漸増期及び用量固定期）2～5週間、二重盲検期4週間、後観察期2週間</p> <div> <p>* : 非盲検期への移行基準</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・直近7日間のNRS値が患者日誌から確認でき、非盲検期投与開始の来院時の前3日間におけるNRS（過去24時間の最も長く続いた痛み）平均値が4以上で、かつ、来院時の前3日間におけるNRS値の変動幅（過去24時間の最も長く続いた痛みの最大値と最小値の差）が2以内の患者</li> <li>・直近7日間のNRS値が患者日誌から確認でき、非盲検期投与開始の来院時の前3日間におけるNRS値（過去24時間の最も長く続いた痛み）がいずれもスクリーニング時におけるNRS値（過去24時間の最も長く続いた痛み）よりも2を超えて改善していない（3以上改善していない）患者</li> </ul> <p>** : 用量固定期への移行基準</p> <p>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）終了時にまだ満たさなかった場合は、投与は中止された。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・各評価時点の前3日間におけるNRS値（過去24時間の最も長く続いた痛み）（四捨五入による整数値）の平均値が非盲検期開始時の前3日間におけるNRS値（過去24時間の最も長く続いた痛み）の平均値より2以上改善</li> <li>・非盲検期（漸増期）の服薬率が70%以上である。</li> </ul> <p>*** : 二重盲検期への移行基準</p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・非盲検期（用量固定期）の服薬率が70%以上である。</li> <li>・二重盲検期開始前3日間の平均NRS値が非盲検期開始前3日間の平均NRS値より2以上改善している。</li> <li>・二重盲検期開始前3日間のNRS値の最大値と最小値の差が2以内である。</li> </ul> </div> |
| 主要評価項目 | <p>二重盲検期開始時から治験薬の鎮痛効果が不十分となるまでの期間（日数）</p> <div> <p>鎮痛効果が不十分となる基準</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・二重盲検期におけるNRS値が、二重盲検期開始時の前3日間の平均NRS値と比較して、2以上悪化した日が2日連続した場合。</li> <li>・二重盲検期に、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場合。</li> </ul> </div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 副次評価項目 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・二重盲検期において鎮痛効果が不十分となった被験者の割合</li> <li>・NRS値</li> <li>・SF-36スコアの推移と変化量</li> <li>・患者の治療に対する満足度</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

## 結果

### 有効性

#### 主要評価項目

二重盲検開始時から治験薬の鎮痛効果が不十分となるまでの期間(日数)については、解析結果及び鎮痛効果が不十分による中止をイベントとした Kaplan-Meier 曲線を以下に示す。鎮痛効果が不十分となるまでの期間は本剤群がプラセボ群より有意に長く、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された (log-rank 検定:  $p = 0.0005$ )。

二重盲検終了時の累積継続率は、本剤群 82.1%、プラセボ群 59.1%であり、本剤群がプラセボ群より高値を示した。ハザード比 (95%信頼区間) は 0.353 (0.190~0.657) であった。

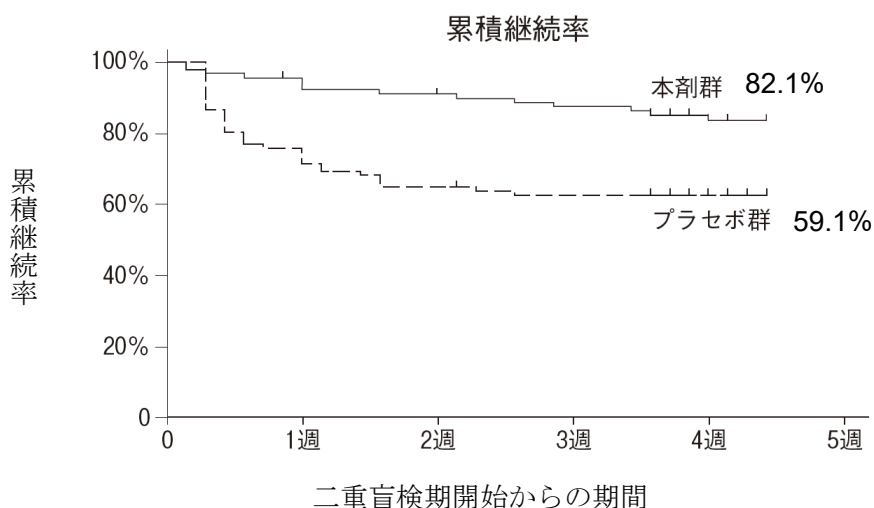
二重盲検期における鎮痛効果不十分の判定をイベントとした評価  
(NZ-687-III-3 試験、FAS-DB)

|       | 評価例数 | 効果不十分例数<br>[割合 (%) ] | 累積継続率 <sup>a)</sup> (%) | ハザード比<br>[95%CI] <sup>b)</sup> | p値 <sup>c)</sup> |
|-------|------|----------------------|-------------------------|--------------------------------|------------------|
| プラセボ群 | 88   | 35 [39.8]            | 59.1                    | 0.353                          | 0.0005           |
| 本剤群   | 83   | 14 [16.9]            | 82.1                    | [0.190,0.657]                  |                  |

a) 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

b) Cox回帰モデルに基づき推定

c) log-rank検定、有意水準両側 0.05



#### 副次評価項目

##### 【二重盲検期】

- 二重盲検期において鎮痛効果が不十分となった被験者の割合  
二重盲検期中に鎮痛効果が不十分となった患者の割合は、本剤群 16.9% (14/83 例)、プラセボ群 39.8% (35/88 例) であり、本剤群はプラセボ群よりも低値であった。

##### ・NRS 値

二重盲検期の各評価時期における NRS 値の群間比較、群内比較では、各評価時期を通して、両群とも特記すべき NRS 値の変動は認めなかった。

二重盲検期開始時の NRS 値を対照とした各評価時期の NRS 値の変化量は、本剤群及びプラセボ群共に特記すべき変動を認めなかった。以上を勘案し、両群とも特記すべき NRS 値の変動は認めなかった。

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ SF-36 スコアの推移と変化量<br/>二重盲検開始時からの変化量の平均値は、下位尺度のうち身体機能、体の痛み、活力及び社会生活機能では本剤群で増加したのに対し、プラセボ群では低下した。心の健康では、本剤群及びプラセボ群のいずれも増加した。<br/>日常役割機能（身体）、日常役割機能（精神）及び全体的健康感では、本剤群及びプラセボ群のいずれも低下した。</li> <li>・ 患者の治療に対する満足度<br/>二重盲検期における満足率（「満足」以上の印象を持った被験者の割合）は、本剤群 45.8%（38/83 例）、プラセボ群 33.0%（29/88 例）と、本剤群で高かった。</li> </ul> <p>安全性</p> <p>【非盲検期】</p> <p>安全性解析対象例 249 例中 176 例（70.7%）に副作用が発現した。10%以上発現した副作用は、便秘 43.0%（107/249 例）、悪心 33.3%（83/249 例）、傾眠 18.5%（46/249 例）、浮動性めまい 10.8%（27/249 例）であった。</p> <p>【二重盲検期】</p> <p>本剤群の副作用発現率は 18.1%（15/83 例）であり、主な副作用は、便秘及び悪心各 6.0%（5/83 例）、傾眠 2.4%（2/83 例）であった。</p> <p>プラセボ群では、副作用発現率は 14.8%（13/88 例）であり、主な副作用は、悪心 5.7%（5/88 例）、便秘 2.3%（2/88 例）であった。</p> <p>治験期間を通して死亡例は認められなかった。</p> |
|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

③がん疼痛に対する国内第 III 相臨床試験－二重盲検並行群間比較試験－<sup>10)</sup>

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 試験目的   | オピオイド鎮痛剤未投与のがん疼痛を有する患者を対象に、本剤を投与した場合の有効性がトラマドール塩酸塩即放性カプセルに対して非劣性であることを検証する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 試験デザイン | 多施設共同、ランダム化、実薬対照、非劣性、二重盲検並行群間比較                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 対象     | オピオイド鎮痛剤未投与のがん疼痛患者 251 例                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 主な登録基準 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 各種がんの診断が確定し、告知されている患者</li> <li>・ 治験責任（分担）医師が、治験薬投与開始日より少なくとも 3 箇月以上の生存が予測されると判断した患者</li> <li>・ オピオイド鎮痛剤未投与かつ非オピオイド鎮痛剤 [NSAIDs 又はアセトアミノフェン] 投与中で、トラマドール塩酸塩の投与が必要な患者</li> </ul> <p>なお、オピオイド鎮痛剤未投与とは以下の a)～c) 全てを満たす場合とする</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) 今回の治療対象と同じ部位のがん疼痛に対してオピオイド鎮痛剤を投与したことがない</li> <li>b) 今回の治療対象とは明らかに異なる部位のがん疼痛に対してオピオイド鎮痛剤を投与したことがあるが、治験薬投与開始前 3 箇月以内には投与したことがない</li> <li>c) がん疼痛の目的以外に対し、治験薬投与開始前 8 日以内にオピオイド鎮痛剤を投与していない</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 治験薬投与開始日前々日、治験薬投与開始日前日及び治験薬投与開始日の安静時の痛みの程度（VAS 値）の平均値が 25mm 以上の患者 等</li> </ul> |

|            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 主な<br>除外基準 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・有効性評価に影響を及ぼす他の疼痛を有する患者</li> <li>・治験薬投与開始前7日以内に評価に影響を及ぼすと考えられる手術、放射線療法、神経ブロック又は刺激鎮痛法を実施した、若しくは治験期間中（後観察を除く）に実施を予定している患者</li> <li>・同意取得前より実施している化学療法の継続により、治験薬の有効性や安全性の評価が困難になると治験責任（分担）医師に判断された患者又は化学療法を治験期間中（後観察期を除く）に変更する予定のある患者及び新たな化学療法を治験期間中（後観察期を除く）に開始する予定のある患者 等</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 試験方法       | <p>用法・用量</p> <p>ダブルダミー法として、本剤（実薬若しくはプラセボ）を1日2回朝・夕方及びトラマドール塩酸塩即放性カプセル（プラセボ若しくは実薬）を1日4回、朝・昼・夕方・就寝前に14日間投与した。</p> <p>投与開始は夕方からのみとし、50mg/日で投与した。投与開始後2日目は100mg/日で投与した。ただし、2～10日目までの間において、前日のレスキュー薬の使用回数などを参考に鎮痛効果が不十分と治験責任（分担）医師が判断した場合で、かつ忍容性に問題ないと治験責任（分担）医師が判断した場合、来院により100mg/日の増量を行うことができることとした。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した。なお、300mg/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した。また、有害事象の発現などにより減量が必要と判断された場合は、100mg/日の用量範囲で減量可能とした。投与間隔は、前回の投与時刻から4時間以上とした。</p> <p>&lt;レスキュー薬の投与方法&gt;</p> <p>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考えられる場合、レスキュー薬としてトラマドール塩酸塩即放性カプセルを投与できることとした。レスキュー薬は、定時投与間に1回までとし、治験薬とレスキュー薬の投与間隔は1時間以上あけることとした。用量は100mg/日及び200mg/日では1回1カプセル（1日4回まで）、300mg/日では1回2カプセル（1日2回まで）とした。ただし、同意取得時に75歳以上の被験者で、300mg/日の被験者についてはレスキュー薬の使用は不可とした。</p> |
| 主要<br>評価項目 | <p>安静時の痛み（VAS 値）の変化量</p> <p>[ { 治験薬投与終了（中止）日前3日間の VAS 平均値 } - { 投与開始前3日間の VAS 平均値 } ]</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 副次<br>評価項目 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体動時の痛み（VAS 値）の変化量 [ { 治験薬投与終了（中止）日前3日間の VAS 平均値 } - { 投与開始前3日間の VAS 平均値 } ]</li> <li>・治療期における VAS 値の推移（安静時の痛み、体動時の痛み）</li> <li>・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</li> <li>・レスキュー薬の使用回数</li> <li>・1日の有痛時間</li> <li>・夜間の睡眠</li> <li>・EuroQol 5 Dimension 5 Level（EQ-5D-5L）</li> </ul> <p>* 臨床的に意義のある VAS 値の改善とは、下図の基準に従って評価した改善度のうち、中等度改善以上と定義した。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |



