

表 1.1 本剤投与を受けた慢性疼痛患者^aの2%以上に認められプラセボ群より
発現頻度が高かった治療により発現した有害事象

器官別大分類 有害事象	本剤 (N=481) %	プラセボ (N= 479) %
一般的全身障害		
疲労	7	2
ほてり	2	0
インフルエンザ様症状	3	2
心・血管障害（一般）		
高血圧	3	1
中枢・末梢神経系障害		
頭痛	15	10
浮動性めまい	11	4
感覚鈍麻	2	0
消化管障害		
悪心	18	5
便秘	16	5
口内乾燥	8	1
嘔吐	5	1
腹痛	5	4
下痢	5	3
精神障害		
傾眠	14	2
不眠症	5	1
食欲不振	4	1
神経過敏	2	0
皮膚・皮膚付属器障害		
そう痒症	6	1
多汗	4	0
発疹	3	1

^a 3ヵ月間のプラセボ対照試験において。

発現頻度 1%以上－因果関係「可能性小」以上

急性及び慢性疼痛を対象とした臨床試験合計 18 試験においてトラマドール／アセトアミノフェンの投与を受けた被験者 2,836 例から報告された発現頻度が 1%以上の治療により発現した副作用の一覧を以下に示す。

一般的全身障害： 無力症，疲労，ほてり
 中枢・末梢神経系障害： 浮動性めまい，頭痛，振戦
 消化管障害： 腹痛，便秘，下痢，消化不良，鼓腸，口内乾燥，悪心，嘔吐
 精神障害： 食欲不振，不安，錯乱，多幸症，不眠症，神経過敏，傾眠
 皮膚・皮膚付属器障害： そう痒症，発疹，多汗

これらのうち，治療により発現した主な（5%以上の患者）有害事象は，悪心（14%），浮動性めまい（10%），傾眠（9%），便秘（8%），嘔吐（5%），頭痛（5%）であった。これらのデータは表 1.1 のデータと一致している。

発現頻度が1%未満の臨床的に重要な治療により発現した有害事象

トラマドール／アセトアミノフェンの臨床試験において発現頻度が1%未満であった臨床的に重要な治療により発現した副作用の一覧を以下に示す。

一般的全身障害：	胸痛，悪寒，失神，薬物離脱症候群，アレルギー反応
心・血管障害（一般）：	高血圧，高血圧増悪，低血圧，動性浮腫
中枢・末梢神経系障害：	運動失調，痙攣，筋緊張亢進，片頭痛，片頭痛増悪，不随意性筋収縮，錯感覚，昏迷，回転性めまい
消化管障害：	嚥下障害，メレナ，舌浮腫
聴覚・前庭障害：	耳鳴
心拍数・心リズム障害：	不整脈，動悸，頻脈
肝臓・胆管系障害：	肝機能異常，SGPT（ALAT）上昇，SGOT（ASAT）上昇
代謝・栄養障害：	体重減少，低血糖症，アルカリホスファターゼ増加，体重増加
筋・骨格系障害：	関節痛
血小板・出血凝血障害：	凝固時間延長，紫斑
精神障害：	健忘，離人症，うつ病，薬物乱用，情動不安定，幻覚，インポテンス，悪夢，異常思考
赤血球障害：	貧血
呼吸器系障害：	呼吸困難，気管支痙攣
皮膚・皮膚付属器障害：	皮膚炎，紅斑性皮疹
泌尿器系障害：	アルブミン尿，排尿異常，乏尿，尿閉
視覚障害：	視覚異常
白血球・網内系障害：	顆粒球減少症及び白血球増加症

トラマドール塩酸塩に関し臨床試験又は市販後に報告されているその他の臨床的に重要な有害事象

トラマドール製剤の使用で報告されているその他の有害事象で因果関係が決定していない事象には，血管拡張，起立性低血圧，心筋虚血，肺水腫，アレルギー反応，（アナフィラキシー，蕁麻疹，スティーブンス・ジョンソン症候群／TENSを含む），認知障害，集中困難，うつ病，自殺傾向，肝炎肝不全，胃腸出血がある。臨床検査値異常としてはクレアチニン上昇及び肝機能検査値上昇が報告されている。トラマドールとSSRIやMAO阻害剤等の他のセロトニン作動薬の併用でセロトニン症候群（精神状態変化，反射亢進，発熱，戦慄，振戦，激越，発汗，発作，昏眠等の症状を含む）が報告されている。

アセトアミノフェンに関し臨床試験又は市販後に報告されているその他の臨床的に重要な有害事象

アセトアミノフェンに対するアレルギー反応（主として皮疹）又は過敏症の報告はまれであり、一般的に投与中止や必要に応じて対症療法を行うことで管理可能である。アセトアミノフェンがワルファリン類似化合物との併用により低プロトロンビン血症を誘発する可能性があるとの報告が数件ある。しかし、別の試験ではプロトロンビン時間は変化しなかった。

薬物乱用と依存性

トラマドールはモルヒネ型（ μ -オピオイド）の精神依存および身体依存を引き起こすおそれがある（警告及び使用上の注意、薬物乱用と依存性の項参照）。薬物探索行動及び薬物入手するための不正行為を行う等の薬物依存及び薬物乱用は、オピオイド依存の既往歴のある患者に限定されるわけではない。薬物乱用の既往歴のある患者では危険性が高くなることが報告されている。トラマドールは渴望及び耐性の発現を伴う。

