

添付文書改訂のお知らせ

2022年5月
日本臓器製薬

慢性疼痛・がん疼痛 持続性鎮痛剤
1日2回投与型トラマドール塩酸塩徐放錠

ツートラム[®]錠 50 mg
ツートラム[®]錠 100mg
ツートラム[®]錠 150mg

平素より弊社製品につきましては格別のお引立てを賜り、厚く御礼申し上げます。
このたび、上記製品につきまして、効能又は効果の承認事項一部変更に係る承認を取得いたしました。
今回の承認取得に伴い、現行の慢性疼痛に加えて、がん疼痛の患者様に対しても本剤の使用が可能となりました。
下記のとおり、本剤添付文書を改訂しましたのでご案内申し上げます。
今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

改訂内容

承認事項一部変更に係る承認の取得に伴い、「薬効分類名」「4. 効能又は効果」「5. 効能又は効果に関連する注意」「7. 用法及び用量に関連する注意」「11. 副作用」「17. 臨床成績」「18. 薬理作用」「23. 主要文献」の項を改訂しました。

改訂前	改訂後（下線部：改訂箇所 二重線部：削除箇所）
薬効分類名 慢性疼痛治療剤	薬効分類名 <u>慢性疼痛・がん疼痛 持続性鎮痛剤</u>
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	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 <u>疼痛を伴う各種がん</u>
5. 効能又は効果に関連する注意 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。	5. 効能又は効果に関連する注意 <u>慢性疼痛患者においては、</u> 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。

改訂前					改訂後（下線部：改訂箇所 二重線部：削除箇所）				
11. 副作用					11. 副作用				
11.1 略					11.1 略				
11.2 その他の副作用					11.2 その他の副作用				
	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明		5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
消化器	悪心 (43.9%) 便秘 (41.1%) 嘔吐 (15.1%) 食欲減退	略	略	略	消化器	悪心 (41.6%) 便秘 (38.1%) 嘔吐 (15.3%) 食欲減退	略	略	略
精神神経系	傾眠 (21.4%) 浮動性めまい (10.8%)	略	回転性めまい、振戦、不眠症、耳鳴、味覚異常、感覚鈍麻、頭部不快感、片頭痛、体位性めまい、錯感覚、 <small>せんもう</small> 譫妄、不安	略	精神神経系	傾眠 (20.3%) 浮動性めまい (10.3%)	略	回転性めまい、振戦、不眠症、耳鳴、 <u>味覚不全</u> 、感覚鈍麻、頭部不快感、片頭痛、体位性めまい、 <u>錯感覚</u> 、 <small>せんもう</small> 譫妄、不安	略
呼吸器				略	呼吸器				略
循環器			略	略	循環器			略	略
血液凝固系				ヘマトクリット減少、血小板減少、好中球増加、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	血液凝固系			<u>好中球数増加</u>	ヘマトクリット減少、血小板減少、 <u>好中球増加</u> 、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			略	略	肝臓			略	略
皮膚		略	湿疹、発疹、薬疹、冷汗、全身性そう痒症	<small>じんましん</small> 蕁麻疹、寝汗	皮膚		略	湿疹、発疹、薬疹、冷汗、 <u>全身性そう痒症</u> 、 <u>蕁麻疹</u> 、 <u>寝汗</u>	<small>じんましん</small> 蕁麻疹、寝汗
腎臓及び尿路系		略	略	略	腎臓及び尿路系		略	略	略
代謝異常			略	略	代謝異常			略	略
その他	口渇 (7.7%)	略	略	略	その他	口渇 (6.9%)	略	略	略