|                                                                                                                                                       | VAS 値の変化の改善度判定基準                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                 |               |       |       |       |       |       |       |       |       |        |     |  |     |          |    |  |     |     |                              |  |             |             |                              |  |             |             |                 |        |        |        |         |               |               |                                        |     |       |  |         |            |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|-----|--|-----|----------|----|--|-----|-----|------------------------------|--|-------------|-------------|------------------------------|--|-------------|-------------|-----------------|--------|--------|--------|---------|---------------|---------------|----------------------------------------|-----|-------|--|---------|------------|--|
|                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 治験薬投与後のVAS値（注1） |               |       |       |       |       |       |       |       |       |        |     |  |     |          |    |  |     |     |                              |  |             |             |                              |  |             |             |                 |        |        |        |         |               |               |                                        |     |       |  |         |            |  |
|                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 0-4             | 5-14          | 15-24 | 25-34 | 35-44 | 45-54 | 55-64 | 65-74 | 75-84 | 85-94 | 95-100 |     |  |     |          |    |  |     |     |                              |  |             |             |                              |  |             |             |                 |        |        |        |         |               |               |                                        |     |       |  |         |            |  |
| 治験薬投与開始前のVAS値（注2）                                                                                                                                     | 25-34                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 1               | 2             | 2     | 3     | 4     | 4     | 5     | 5     | 5     | 5     | 5      |     |  |     |          |    |  |     |     |                              |  |             |             |                              |  |             |             |                 |        |        |        |         |               |               |                                        |     |       |  |         |            |  |
|                                                                                                                                                       | 35-44                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 1               | 2             | 2     | 3     | 4     | 4     | 5     | 5     | 5     | 5     | 5      |     |  |     |          |    |  |     |     |                              |  |             |             |                              |  |             |             |                 |        |        |        |         |               |               |                                        |     |       |  |         |            |  |
|                                                                                                                                                       | 45-54                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 1               | 1             | 2     | 2     | 3     | 4     | 4     | 5     | 5     | 5     | 5      |     |  |     |          |    |  |     |     |                              |  |             |             |                              |  |             |             |                 |        |        |        |         |               |               |                                        |     |       |  |         |            |  |
|                                                                                                                                                       | 55-64                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 1               | 1             | 2     | 2     | 3     | 4     | 4     | 5     | 5     | 5     | 5      |     |  |     |          |    |  |     |     |                              |  |             |             |                              |  |             |             |                 |        |        |        |         |               |               |                                        |     |       |  |         |            |  |
|                                                                                                                                                       | 65-74                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 1               | 1             | 1     | 2     | 2     | 3     | 4     | 4     | 5     | 5     | 5      |     |  |     |          |    |  |     |     |                              |  |             |             |                              |  |             |             |                 |        |        |        |         |               |               |                                        |     |       |  |         |            |  |
|                                                                                                                                                       | 75-84                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 1               | 1             | 1     | 2     | 2     | 3     | 4     | 4     | 5     | 5     | 5      |     |  |     |          |    |  |     |     |                              |  |             |             |                              |  |             |             |                 |        |        |        |         |               |               |                                        |     |       |  |         |            |  |
|                                                                                                                                                       | 85-94                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 1               | 1             | 1     | 1     | 2     | 2     | 3     | 4     | 4     | 5     | 5      |     |  |     |          |    |  |     |     |                              |  |             |             |                              |  |             |             |                 |        |        |        |         |               |               |                                        |     |       |  |         |            |  |
|                                                                                                                                                       | 95-100                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 1               | 1             | 1     | 1     | 2     | 2     | 3     | 4     | 4     | 5     | 5      |     |  |     |          |    |  |     |     |                              |  |             |             |                              |  |             |             |                 |        |        |        |         |               |               |                                        |     |       |  |         |            |  |
| 1.著明改善    2.中等度改善    3.軽度改善    4.不変    5.悪化<br>（注1） 治験薬投与後の VAS 値は 8 日目又は 15 日目（又は中止時）前 3 日間の VAS 値の平均値<br>（注2） 治験薬投与開始前の VAS 値は投与開始前 3 日間の VAS 値の平均値 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                 |               |       |       |       |       |       |       |       |       |        |     |  |     |          |    |  |     |     |                              |  |             |             |                              |  |             |             |                 |        |        |        |         |               |               |                                        |     |       |  |         |            |  |
| 結果                                                                                                                                                    | <p>有効性</p> <p>主要評価項目</p> <p>安静時の投与開始時と投与終了時の痛み（VAS 値）の変化量の共分散分析を行った結果を以下の表に示す。安静時の投与開始時の痛み（VAS 値）の平均値±標準偏差は、本剤群で 48.26±16.19mm、即放性カプセル群で 47.24±14.87mm であった。投与終了時の痛み（VAS 値）の平均値±標準偏差は、本剤群で 25.98±22.45mm、即放性カプセル群で 28.39±20.62mm であった。</p> <p>安静時の投与開始時と投与終了時の痛み（VAS 値）の変化量の調整済み平均は、本剤群で-22.07mm、即放性カプセル群で-19.08mm であり、その群間差（即放性カプセル群-本剤群）は-2.99mm、群間差の 95%信頼区間は-7.96～1.99mm であった。群間差の 95%信頼区間の上限値があらかじめ設定した非劣性マージン（7.5mm）を超えなかったことから、本剤群の即放性カプセル群に対する非劣性が検証された。</p> <table><tr><th colspan="2">投与群</th><th>本剤群</th><th>即放性カプセル群</th></tr><tr><td colspan="2">例数</td><td>124</td><td>120</td></tr><tr><td colspan="2">投与開始時の痛み（VAS 値）の平均値±標準偏差(mm)</td><td>48.26±16.19</td><td>47.24±14.87</td></tr><tr><td colspan="2">投与終了時の痛み（VAS 値）の平均値±標準偏差(mm)</td><td>25.98±22.45</td><td>28.39±20.62</td></tr><tr><td rowspan="2">VAS 平均値の変化量(mm)</td><td>調整済み平均</td><td>-22.07</td><td>-19.08</td></tr><tr><td>95%信頼区間</td><td>-25.55～-18.58</td><td>-22.62～-15.53</td></tr><tr><td rowspan="2">変化量の調整済み平均の群間差(mm)<br/>(即放性カプセル群 - 本剤群)</td><td>群間差</td><td colspan="2">-2.99</td></tr><tr><td>95%信頼区間</td><td colspan="2">-7.96～1.99</td></tr></table> <p>共分散分析：安静時における治験薬投与開始前 3 日間の VAS 平均値と治験薬投与終了(中止)日前 3 日間の VAS 平均値の変化量について、投与群を因子、治験薬投与開始前 3 日間の VAS 平均値を共変量とした。</p> <p>非劣性マージン:7.5mm</p> |                 |               |       |       |       |       |       |       |       |       |        | 投与群 |  | 本剤群 | 即放性カプセル群 | 例数 |  | 124 | 120 | 投与開始時の痛み（VAS 値）の平均値±標準偏差(mm) |  | 48.26±16.19 | 47.24±14.87 | 投与終了時の痛み（VAS 値）の平均値±標準偏差(mm) |  | 25.98±22.45 | 28.39±20.62 | VAS 平均値の変化量(mm) | 調整済み平均 | -22.07 | -19.08 | 95%信頼区間 | -25.55～-18.58 | -22.62～-15.53 | 変化量の調整済み平均の群間差(mm)<br>(即放性カプセル群 - 本剤群) | 群間差 | -2.99 |  | 95%信頼区間 | -7.96～1.99 |  |
| 投与群                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 本剤群             | 即放性カプセル群      |       |       |       |       |       |       |       |       |        |     |  |     |          |    |  |     |     |                              |  |             |             |                              |  |             |             |                 |        |        |        |         |               |               |                                        |     |       |  |         |            |  |
| 例数                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 124             | 120           |       |       |       |       |       |       |       |       |        |     |  |     |          |    |  |     |     |                              |  |             |             |                              |  |             |             |                 |        |        |        |         |               |               |                                        |     |       |  |         |            |  |
| 投与開始時の痛み（VAS 値）の平均値±標準偏差(mm)                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 48.26±16.19     | 47.24±14.87   |       |       |       |       |       |       |       |       |        |     |  |     |          |    |  |     |     |                              |  |             |             |                              |  |             |             |                 |        |        |        |         |               |               |                                        |     |       |  |         |            |  |
| 投与終了時の痛み（VAS 値）の平均値±標準偏差(mm)                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 25.98±22.45     | 28.39±20.62   |       |       |       |       |       |       |       |       |        |     |  |     |          |    |  |     |     |                              |  |             |             |                              |  |             |             |                 |        |        |        |         |               |               |                                        |     |       |  |         |            |  |
| VAS 平均値の変化量(mm)                                                                                                                                       | 調整済み平均                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | -22.07          | -19.08        |       |       |       |       |       |       |       |       |        |     |  |     |          |    |  |     |     |                              |  |             |             |                              |  |             |             |                 |        |        |        |         |               |               |                                        |     |       |  |         |            |  |
|                                                                                                                                                       | 95%信頼区間                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | -25.55～-18.58   | -22.62～-15.53 |       |       |       |       |       |       |       |       |        |     |  |     |          |    |  |     |     |                              |  |             |             |                              |  |             |             |                 |        |        |        |         |               |               |                                        |     |       |  |         |            |  |
| 変化量の調整済み平均の群間差(mm)<br>(即放性カプセル群 - 本剤群)                                                                                                                | 群間差                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | -2.99           |               |       |       |       |       |       |       |       |       |        |     |  |     |          |    |  |     |     |                              |  |             |             |                              |  |             |             |                 |        |        |        |         |               |               |                                        |     |       |  |         |            |  |
|                                                                                                                                                       | 95%信頼区間                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | -7.96～1.99      |               |       |       |       |       |       |       |       |       |        |     |  |     |          |    |  |     |     |                              |  |             |             |                              |  |             |             |                 |        |        |        |         |               |               |                                        |     |       |  |         |            |  |

#### 副次評価項目

##### ・体動時の痛み（VAS 値）の変化量

体動時の投与開始時の痛み（VAS 値）の平均値±標準偏差は、本剤群で  $50.89 \pm 18.61\text{mm}$ 、即放性カプセル群で  $51.64 \pm 19.48\text{mm}$  であった。投与終了時の痛み（VAS 値）の平均値±標準偏差は、本剤群で  $30.61 \pm 25.28\text{mm}$ 、即放性カプセル群で  $32.42 \pm 22.83\text{mm}$  であった。

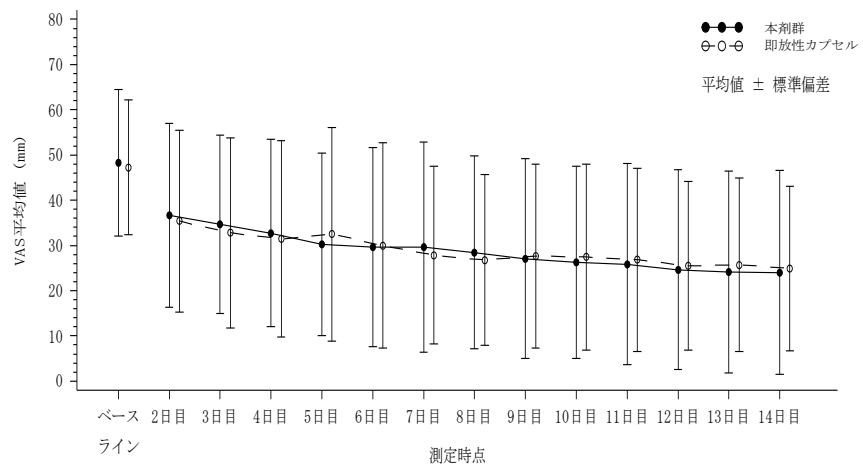
体動時の痛み（VAS 値）の変化量の調整済み平均は、本剤群で  $-20.43\text{ mm}$ 、即放性カプセル群で  $-19.06\text{ mm}$  であり、その群間差（即放性カプセル群-本剤群）は  $-1.38\text{ mm}$ 、群間差の 95%信頼区間は  $-6.79 \sim 4.03\text{ mm}$  であった。

共分散分析：体動時における治験薬投与開始前3日間のVAS平均値と治験薬投与終了(中止)日前3日間のVAS平均値の変化量について、投与群を因子、治験薬投与開始前3日間のVAS平均値を共変量とした。

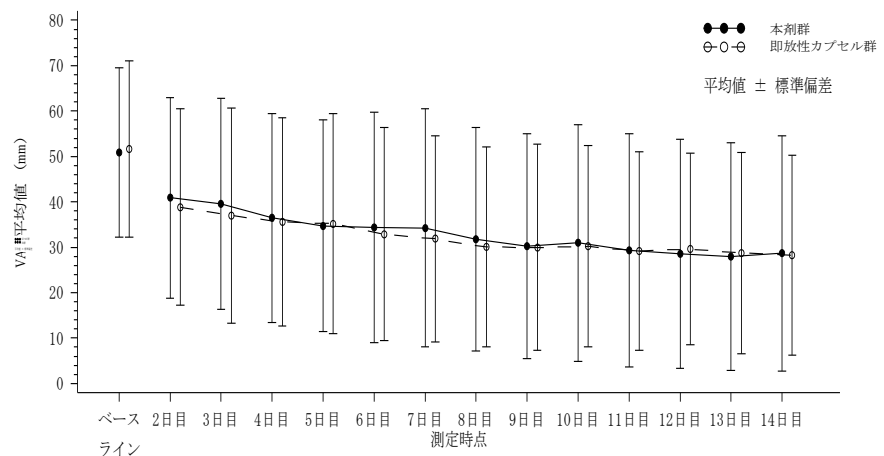
##### ・治療期における VAS 値の推移（安静時の痛み、体動時の痛み）

安静時の痛みの VAS 値の推移および体動時の痛みの VAS 値の推移を下図に示した。安静時の痛みの VAS 値及び体動時の痛みの VAS 値は、両投与群で同様に経時的に低下した。

安静時の痛み（VAS 値）の推移図



体動時の痛み（VAS 値）の推移図



|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・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<br/> 8 日目の前 3 日間に臨床的に意義のある安静時の VAS 値の改善を達成した被験者の割合は、本剤群で 68/113 例（60.2%）、即放性カプセル群で 49/100 例（49.0%）であった。15 日目又は中止時の前 3 日間に臨床的に意義のある安静時の VAS 値の改善を達成した被験者の割合は、本剤群で 87/124 例（70.2%）、即放性カプセル群で 69/120 例（57.5%）であった。各評価時期における臨床的に意義のある安静時の VAS 値の改善を達成した被験者の割合は、投与群間で顕著な違いはなかった。<br/> 8 日目の前 3 日間に臨床的に意義のある体動時の VAS 値の改善を達成した被験者の割合は、本剤群で 63/113 例（55.8%）、即放性カプセル群で 47/100 例（47.0%）であった。15 日目又は中止時の前 3 日間に臨床的に意義のある体動時の VAS 値の改善を達成した被験者の割合は、本剤群で 71/124 例（57.3%）、即放性カプセル群で 60/120 例（50.0%）であった。各評価時期における臨床的に意義のある体動時の VAS 値の改善を達成した被験者の割合は、投与群間で顕著な違いはなかった。</li> <li>・レスキュー薬の使用回数<br/> レスキュー薬を使用した被験者数は、本剤群で 63/124 例、即放性カプセル群で 50/120 例であった（以降同順）。全評価日のレスキュー薬の使用回数ごとの被験者の割合は、1 回が 15/124 例（12.1%）、10/120 例（8.3%）、2 回が 7/124 例（5.6%）、6/120 例（5.0%）、3 回が 6/124 例（4.8%）、7/120 例（5.8%）、4 回が 6/124 例（4.8%）、3/120 例（2.5%）であった。全評価日のレスキュー薬の使用回数が 5 回以上であった被験者数は、いずれの使用回数でも、いずれの投与群でも 5 例以下であった。<br/> 全評価日を通じてレスキュー薬の使用回数には投与群間で顕著な違いはなかった。</li> <li>・1 日の有痛時間<br/> 4 時間未満、4 時間以上 8 時間未満、8 時間以上 12 時間未満、12 時間以上、終日の 5 段階で評価した 1 日の有痛時間のうち、被験者の割合が最も多かった区分は、両投与群共にいずれの評価日でも 4 時間未満であった。全評価日を通じて、1 日の有痛時間が 4 時間未満の被験者の割合は、本剤群で 48.4～65.2%、即放性カプセル群で 53.4～67.3%であり、投与群間で顕著な違いはなかった。また、1 日の有痛時間の分布は投与群間で同様であった。</li> <li>・夜間の睡眠<br/> よく眠れた、まあまあ眠れた、あまり眠れなかった、全く眠れなかったの 4 段階で評価した夜間の睡眠のうち、全評価日を通じて「よく眠れた」と評価した被験者の割合は、本剤群で 25.0～38.1%、即放性カプセル群で 24.2～41.3%、「まあまあ眠れた」と評価した被験者の割合は、本剤群で 43.8～57.1%、即放性カプセル群約 44.6～58.3%であり、投与群間で顕著な違いはなかった。また、睡眠の評価の分布は投与群間で同様であった。</li> </ul> |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>・ EuroQol 5 Dimension 5 Level (EQ-5D-5L)</p> <p>投与開始日の EQ-5D-5L の QOL スコアの平均値±標準偏差は、本剤群で 0.6875±0.1758、即放性カプセル群で 0.6698±0.1794 であった（以降同順）。QOL スコアの変化量の平均値±標準偏差は、8 日目では 0.0565±0.1459、0.0563±0.1308、15 日目又は中止時では 0.0416±0.1732、0.0426±0.1529 であった。QOL スコアの変化量の平均値は、いずれの投与群でも変動は小さく、投与群間で顕著な違いはなかった。</p> <p>EQ-5D-5L の「移動の程度」、「身の回りの管理」、「ふだんの活動」、「痛み／不快感」、「不安／ふさぎ込み」の 5 項目全てにおいて頻度の分布は投与群間で同様であった。</p> <p>安全性</p> <p>本剤群の副作用発現率は 58.7% (74/126 例) であり、10%以上発現した副作用は、悪心 27.8% (35/126 例)、便秘 19.8% (25/126 例)、嘔吐 16.7% (21/126 例)、傾眠 14.3% (18/126 例) であった。重篤な副作用は、2 例 (1.6%) に認められ、内訳は、悪心及び便秘が各 1 例であった。</p> <p>即放性カプセル群では、副作用発現率は 53.6% (67/125 例) であり、10%以上発現した副作用は、悪心 32.0% (40/125 例)、便秘 16.0% (20/125 例)、嘔吐 16.8% (21/125 例) であった。</p> <p>死亡に至った副作用は、いずれの投与群でも認められなかった。</p> |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## 2) 安全性試験

### ①慢性疼痛に対する長期投与試験<sup>11)</sup>

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 試験目的   | 変形性膝関節症、腰痛症、関節リウマチ、脊柱管狭窄症、帯状疱疹後神経痛、有痛性糖尿病性神経障害、複合性局所疼痛症候群、線維筋痛症のいずれかによる非がん性慢性疼痛を有する患者を対象として、本剤の長期投与（52 週間）における安全性及び有効性を検討する。                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 試験デザイン | 多施設共同、非対照オープンラベル試験                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 対象     | 非がん性慢性疼痛患者 174 例                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 主な登録基準 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・変形性膝関節症、腰痛症、関節リウマチ、脊柱管狭窄症、帯状疱疹後神経痛、有痛性糖尿病性神経障害、複合性局所疼痛症候群、線維筋痛症のいずれかによる非がん性疼痛症状が 3 箇月以上持続している患者（ただし、帯状疱疹後神経痛については、帯状疱疹発症後 3 箇月以上経過した患者とした）</li> <li>・本試験の対象とする非がん性慢性疼痛の治療として、スクリーニング時点の過去 6 箇月以内に同一の経口非オピオイド鎮痛剤や経口鎮痛補助剤を同意取得前 2 週間以上、一定した用法・用量（頓用は除く）で継続投与した患者</li> <li>・スクリーニング検査の診察時における NRS 値（過去 24 時間の最大疼痛）が 4 以上の患者 等</li> </ul> |
| 主な除外基準 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・有効性評価に影響を及ぼすと考えられる急性痛などを有する疾患を合併している患者又は既往があり治験中に再発する可能性が高い患者<br/>骨折、頻発頭痛、痛風など</li> <li>・疼痛の主な原因が心因性であると疑われる患者</li> <li>・治験期間中に有効性評価へ影響を及ぼすと考えられる手術を予定している患者 等</li> </ul>                                                                                                                                                             |