Schedule F の下、本剤の安全かつ有効な使用方法を支援する危機管理戦略が構築された。危機管理戦略の主要部分と考えられるものを以下に示す。

- 本剤のスケジュール状態（つまり、食品医薬品規制の Schedule F であり、規制薬物・物質法 CDSA のスケジュールではない）を強調しない広告宣伝活動を行う。
- 本剤のすべての広告宣伝資料に承認された公正でバランスのとれた陳述（fair balance statement）を含める。
- カナダの TPD（治療薬局）、MHPD（市販健康製品局）、HECSB（健康な環境・消費者安全局）に、プログラムに参加しているカナダの主要 4 大情報サイトからのデータを含めた進行中の薬物乱用調査プログラムの進捗状況報告書を提出する。
- 市販から 2 年後、危機管理戦略の成功について再評価する。

離脱症状

トラマドールの服用を突然中止した場合、離脱症状が発現する可能性がある。離脱症状には、不安、発汗、不眠、悪寒、疼痛、悪心、振戦、下痢、上気道症状、立毛、及びまれに幻覚がある。その他、それほど頻繁ではないが本剤の中止により、パニック発作、重度の不安、錯感覚が認められている。臨床経験から離脱症状はオピオイド系薬剤を再投与し、その後対症療法を行いながら用量を漸減することで緩和することが示唆されている。

薬物相互作用

概要

In vitro 試験において、トラマドールが治療用量で併用した場合には、他の薬剤の CYP3A4 を介する代謝を阻害する可能性は低いことが示されている。反復経口投与時の最高血漿中濃度は単回投与時のデータから予測される値より高いことから、トラマドールはヒトにおいて自己代謝を誘導しないと考えられる。トラマドールは、動物で測定された薬物の代謝経路の軽度の誘導剤である。

薬物間相互作用

カルバマゼピンとの併用

カルバマゼピン服用中の患者ではトラマドールによる鎮痛効果が著明に低下する可能性がある。カルバマゼピンはトラマドールの代謝を増加し、またトラマドールに関連する発作の危険性から、本剤とカルバマゼピンの併用は推奨されない。

キニジンとの併用

トラマドールは CYP2D6 (P450 分子種) により M1 に代謝される。キニジンはこの分子種の選択的阻害薬であるため、キニジンとトラマドールの併用により、トラマドール濃度は上昇し、M1 濃度は低下する。これらの知見の臨床的意義は不明である。ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 薬物相互作用試験から、トラマドールはキニジンの代謝に影響しないことが示されている。

CYP2D6 阻害薬との併用

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 薬物相互作用試験において、フルオキセチン、パロキセチン、アミトリプチリン等の CYP2D6 阻害薬との併用によりトラマドールの代謝が一部阻害されることが示されている。

シメチジンとの併用

本剤とシメチジンの併用に関する試験は行われていない。トラマドールとシメチジンの併用では、トラマドールの薬物動態に臨床的に意義のある影響はみられていない。したがって、本剤の投与方法の変更は推奨されない。

MAO 阻害剤との併用

本剤は MAO 阻害剤を使用している患者又は MAO 阻害剤を過去 14 日以内に使用した患者には投与しないこと（禁忌、警告及び使用上の注意の項参照）。

ジゴキシンとの併用

トラマドールの市販後調査から、まれにジゴキシンの毒性が報告されている。

ワルファリン類似化合物との併用

トラマドール単剤及びアセトアミノフェン単剤それぞれの市販後調査において、まれにプロトロンビン時間延長等のワルファリン作用の変化が認められている。

このような変化の臨床的意義は通常個々の製剤に限られているため、本剤とワルファリン類似化合物の併用時には定期的にプロトロンビン時間を測定すること。

食事の影響

本剤を食事とともに投与したとき、トラマドール及びアセトアミノフェンの最高血漿中濃度到達時間はそれぞれ約 35 分及びほぼ 1 時間遅延した。しかし、それぞれの最高血漿中濃度及び吸収の程度には影響を及ぼさなかった。この差の臨床的意義は不明である。

用法・用量

用法・用量に関連する使用上の注意

本剤（トラマドール塩酸塩／アセトアミノフェン）は、より軽度の方法で適切に治療できる可能性があり、有益性がオピオイドと関連する副作用の危険性を上まわらない軽度の疼痛には推奨されない。

本剤は他のアセトアミノフェン含有製剤又はトラマドール含有製剤と併用しないこと。

本剤は食事時間とは関係なく服用することができる。

本剤（トラマドール塩酸塩／アセトアミノフェン）は推奨用量を超えて投与しないこと。

推奨用量及び用量調節

成人

疼痛管理に対する本剤の推奨用量は、疼痛緩和の必要に応じて1回1～2錠、4～6時間ごとに1日8錠を超えないように投与すること。

本剤投与開始時に数日間の漸増期を設けることは一部の患者に有効である可能性がある。中等度からやや高度の慢性疼痛を有する患者を対象としたトラマドールの臨床試験において、トラマドールの忍容性は低用量から疼痛緩和に十分な用量まで漸増することで改善できることが示されている。