改訂前	改訂後（下線部：改訂箇所 二重線部：削除箇所）																					
<p>17. 臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験</p> <p>17.1.1 略</p> <p>17.1.2～17.1.3 略</p>	<p>17. 臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験</p> <p><u>〈慢性疼痛〉</u></p> <p>17.1.1 略</p> <p>17.1.2～17.1.3 略</p> <p><u>〈がん疼痛〉</u></p> <p>17.1.4 がん疼痛に対する国内第 III 相試験</p> <p><u>オピオイド鎮痛剤未投与かつ非オピオイド鎮痛剤投与中で、安静時の VAS 値（痛みの程度）が 25mm 以上のがん疼痛患者 244 例を対象としたランダム化二重盲検比較試験を実施した。本剤を 1 日 2 回、100mg/日又は対照薬（トラマドール塩酸塩即放性製剤）を 1 日 4 回、100mg/日にて投与開始し、いずれも 300mg/日までの範囲で適宜増減しながら 14 日間投与した。主要評価項目である安静時の投与開始時と投与終了時の VAS 値の変化量を指標として検討した結果、本剤群の対照群に対する非劣性が検証された。</u></p> <p style="text-align: center;"><u>VAS 平均値とその変化量及び群間差</u></p> <table border="1" data-bbox="826 1064 1544 1646"> <thead> <tr> <th><u>投与群</u></th> <th><u>本剤群</u></th> <th><u>対照群</u></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><u>例数</u></td> <td><u>124 例</u></td> <td><u>120 例</u></td> </tr> <tr> <td><u>投与開始前 3 日間の VAS 平均値 (mm) ^{a)}</u></td> <td><u>48.26</u> <u>±16.19</u></td> <td><u>47.24</u> <u>±14.87</u></td> </tr> <tr> <td><u>投与終了前 3 日間の VAS 平均値 (mm) ^{a)}</u></td> <td><u>25.98</u> <u>±22.45</u></td> <td><u>28.39</u> <u>±20.62</u></td> </tr> <tr> <td><u>VAS 平均値の変化量 (mm) ^{a)}</u></td> <td><u>-22.28</u> <u>±22.50</u></td> <td><u>-18.86</u> <u>±18.82</u></td> </tr> <tr> <td><u>VAS 平均値の変化量の調整済み平均 (mm) ^{b)}</u></td> <td><u>-22.07</u></td> <td><u>-19.08</u></td> </tr> <tr> <td><u>VAS 平均値の変化量の調整済み平均の群間差 (mm) ^{b)} (95%信頼区間)</u></td> <td colspan="2"><u>-2.99</u> <u>(-7.96～1.99^{c)})</u></td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 平均値±標準偏差</p> <p>b) 投与群を因子、投与開始前 3 日間の VAS 平均値を共変量とする共分散分析に基づく</p> <p>c) 設定された非劣性マージンの 7.5mm を超えなかった</p> <p><u>副作用発現率は、58.7% (74/126 例) であった。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。</u></p> <p><u>(11)</u></p>	<u>投与群</u>	<u>本剤群</u>	<u>対照群</u>	<u>例数</u>	<u>124 例</u>	<u>120 例</u>	<u>投与開始前 3 日間の VAS 平均値 (mm) ^{a)}</u>	<u>48.26</u> <u>±16.19</u>	<u>47.24</u> <u>±14.87</u>	<u>投与終了前 3 日間の VAS 平均値 (mm) ^{a)}</u>	<u>25.98</u> <u>±22.45</u>	<u>28.39</u> <u>±20.62</u>	<u>VAS 平均値の変化量 (mm) ^{a)}</u>	<u>-22.28</u> <u>±22.50</u>	<u>-18.86</u> <u>±18.82</u>	<u>VAS 平均値の変化量の調整済み平均 (mm) ^{b)}</u>	<u>-22.07</u>	<u>-19.08</u>	<u>VAS 平均値の変化量の調整済み平均の群間差 (mm) ^{b)} (95%信頼区間)</u>	<u>-2.99</u> <u>(-7.96～1.99^{c)})</u>	
<u>投与群</u>	<u>本剤群</u>	<u>対照群</u>																				
<u>例数</u>	<u>124 例</u>	<u>120 例</u>																				
<u>投与開始前 3 日間の VAS 平均値 (mm) ^{a)}</u>	<u>48.26</u> <u>±16.19</u>	<u>47.24</u> <u>±14.87</u>																				
<u>投与終了前 3 日間の VAS 平均値 (mm) ^{a)}</u>	<u>25.98</u> <u>±22.45</u>	<u>28.39</u> <u>±20.62</u>																				
<u>VAS 平均値の変化量 (mm) ^{a)}</u>	<u>-22.28</u> <u>±22.50</u>	<u>-18.86</u> <u>±18.82</u>																				
<u>VAS 平均値の変化量の調整済み平均 (mm) ^{b)}</u>	<u>-22.07</u>	<u>-19.08</u>																				
<u>VAS 平均値の変化量の調整済み平均の群間差 (mm) ^{b)} (95%信頼区間)</u>	<u>-2.99</u> <u>(-7.96～1.99^{c)})</u>																					