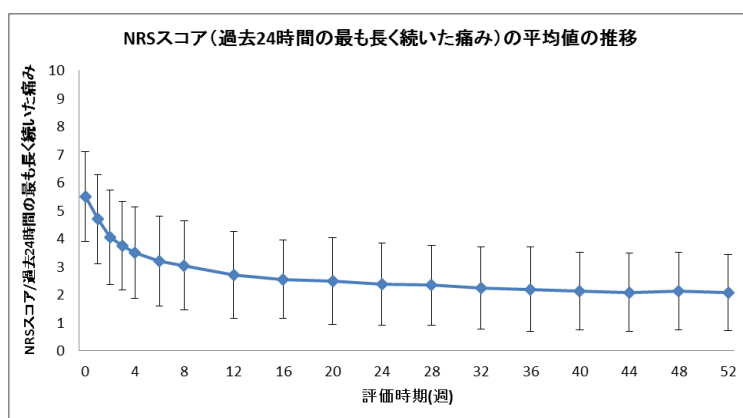
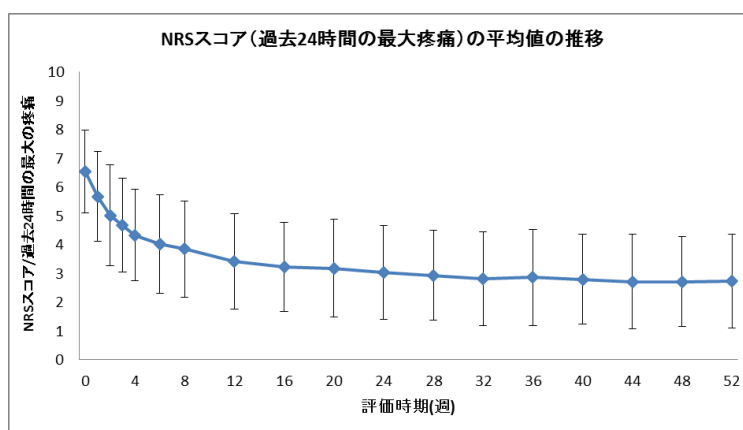
|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 試験方法   | <p>用法・用量</p> <p>【治療Ⅰ期：用量調節期】</p> <p>前観察期終了時に「用量調節期への移行基準*」を満たした患者に本剤を投与した。用量調節期の用法・用量は、本剤 100mg/日、1 日 2 回朝夕経口投与から開始し、以降の来院時には、痛みの改善度**が 4：中等度改善（かなり痛みが和らいだ）以上となるよう、各患者の有効性及び忍容性に応じた至適用量を 100mg/日～400mg/日で調節した。ただし、同意取得時の年齢が 75 歳以上の高齢者では、1 回 150mg（300mg/日）までの投与とした。治験薬の増量・減量は 1 回当たり 100mg/日とした。</p> <p>【治療Ⅱ期：継続投与期】</p> <p>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 回朝夕経口投与することとした。</p> <p>治療期間</p> <p>前観察期 1 週間、用量調節期 8 週間、継続投与期 44 週間、後観察期 2 週間</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>* : 用量調節期への移行基準</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 治療開始時の前 3 日間における NRS 値（過去 24 時間の最大疼痛）の平均値が 3.5 以上で、かつ、治療開始時の前 3 日間における NRS 値（過去 24 時間の最大疼痛）変動幅（NRS 値の最大値と最小値の差）が 2 以内の患者</li> <li>・ 本登録前の診察時における NRS 値（過去 24 時間の最大疼痛）が 4 以上の患者</li> <li>・ 治療開始時の前 3 日間における NRS 値（過去 24 時間の最大疼痛）がいずれもスクリーニング検査時における NRS 値（過去 24 時間の最大疼痛）よりも 2 を超えて改善していない患者</li> </ul> <p>** : 痛みの改善度は以下の 6 段階とする（医師による 6 段階評価）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>6=完全改善（痛みが消失した）</li> <li>5=著明改善（ほとんど痛みが消失した）</li> <li>4=中等度改善（かなり痛みが和らいだ）</li> <li>3=軽度改善（わずかに痛みが和らいだ）</li> <li>2=不変（痛みが変わらない）</li> <li>1=悪化（痛みが強くなった）</li> </ul> </div> |
| 主要評価項目 | NRS スコアのベースラインからの変化量                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 副次評価項目 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ NRS スコア改善率</li> <li>・ 痛みの改善度の推移</li> <li>・ SF-36 スコアの推移及びベースラインからの変化量</li> <li>・ 患者の治療に対する満足度</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

## 結果

### 有効性

#### 主要評価項目

NRS スコアのベースラインからの変化量について、NRS スコア（過去 24 時間の最大疼痛）及び NRS スコア（過去 24 時間の最も長く続いた痛み）の平均値の推移は、いずれも用量調節期を通じて経時的に低下し、継続投与期の 32 週目まで低下し続け、以降は改善状態が維持された。各 NRS スコアの変化量の平均値（標準偏差）は、用量調節期終了時でそれぞれ-2.77（1.77）及び-2.47（1.74）となり、継続投与期ではそれぞれ、-3.20～-3.83 及び-2.80～-3.42 で維持された。終了時における NRS スコア（過去 24 時間の最大疼痛）及び NRS スコア（過去 24 時間の最も長く続いた痛み）のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は-3.18 及び-2.77 であった。



| 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 <sup>a)</sup> | 測定値            | 変化量 <sup>a)</sup> |
| ベースライン <sup>b)</sup> | 174  | 6.55<br>± 1.44 |                   | 5.50<br>± 1.60 |                   |
| 用量調節終了時              | 148  | 3.85<br>± 1.66 | -2.77<br>± 1.77   | 3.05<br>± 1.58 | -2.47<br>± 1.74   |
| 継続投与期終了時             | 117  | 2.73<br>± 1.63 | -3.80<br>± 1.96   | 2.08<br>± 1.36 | -3.42<br>± 1.81   |
| 最終評価時                | 170  | 3.37<br>± 2.11 | -3.18<br>± 2.26   | 2.72<br>± 1.94 | -2.77<br>± 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

副次評価項目

・NRS スコア改善率

NRS スコア（過去 24 時間の最大疼痛）の改善率（NRS スコアが投与開始時より 30%以上減少した症例の割合）は、用量調節期から継続投与期の 8 週目（開始時から 16 週目）まで増加し続け、以降は 80.0%以上で推移した。終了時の改善率は 71.2%（121/170 例）であった。

NRS スコア（過去 24 時間の最も長く続いた痛み）の改善率は、用量調節期から継続投与期の 8 週目（開始時から 16 週目）まで増加し続け、以降は 80.0%以上で推移した。終了時の改善率は 72.9%（124/170 例）であった。

| 評価<br>時期<br>(週) | 評価<br>例数 | NRS スコア（過去 24 時間の最大疼痛）改善度 |           |             | NRS スコア（過去 24 時間の最も長く続いた痛み）改善度 |           |             |
|-----------------|----------|---------------------------|-----------|-------------|--------------------------------|-----------|-------------|
|                 |          | 改善<br>例数                  | 割合<br>(%) | 95%<br>信頼区間 | 改善<br>例数                       | 割合<br>(%) | 95%<br>信頼区間 |
| 開始時             | 174      |                           |           |             |                                |           |             |
| 1               | 165      | 25                        | 15.2      | 10.1～21.5   | 33                             | 20.0      | 14.2～26.9   |
| 2               | 162      | 60                        | 37.0      | 29.6～45.0   | 69                             | 42.6      | 34.9～50.6   |
| 3               | 157      | 69                        | 43.9      | 36.0～52.1   | 87                             | 55.4      | 47.3～63.3   |
| 4               | 154      | 84                        | 54.5      | 46.3～62.6   | 93                             | 60.4      | 52.2～68.2   |
| 6               | 149      | 93                        | 62.4      | 54.1～70.2   | 105                            | 70.5      | 62.5～77.7   |
| 8               | 148      | 97                        | 65.5      | 57.3～73.2   | 112                            | 75.7      | 67.9～82.3   |
| 12              | 136      | 100                       | 73.5      | 65.3～80.7   | 105                            | 77.2      | 69.2～84.0   |
| 16              | 135      | 109                       | 80.7      | 73.1～87.0   | 116                            | 85.9      | 78.9～91.3   |
| 20              | 134      | 108                       | 80.6      | 72.9～86.9   | 111                            | 82.8      | 75.4～88.8   |
| 24              | 129      | 106                       | 82.2      | 74.5～88.3   | 110                            | 85.3      | 78.0～90.9   |
| 28              | 128      | 108                       | 84.4      | 76.9～90.2   | 111                            | 86.7      | 79.6～92.1   |
| 32              | 124      | 107                       | 86.3      | 79.0～91.8   | 109                            | 87.9      | 80.8～93.1   |
| 36              | 121      | 102                       | 84.3      | 76.6～90.3   | 105                            | 86.8      | 79.4～92.2   |
| 40              | 121      | 103                       | 85.1      | 77.5～90.9   | 104                            | 86.0      | 78.5～91.6   |
| 44              | 119      | 100                       | 84.0      | 76.2～90.1   | 104                            | 87.4      | 80.1～92.8   |
| 48              | 117      | 101                       | 86.3      | 78.7～92.0   | 105                            | 89.7      | 82.8～94.6   |
| 52              | 117      | 99                        | 84.6      | 76.8～90.6   | 105                            | 89.7      | 82.8～94.6   |
| 終了時             | 170      | 121                       | 71.2      | 63.7～77.9   | 124                            | 72.9      | 65.6～79.5   |

・痛みの改善度の推移

痛みの改善（中等度改善以上）を示した症例の割合は、用量調節期の 8 週目では 83.9%（125/149 例）、継続投与期の 8 週目（開始時から 16 週目）では 90.3%（121/134 例）であり、用量調整期から継続投与期の 12 週目（開始時から 20 週目）で 91.8%（123/134 例）となるまで増加し続け、以降は約 90.0%で推移した。終了時の改善率は 73.8%（121/172 例）であった。

・ SF-36 スコアの推移及びベースラインからの変化量

SF-36 スコアの平均値は、いずれの項目においても用量調節期終了時にベースラインからの改善を認め、継続投与期では改善状態が維持された。

各評価時期においてベースラインからの変化量が最も大きく、改善度が高かった項目は体の痛みであった。

| 項目         | 評価時期（週） | 例数  | SF-36 スコア  | 変化量*       |
|------------|---------|-----|------------|------------|
| 身体機能       | 開始時     | 174 | 70.4 ±20.4 |            |
|            | 8       | 149 | 77.3 ±18.7 | 6.3 ±14.5  |
|            | 28      | 127 | 76.7 ±20.2 | 5.9 ±16.4  |
|            | 52      | 117 | 79.4 ±19.6 | 7.3 ±17.6  |
|            | 終了時     | 172 | 75.4 ±21.1 | 4.8 ±17.8  |
| 日常役割機能（身体） | 開始時     | 174 | 68.8 ±24.8 |            |
|            | 8       | 149 | 77.1 ±21.7 | 7.6 ±21.3  |
|            | 28      | 127 | 78.3 ±20.3 | 8.6 ±25.5  |
|            | 52      | 117 | 82.2 ±19.3 | 11.7 ±24.0 |
|            | 終了時     | 172 | 73.5 ±25.3 | 4.9 ±26.7  |
| 体の痛み       | 開始時     | 174 | 41.2 ±15.5 |            |
|            | 8       | 149 | 55.5 ±16.8 | 14.0 ±16.7 |
|            | 28      | 127 | 58.5 ±17.2 | 16.4 ±17.9 |
|            | 52      | 117 | 61.2 ±16.4 | 18.6 ±17.8 |
|            | 終了時     | 172 | 55.5 ±19.2 | 14.3 ±19.0 |
| 全体的健康感     | 開始時     | 174 | 55.0 ±16.9 |            |
|            | 8       | 149 | 61.8 ±16.2 | 5.5 ±13.1  |
|            | 28      | 127 | 61.6 ±16.5 | 5.9 ±13.3  |
|            | 52      | 117 | 61.4 ±16.9 | 5.2 ±14.1  |
|            | 終了時     | 172 | 57.9 ±18.4 | 2.9 ±14.2  |
| 活力         | 開始時     | 174 | 54.4 ±19.8 |            |
|            | 8       | 149 | 61.1 ±17.3 | 6.4 ±16.0  |
|            | 28      | 127 | 60.8 ±18.9 | 6.7 ±18.6  |
|            | 52      | 117 | 61.0 ±19.1 | 6.3 ±18.8  |
|            | 終了時     | 172 | 56.7 ±20.8 | 2.4 ±21.5  |
| 社会生活機能     | 開始時     | 174 | 78.3 ±23.1 |            |
|            | 8       | 149 | 83.5 ±20.6 | 6.2 ±19.5  |
|            | 28      | 127 | 83.6 ±21.1 | 5.7 ±22.6  |
|            | 52      | 117 | 87.7 ±18.9 | 9.0 ±18.1  |
|            | 終了時     | 172 | 81.5 ±24.4 | 3.1 ±24.5  |
| 日常役割機能（精神） | 開始時     | 174 | 78.7 ±25.1 |            |
|            | 8       | 149 | 81.7 ±22.6 | 2.2 ±20.9  |
|            | 28      | 127 | 82.2 ±21.7 | 2.5 ±24.8  |
|            | 52      | 117 | 88.0 ±17.6 | 8.5 ±22.0  |
|            | 終了時     | 172 | 78.6 ±25.6 | 0.1 ±28.3  |
| 心の健康       | 開始時     | 174 | 69.5 ±17.0 |            |
|            | 8       | 149 | 73.7 ±15.9 | 3.4 ±13.2  |
|            | 28      | 127 | 75.2 ±15.7 | 4.1 ±16.0  |
|            | 52      | 117 | 77.5 ±16.1 | 5.6 ±15.6  |
|            | 終了時     | 172 | 71.6 ±20.1 | 2.0 ±19.2  |

平均値±標準偏差 \*各評価時期-Visit1



|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>・患者の治療に対する満足度</p> <p>終了時における満足率（「満足」以上の印象を持った被験者の割合）は、55.7%（97/174例）であった。最も多数を占めた項目は、「満足」の35.6%（62/174例）であり、次いで「非常に満足」20.1%（35/174例）、「やや満足」18.4%（32/174例）の順であった。</p> <p>安全性</p> <p>副作用発現率は88.5%（154/174例）であった。10%以上発現した副作用は、悪心が52.9%（92/174例）、便秘が36.8%（64/174例）、傾眠が24.1%（42/174例）、嘔吐が20.1%（35/174例）、浮動性めまいが10.9%（19/174例）であった。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。</p> |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

モルヒネ硫酸塩水和物、オキシコドン塩酸塩水和物、コデインリン酸塩水和物

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

トラマドール塩酸塩及び活性代謝物 M1 は、 $\mu$ -オピオイド受容体に対する作用に加えて、抗うつ作用様のセロトニン及びノルアドレナリンの再取込み阻害による下行性疼痛抑制系の活性化作用を有しており、これら二つの作用によって鎮痛効果を発揮すると考えられる。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) オピオイド受容体結合に対する作用<sup>12)</sup>

オピオイド受容体 ( $\mu$ 、 $\delta$  及び  $\kappa$ ) に対する親和性をラットの脳標本を用いて検討した結果、トラマドール塩酸塩は  $\delta$  及び  $\kappa$ -オピオイド受容体に対しても親和性を有したが、 $\mu$ -オピオイド受容体に対する親和性が最も高かった。活性代謝物 M1 のラット  $\mu$ -オピオイド受容体に対する結合親和性は、トラマドール塩酸塩より高かった。 (*in vitro*)

オピオイド受容体に対する親和性

| 被験物質                 | Ki ( $\mu$ mol/L) |          |           |
|----------------------|-------------------|----------|-----------|
|                      | $\mu$             | $\delta$ | $\kappa$  |
| ( $\pm$ ) -トラマドール塩酸塩 | 4.4               | 142      | 124       |
| (+) -トラマドール塩酸塩       | 1.6               | 42       | 140       |
| (-) -トラマドール塩酸塩       | 48                | 511      | 219       |
| ( $\pm$ ) -M1        | 0.020             | 1.8      | 13        |
| (+) -M1              | 0.011             | 1.2      | 7.5       |
| (-) -M1              | 1.0               | 82       | 114       |
| コデインリン酸塩             | 0.38              | 6.8      | 35        |
| モルヒネ塩酸塩              | 0.0022            | 0.32     | 0.24~0.80 |
| イミプラミン塩酸塩            | 13                | 108      | 8.8       |

##### 2) ノルアドレナリン及びセロトニンの再取込みに対する作用<sup>12)</sup>

ラットの脳標本を用いてシナプトソームへのノルアドレナリン及びセロトニンの再取込み阻害活性を検討した結果、トラマドール塩酸塩はノルアドレナリン及びセロトニンの再取込みを阻害した。M1 の再取込み阻害作用はトラマドール塩酸塩と比べて弱かった。 (*in vitro*)

モノアミン再取り込み阻害作用

| 被験物質            | Ki (μmol/L) |       |
|-----------------|-------------|-------|
|                 | ノルアドレナリン    | セロトニン |
| (±) - トラマドール塩酸塩 | 0.31        | 1.3   |
| (+) - トラマドール塩酸塩 | 1.5         | 0.62  |
| (-) - トラマドール塩酸塩 | 0.11        | 1.4   |
| (±) - M1        | 0.93        | 8.6   |
| (+) - M1        | >9.3        | 3.4   |
| (-) - M1        | 0.31        | 10    |
| コデインリン酸塩        | >9.3        | >9.1  |
| モルヒネ塩酸塩         | >9.3        | >9.1  |
| イミプラミン塩酸塩       | 0.011       | 0.052 |