腎機能障害患者への投与

クレアチニンクリアランスが30 mL/分未満の患者には、本剤の投与を12時間ごとに1回2錠を超えないようにすることが推奨される。

高齢者への投与

65歳以上の被験者とそれ未満の被験者を比較したとき、安全性又は薬物動態に全般的な差は認められなかった。しかし、多くの場合高齢者では肝機能、腎機能、心機能が低下しており合併症を有し多剤投与を受けていることが多く有害事象に対する感受性も高いため、慎重に投与量を選択すること。

小児への投与

小児での本剤の安全性及び有効性は検討されていないので、18歳未満の患者には投与しないことが望ましい。

中止

本剤の服用を突然中止した場合、離脱症状が発現する可能性がある。離脱症状には、不安、発汗、不眠、悪寒、疼痛、悪心、振戦、下痢、上気道症状、立毛、及びまれに幻覚がある。その他、それほど頻繁ではないが本剤の中止により、パニック発作、重度の不安、錯感覚が認められている。臨床経験から離脱症状は本剤投与中止時に用量を漸減することで回避できることが示唆されている（薬物乱用と依存性、離脱症状の項参照）。

過量投与

本剤は配合剤である。過量投与時の臨床所見には、トラマドール中毒、アセトアミノフェン中毒又はその両方の徴候及び症状が認められる可能性がある。

トラマドール

トラマドールの過量投与であらわれることがある重篤な事象は、呼吸抑制、嗜眠、昏眠、発作、心停止、死亡である。市販後にトラマドールの故意及び故意でない過量投与により死亡が報告されている。トラマドール過量投与時の初期症状としては、呼吸抑制又は発作、もしくはその両方が挙げられる。過量投与の処置においては、一般的な支持療法に加えて十分な呼吸の維持に主として注意を払うこと。

アセトアミノフェン

アセトアミノフェンの過量投与であらわれることがある重篤な事象は、肝不全及び死亡に至る肝小葉中心性壊死である。また、腎尿細管壊死、低血糖症、凝固欠損が起こる可能性もある。アセトアミノフェン過量投与後 24 時間以内に認められる初期症状には、食欲不振、悪心、嘔吐、倦怠感、蒼白、発汗がある。肝毒性の臨床上及び検査上の所見は服用後 48～72 時間まであらわれないことがある。過量投与が疑われた場合は、症状があらわれていなくても直ちに緊急救助を求め速やかに処置を行うこと。

過量投与時の処置

本剤の単回又は反復での過量投与は、致死的な多剤過量投与となる可能性があるため、地域の中毒管理センターに相談することを推奨する。

本剤の過量投与時の処置においては、一般的な支持療法に加えて、十分な呼吸の維持に主として注意を払うこと。ナロキソンはトラマドールの過量投与による症状の一部（すべてではない）を回復させるが、ナロキソンの投与により発作の危険性も高まる。動物では、中毒量のトラマドール投与後に発現した痙攣はバルビツール酸又はベンゾジアゼピンにより抑制されたが、ナロキソンにより増加した。マウスにおいてナロキソンは、過量投与の致死性に変化を示さなかった。トラマドールでの経験によると、血液透析は 4 時間で投与量の 7%未満しか除去できず、過量投与に効果的ではない。

アセトアミノフェンの過量投与時には、標準的な推奨処置を行うこと。

薬理作用及び薬効薬理

作用機序

トラマドール

トラマドールは中枢性合成オピオイド系鎮痛薬である。その作用機序は完全にはわかっていないが、動物実験から、未変化体及び O-脱メチル化代謝物 M1 の μ -オピオイド受容体への結合、並びにノルエピネフリン及びセロトニンの弱い再取り込み阻害作用の少なくとも 2 つの相補的な作用機序が関与していると考えられる。

オピオイド活性は、 μ オピオイド受容体に対する、未変化体の弱い結合親和性と M1 の比較的高い結合親和性に起因する。動物モデルにおいて M1 は、トラマドールの 6 倍以下の鎮痛効果を示し、200 倍の μ オピオイド受容体への結合親和性を示した。いくつかの動物実験において、トラマドールによる鎮痛作用は一部しかオピオイド拮抗薬ナロキソンにより阻害されなかった。ヒトでの鎮痛作用におけるトラマドール及び M1 の相対的寄与は、各化合物の血漿中濃度に依存する（薬物動態の項参照）。

In vitro において、トラマドールは他の一部のオピオイド系鎮痛薬と同様に、ノルエピネフリン及びセロトニンの再取り込みを阻害することが示されている。これらの機序はそれぞれ独立してトラマドールの鎮痛作用プロファイルに寄与していると考えられる。

鎮痛作用とは別に、トラマドール投与によりオピオイド系薬剤と同様の一連の症状（浮動性めまい、傾眠、悪心、便秘、発汗、そう痒症等）が発現することがある。また、モルヒネとは対照的にトラマドールがヒスタミン放出を引き起こすことは示されていない。治療量のトラマドールは心拍数、左心室機能、心係数に影響しない。起立性低血圧症が認められている。