改訂前	改訂後（下線部：改訂箇所 二重線部：削除箇所）
<p>18. 薬効薬理</p> <p>18.1 作用機序</p> <p>トラマドール塩酸塩及び活性代謝物 M1 は、μ-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。</p> <p>18.2 オピオイド受容体結合に対する作用</p> <p>略 (11)</p> <p>18.3 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</p> <p>略 (11)</p> <p>18.4 侵害受容性疼痛に対する抑制作用</p> <p>18.4.1 マウスを用いた酢酸ライジング法</p> <p>略 (12)</p> <p>略 (12)(13)</p> <p>18.4.2 ラットを用いたテイルフリック法</p> <p>略 (14)</p> <p>18.5 各種疼痛モデルに対する鎮痛効果</p> <p>18.5.1 変形性関節症モデルに対する鎮痛作用</p> <p>略 (15)</p> <p>18.5.2 アジュバント誘発関節炎モデルに対する鎮痛作用</p> <p>略 (16)</p> <p>18.5.3 神経障害性疼痛に対する抑制作用</p> <p>略 (17)</p>	<p>18. 薬効薬理</p> <p>18.1 作用機序</p> <p>トラマドール塩酸塩及び肝臓で生成される活性代謝物 M1 は、<u>モルヒネと同じ作用機序の</u>μ-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。</p> <p>18.2 オピオイド受容体結合に対する作用</p> <p>略 (12)</p> <p>18.3 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</p> <p>略 (12)</p> <p>18.4 侵害受容性疼痛に対する抑制作用</p> <p>18.4.1 マウスを用いた酢酸ライジング法</p> <p>略 (13)</p> <p>略 (13)(14)</p> <p>18.4.2 ラットを用いたテイルフリック法</p> <p>略 (15)</p> <p>18.5 各種疼痛モデルに対する鎮痛効果</p> <p>18.5.1 変形性関節症モデルに対する鎮痛作用</p> <p>略 (16)</p> <p>18.5.2 アジュバント誘発関節炎モデルに対する鎮痛作用</p> <p>略 (17)</p> <p>18.5.3 神経障害性疼痛に対する抑制作用</p> <p>略 (18)</p>
<p>23. 主要文献</p> <p>①～⑩ 略</p> <p>⑪社内資料：in vitroにおける鎮痛作用機序の検討</p> <p>⑫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-μオピオイド受容体-</p> <p>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-ノルアドレナリンとセロトニン受容体-</p> <p>⑭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-</p> <p>⑮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</p> <p>⑯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</p> <p>⑰社内資料：Chung モデルラットにおける薬効薬理試験</p>	<p>23. 主要文献</p> <p>①～⑩ 略</p> <p><u>⑪社内資料：がん疼痛に対するツートラム[®]錠の第Ⅲ相臨床試験</u></p> <p><u>⑫社内資料：in vitroにおける鎮痛作用機序の検討</u></p> <p><u>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-μオピオイド受容体-</u></p> <p><u>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-</u></p> <p><u>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-</u></p> <p><u>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</u></p> <p><u>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</u></p> <p><u>⑱社内資料：Chung モデルラットにおける薬効薬理試験</u></p>