3) 侵害受容性疼痛に対する抑制作用

①マウスを用いた酢酸ライジング法<sup>13)14)</sup>

酢酸ライジング法による侵害刺激実験において、トラマドール塩酸塩は経口投与で鎮痛効果を示したが、モルヒネ塩酸塩よりも弱かった。

マウスの酢酸ライジングにおける被験物質および比較対照物質の有効用量 (ED)

| 被験物質および<br>比較対照物質 | 投与経路 | ED <sub>50</sub> (mg/kg)<br>(95%信頼限界) | ED <sub>80</sub> (mg/kg)<br>(95%信頼限界) |
|-------------------|------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| トラマドール塩酸塩         | 経口   | 8.2 (6.4~10.4)                        | 21.9 (16.7~31.1)                      |
| (+)・トラマドール塩酸塩     | 経口   | 8.8 (7.4~10.3)                        | 20.6 (17.1~25.6)                      |
| (-)・トラマドール塩酸塩     | 経口   | 23.8 (18.6~31.1)                      | 61.2 (44.2~96.6)                      |
| M1                | 静脈注射 | 1.3 (1.1~1.6)                         | 2.9 (2.5~3.5)                         |
| モルヒネ塩酸塩           | 経口   | 3.1 (2.6~3.6)                         | 6.8 (5.7~8.6)                         |

ED<sub>50</sub> : 50%有効用量、ED<sub>80</sub> : 80%有効用量

μ-オピオイド受容体拮抗薬ナロキソンはトラマドール塩酸塩経口投与及び M1 静脈内投与による鎮痛効果に拮抗した<sup>13)</sup>。α<sub>2</sub>-アドレナリン受容体拮抗薬ヨヒンビン<sup>14)</sup>はトラマドール塩酸塩経口投与による鎮痛効果に対して拮抗したが、M1 静脈内投与の鎮痛効果には拮抗しなかった<sup>14)</sup>。

マウスの酢酸ライジングに対する被験物質および比較対照物質  
の抑制作用に及ぼすナロキシンの影響 (50%拮抗用量)

| 被験物質および<br>比較対照物質 | 用量<br>(mg/kg) | 投与経路 | 50%拮抗用量(mg/kg)<br>(95%信頼限界) |
|-------------------|---------------|------|-----------------------------|
| トラマドール塩酸塩         | 20            | 経口   | 0.03 (0.01~0.05)            |
| (+)・トラマドール塩酸塩     | 20            | 経口   | 0.01 (0.01~0.03)            |
| (-)・トラマドール塩酸塩     | 60            | 経口   | 50mg/kg でも拮抗せず              |
| M1                | 3             | 静脈注射 | 0.03 (0.01~0.07)            |
| モルヒネ塩酸塩           | 7             | 経口   | 0.06 (0.03~0.18)            |

## ②ラットを用いたテイルフリック法<sup>15)</sup>

テイルフリック法による侵害刺激実験において、トラマドール塩酸塩及び M1 は脊髄クモ膜下腔内投与で鎮痛効果を示したが、M1 の鎮痛効果はトラマドール塩酸塩よりも強かった。

セロトニン 2 型受容体拮抗薬リタンセリンはトラマドール塩酸塩の脊髄クモ膜下腔内投与による鎮痛効果に対して拮抗したが、M1 の脊髄クモ膜下腔内投与による鎮痛効果には拮抗しなかった。

## 4) 各種疼痛モデルに対する鎮痛効果

### ①変形性関節症モデルに対する鎮痛作用<sup>16)</sup>

モノヨード酢酸誘発変形性関節症モデルラットを用いて検討した結果、トラマドール塩酸塩は経口投与で疼痛閾値及び左右後肢の重量負荷比の低下を抑制した。

### ②アジュバント誘発関節炎モデルに対する鎮痛作用<sup>17)</sup>

慢性疼痛モデルであるアジュバント関節炎ラットを用いて検討した結果、トラマドール塩酸塩は経口投与で疼痛閾値の低下を抑制した。

### ③神経障害性疼痛に対する抑制作用<sup>18)</sup>

神経障害性疼痛モデルである L5 脊髄神経結紮ラット（Chung モデル）を用いて検討した結果、トラマドール塩酸塩は経口投与で抗アロデニア作用を示した。

## (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与

##### ①臨床試験用製剤

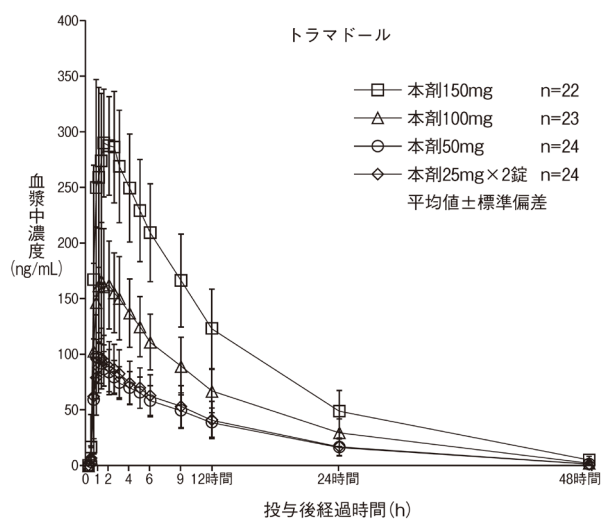
健康成人男性 7 例にトラマドール塩酸塩徐放錠をそれぞれ 50mg、100mg、200mg、400mg 注 1) 絶食下に単回経口投与した時、トラマドール及び活性代謝物 *O*-デメチルトラマドール (M1) の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  において、用量比例性が認められた。

注 1) 本剤の承認用量における 1 回投与量は最大 200mg である。

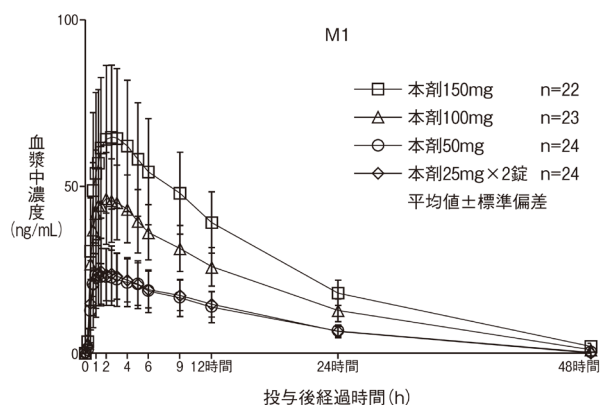
##### ②申請製剤

健康成人男性 22~24 例を対象とし、トラマドール塩酸塩徐放錠をそれぞれ 25mg×2錠、50mg、100mg、150mg で絶食下に単回経口投与した時、トラマドール及び M1 の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  が用量に依存して増加した。

#### 本剤を単回経口投与したときの血漿中トラマドール及び M1 濃度推移



|                          | トラマドール            |                   |                   |                   |
|--------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                          | 25mg×2錠           | 50mg              | 100mg             | 150mg             |
| $C_{max}$<br>(ng/mL)     | 116.2<br>± 25.0   | 114.0<br>± 23.4   | 207.5<br>± 36.0   | 325.5<br>± 51.9   |
| $t_{max}$<br>(h)         | 1.36<br>± 0.93    | 1.04<br>± 0.54    | 1.28<br>± 0.65    | 1.51<br>± 0.64    |
| $t_{1/2}$<br>(h)         | 8.463<br>± 1.219  | 8.598<br>± 1.096  | 7.853<br>± 1.128  | 7.596<br>± 1.202  |
| $AUC_{0-t}$<br>(ng·h/mL) | 1319.6<br>± 449.8 | 1265.6<br>± 384.4 | 2301.1<br>± 625.2 | 4101.5<br>± 978.8 |

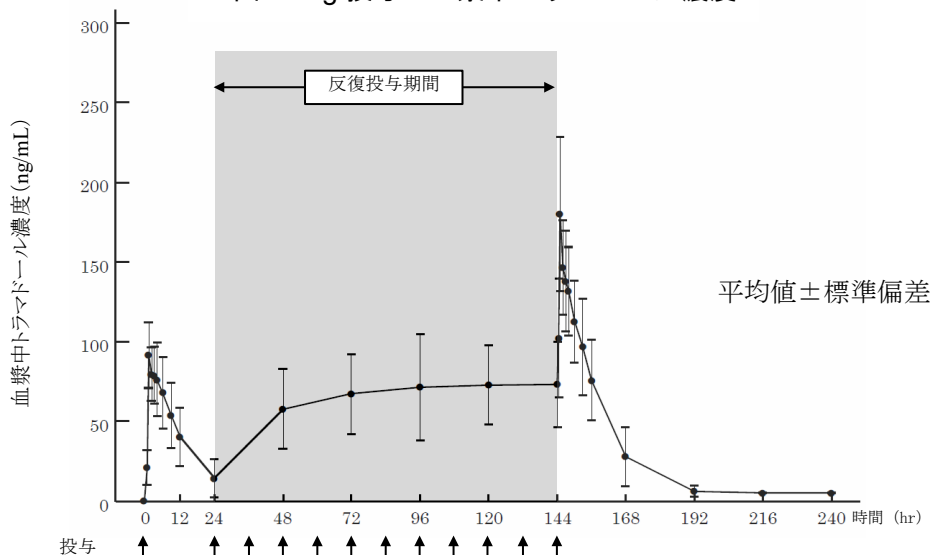


|                          | M1                 |                    |                    |                     |
|--------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------------------|
|                          | 25mg×2錠            | 50mg               | 100mg              | 150mg               |
| $C_{max}$<br>(ng/mL)     | 28.33<br>± 10.21   | 26.68<br>± 10.28   | 54.12<br>± 15.57   | 69.79<br>± 22.82    |
| $t_{max}$<br>(h)         | 1.56<br>± 0.98     | 1.38<br>± 0.66     | 1.63<br>± 0.80     | 2.57<br>± 1.24      |
| $t_{1/2}$<br>(h)         | 10.738<br>± 1.861  | 11.658<br>± 3.933  | 9.727<br>± 1.771   | 8.898<br>± 1.327    |
| $AUC_{0-t}$<br>(ng·h/mL) | 432.54<br>± 106.83 | 420.41<br>± 130.97 | 822.17<br>± 161.98 | 1201.37<br>± 277.44 |

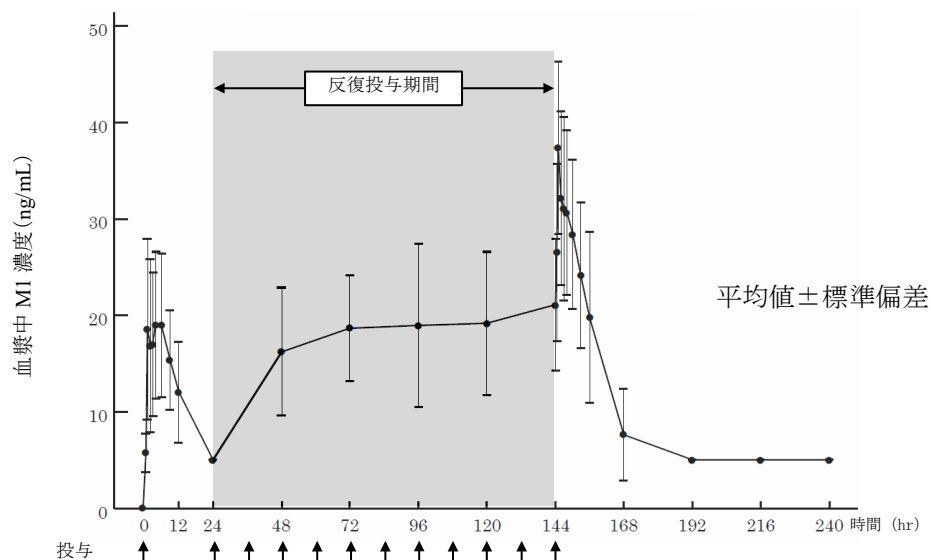
## 2) 反復投与

健康成人男性 6~7 例にトラマドール塩酸塩徐放錠をそれぞれ 1 回 50mg、1 回 100mg で 1 日 2 回 7 日間（1 日目と 7 日目は 1 日 1 回投与）反復経口投与した時、トラマドール及び活性代謝物 M1 の血漿中濃度は共に 1 日 2 回の反復投与開始後約 24 時間（グラフ上では 48 時間時点）までに定常状態に達し、試験 7 日目における  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-12}$  は試験 1 日目の約 2 倍であった。

1 回 50mg 投与 血漿中トラマドール濃度



1 回 50mg 投与 血漿中 M1 濃度

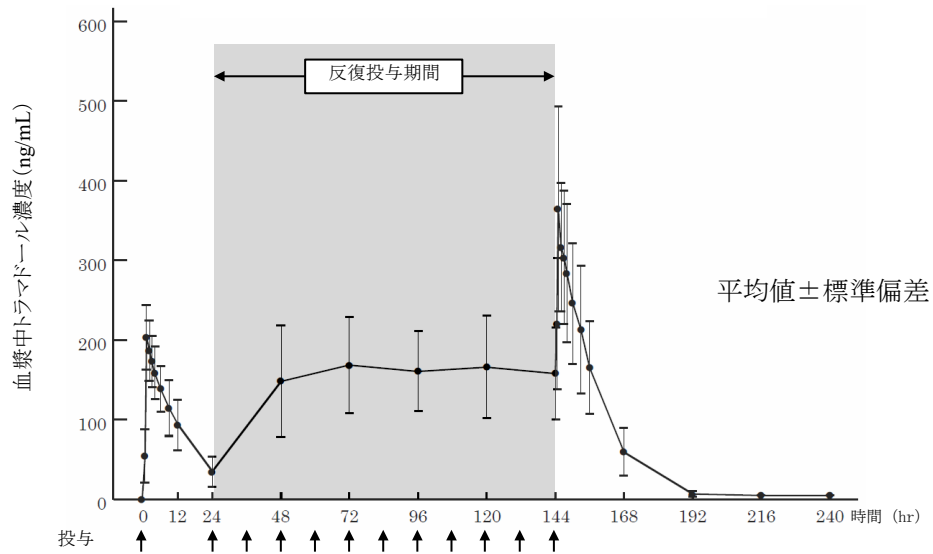


試験1日目及び7日目（144 時間）では1回の投与、試験2日目から6日目までは1日2回の反復投与  
24~144時間の測定値はトラフ値

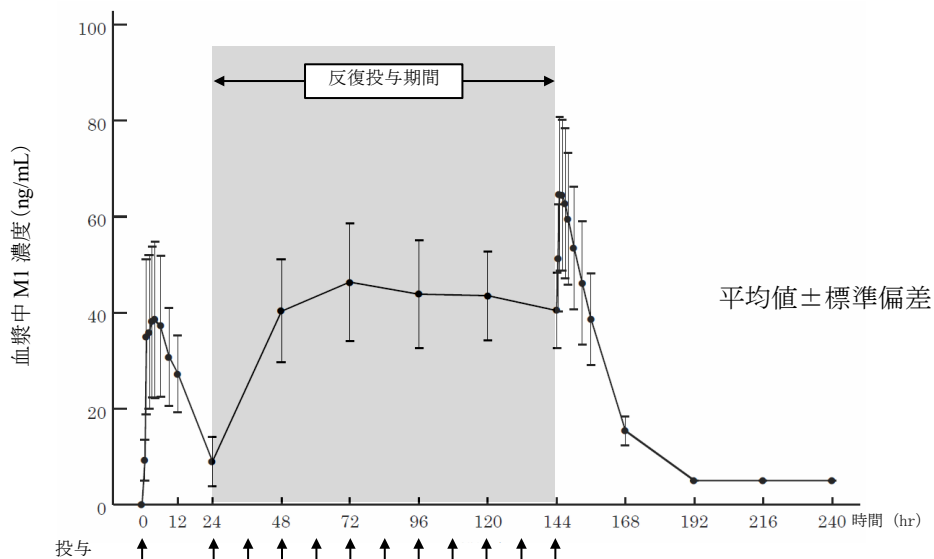
平均値 ± 標準偏差

| 50mg   | 試験 1 日目              |                  |                  |                           | 試験 7 日目              |                  |                  |                           |
|--------|----------------------|------------------|------------------|---------------------------|----------------------|------------------|------------------|---------------------------|
|        | $C_{max}$<br>(ng/mL) | $t_{max}$<br>(h) | $t_{1/2}$<br>(h) | $AUC_{0-12}$<br>(ng·h/mL) | $C_{max}$<br>(ng/mL) | $t_{max}$<br>(h) | $t_{1/2}$<br>(h) | $AUC_{0-12}$<br>(ng·h/mL) |
| トラマドール | 100.74<br>± 12.66    | 2.14<br>± 2.04   | 7.34<br>± 2.78   | 743.4<br>± 196.0          | 182.90<br>± 46.46    | 1.14<br>± 0.38   | 8.96<br>± 2.58   | 1372.3<br>± 341.5         |
| M1     | 21.56<br>± 8.93      | 3.50<br>± 2.74   | 7.34<br>± 1.92   | 212.7<br>± 43.3           | 38.24<br>± 8.20      | 1.14<br>± 0.38   | 9.06<br>± 4.49   | 328.8<br>± 95.5           |