アセトアミノフェン

アセトアミノフェンは非オピオイド系、非サリチル酸鎮痛薬である。

トラマドール／アセトアミノフェン配合剤

標準的な動物モデルを用いた評価において、トラマドールとアセトアミノフェンの併用により相乗作用が認められた。つまり、トラマドールとアセトアミノフェンを併用投与したとき、任意の鎮痛作用を得るのに必要な各薬物の投与量は、単に相加された場合に必要とされる投与量より有意に少なかった。トラマドールの鎮痛作用は投与から 2～3 時間後に最大に達し持続するため、即効性の短時間作用型鎮痛薬であるアセトアミノフェンとの併用は、患者に対してそれぞれ単剤投与よりも多くの利益をもたらす。

薬物動態

トラマドールはラセミ体として投与され、循環血中にはトラマドール及び M1 の (-) 体並びに (+) 体が検出される。本剤 1 錠を経口投与後の血漿中トラマドール及びアセトアミノフェンの薬物動態パラメータを表 1.2 に示す。トラマドールはアセトアミノフェンと比較して、吸収は遅く、半減期が長い。

1.2：被験者にトラマドール／アセトアミノフェン配合錠（37.5 mg/325 mg）1 錠を単回経口投与したときのトラマドール、M1 の（+）及び（-）光学異性体並びにアセトアミノフェンの薬物動態パラメータの平均値（±SD）の要約

パラメータ ^a	(+)-トラマドール	(-)-トラマドール	(+)-M1	(-)-M1	アセトアミノフェン
C _{max} (ng/mL)	64.3 (9.3)	55.5 (8.1)	10.9 (5.7)	12.8 (4.2)	4.2 (0.8)
t _{max} (h)	1.8 (0.6)	1.8 (0.7)	2.1 (0.7)	2.2 (0.7)	0.9 (0.7)
CL/F (mL/min)	588 (226)	736 (244)	—	—	365 (84)
t _{1/2} (h)	5.1 (1.4)	4.7 (1.2)	7.8 (3.0)	6.2 (1.6)	2.5 (0.6)

^a アセトアミノフェンの C_{max} の単位は µg/mL である。

被験者を対象とした本剤の単回投与薬物動態試験において、トラマドールとアセトアミノフェンの薬物相互作用は認められなかった。しかし、本剤を反復経口投与したときの定常状態におけるトラマドール及びその代謝物 M1 のバイオアベイラビリティは、トラマドール単剤投与時より低かった。トラマドールの（+）体及び（-）体の AUC は、それぞれ 14%及び 10.4%低値であり、M1 の（+）体及び（-）体ではそれぞれ 11.9%及び 24.2%低値であった。このようにバイオアベイラビリティが低下した原因は明らかではない。本剤の単回又は反復投与時のアセトアミノフェンの薬物動態にはアセトアミノフェン単剤投与時と比較して有意差は認められなかった。

吸収

本剤中のトラマドールの絶対的バイオアベイラビリティは確定されていない。トラマドール塩酸塩錠 100 mg を単回経口投与したときのトラマドール塩酸塩の平均絶対的バイオアベイラビリティは約 75%である。本剤 2 錠を経口投与したときのトラマドール及び M1（ラセミ体）の平均最高血漿中濃度はそれぞれ 2 時間及び 3 時間に達する。

アセトアミノフェンの最高血漿中濃度は 1 時間以内に達し、トラマドールの併用の影響を受けない。本剤を経口投与したときのアセトアミノフェンの吸収は主に小腸より行われる。

食事の影響

本剤を食事とともに投与したとき、トラマドール及びアセトアミノフェンの最高血漿中濃度到達時間はそれぞれ約 35 分及びほぼ 1 時間遅延した。しかし、それぞれの最高血漿中濃度及び吸収の程度には影響を及ぼさなかった。この差の臨床的意義は不明である。

分布

トラマドール 100 mg を静脈内投与したときの分布容積は男性及び女性の被験者でそれぞれ 2.6 及び 2.9 L/kg であった。トラマドールのヒト血漿たん白結合率は約 20%であり、結合率は 10 µg/mL までは濃度に依存しないと考えられる。血漿たん白結合率は、臨床的に意義のある濃度の範囲外でしか飽和状態にならない。

アセトアミノフェンは、脂肪を除くほとんどの体組織に広く分布すると考えられる。アセトアミノフェンの見かけの分布容積は約 0.9 L/kg である。アセトアミノフェンの比較的ごく一部（約 20%）が血漿たん白に結合する。

代謝

トラマドールは経口投与後、CYP2D6 及び CYP3A4、さらに未変化体と代謝物の抱合等多くの経路によって広範に代謝される。投与量の約 30%が未変化体として尿中に排泄され、投与量の 60%は代謝物として排泄される。主な代謝経路は、肝臓での *N*-及び *O*-脱メチル化並びにグルクロン酸抱合化又は硫酸抱合化であると考えられる。代謝物 M1 (*O*-脱メチルトラマドール) は動物モデルにおいて薬理学的に活性である。代謝物 M1 の生成は CYP2D6 に依存しており、これは阻害されやすいため、治療効果に影響する可能性がある(相互作用の項参照)。