### 1 回 100mg 投与 血漿中トラマドール濃度



### 1 回 100mg 投与 血漿中 M1 濃度



試験1日目及び7日目（144 時間）では1回の投与、試験2日目から6日目までは1日2回の反復投与  
24～144時間の測定値はトラフ値

平均値±標準偏差

| 100mg  | 試験 1 日目               |                   |                  |                           | 試験 7 日目               |                   |                  |                           |
|--------|-----------------------|-------------------|------------------|---------------------------|-----------------------|-------------------|------------------|---------------------------|
|        | $C_{\max}$<br>(ng/mL) | $t_{\max}$<br>(h) | $t_{1/2}$<br>(h) | $AUC_{0-12}$<br>(ng·h/mL) | $C_{\max}$<br>(ng/mL) | $t_{\max}$<br>(h) | $t_{1/2}$<br>(h) | $AUC_{0-12}$<br>(ng·h/mL) |
| トラマドール | 200.10<br>± 41.05     | 1.17<br>± 0.41    | 8.20<br>± 2.16   | 1583.5<br>± 398.8         | 364.45<br>± 128.57    | 1.00<br>± 0       | 8.00<br>± 1.25   | 2972.0<br>± 950.4         |
| M1     | 39.02<br>± 16.68      | 3.67<br>± 1.63    | 9.85<br>± 6.03   | 368.6<br>± 147.5          | 65.87<br>± 15.84      | 1.67<br>± 0.82    | 12.26<br>± 1.53  | 630.5<br>± 151.6          |

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

健康成人男性 18～20 例にトラマドール塩酸塩徐放錠をそれぞれ 50mg、100mg、150mg 絶食下又は高脂肪食後に単回投与し、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時、血漿中未変化体の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  の幾何平均値の比は下表のとおりであった。いずれの製剤も絶食投与と高脂肪食後投与のトラマドールの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  おいて、食事の影響は認められなかった。また、食後投与で  $t_{max}$  が約 1 時間延長した。

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<br>(mg) | 評価<br>例数 | 幾何平均値の比 <sup>a)</sup> [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) 併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当しない

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし



#### 4. 吸収

該当資料なし

#### 5. 分布

##### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

##### (2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考〉

<sup>14</sup>C-トラマドール塩酸塩を妊娠ラットに単回経口投与した結果、放射能は胎盤を通過して胎児に分布した。胎児中放射能濃度は母体の血液中濃度と同程度で、胎児中からの消失は母体の血液中放射能と同様に速やかであった。

##### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

〈参考〉

出産後 10 日目の哺乳雌性ラットに <sup>14</sup>C-トラマドール塩酸塩を 2mg/kg の用量で単回経口投与したときの乳汁中放射能濃度は、投与 0.5 時間後に最高濃度に達し、その後徐々に消失した。血漿に対する乳汁の濃度比 (M/P 比) は、投与 0.5 時間後で 1.29、1 時間後では 0.83、その後は乳汁中放射能濃度の消失が血漿中濃度の消失よりも遅くなり、48 時間後では 3.54 であった。

##### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

##### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

〈参考〉

<sup>14</sup>C-トラマドール塩酸塩を雄性ラットに 2mg/kg の用量で単回経口投与した結果、投与後 0.5 時間でほぼ全身に放射能分布がみられ、肝臓、腎臓及び脾臓では血漿中放射能濃度と比較して高い分布を示した。その後、血漿と同様に各組織中から速やかに消失し、放射能濃度は投与後 24 時間で最高値の 10%以下に低下した<sup>19)</sup>。

##### (6) 血漿蛋白結合率

ヒト血漿タンパク質との結合率 (*in vitro*) は、25～2000ng/mL の濃度範囲で 25～30%であった。

#### 6. 代謝

##### (1) 代謝部位及び代謝経路<sup>20)</sup>

トラマドールは主に肝臓で代謝される。トラマドールの主な代謝経路は、*N*-脱メチル化又は *O*-脱メチル化 (第 I 相反応) と *O*-脱メチル化代謝物の抱合化である。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種、寄与率<sup>20)</sup>

活性代謝物 *O*-デメチルトラマドール (M1) などの *O*-脱メチル化は CYP2D6、*N*-脱メチル化は CYP3A4 が主に関与している。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

トラマドールは生体内で代謝されて、トラマドールよりも強い  $\mu$ -オピオイド受容体活性作用を示す M1 が生成される。

(「VI. 2. 薬理作用」の項参照)

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

トラマドール及びその代謝物は主に尿中に排泄される。

(2) 排泄率

健康成人男性 7 例にトラマドール塩酸塩 50mg、100mg、200mg 及び 400mg<sup>注1)</sup> を空腹時単回経口投与したとき、投与後 96 時間までの尿中排泄率に用量間で差はなく、投与量の 15～20%が未変化体として、20～25%が M1 として排泄された。

注 1) 本剤の承認用量における 1 回投与量は最大 200mg である。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

トラマドールは透析によってはほとんど除去されない。

10. 特定の背景を有する患者

(1) 高齢者における体内動態

健康成人を対象とした第 I 相反復投与試験 (平均年齢 25.6 歳、7 例) と、高齢の変形性膝関節症患者を対象とした第 II 相高齢者試験 (平均年齢 72.3 歳、23 例) の薬物動態パラメータを比較したところ、トラマドールの  $AUC_{0-inf}$  の平均値の比較で前期高齢者 (65 歳以上 75 歳未満、16 例) では 1.5 倍高く、後期高齢者 (75 歳以上、7 例) では 1.6 倍高かった。 $t_{1/2}$  はそれぞれ 2.0 倍、1.7 倍延長した。

11. その他

特になし

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 12歳未満の小児 [9.7.1 参照]

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 [9.1.6 参照]

2.3 アルコール、睡眠剤、鎮痛剤、オピオイド鎮痛剤又は向精神薬による急性中毒患者 [中枢神経抑制及び呼吸抑制を悪化させるおそれがある。]

2.4 モノアミン酸化酵素阻害剤（セレギリン塩酸塩、ラサギリンメシル酸塩、サフィナミドメシル酸塩）を投与中の患者又は投与中止後 14 日以内の患者 [10.1 参照]

2.5 ナルメフェン塩酸塩水和物を投与中の患者又は投与中止後 1 週間以内の患者 [10.1 参照]

2.6 治療により十分な管理がされていないてんかん患者 [症状が悪化するおそれがある。] [9.1.2 参照]

2.7 高度な腎機能障害又は高度な肝機能障害のある患者 [9.2.1、9.3.1 参照]

#### <解説>

2.1 海外において 18 歳未満の患者における呼吸抑制が報告されており、2017 年 4 月に米国食品医薬品局（FDA）がトラマドールを含有する医薬品について添付文書の禁忌に 12 歳未満の患者への使用を追記することを勧告したことから、注意喚起のために設定した。なお、本剤の臨床試験において、小児等（低出生体重児、新生児、乳児及び小児）への使用経験はない。また、国内のトラマドール含有医薬品で小児に対する用法・用量は承認されておらず、小児における呼吸抑制関連の報告も無い（2004 年 4 月から 2017 年 5 月までの期間）。

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴がある場合、本剤の投与により過敏症を起こす可能性があるため投与しないこと。

2.3 アルコール、睡眠剤、鎮痛剤、オピオイド鎮痛剤又は向精神薬による急性中毒患者では中枢神経抑制及び呼吸抑制状態にあるため、これらの患者に対して本剤を投与することで、中枢神経抑制及び呼吸抑制を悪化させるおそれがある。アルコール、睡眠剤、鎮痛剤、オピオイド鎮痛剤又は向精神薬による急性中毒患者には、本剤を投与しないこと。

2.4 トラマドールとモノアミン酸化酵素阻害剤の併用により、相加的に作用が増強され、また、中枢神経のセロトニンが蓄積するため、セロトニン症候群（錯乱、激越、発熱、発汗、運動失調、反射異常亢進、ミオクローヌス、下痢等）を含む中枢神経系（攻撃的行動、固縮、痙攣、昏睡、頭痛）、呼吸器系（呼吸抑制）及び心血管系（低血圧、高血圧）の重篤な副作用が発現する可能性がある。モノアミン酸化酵素阻害剤を投与中、又はモノアミン酸化酵素阻害剤が体内から消失する期間を考慮し、投与中止後 14 日以内の患者においては、本剤を投与しないこと。また、本剤投与中止後にモノアミン酸化酵素阻害剤の投与を開始する場合には、2～3 日間の間隔を空けることが推奨される。（「Ⅷ-7. 相互作用」の項参照）

2.5  $\mu$  オピオイド受容体への競合的阻害により、離脱症状を起こすおそれ、および鎮痛作用が減弱するおそれがある。ナルメフェン塩酸塩を投与中、又はナルメフェン塩酸塩が体内から消失する期間を考慮し、投与中止後 1 週間以内の患者においては、本剤を投与しないこと。（「Ⅷ-7. 相互作用」の項参照）

2.6 治療により十分な管理がされていないてんかん患者に対しては、痙攣等の症状が更に悪化するおそれがあるため、本剤を投与しないこと。

2.7 本剤は 1 日 2 回投与の製剤であることから、高度な腎機能障害又は高度な肝機能障害のある患者に投与すると高い血中濃度が持続し、作用や副作用が強く出るおそれがある。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

8.1 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。  
[11.1.4 参照]

8.2 本剤を投与した際に、悪心、嘔吐、便秘等の症状があらわれることがある。悪心・嘔吐に対する対策として制吐剤の併用を、便秘に対する対策として下剤の併用を考慮し、本剤投与時の副作用の発現に十分注意すること。

8.3 眠気、めまい、意識消失が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。なお、意識消失により自動車事故に至った例も報告されている。

8.4 鎮痛剤による治療は原因療法ではなく、対症療法であることに留意すること。

8.5 本剤は徐放性製剤であることから、急激な血中濃度の上昇による重篤な副作用の発現を避けるため、服用に際して割ったり、砕いたり又はかみ砕いたりしないように指示すること。

#### <解説>

8.1 オピオイド鎮痛剤の長期投与により、依存性が発現することが知られている。本剤の連用により薬物依存が生じる可能性があるため、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。

8.2 本剤の臨床試験において、悪心（41.6%）、嘔吐（15.3%）、便秘（38.1%）等が認められている。悪心・嘔吐に対する対策として制吐剤の併用を、便秘に対する対策として下剤の併用を考慮し、本剤投与時の副作用の発現に十分注意すること。

8.3 本剤の臨床試験において、眠気〔傾眠（20.3%）〕、めまい〔浮動性めまい（10.3%）、回転性めまい（0.7%）〕等が、また、トラマドール塩酸塩を含む製剤において意識消失が認められている。本剤投与中の患者には自動車の運転等の危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。なお、トラマドール塩酸塩を含む製剤においては、意識消失により自動車事故に至った例も報告されている。

8.4 鎮痛剤による治療は、慢性疼痛に対する原因療法ではなく、対症療法である。治療上の必要性を十分に検討した上で使用し、期待する効果がみられない場合には、速やかに他の適切な治療への変更を検討すること。

8.5 本剤は徐放性製剤であることから、急激な血中濃度の上昇による重篤な副作用の発現を避けるため、服用に際して割ったり、砕いたり又はかみ砕いたりしないように患者に指示すること。

### 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### (1) 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 18歳未満の肥満、閉塞性睡眠時無呼吸症候群又は重篤な肺疾患を有する患者  
投与しないこと。重篤な呼吸抑制のリスクが増加するおそれがある。

9.1.2 てんかんの患者、痙攣発作を起こしやすい患者又は痙攣発作の既往歴のある患者（治療により十分な管理がされていないてんかん患者を除く）  
本剤投与中は観察を十分に行うこと。痙攣発作を誘発することがある。  
[2.6 参照]

##### 9.1.3 薬物乱用又は薬物依存傾向のある患者

厳重な医師の管理下に、短期間に限って投与すること。依存性を生じやすい。

|                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>9.1.4 呼吸抑制状態にある患者</b><br/>呼吸抑制を増強するおそれがある。</p> <p><b>9.1.5 脳に器質的障害のある患者</b><br/>呼吸抑制や頭蓋<sup>すがい</sup>内圧の上昇を来すおそれがある。</p> <p><b>9.1.6 オピオイド鎮痛剤に対し過敏症の既往歴のある患者（本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者を除く）</b> [2.2 参照]</p> <p><b>9.1.7 ショック状態にある患者</b><br/>循環不全や呼吸抑制を増強するおそれがある。</p> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

<解説>

- 9.1.1 2017 年 4 月に米国食品医薬品局 (FDA) が 12 歳以上 18 歳未満の患者のうち肥満、閉塞性睡眠時無呼吸症候群又は重篤な肺疾患を有する患者では使用を推奨しない旨を警告に記載することを勧告したことから、当該患者には投与しないこと。なお、国内において 18 歳未満の患者における呼吸抑制関連の報告は無い(2004 年 4 月から 2017 年 5 月までの期間)。
- 9.1.2 てんかんのある患者、痙攣発作を起こしやすい患者(頭部傷害、代謝性疾患、アルコール禁断症状、退薬症候、中枢神経系感染症等の患者)又は痙攣発作の既往歴のある患者に本剤を投与する場合は、痙攣発作を誘発することがあるので、患者の状態を十分に観察し慎重に投与すること。
- 9.1.3 薬物乱用又は薬物依存傾向のある患者に本剤を投与する場合は、身体的依存や精神的依存が生じやすいため、慎重に投与すること。
- 9.1.4 呼吸抑制状態にある患者に本剤を投与する場合は、呼吸抑制を増強するおそれがあるので、慎重に投与すること。
- 9.1.5 脳に器質的障害のある患者(脳腫瘍、脳血管障害、脳炎・髄膜炎、悪性腫瘍による髄膜症、慢性硬膜下血腫等)に本剤を投与する場合は、呼吸抑制が発現するおそれがあり、また、血中の二酸化炭素分圧が高まることで、脳血管が拡張し、頭蓋内圧がさらに上昇するおそれがある。脳に器質的障害のある患者には慎重に投与すること。
- 9.1.6 オピオイド鎮痛剤に対し過敏症の既往歴がある患者では、本剤を投与すると過敏症を起こすおそれがあることから慎重に投与すること。
- 9.1.7 ショック状態にある患者では、心拍出量減少、血圧低下、脳血流量の低下及びそれらによる呼吸抑制がみられる。本剤を投与するとこれらの症状を更に増強するおそれがあるため慎重に投与すること。

(2) 腎機能障害患者

|                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>9.2 腎機能障害患者</b></p> <p><b>9.2.1 高度な腎機能障害のある患者</b><br/>投与しないこと。高い血中濃度が持続し、作用及び副作用が増強するおそれがある。 [2.7 参照]</p> <p><b>9.2.2 腎機能障害のある患者（高度な腎機能障害のある患者を除く）</b><br/>高い血中濃度が持続するおそれがある。</p> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

<解説>

本剤は、主に肝臓で代謝され腎排泄される。腎機能障害のある患者では、高い血中濃度が持続するおそれがあるため、患者の状況に応じて、慎重に投与すること。なお、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、本剤の投与は禁忌である。「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照。

(3) 肝機能障害患者

|                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>9.3 肝機能障害患者</b></p> <p><b>9.3.1 高度な肝機能障害のある患者</b><br/>投与しないこと。高い血中濃度が持続し、作用及び副作用が増強するおそれがある。 [2.7 参照]</p> <p><b>9.3.2 肝機能障害のある患者（高度な肝機能障害のある患者を除く）</b><br/>高い血中濃度が持続するおそれがある。</p> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

<解説>

本剤は、主に肝臓で代謝され腎排泄される。肝機能障害のある患者では、高い血中濃度が持続するおそれがあるため、患者の状況に応じて、慎重に投与すること。なお、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、本剤の投与は禁忌である。「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照。

(4) 生殖能を有する者

該当しない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。胎盤を通過し、退薬症候が新生児に起こる可能性がある。なお、動物実験で、器官形成、骨化及び出生児の生存に影響を及ぼすことが報告されている。

<解説>

国内臨床試験において、妊婦、産婦及び授乳婦等への使用経験はない。

妊婦、新生児に対する安全性は確立されていない。胎盤関門を通過し、退薬症候が新生児に起こる可能性がある。また、動物実験で、器官形成、骨化及び出生児の生存に影響を及ぼすことが報告されている。したがって、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