集団の約 7%において CYP2D6 (チトクローム P450 分子種) 活性の低下が認められた。これらの被験者は他の薬剤の中でも特に *debrisoquine*, デキストロメトルファン, 三環系抗うつ薬の「*poor metabolizer*」であった。健康被験者を対象とした第 I 相試験の母集団薬物動態解析によると、「*poor metabolizer*」でのトラマドール濃度は「*extensive metabolizer*」より約 20%高かったが、M1 濃度は 40%低かった。ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* での薬物相互作用試験から、フルオキセチン及びその代謝物ノルフルオキセチン、アミトリプチリン、キニジン等の CYP2D6 阻害薬は程度の差はあるが、トラマドールの代謝を阻害することが示された。有効性又は安全性に関するこれらの変化の完全な薬理学的影響は不明である。セロトニン再取り込み阻害剤と MAO 阻害剤との併用は、発作(警告及び使用上の注意の項参照) 及びセロトニン症候群等の有害事象発現の危険性を高める可能性がある。

アセトアミノフェンは主として肝臓において一次速度に従って代謝され、代謝には主として次の 3 つの経路が関与している。

- a. グルクロン酸抱合
- b. 硫酸抱合
- c. 反応性の中間代謝物を生成する、チトクローム P450 依存性混合機能酸化酵素経路を介した酸化、そのグルタチオン抱合体、さらに代謝されてシステイン抱合体及びメルカプツール酸抱合体。主なチトクローム P450 分子種は CYP2E1 で、さらに CYP1A2 及び CYP3A4 の経路も関与している。

成人では大部分のアセトアミノフェンはグルクロン酸抱合され、より少ないが硫酸抱合される。これらグルクロン酸、硫酸塩及びグルタチオン抱合による代謝物には生物学的活性がない。早産児、新生児及び年少乳児では、硫酸抱合体が顕著である。

排泄

トラマドールは主として肝臓での代謝により消失し、代謝物は主として腎臓から排泄される。本剤投与後の血漿中トラマドール(ラセミ体) 及び M1 (ラセミ体) の消失半減期はそれぞれ約 5~6 時間及び 7 時間である。本剤反復経口投与時の血漿中トラマドール(ラセミ体) の見かけの消失半減期は約 7~9 時間に延長した。

成人でのアセトアミノフェンの消失半減期は約 2～3 時間である。消失半減期は小児で若干短く、新生児及び肝硬変患者で若干長い。アセトアミノフェンは、主として用量依存性にグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体を形成して体内から排泄される。アセトアミノフェンの 9%未満が未変化体として尿中に排泄される。

特別な患者集団及び状態

腎不全

腎機能障害を有する患者における本剤の薬物動態は検討されていない。トラマドール単剤を用いた試験によると、トラマドールと代謝物 M1 の排泄はクレアチニンクリアランスが 30 mL/分未満の患者では減少するため、当該患者集団には投与量を調整することが望ましい。トラマドール単剤を用いた試験によると、4 時間の血液透析で除去できるトラマドール及び M1 の合計は投与量の 7%未満である（警告及び使用上の注意並びに用法・用量の項参照）。

肝不全

肝機能障害を有する患者における本剤の薬物動態及び忍容性は検討されていない。トラマドールもアセトアミノフェンも肝臓で広範に代謝されるため、肝障害患者への投与は推奨されない（警告及び使用上の注意並びに用法・用量の項参照）。

高齢者

65～75 歳（55 例）及び 75 歳超（19 例）の慢性疼痛患者に本剤を投与した臨床試験から得られた母集団薬物動態解析から、正常な腎機能及び肝機能を有する高齢者におけるトラマドール及びアセトアミノフェンの薬物動態に有意な変化は認められなかった。

性別

健康被験者男女（それぞれ 50 例及び 34 例）を対象とした本剤の第 I 相試験 4 試験において、トラマドールクリアランスは女性で男性より 20%高かった。この違いの臨床的意義は不明である。

小児

18 歳未満の患者における本剤の薬物動態は検討していない。

貯法及び安定性

気密容器に入れること。15℃～30℃ で保存すること。

剤形、組成、及び包装

本剤（トラマドール塩酸塩／アセトアミノフェン錠）の包装形態は PVC 又は PP 製の PTP 包装（10 錠ごと）である。

本剤はトラマドール塩酸塩及びアセトアミノフェンの2つの中枢性鎮痛薬を組み合わせたものである。淡黄色のカプセル形のフィルムコーティング錠であり、片面に「J-C」、もう片面に「T/P」と刻印されている。有効成分としてトラマドール塩酸塩 37.5 mg 及びアセトアミノフェン 325 mg を含有する。本剤の添加物は、粉末セルロース、アルファー化デンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、トウモロコシデンプン、ヒプロメロース、酸化チタン、ポリエチレングリコール、黄色三二酸化鉄、ポリソルベート 80、カルナウバロウである。

トラムセット配合錠

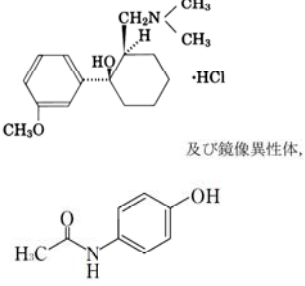
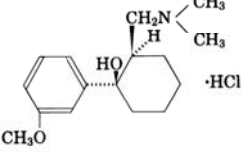
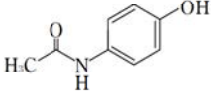
第 1 部：申請書等行政情報及び添付文書 に関する情報

1.7 同種同効品一覧表

ヤンセン ファーマ株式会社

1.7 同種同効品一覧表

現在国内で使用されている主な同種同効品一覧を以下に示す。

販売名	トラムセット配合錠	トラマールカプセル 25mg, 50mg	カロナール錠 200, 300
一般名称	トラマドール塩酸塩, アセトアミノフェン	トラマドール塩酸塩	アセトアミノフェン
会社名	ヤンセン ファーマ株式会社	日本新薬株式会社	昭和薬品化工株式会社
承認年月日		平成 22 年 7 月 23 日	平成 15 年 7 月 1 日 (カロナール錠 200) 平成 15 年 3 月 14 日 (カロナール錠 300)
再審査年月日		—	—
再評価年月日		—	—
規制区分	処方せん医薬品	劇薬, 処方せん医薬品	—
化学構造式	 及び鏡像異性体,	 及び鏡像異性体	
剤型・含量	錠剤 (配合錠) 本剤は 1 錠中トラマドール塩酸塩 37.5 mg 及びアセトアミノフェン 325 mg を含有する。	カプセル剤 トラマールカプセル 25mg: 1 カプセル中にトラマドール塩酸塩 25mg を含有する。 トラマールカプセル 50mg: 1 カプセル中にトラマドール塩酸塩 50mg を含有する。	錠剤 カロナール錠 200: 1 錠中 (日局) アセトアミノフェン 200 mg を含有 カロナール錠 300: 1 錠中 (日局) アセトアミノフェン 300 mg を含有
効能・効果	非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛 非がん性慢性疼痛 拔牙後の疼痛	軽度から中等度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛	(1) 頭痛, 耳痛, 症候性神経痛, 腰痛症, 筋肉痛, 打撲痛, 捻挫痛, 月経痛, 分娩後痛, がんによる疼痛, 歯痛, 歯科治療後の疼痛 (2) 下記疾患の解熱・鎮痛 急性上気道炎 (急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む) (3) 小児科領域における解熱・鎮痛
効能・効果に関連する使用上の注意	慢性疼痛患者においては, その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。	本剤は, 非オピオイド鎮痛剤で治療困難な場合に使用すること。	
用法・用量	非がん性慢性疼痛: 通常, 成人には, 1 回 1 錠, 1 日 4 回経口投与する。投与間隔は 4 時間以上空けること。 なお, 症状に応じて適宜増減するが, 1 回 2 錠, 1 日 8 錠を超えて投与しないこと。また, 空腹時の投与は避けることが望ましい。 拔牙後の疼痛: 通常, 成人には, 1 回 2 錠を経口投与する。 なお, 追加投与する場合には, 投与間隔を 4 時間以上空け, 1 回 2 錠, 1 日 8 錠を超えて投与しないこと。また, 空腹時の投与は避けることが望ましい。	通常, 成人にはトラマドール塩酸塩として 1 日 100 ~ 300mg を 4 回に分割経口投与する。なお, 症状に応じて適宜増減する。ただし 1 回 100mg, 1 日 400mg を超えないこととする。	効能又は効果 (1) の場合 通常, 成人にはアセトアミノフェンとして 1 回 300 ~ 500 mg, 1 日 900 ~ 1500 mg を経口投与する。なお, 年齢, 症状により適宜増減する。 効能又は効果 (2) の場合 通常, 成人にはアセトアミノフェンとして, 1 回 300 ~ 500 mg を頓用する。なお, 年齢, 症状により適宜増減する。ただし, 原則として 1 日 2 回までとし, 1 日最大 1500 mg を限度とする。また, 空腹時の投与は避けさせることが望ましい。 効能又は効果 (3) の場合 通常, 幼児及び小児にはアセトアミノフェンとして, 体重 1 kg あたり 1 回 10 ~ 15 mg を経口投与する。投与間隔は 4 ~ 6 時間以上とし, 1 日総量として 60 mg/kg を限度とする。なお, 年齢, 症状により適宜増減する。ただし, 成人の用量を超えない。また, 空腹時の投与は避けさせることが望ましい。