<トラマドール塩酸塩の非臨床試験における生殖発生毒性試験の結果>

ラット:妊娠ラットへの経口投与の結果、胎児では 30mg/kg において、胚・胎児発生に影響を及ぼさなかった。また、ラットの出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験において、出生児では 30mg/kg において被験物質投与の影響は認められなかった。母動物の生殖機能についてはいずれの群においても出産率、妊娠期間、着床痕数、死産児率、出生児数及び出生率に被験物質投与の影響は認められず、分娩及び哺育状態に異常はみられなかった。ウサギ:妊娠ウサギへの経口投与の結果、60mg/kg 投与群において生殖機能及び胚・胎児発生に影響は認められなかった。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。静脈内投与（国内未承認）の場合、0.1%が乳汁中に移行することが知られている。

<解説>

国内臨床試験において、妊婦、産婦及び授乳婦等への使用経験はない。

トラマドールは乳汁中へ移行することが報告されているため、本剤投与中は授乳を避けるよう指導すること。

(7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 12 歳未満の小児

投与しないこと。海外において、12 歳未満の小児で死亡を含む重篤な呼吸抑制のリスクが高いとの報告がある。 [2.1 参照]

9.7.2 12 歳以上の小児

12 歳以上の小児に対する有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.7.3 肥満、閉塞性睡眠時無呼吸症候群又は重篤な肺疾患を有する小児

投与しないこと。重篤な呼吸抑制のリスクが増加するおそれがある。

<解説>

9.7.1 海外において 18 歳未満の患者における呼吸抑制が報告されており、2017 年 4 月に米国食品医薬品局 (FDA) がトラマドールを含有する医薬品について添付文書の禁忌に 12 歳未満の患者への使用を追記することを勧告したことから、注意喚起のために設定した。な

お、本剤の臨床試験において、小児等(低出生体重児、新生児、乳児及び小児)への使用経験はない。また、国内のトラマドール含有医薬品で小児に対する用法・用量は承認されておらず、小児における呼吸抑制関連の報告も無い(2004年4月から2017年5月までの期間)。

9.7.3 2017年4月に米国食品医薬品局(FDA)が12歳以上18歳未満の患者のうち肥満、閉塞性睡眠時無呼吸症候群又は重篤な肺疾患を有する患者では使用を推奨しない旨を警告に記載することを勧告したことから、当該患者には投与しないこと。なお、国内において18歳未満の患者における呼吸抑制関連の報告は無い(2004年4月から2017年5月までの期間)。

## (8) 高齢者

### 9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。生理機能が低下していることが多く、代謝・排泄が遅延し副作用があらわれやすい。

#### <解説>

一般に高齢者では肝機能・腎機能等の生理機能が低下していることが多いため、代謝・排泄が遅延し、副作用が現れやすくなったり、副作用の症状が増強される可能性がある。患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

## 7. 相互作用

### 10. 相互作用

本剤は主に CYP2D6 及び CYP3A4 により代謝される。

#### (1) 併用禁忌とその理由

##### 10.1 併用禁忌 (併用しないこと)

| 薬剤名等                                                                                       | 臨床症状・措置方法                                                                                                                                                                                                                                      | 機序・危険因子                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| モノアミン酸化酵素阻害剤<br>セレギリン塩酸塩<br>エフピー<br>ラサギリンメシル酸塩<br>アジレクト<br>サフィナミドメシル酸塩<br>エクフィナ<br>[2.4参照] | 外国において、セロトニン症候群 (さくらん げきえつ 錯乱、激越、発熱、発汗、運動失調、反射異常亢進、ミオクローヌス、下痢等) を含む中枢神経系 (攻撃的行動、固縮、痙攣、昏睡、頭痛)、呼吸器系 (呼吸抑制) 及び心血管系 (低血圧、高血圧) の重篤な副作用が報告されている。モノアミン酸化酵素阻害剤を投与中の患者又は投与中止後14日以内の患者には投与しないこと。また、本剤投与中止後にモノアミン酸化酵素阻害剤の投与を開始する場合には、2～3日間の間隔をあけることが望ましい。 | 相加的に作用が増強され、また中枢神経のセロトニンが蓄積すると考えられる。          |
| ナルメフェン塩酸塩水和物<br>セリンクロ<br>[2.5参照]                                                           | 離脱症状を起こすおそれがある。本剤の鎮痛作用を減弱させるため、効果を得るために必要な用量が通常用量より多くなり、呼吸抑制等の中枢神経抑制症状が発現するおそれがある。ナルメフェンを投与中の患者又は投与中止後1週間以内の患者には投与しないこと。                                                                                                                       | ナルメフェンの $\mu$ オピオイド受容体拮抗作用により、本剤に対して競合的に阻害する。 |

<解説>

[モノアミン酸化酵素阻害剤]

トラマドールとモノアミン酸化酵素阻害剤の併用により、相加的に作用が増強され、また、中枢神経のセロトニンが蓄積するため、セロトニン症候群（錯乱、激越、発熱、発汗、運動失調、反射異常亢進、ミオクロヌス、下痢等）を含む中枢神経系（攻撃的行動、固縮、痙攣、昏睡、頭痛）、呼吸器系（呼吸抑制）及び心血管系（低血圧、高血圧）の重篤な副作用が発現する可能性がある。モノアミン酸化酵素阻害剤を投与中、又はモノアミン酸化酵素阻害剤が体内から消失する期間を考慮し、投与中止後 14 日以内の患者においては、本剤を投与しないこと。また、本剤投与中止後にモノアミン酸化酵素阻害剤の投与を開始する場合には、2～3 日間の間隔を空けることが推奨される。

[ナルメフェン塩酸塩水和物]

μ オピオイド受容体への競合的阻害により、離脱症状を起こすおそれ、および鎮痛作用が減弱するおそれがある。ナルメフェン塩酸塩を投与中、又はナルメフェン塩酸塩が体内から消失する期間を考慮し、投与中止後 1 週間以内の患者においては、本剤を投与しないこと。

(2) 併用注意とその理由

| 10.2 併用注意（併用に注意すること）                               |                                                                                                               |                                                                                          |
|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| 薬剤名等                                               | 臨床症状・措置方法                                                                                                     | 機序・危険因子                                                                                  |
| オピオイド鎮痛剤<br>中枢神経抑制剤<br>フェノチアジン系薬剤、<br>催眠鎮静剤等       | けいれん<br>痙攣閾値の低下や呼吸抑制<br>の増強を来すおそれがある。                                                                         | 本剤と相加的に作用が増強されると考えられる。                                                                   |
| 三環系抗うつ剤<br>セロトニン作用薬<br>選択的セロトニン再取り<br>込み阻害剤（SSRI）等 | セロトニン症候群（錯乱、<br>激越、発熱、発汗、運動失調、<br>反射異常亢進、ミオクロヌス、<br>下痢等）があらわれるお<br>それがある。また、けいれん<br>痙攣発作の危険性を増大させるお<br>それがある。 | 相加的に作用が増強され、<br>また、中枢神経のセロトニン<br>が蓄積すると考えられる。                                            |
| リネゾリド                                              |                                                                                                               | リネゾリドの非選択的、可<br>逆的モノアミン酸化酵素<br>阻害作用により、相加的に<br>作用が増強され、また、中<br>枢神経のセロトニンが蓄<br>積すると考えられる。 |
| メチルチオニウム塩化物<br>水和物（メチレンブルー）                        | セロトニン症候群（錯乱、激<br>越、発熱、発汗、運動失調、<br>反射異常亢進、ミオクロヌ<br>ス、下痢等）があらわれるお<br>それがある。                                     | メチルチオニウム塩化物<br>水和物のモノアミン酸<br>化酵素阻害作用によりセ<br>ロトニン作用が増強され<br>る。                            |
| アルコール                                              | 呼吸抑制が生じるおそれがある。                                                                                               | 本剤と相加的に作用が増強されると考えられる。                                                                   |
| カルバマゼピン                                            | 同時あるいは前投与で本剤<br>の鎮痛効果を下げ作用時間<br>を短縮させる可能性がある。                                                                 | 本剤の代謝酵素が誘導さ<br>れる。                                                                       |
| キニジン                                               | 相互に作用が増強するおそれがある。                                                                                             | 機序不明                                                                                     |



|                     |                                                |                                     |
|---------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------|
| ジゴキシン               | 外国において、ジゴキシン中毒が発現したとの報告がある。                    | 機序不明                                |
| オンダンセトロン塩酸塩水和物      | 本剤の鎮痛作用を減弱させるおそれがある。                           | 本剤の中枢におけるセロトニン作用が抑制されると考えられる。       |
| ブプレノルフィン<br>ペンタゾシン等 | 本剤の鎮痛作用を減弱させるおそれがある。また、退薬症候を起こすおそれがある。         | 本剤が作用する $\mu$ -オピオイド受容体の部分アゴニストである。 |
| クマリン系抗凝血剤<br>ワルファリン | 出血を伴うプロトロンビン時間の延長、斑状出血等の抗凝血作用への影響がみられたとの報告がある。 | 機序不明                                |

#### <解説>

##### 【オピオイド鎮痛剤、中枢神経抑制剤（フェノチアジン系薬剤、催眠鎮静剤等）】

本剤と相加的に作用が増強されると考えられる。痙攣閾値の低下や呼吸抑制の増強を来すおそれがあるので併用に注意すること。

##### 【三環系抗うつ剤、セロトニン作用薬（選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）等）】

相加的に作用が増強され、また、中枢神経のセロトニンが蓄積すると考えられる。セロトニン症候群（錯乱、激越、発熱、発汗、運動失調、反射異常亢進、ミオクロヌス、下痢等）があらわれるおそれがあり、また、痙攣発作の危険性を増大させるおそれがあるので併用に注意すること。

##### 【リネゾリド】

リネゾリドの非選択的、可逆的モノアミン酸化酵素阻害作用により、相加的に作用が増強され、また、中枢神経のセロトニンが蓄積すると、セロトニン症候群等の副作用が増強されるおそれがあるため併用に注意すること。

##### 【アルコール】

本剤と相加的に作用が増強されると考えられる。呼吸抑制が生じるおそれがあるので併用に注意すること。

##### 【カルバマゼピン】

カルバマゼピンは本剤の代謝酵素の一つである CYP3A4 等を誘導する。そのため同時あるいは前投与で本剤の鎮痛効果を下げ、作用時間を短縮させる可能性があるため併用に注意すること。

##### 【キニジン】

機序は不明であるが、相互に作用が増強するおそれがあるので併用に注意すること。

##### 【ジゴキシン】

機序は不明であるが、外国においてトラマドール塩酸塩製剤との併用でジゴキシン中毒が発現したとの報告があるので併用に注意すること。

##### 【オンダンセトロン塩酸塩水和物】

オンダンセトロン塩酸塩水和物との併用において、本剤の中枢におけるセロトニン作用が抑制され、鎮痛効果が減弱したとの報告<sup>21), 22)</sup> があるため併用に注意すること。

##### 【ブプレノルフィン、ペンタゾシン等】

トラマドール塩酸塩の鎮痛作用は主にオピオイド $\mu$ -受容体に対するアゴニスト作用とモノアミン再取り込み阻害作用によって発現する。ブプレノルフィンやペンタゾシン等のアゴニスト/アンタゴニストと本剤を併用すると、本剤の鎮痛効果を減弱させたり、場合によっては退薬症候を誘発する可能性があるため併用に注意すること。

##### 【クマリン系抗凝血剤（ワルファリン）】

機序は不明であるが、トラマドール塩酸塩製剤との併用で出血を伴うプロトロンビン時間の延長、斑状出血等の抗凝血作用への影響がみられたとの報告があるので併用に注意すること。

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

##### 11.1.1 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

呼吸困難、気管支<sup>けいれん</sup>痙攣、喘鳴、血管神経性浮腫等があらわれることがある。

##### 11.1.2 呼吸抑制（頻度不明）

##### 11.1.3 痙攣<sup>けいれん</sup>（頻度不明）

##### 11.1.4 依存性（頻度不明）

長期使用時に、耐性、精神的依存及び身体的依存が生じることがある。本剤の中止又は減量時において、激越<sup>げきえつ</sup>、不安、神経過敏、不眠症、運動過多、振戦、胃腸症状、パニック発作、幻覚、錯感覚、耳鳴等の退薬症候が生じることがある。〔8.1 参照〕

##### 11.1.5 意識消失（頻度不明）

#### <解説>

- 11.1.1 本剤の臨床試験では報告はないが、トラマドール塩酸塩製剤を投与することにより、ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、気管支痙攣、喘鳴、血管神経性浮腫等）が発現することがある。本剤を投与する際には、患者の観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11.1.2 本剤の臨床試験では報告はないが、トラマドール塩酸塩製剤で呼吸抑制の症例が集積されている。呼吸抑制を起こしやすい患者の状態（「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項参照）や薬剤との併用（「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照）に注意する必要がある。本剤を投与する際には、患者の観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。「Ⅷ. 10. 過量投与」の項参照。
- 11.1.3 本剤の臨床試験では報告はないが、トラマドール塩酸塩製剤を投与することにより、痙攣が発現することがある。特にオピオイド鎮痛剤や中枢神経抑制剤を投与中の患者、てんかんのある患者、痙攣を起こしやすい患者等への投与には注意する必要がある（「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」及び「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照）。本剤を投与する際には、患者の観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11.1.4 本剤の臨床試験では報告はないが、トラマドール塩酸塩製剤の長期使用により依存性がみられることがある。本剤の長期使用時に、耐性、精神的依存及び身体的依存が生じることがあるため、患者の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止すること。本剤の中止又は減量時において、激越、不安、神経過敏、不眠症、運動過多、振戦、胃腸症状、パニック発作、幻覚、錯感覚、耳鳴等の退薬症候が生じることがあるので、適切な処置を行うこと。また、薬物乱用又は薬物依存傾向のある患者では、厳重な医師の管理下に短期間に限って投与すること。
- 11.1.5 本剤の臨床試験では報告はないが、国内外の製造販売後にトラマドール塩酸塩製剤の投与による重篤な意識消失が報告されている。本剤を投与する際には、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照。

## 11.2 その他の副作用

|         | 5%以上                                                    | 1～5%未満   | 1%未満                                                  | 頻度不明                                                                                                                                       |
|---------|---------------------------------------------------------|----------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 消化器     | 悪心<br>(41.6%)<br>便秘<br>(38.1%)<br>嘔吐<br>(15.3%)<br>食欲減退 | 腹部不快感    | 消化不良、胃炎、腹部膨満感、下痢、胃食道逆流性疾患、上腹部痛、口内炎、出血性胃炎、口唇炎、口角口唇炎    | 口の錯感覚、胃腸音異常、口内乾燥、腹痛、おくび、イレウス                                                                                                               |
| 精神神経系   | 傾眠<br>(20.3%)<br>浮動性めまい<br>(10.3%)                      | 頭痛       | 回転性めまい、振戦、不眠症、耳鳴、味覚不全、感覚鈍麻、頭部不快感、片頭痛、体位性めまい、錯感覚、譫妄、不安 | 睡眠障害、健忘、幻覚、鎮静、悪夢、落ち着きのなさ、活動性低下、異常行動、無感情、不快気分、不随意性筋収縮、記憶障害、ジスキネジー、眼振、疲労、気分変動、うつ病、頭重感、激越、抑うつ気分、両手のしびれ感、ふらつき感、不快感、協調運動異常、失神、錯乱、精神運動亢進、錯覚、言語障害 |
| 呼吸器     |                                                         |          |                                                       | 呼吸困難、口腔咽頭痛、咽喉乾燥、口腔咽頭不快感、発声障害                                                                                                               |
| 循環器     |                                                         |          | 動悸、高血圧、ほてり                                            | 不整脈、蒼白、胸内苦悶、頻脈、徐脈、血圧上昇、血圧低下、起立性低血圧                                                                                                         |
| 血液凝固系   |                                                         |          | 好中球数増加                                                | ヘマトクリット減少、血小板減少、好酸球増加・減少、リンパ球減少、ヘモグロビン減少、赤血球減少、白血球増加                                                                                       |
| 肝臓      |                                                         |          | 肝機能異常、ALT増加、AST増加、LDH増加                               | Al-P増加、ビリルビン増加                                                                                                                             |
| 皮膚      |                                                         | そう痒症、多汗症 | 湿疹、発疹、薬疹、冷汗、蕁麻疹、寝汗                                    |                                                                                                                                            |
| 腎臓及び尿路系 |                                                         | 排尿困難     | 尿中血陽性、尿中ブドウ糖陽性、膀胱炎、頻尿、尿閉、血中クレアチニン増加、尿量減少              | 尿蛋白陽性、BUN増加、夜間頻尿                                                                                                                           |
| 代謝異常    |                                                         |          | 血中尿酸増加、脱水                                             | トリグリセリド増加                                                                                                                                  |
| その他     | 口渇<br>(6.9%)                                            | 倦怠感、CK増加 | 末梢性浮腫、異常感、胸部不快感、体重減少                                  | 熱感、視力障害、背部痛、疼痛、霧視、散瞳、無力症、関節痛、四肢痛、筋骨格硬直、易刺激性、悪寒、発熱、冷感、視調節障害、心電図QT延長、浮腫、転倒                                                                   |

### <解説>

本剤の臨床試験で報告された副作用＊を頻度別に記載した。頻度不明は本剤の臨床試験では報告がないが、トラマドール塩酸塩製剤で報告があり、発生が予想される副作用を記載している。

＊すべての有害事象のうち、本剤との因果関係が否定できないものを副作用と規定した。

< 参考情報 >

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

|      | 因果関係が否定できない有害事象  |              |                     |
|------|------------------|--------------|---------------------|
|      | 慢性疼痛<br>6 試験併合 * | がん疼痛<br>1 試験 | 慢性疼痛・がん疼痛<br>7 試験併合 |
| 評価例数 | 749              | 126          | 875                 |
| 発現例数 | 597              | 74           | 671                 |
| 発現率  | 79.7%            | 58.7%        | 76.7%               |

\* NZ-687-II-1、NZ-687-II-2、NZ-687-II-3、NZ-687-III-1、NZ-687-III-2 および NZ-687-III-3 の 6 試験

死亡例として、急性心不全、心筋梗塞が各 1 例（NZ-687-III-2）認められた。その他の重篤な副作用として喘息が 1 例（NZ-687-II-1）、過換気が 1 例（NZ-687-III-1 非盲検期）、悪心が 1 例（NZ-687-III-4）及び便秘が 1 例（NZ-687-III-4）認められた。いずれも本剤との因果関係は否定されていない。

|                        | 因果関係が否定できない有害事象 |              |                     |
|------------------------|-----------------|--------------|---------------------|
|                        | 慢性疼痛<br>6 試験併合  | がん疼痛<br>1 試験 | 慢性疼痛・がん疼痛<br>7 試験併合 |
| 解析対象例数                 | 749             | 126          | 875                 |
| 器官別大分類（SOC）<br>基本語（PT） | 発現例数<br>（%）     | 発現例数<br>（%）  | 発現例数<br>（%）         |
| 感染症および寄生虫症             | 1 (0.1)         |              | 1 (0.1)             |
| 膀胱炎                    | 1 (0.1)         |              | 1 (0.1)             |
| 代謝および栄養障害              | 44 (5.9)        | 8 (6.3)      | 52 (5.9)            |
| 脱水                     | 3 (0.4)         |              | 3 (0.3)             |
| 食欲減退                   | 43 (5.7)        | 8 (6.3)      | 51 (5.8)            |
| 精神障害                   | 6 (0.8)         |              | 6 (0.7)             |
| 不安                     | 1 (0.1)         |              | 1 (0.1)             |
| 譫妄                     | 1 (0.1)         |              | 1 (0.1)             |
| 失見当識                   | 1 (0.1)         |              | 1 (0.1)             |
| 不眠症                    | 4 (0.5)         |              | 4 (0.5)             |
| 神経系障害                  | 243 (32.4)      | 26 (20.6)    | 269 (30.7)          |
| 注意力障害                  | 1 (0.1)         |              | 1 (0.1)             |
| 浮動性めまい                 | 81 (10.8)       | 9 (7.1)      | 90 (10.3)           |
| 体位性めまい                 | 1 (0.1)         |              | 1 (0.1)             |
| 味覚不全                   | 2 (0.3)         |              | 2 (0.2)             |
| 頭部不快感                  | 2 (0.3)         |              | 2 (0.2)             |
| 頭痛                     | 29 (3.9)        | 1 (0.8)      | 30 (3.4)            |
| 感覚鈍麻                   | 2 (0.3)         | 1 (0.8)      | 3 (0.3)             |
| 片頭痛                    | 2 (0.3)         |              | 2 (0.2)             |
| 錯感覚                    | 1 (0.1)         |              | 1 (0.1)             |
| 傾眠                     | 160 (21.4)      | 18 (14.3)    | 178 (20.3)          |
| 振戦                     | 5 (0.7)         |              | 5 (0.6)             |
| 平衡障害                   | 1 (0.1)         |              | 1 (0.1)             |

|                          | 因果関係が否定できない有害事象 |              |                     |
|--------------------------|-----------------|--------------|---------------------|
|                          | 慢性疼痛<br>6 試験併合  | がん疼痛<br>1 試験 | 慢性疼痛・がん疼痛<br>7 試験併合 |
| 解析対象例数                   | 749             | 126          | 875                 |
| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 発現例数<br>(%)     | 発現例数<br>(%)  | 発現例数<br>(%)         |
| 認知障害                     | 1 (0.1)         |              | 1 (0.1)             |
| 安静時振戦                    | 1 (0.1)         |              | 1 (0.1)             |
| 味覚障害                     | 1 (0.1)         |              | 1 (0.1)             |
| 眼障害                      | 1 (0.1)         |              | 1 (0.1)             |
| 視力低下                     | 1 (0.1)         |              | 1 (0.1)             |
| 耳および迷路障害                 | 9 (1.2)         | 1 (0.8)      | 10 (1.1)            |
| 耳鳴                       | 4 (0.5)         | 1 (0.8)      | 5 (0.6)             |
| 回転性めまい                   | 6 (0.8)         |              | 6 (0.7)             |
| 心臓障害                     | 6 (0.8)         |              | 6 (0.7)             |
| 急性心不全                    | 1 (0.1)         |              | 1 (0.1)             |
| 心筋梗塞                     | 1 (0.1)         |              | 1 (0.1)             |
| 動悸                       | 4 (0.5)         |              | 4 (0.5)             |
| 上室性期外収縮                  | 1 (0.1)         |              | 1 (0.1)             |
| 血管障害                     | 5 (0.7)         |              | 5 (0.6)             |
| 高血圧                      | 4 (0.5)         |              | 4 (0.5)             |
| ほてり                      | 1 (0.1)         |              | 1 (0.1)             |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害            | 2 (0.3)         |              | 2 (0.2)             |
| 喘息                       | 1 (0.1)         |              | 1 (0.1)             |
| 過換気                      | 1 (0.1)         |              | 1 (0.1)             |
| 胃腸障害                     | 518 (69.2)      | 53 (42.1)    | 571 (65.3)          |
| 腹部不快感                    | 24 (3.2)        |              | 24 (2.7)            |
| 腹部膨満                     | 6 (0.8)         |              | 6 (0.7)             |
| 上腹部痛                     | 3 (0.4)         |              | 3 (0.3)             |
| 口角口唇炎                    | 2 (0.3)         |              | 2 (0.2)             |
| 口唇炎                      | 1 (0.1)         |              | 1 (0.1)             |
| 便秘                       | 308 (41.1)      | 25 (19.8)    | 333 (38.1)          |
| 下痢                       | 3 (0.4)         |              | 3 (0.3)             |
| 消化不良                     | 6 (0.8)         |              | 6 (0.7)             |
| 硬便                       | 1 (0.1)         |              | 1 (0.1)             |
| 胃潰瘍                      | 1 (0.1)         |              | 1 (0.1)             |
| 胃炎                       | 6 (0.8)         |              | 6 (0.7)             |
| 出血性胃炎                    | 2 (0.3)         |              | 2 (0.2)             |
| 胃食道逆流性疾患                 | 3 (0.4)         |              | 3 (0.3)             |
| 舌炎                       | 1 (0.1)         |              | 1 (0.1)             |
| 悪心                       | 329 (43.9)      | 35 (27.8)    | 364 (41.6)          |
| 口内炎                      | 2 (0.3)         |              | 2 (0.2)             |
| 嘔吐                       | 113 (15.1)      | 21 (16.7)    | 134 (15.3)          |
| 心窩部不快感                   | 1 (0.1)         |              | 1 (0.1)             |

|                          | 因果関係が否定できない有害事象 |              |                     |
|--------------------------|-----------------|--------------|---------------------|
|                          | 慢性疼痛<br>6 試験併合  | がん疼痛<br>1 試験 | 慢性疼痛・がん疼痛<br>7 試験併合 |
| 解析対象例数                   | 749             | 126          | 875                 |
| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 発現例数<br>(%)     | 発現例数<br>(%)  | 発現例数<br>(%)         |
| 肝胆道系障害                   | 3 (0.4)         |              | 3 (0.3)             |
| 肝機能異常                    | 2 (0.3)         |              | 2 (0.2)             |
| 肝障害                      | 1 (0.1)         |              | 1 (0.1)             |
| 皮膚および皮下組織障害              | 44 (5.9)        | 3 (2.4)      | 47 (5.4)            |
| 冷汗                       | 2 (0.3)         |              | 2 (0.2)             |
| 薬疹                       | 2 (0.3)         |              | 2 (0.2)             |
| 湿疹                       | 6 (0.8)         |              | 6 (0.7)             |
| 多汗症                      | 9 (1.2)         |              | 9 (1.0)             |
| 寝汗                       |                 | 1 (0.8)      | 1 (0.1)             |
| そう痒症                     | 25 (3.3)        | 1 (0.8)      | 26 (3.0)            |
| 発疹                       | 4 (0.5)         |              | 4 (0.5)             |
| 皮膚びらん                    | 1 (0.1)         |              | 1 (0.1)             |
| 蕁麻疹                      |                 | 1 (0.8)      | 1 (0.1)             |
| 全身性そう痒症                  | 1 (0.1)         |              | 1 (0.1)             |
| 筋骨格系および結合組織障害            | 3 (0.4)         |              | 3 (0.3)             |
| 筋固縮                      | 1 (0.1)         |              | 1 (0.1)             |
| 筋力低下                     | 1 (0.1)         |              | 1 (0.1)             |
| 変形性脊椎症                   | 1 (0.1)         |              | 1 (0.1)             |
| 腎および尿路障害                 | 19 (2.5)        |              | 19 (2.2)            |
| 排尿困難                     | 15 (2.0)        |              | 15 (1.7)            |
| 乏尿                       | 1 (0.1)         |              | 1 (0.1)             |
| 頻尿                       | 1 (0.1)         |              | 1 (0.1)             |
| 蛋白尿                      | 1 (0.1)         |              | 1 (0.1)             |
| 尿閉                       | 1 (0.1)         |              | 1 (0.1)             |
| 腎機能障害                    | 1 (0.1)         |              | 1 (0.1)             |
| 生殖系および乳房障害               | 1 (0.1)         |              | 1 (0.1)             |
| 閉経期症状                    | 1 (0.1)         |              | 1 (0.1)             |
| 一般・全身障害および投与部位の状態        | 72 (9.6)        | 6 (4.8)      | 78 (8.9)            |
| 胸部不快感                    | 1 (0.1)         |              | 1 (0.1)             |
| 顔面浮腫                     | 1 (0.1)         |              | 1 (0.1)             |
| 異常感                      | 2 (0.3)         | 1 (0.8)      | 3 (0.3)             |
| 倦怠感                      | 15 (2.0)        | 3 (2.4)      | 18 (2.1)            |
| 末梢性浮腫                    | 3 (0.4)         |              | 3 (0.3)             |
| 口渇                       | 58 (7.7)        | 2 (1.6)      | 60 (6.9)            |
| 臨床検査                     | 22 (2.9)        | 3 (2.4)      | 25 (2.9)            |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加       | 2 (0.3)         |              | 2 (0.2)             |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加    | 1 (0.1)         |              | 1 (0.1)             |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加         | 8 (1.1)         | 2 (1.6)      | 10 (1.1)            |

|                          | 因果関係が否定できない有害事象 |              |                     |
|--------------------------|-----------------|--------------|---------------------|
|                          | 慢性疼痛<br>6 試験併合  | がん疼痛<br>1 試験 | 慢性疼痛・がん疼痛<br>7 試験併合 |
| 解析対象例数                   | 749             | 126          | 875                 |
| 器官別大分類 (SOC)<br>基本語 (PT) | 発現例数<br>(%)     | 発現例数<br>(%)  | 発現例数<br>(%)         |
| 血中クレアチニン増加               | 1 (0.1)         |              | 1 (0.1)             |
| 血中乳酸脱水素酵素増加              | 1 (0.1)         |              | 1 (0.1)             |
| 血中尿酸増加                   | 1 (0.1)         |              | 1 (0.1)             |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加       | 1 (0.1)         |              | 1 (0.1)             |
| 尿中ブドウ糖陽性                 | 2 (0.3)         |              | 2 (0.2)             |
| 尿中血陽性                    | 2 (0.3)         |              | 2 (0.2)             |
| 体重減少                     | 2 (0.3)         |              | 2 (0.2)             |
| 尿量減少                     | 1 (0.1)         |              | 1 (0.1)             |
| 便潜血陽性                    | 1 (0.1)         |              | 1 (0.1)             |
| 製品の体内残留                  | 1 (0.1)         |              | 1 (0.1)             |
| 肝機能検査値上昇                 |                 | 1 (0.8)      | 1 (0.1)             |
| 好中球数増加                   |                 | 1 (0.8)      | 1 (0.1)             |
| 単球数増加                    |                 | 1 (0.8)      | 1 (0.1)             |
| 傷害、中毒および処置合併症            | 2 (0.3)         |              | 2 (0.2)             |
| 転倒                       | 1 (0.1)         |              | 1 (0.1)             |
| 関節損傷                     | 1 (0.1)         |              | 1 (0.1)             |

MedDRA/J ver.23.0 に基づき記載した。

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

## 10. 過量投与

### 13. 過量投与

#### 13.1 症状

中毒による典型的な症状は、縮瞳、嘔吐、心血管虚脱、昏睡に至る意識障害、痙攣、呼吸停止に至る呼吸抑制等が報告されている。

#### 13.2 処置

緊急処置として、気道を確保し、症状に応じた呼吸管理と循環の管理を行うこと。本剤摂取後2時間以内の場合、胃内容物の吸引、胃洗浄あるいは活性炭投与等の処置が有効である。また、呼吸抑制に対してはナロキソンの投与、痙攣に対してはジアゼパムの静脈内投与を行うこと（ナロキソンは動物実験で痙攣を増悪させるとの報告があるので注意すること）。本剤は透析によってはほとんど除去されず、急性中毒に対して、解毒のための血液透析、あるいは血液濾過のみの治療は不適切である。

#### <解説>

帯状疱疹後神経痛を対象とした臨床比較試験において、1例が1日最高用量を超えて服用した。この患者では過量投与が確認される前から頭がボーっとするような虚脱様症状が現れ、治験責任医師により軽度の有害事象（譫妄）と判断されたが、過量服用後に新たな有害事象の発現は認められなかった。

本剤の過量投与例ではみられなかったが、中毒の典型的な症状として、縮瞳、嘔吐、心血管虚脱、昏睡に至る意識障害、痙攣、呼吸停止に至る呼吸抑制等が報告されている。

緊急処置として、気道を確保し、症状に応じた呼吸管理と循環の管理を行うこと。本剤摂取後2時間以内の場合、胃内容物の吸引、胃洗浄あるいは活性炭投与等の処置が有効である。また、呼吸抑制に対してはナロキソンの投与、痙攣に対してはジアゼパムの静脈内投与を行うこと（ナロキソンは動物実験で痙攣を増悪させるとの報告がある）。本剤は透析によってはほとんど除去されず、急性中毒に対する血液透析あるいは血液濾過のみの治療は不適切である。

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 本剤の投与にあたっては、具体的な服用方法、服用時の注意点、保管方法等を十分に説明し、本剤の目的以外への使用をしないように指導するとともに、本剤を子供の手の届かないところに保管するよう指導すること。

14.1.2 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.3 有効成分放出後の基剤（抜け殻）が糞便中に排泄されることがある。

#### <解説>

14.1.1 安全確保及び本剤の乱用防止のため、具体的な服用方法、服用時の注意点、保管方法等を十分に説明し、本剤を医療目的以外に使用しないように指導すること。また、本剤を子供の手の届かないところに保管するように患者や家族等に指導すること。



14.1.2 PTP 包装の薬剤に共通の注意である。日薬連発第 240 号（平成 8 年 3 月 27 日付）及び第 304 号（平成 8 年 4 月 18 日付）「PTP の誤飲対策について」に基づき記載した。PTP シートから薬剤を取り出さずに飲み込むことによって、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症が併発したという誤飲事故が報告されているので、本剤の交付時には PTP シートから取り出して服用するように指導すること。

14.1.3 ゴーストタブレット（服用後に体内で成分が放出された後の殻錠）が糞便中に排泄されたとの報告が本剤の臨床試験において 1 例あり、注意喚起のために設定した。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15. その他の注意

##### 15.1 臨床使用に基づく情報

遺伝的に CYP2D6 の活性が過剰であることが判明している患者（Ultra-rapid Metabolizer）では、トラマドールの活性代謝物の血中濃度が上昇し、呼吸抑制等の副作用が発現しやすくなるおそれがある。