販売名	トラムセット配合錠	トラマールカプセル 25mg, 50mg	カロナール錠 200, 300																			
用法・用量に 関連する 使用上の注意	《用法・用量に関連する使用上の注意》 1. 投与の継続 慢性疼痛患者において、本剤投与開始後 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。 2. 投与の中止 慢性疼痛患者において、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。	＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 1. 初回投与量 本剤を初回投与する場合は、1 回 25mg から開始することが望ましい。 2. 投与間隔 4～6 時間ごとの定時に経口投与すること。ただし、生活時間帯に合わせて投与間隔を調整することも可能とする。 3. 疼痛増強時の臨時追加投与（レスキュー・ドーズ） 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、直ちに本剤の臨時追加投与を行って鎮痛を図ること。本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。 4. 増量及び減量 本剤投与開始後は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 25mg（1 日 100mg）ずつ行うことが望ましい。 5. 投与の中止 (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。 (2) 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。 6. 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（「薬物動態」の項参照）。	＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞ 幼児及び小児の 1 回投与量の目安は下記のとおり（「1. 慎重投与」及び「2. 重要な基本的注意」の項参照）。 <table><tr><th rowspan="2">体重</th><th colspan="3">1 回用量</th></tr><tr><th>アセトアミノフェン</th><th>錠 200</th><th>錠 300</th></tr><tr><td>10 kg</td><td>100－150 mg</td><td>0.5 錠</td><td>－</td></tr><tr><td>20 kg</td><td>200－300 mg</td><td>1－1.5 錠 （アセトアミノフェン 200－300 mg）</td><td>1 錠 （アセトアミノフェン 300 mg）</td></tr><tr><td>30 kg</td><td>300－450 mg</td><td>1.5－2 錠 （アセトアミノフェン 300－400 mg）</td><td>1 錠 （アセトアミノフェン 300 mg）</td></tr></table>	体重	1 回用量			アセトアミノフェン	錠 200	錠 300	10 kg	100－150 mg	0.5 錠	－	20 kg	200－300 mg	1－1.5 錠 （アセトアミノフェン 200－300 mg）	1 錠 （アセトアミノフェン 300 mg）	30 kg	300－450 mg	1.5－2 錠 （アセトアミノフェン 300－400 mg）	1 錠 （アセトアミノフェン 300 mg）
	体重	1 回用量																				
アセトアミノフェン		錠 200	錠 300																			
10 kg	100－150 mg	0.5 錠	－																			
20 kg	200－300 mg	1－1.5 錠 （アセトアミノフェン 200－300 mg）	1 錠 （アセトアミノフェン 300 mg）																			
30 kg	300－450 mg	1.5－2 錠 （アセトアミノフェン 300－400 mg）	1 錠 （アセトアミノフェン 300 mg）																			

販売名	トラムセット配合錠	トラマールカプセル 25mg, 50mg	カロナール錠 200, 300
使用上の注意	【警 告】 1) 本剤の過量投与又は長期投与により重篤な肝障害が発現するおそれがあることから、アセトアミノフェンの1日総量が1500mg（本剤4錠）を超過高用量で長期投与する場合には、定期的に肝機能等を確認するなど、慎重に投与すること（「重要な基本的注意」の項参照）。 2) 本剤とトラマドール又はアセトアミノフェンを含む他の薬剤（一般用医薬品を含む）との併用により、過量投与に至るおそれがあることから、これらの薬剤との併用を避けること（「過量投与」の項参照）。 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 1) 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) 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（「相互作用」の項参照） 3) 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。〕 4) 消化性潰瘍のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕 5) 重篤な血液の異常のある患者〔重篤な転帰をとるおそれがある。〕 6) 重篤な肝障害のある患者〔重篤な転帰をとるおそれがある（「過量投与」の項参照）。〕 7) 重篤な腎障害のある患者〔重篤な転帰をとるおそれがある。〕 8) 重篤な心機能不全のある患者〔循環系のバランスが損なわれ、心不全が増悪するおそれがある。〕 9) アスピリン喘息（非ステロイド製剤による喘息発作の誘発）又はその既往歴のある患者〔アスピリン喘息の発症にプロスタグランジン合成阻害作用が関与していると考えられる。〕 10) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 1) オピオイド鎮痛剤を投与中の患者〔痙攣閾値の低下や呼吸抑制の増強を来すおそれがある（「相互作用」の項参照）。〕 2) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者、あるいは痙攣発作の危険因子（頭部外傷、代謝異常、アルコール又は薬物の離脱症状、中枢性感染症等）を有する患者〔痙攣発作を誘発することがあるので、本剤投与中は観察を十分に行うこと。〕 3) 呼吸抑制状態にある患者〔呼吸抑制を増強するおそれがある。〕 4) 脳に器質的障害のある患者〔呼吸抑制や頭蓋内圧の上昇を来すおそれがある。〕 5) 薬物の乱用又は薬物依存傾向のある患者〔依存性を生じやすい。〕 6) オピオイド鎮痛剤に対し過敏症の既往歴のある患者 7) ショック状態にある患者〔循環不全や呼吸抑制を増強するおそれがある。〕 8) 肝障害又は腎障害、あるいはこれらの既往歴のある患者〔肝機能又は腎機能が悪化するおそれがある。また、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（「過量投与」及び「薬物動態」の項参照）。〕 9) 消化性潰瘍の既往歴のある患者〔消化性潰瘍の再発を促進するおそれがある。〕 10) 血液の異常又はその既往歴のある患者〔血液障害を起こすおそれがある。〕 11) 出血傾向のある患者〔血小板機能異常が起こることがある。〕 12) 心機能異常のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕 13) 気管支喘息のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕 14) アルコール多量常飲者〔肝障害があらわれやすくなる（「相互作用」の項参照）。〕 15) 絶食・低栄養状態・摂食障害等によるグルタチオン欠乏、脱水症状のある患者〔肝障害があらわれやすくなる。〕 16) 高齢者〔「重要な基本的注意」及び「高齢者への投与」の項参照〕 （続き）	禁 忌（次の患者には投与しないこと） 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 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。〕 3. 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（「相互作用」の項参照） 4. 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。〕 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) オピオイド鎮痛剤を投与中の患者〔痙攣閾値の低下や呼吸抑制の増強を来すおそれがある（「相互作用」の項参照）。〕 (2) 腎障害又は肝障害のある患者〔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。〕 (3) てんかんのある患者、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〔痙攣発作を誘発することがあるので、本剤投与中は観察を十分に行うこと。〕 (4) 薬物乱用又は薬物依存傾向のある患者〔依存性を生じやすい。〕 (5) 呼吸抑制状態にある患者〔呼吸抑制を増強するおそれがある。〕 (6) 脳に器質的障害のある患者〔呼吸抑制や頭蓋内圧の上昇を来すおそれがある。〕 (7) オピオイド鎮痛剤に対し過敏症の既往歴のある患者 (8) ショック状態にある患者〔循環不全や呼吸抑制を増強するおそれがある。〕 (9) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照） （続き）	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 (1) 消化性潰瘍のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕 (2) 重篤な血液の異常のある患者〔重篤な転帰をとるおそれがある。〕 (3) 重篤な肝障害のある患者〔重篤な転帰をとるおそれがある。〕 (4) 重篤な腎障害のある患者〔重篤な転帰をとるおそれがある。〕 (5) 重篤な心機能不全のある患者〔循環系のバランスが損なわれ、心不全が増悪するおそれがある。〕 (6) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (7) アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤による喘息発作の誘発）又はその既往歴のある患者〔アスピリン喘息の発症にプロスタグランジン合成阻害作用が関与していると考えられる。〕 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 消化性潰瘍の既往歴のある患者〔消化性潰瘍の再発を促すおそれがある。〕 (2) 血液の異常又はその既往歴のある患者〔血液障害を起こすおそれがある。〕 (3) 出血傾向のある患者〔血小板機能異常が起こることがある。〕 (4) 肝障害又はその既往歴のある患者〔肝機能が悪化するおそれがある。〕 (5) 腎障害又はその既往歴のある患者〔腎機能が悪化するおそれがある。〕 (6) 心機能異常のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕 (7) 過敏症の既往歴のある患者 (8) 気管支喘息のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕 (9) アルコール多量常飲者〔肝障害があらわれやすくなる。（「3. 相互作用」の項参照）〕 (10) 高齢者（「2. 重要な基本的注意」及び「5. 高齢者への投与」の項参照） (11) 小児等（「2. 重要な基本的注意」及び「7. 小児等への投与」の項参照） (12) 絶食・低栄養状態・摂食障害等によるグルタチオン欠乏、脱水症状のある患者〔肝障害があらわれやすくなる。〕 （続き）