#### <解説>

本剤は主として CYP2D6 及び CYP3A4 によって代謝されるが、遺伝的に CYP2D6 の活性が過剰であることが判明している患者（Ultra-rapid Metabolizer）では、本剤の活性代謝物の血中濃度が上昇し、呼吸抑制等の副作用が発現しやすくなるおそれがあることから、注意喚起のために設定した。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

| 評価対象となる組織                 | 動物種／系統                             | 性別及び動物数/群   | 投与方法            | 投与量                            | 特記すべき所見                                                                                          |
|---------------------------|------------------------------------|-------------|-----------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>心血管系に及ぼす影響</b>         |                                    |             |                 |                                |                                                                                                  |
| 心血管<br>(カリウム電流)           | hERG 導<br>入ヒト<br>胎児腎<br>293 細胞     | －           | <i>in vitro</i> | 1、10、<br>100<br>μmol/L         | トラマドール塩酸塩は hERG チャンネルに対して 100μmol/L では抑制作用を有するが、1 及び 10μmol/L では影響を及ぼさないことが示された。                 |
| 乳頭筋<br>(活動電位)             | モルモ<br>ット／<br>Hartley              | －           | <i>in vitro</i> | 1、10、<br>100<br>μmol/L         | トラマドール塩酸塩は活動電位波形に対して 100μmol/L では影響を及ぼすが、1 及び 10μmol/L では影響を及ぼさないことが示された。                        |
| 心血管<br>(血圧、心拍数及び<br>心電図)  | イヌ／<br>ビーグ<br>ル (無<br>麻酔)          | 雄性<br>4 匹   | 単回<br>経口        | 3、10、<br>30<br>mg/kg           | トラマドール塩酸塩は 30mg/kg の経口用量においても心血管系に対して影響を及ぼさないことが示された。                                            |
| <b>中枢神経系に及ぼす影響</b>        |                                    |             |                 |                                |                                                                                                  |
| 中枢神経<br>(一般症状：Irwin<br>法) | ラット<br>／SD                         | 雄性<br>6 匹/群 | 単回<br>経口        | 1、3、<br>10、<br>30、100<br>mg/kg | トラマドール塩酸塩は 10mg/kg 以上で中枢神経系に対して作用するが、3mg/kg では影響を及ぼさないことが示された。                                   |
| <b>呼吸器系に及ぼす影響</b>         |                                    |             |                 |                                |                                                                                                  |
| 呼吸器系                      | ラット<br>／SD<br>(無麻<br>酔)            | 雄性<br>8 匹/群 | 単回<br>経口        | 1、3、<br>10、<br>30、100<br>mg/kg | トラマドール塩酸塩は 1 及び 3mg/kg の経口用量では呼吸機能に対して影響を及ぼさないが、10、30 及び 100mg/kg では 1 回換気量及び 1 分間あたりの換気量を増加させた。 |
| <b>代謝物に関する安全性薬理試験</b>     |                                    |             |                 |                                |                                                                                                  |
| 心血管<br>(カリウム電流)           | hERG 導<br>入 ヒ ト<br>胎 児 腎<br>293 細胞 | －           | <i>in vitro</i> | 1、10、<br>100<br>μmol/L         | M1 は hERG チャンネルに対して 100μmol/L では抑制作用を有するが、1 及び 10μmol/L では影響を及ぼさないことが示された。                       |
| 乳頭筋<br>(活動電位)             | モ ル モ<br>ット<br>／<br>Hartley        | －           | <i>in vitro</i> | 1、10、<br>100<br>μmol/L         | M1 は活動電位波形に対して 100μmol/L では影響を及ぼすが、1 及び 10μmol/L では影響を及ぼさないことが示された。                              |

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

| 動物種/系統                | 用量 (mg/kg) 及び<br>投与経路 | 試験結果              |             |
|-----------------------|-----------------------|-------------------|-------------|
| ラット/<br>Crj:CD(SD)IGS | 125、250、500<br>経口     | 概略の致死量<br>(mg/kg) | ♂:250 ♀:250 |
| イヌ/<br>ビーグル           | 30、60、120<br>経口       | 概略の致死量<br>(mg/kg) | ♂:120 ♀:120 |

(2) 反復投与毒性試験

| 動物種/系統                | 投与<br>期間      | 用量 (mg/kg) 及び<br>投与経路 | 試験結果            |              |
|-----------------------|---------------|-----------------------|-----------------|--------------|
| ラット<br>/Crj:CD(SD)IGS | 4 週           | 20、70、200<br>経口       | 無毒性量<br>(mg/kg) | ♂:20 ♀:20 未満 |
|                       | 4 週 (♀<br>のみ) | 5、10<br>経口            |                 | ♀:10         |
| ラット/Crl:CD(SD)        | 13 週          | 6、20、70<br>経口         |                 | ♂:20 ♀:20    |
|                       | 26 週          | 10、20、60<br>経口        |                 | ♂:20 ♀:10    |
| イヌ/ビーグル               | 4 週           | 20、40、80<br>経口        |                 | ♂:20 ♀:20    |
|                       | 13 週          | 10、20、40、80<br>経口     |                 | ♂:20 ♀:20    |
|                       | 39 週          | 10、20、40、80<br>経口     |                 | ♂:20 ♀:20    |

(3) 遺伝毒性試験

| 動物種及び試験種 |                                | 用量及び投与経路                                                                                                                           | 試験結果 |
|----------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 復帰突然変異   | 細菌                             | S9- / S9+ :<br>312.5 ~ 5000 µg/plate                                                                                               | 陰性   |
| 染色体異常    | チャイニー<br>ズ・ハムス<br>ター線維芽<br>細胞株 | (mg/mL)<br>S9-、6hr : 0.25 ~ 1<br>S9+、6hr : 0.02 ~ 1.2<br>S9+、6hr : 0.3 ~ 1.5<br>S9-、24hr : 0.0001 ~ 0.5<br>S9-、48hr : 0.0001 ~ 0.4 | 陰性   |
| 小核       | ラット<br>/Crl:CD(SD)             | 37.5、75、150 (mg/kg)<br>単回経口                                                                                                        | 陰性   |

S9- : 代謝活性化なし S9+ : 代謝活性化あり

(4) がん原性試験

〈参考〉マウスを用いた約2年間の経口投与によるトラマドールのがん原性試験<sup>23)</sup>が、最大耐量 (MTD) を高用量とした試験ではないが、最高 30mg/kg (90mg/m<sup>2</sup> 又はヒトの最大1日投与量である 246mg/m<sup>2</sup> の 0.36 倍) の用量で実施された。その結果、マウスでは一般的にみられる肺及び肝腫瘍の発生頻度が弱いながらも統計学的に有意な高値を示した。しかし、この所見はヒトにおけるトラマドールのがん原性のリスクを示唆するものではないと考えられた。なお、ラットを用いたがん原性試験 (最高 30mg/kg、180mg/m<sup>2</sup> 又はヒトの最大1日投与量の 0.73 倍) では、そのような所見はみられなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

| 動物種及び試験種                            | 用量 (mg/kg/日)<br>及び投与経路 | 試験結果              |                                  |
|-------------------------------------|------------------------|-------------------|----------------------------------|
| ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験<br>－雄投与試験－ | 10、30、90<br>経口         | 無毒性量<br>(mg/kg/日) | 親動物：10<br>親動物生殖：90               |
| ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験<br>－雌投与試験－ | 10、30、90<br>経口         |                   | 親動物：10<br>親動物生殖：10               |
| ラット胚・胎児発生に関する試験                     | 3、10、30<br>経口          |                   | 母動物：3<br>胚・胎児発生：30               |
| ウサギ胚・胎児発生に関する試験                     | 6、20、60<br>経口          |                   | 母動物：20<br>胎児：60                  |
| ラット出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験       | 3、10、30<br>経口          |                   | 母動物：3<br>母動物生殖：30<br>出生児 (雌雄)：30 |

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：トラマドール塩酸塩 劇薬

### 2. 有効期間

5 年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

PTP シート又は容器開封後は、高温高湿を避けて保存すること。

### 5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資料：有り

ツートラム錠を飲まれる患者様へ 慢性疼痛を治療される患者様用

ツートラム錠を飲まれる患者さんへ がん疼痛を治療される患者さん用

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：トラマール注 100、トラマール OD 錠 25mg・50mg、ワントラム錠 100mg

同効薬：モルヒネ硫酸塩水和物、オキシドン塩酸塩水和物、コデインリン酸塩水和物

### 7. 国際誕生年月日

該当しない

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

| 販売名                           | 製造販売承認<br>年月日   | 承認番号             | 薬価基準収載<br>年月日    | 販売開始年月日          |
|-------------------------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|
| ツートラム <sup>®</sup> 錠<br>25mg  | 2022 年 8 月 15 日 | 30400AMX00349000 | 2022 年 12 月 9 日  | 2022 年 12 月 12 日 |
| ツートラム <sup>®</sup> 錠<br>50mg  | 2020 年 9 月 25 日 | 30200AMX00944000 | 2020 年 11 月 25 日 | 2021 年 1 月 8 日   |
| ツートラム <sup>®</sup> 錠<br>100mg | 2020 年 9 月 25 日 | 30200AMX00945000 | 2020 年 11 月 25 日 | 2021 年 1 月 8 日   |
| ツートラム <sup>®</sup> 錠<br>150mg | 2020 年 9 月 25 日 | 30200AMX00946000 | 2020 年 11 月 25 日 | 2021 年 1 月 8 日   |

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

《50、100、150mg》

効能又は効果追加年月日：2022年5月26日

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  
疼痛を伴う各種がん

《25mg》

効能又は効果追加年月日：2022年11月9日

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  
疼痛を伴う各種がん

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）による「投与期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

| 販売名              | HOT番号（9桁） | 薬価基準収載医薬品コード | レセプト電算コード |
|------------------|-----------|--------------|-----------|
| ツートラム®錠<br>25mg  | 129292301 | 1149038G5025 | 622929201 |
| ツートラム®錠<br>50mg  | 128365501 | 1149038G2026 | 622836501 |
| ツートラム®錠<br>100mg | 128366201 | 1149038G3022 | 622836601 |
| ツートラム®錠<br>150mg | 128367901 | 1149038G4029 | 622836701 |

14. 保険給付上の注意

該当しない

## X I. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 社内資料：ツートラム<sup>®</sup>錠の生物学的同等性試験  
(2020年9月25日承認、CTD2.7.6.2)
- 2) 社内資料：ツートラム<sup>®</sup>錠の食事影響試験  
(2020年9月25日承認、CTD2.7.6.1)
- 3) 社内資料：ツートラム<sup>®</sup>錠の第Ⅰ相単回投与試験  
(2020年9月25日承認、CTD2.7.6.3)
- 4) 社内資料：ツートラム<sup>®</sup>錠の第Ⅰ相単回投与追加試験並びに反復投与試験  
(2020年9月25日承認、CTD2.7.6.4)
- 5) 社内資料：非高齢変形性膝関節症患者を対象としたツートラム<sup>®</sup>錠の第Ⅱ相試験  
(2020年9月25日承認、CTD2.7.6.7)
- 6) 社内資料：変形性膝関節症の高齢患者を対象としたツートラム<sup>®</sup>錠の第Ⅱ相薬物動態及び最大耐量探索試験 (2020年9月25日承認、CTD2.7.6.8)
- 7) 社内資料：帯状疱疹後神経痛患者対象としたツートラム<sup>®</sup>錠の第Ⅱ相試験  
(2020年9月25日承認、CTD2.7.6.9)
- 8) 社内資料：変形性膝関節症に対するツートラム<sup>®</sup>錠の第Ⅲ相臨床試験  
(2020年9月25日承認、CTD2.7.6.5)
- 9) 社内資料：帯状疱疹後神経痛に対するツートラム<sup>®</sup>錠の第Ⅲ相臨床試験  
(2020年9月25日承認、CTD2.7.6.6)
- 10) 社内資料：非がん性慢性疼痛に対するツートラム<sup>®</sup>錠の長期投与試験  
(2020年9月25日承認、CTD2.7.6.10)
- 11) 社内資料：がん疼痛に対するツートラム<sup>®</sup>錠の第Ⅲ相臨床試験  
(2022年5月26日承認、CTD2.7.6.2)
- 12) 社内資料：*in vitro*における鎮痛作用機序の検討  
(2020年9月25日承認、CTD4.2.1.1.1)
- 13) 社内資料：酢酸ライジング法を用いた鎮痛作用機序の検討- $\mu$  オピオイド受容体-  
(2020年9月25日承認、CTD4.2.1.1.2)
- 14) 社内資料：酢酸ライジング法を用いた鎮痛作用機序の検討-ノルアドレナリンとセロトニン受容体- (2020年9月25日承認、CTD4.2.1.1.3)
- 15) 社内資料：ラットの tail flick 試験を用いた鎮痛作用機序の検討-セロトニン受容体-  
(2020年9月25日承認、CTD4.2.1.1.4)
- 16) 社内資料：ラット変形性関節症モデルにおける薬効薬理試験  
(2020年9月25日承認、CTD4.2.1.1.5)
- 17) 社内資料：ラットアジュバント関節炎モデルにおける薬効薬理試験  
(2020年9月25日承認、CTD4.2.1.1.6)
- 18) 社内資料：Chung モデルラットにおける薬効薬理試験  
(2020年9月25日承認、CTD4.2.1.1.7)
- 19) 社内資料：ツートラム<sup>®</sup>錠の薬物動態試験  
(2020年9月25日承認、CTD4.2.2.2.1、CTD4.2.2.2.3)
- 20) Grond S, et al. : Clin Pharmacokinet. 2004; 43 (13) : 879-923
- 21) De Witte, J. L. et al. : Anesth. Analg. 2001; 92 : 1319-1321
- 22) Arcioni R. et al. : Anesth. Analg. 2002; 94 : 1553-1557
- 23) Labeling text of ULTRAM<sup>®</sup> [Internet]. Ortho-McNeil Pharmaceutical Inc. [updated 2017 Aug 29; cited 2017 Sep 1]. Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>.

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

外国では発売していない

### 2. 海外における臨床支援情報

#### (1) 妊婦に関する海外情報(オーストラリア分類)

|                                                                            | 分類                        |
|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy) | Tramadol : C (2022 年 5 月) |

オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)  
 Category C : Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

本剤の特定の背景を有する患者に関する注意「妊婦」、「授乳婦」の項には、以下の記載があり、オーストラリア分類とは異なる。

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。胎盤を通過し、退薬症候が新生児に起こる可能性がある。なお、動物実験で、器官形成、骨化及び出生児の生存に影響を及ぼすことが報告されている。

#### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。静脈内投与（国内未承認）の場合、0.1%が乳汁中に移行することが知られている。

#### (2) 小児等に関する記載

| 出典                                  | 記載内容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 米国トラマドール塩酸塩徐放錠の添付文書<br>(2017 年 8 月) | The safety and effectiveness of ULTRAM ER in pediatric patients have not been established.<br>Life-threatening respiratory depression and death have occurred in children who received tramadol [see Warnings and Precautions (5.3)]. In some of the reported cases, these events followed tonsillectomy and/or adenoidectomy, and one of the children had evidence of being an ultra-rapid metabolizer of tramadol (i.e., multiple copies of the gene for cytochrome P450 isoenzyme 2D6). Children with sleep apnea may be particularly sensitive to the respiratory depressant effects of tramadol. Because of the risk of life-threatening respiratory depression and death: |



|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ ULTRAM ER is contraindicated for all children younger than age 12 years of age [see Contraindications (4)].</li> <li>・ ULTRAM ER is contraindicated for post-operative management in pediatric patients younger than 18 years of age following tonsillectomy and/or adenoidectomy [see Contraindications (4)].</li> <li>・ Avoid the use of ULTRAM ER in adolescents 12 to 18 years of age who have other risk factors that may increase their sensitivity to the respiratory depressant effects of tramadol unless the benefits outweigh the risks. Risk factors include conditions associated with hypoventilation, such as postoperative status, obstructive sleep apnea, obesity, severe pulmonary disease, neuromuscular disease, and concomitant use of other medications that cause respiratory depression. [see Warnings and Precautions (5.3)].</li> </ul> |
|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

本剤の特定の背景を有する患者に関する注意「小児等」の項には、以下の記載があり、米国トラマドール塩酸塩徐放錠の添付文書の記載とは異なる。

## 9.7 小児等

### 9.7.1 12 歳未満の小児

投与しないこと。海外において、12 歳未満の小児で死亡を含む重篤な呼吸抑制のリスクが高いとの報告がある。 [2.1 参照]

### 9.7.2 12 歳以上の小児

12 歳以上の小児に対する有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

### 9.7.3 肥満、閉塞性睡眠時無呼吸症候群又は重篤な肺疾患を有する小児

投与しないこと。重篤な呼吸抑制のリスクが増加するおそれがある。

### **XⅢ. 備考**

#### **1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報**

##### **(1) 粉碎**

該当資料なし

本剤は1日2回投与の徐放性製剤である。粉碎により急激な血中濃度の上昇による重篤な副作用が発現する可能性がある。服用に際して割ったり、砕いたり又はかみ砕いたりしないように指示すること。

##### **(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性**

該当資料なし

#### **2. その他の関連資料**

該当資料なし