販売名	トラムセット配合錠	トラマールカプセル 25mg, 50mg	カロナール錠 200, 300
使用上の注意 (続き)	2. 重要な基本的注意 1) 本剤は、1錠中にトラマドール塩酸塩 (37.5mg) 及びアセトアミノフェン (325mg) を含む配合剤であり、トラマドールとアセトアミノフェン双方の副作用が発現するおそれがあるため、適切に本剤の使用を検討すること。 2) 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。 3) 悪心、嘔吐、便秘等の症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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緩下剤の併用を考慮するなど、適切な処置を行うこと。 4) 眠気、めまい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注意すること。 5) 感染症を不顕性化するおそれがあるので、観察を十分行うこと。 6) 重篤な肝障害が発現するおそれがあることから、アセトアミノフェンの1日総量が1500mg (本剤4錠) を超す高用量で長期投与する場合には定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。高用量でなくとも長期投与する場合にあっては定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。また、高用量で投与する場合などは特に患者の状態を十分に観察するとともに、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な措置を講じること。 7) 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。 (続き)	2. 重要な基本的注意 (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。 (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緩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。 (3) 眠気、めまい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は従事させないよう注意すること。 (続き)	2. 重要な基本的注意 (1) 解熱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。 (2) 急性疾患に対し本剤を用いる場合には、次の事項を考慮すること。 1) 発熱、疼痛の程度を考慮し投与すること。 2) 原則として同一の薬剤の長期投与を避けること。 3) 原因療法があればこれを行うこと。 (3) 患者の状態を十分観察し、副作用の発現に留意すること。過度の体温下降、虚脱、四肢冷却等があらわれることがあるので、特に高熱を伴う高齢者及び小児等又は消耗性疾患の患者においては、投与後の患者の状態に十分注意すること。 (4) 高齢者及び小児等には副作用の発現に特に注意し、必要最小限の使用にとどめるなど慎重に投与すること。 (5) 感染症を不顕性化するおそれがあるので、感染症を合併している患者に対して用いる場合には適切な抗菌剤を併用し、観察を十分行い慎重に投与すること (「3. 相互作用」の項参照)。 (6) 他の消炎鎮痛剤との併用は避けることが望ましい。 (7) アセトアミノフェンの高用量投与により副作用として腹痛・下痢がみられることがある。本剤においても同様の副作用があらわれるおそれがあり、上気道炎等に伴う消化器症状と区別できないおそれがあるので、観察を十分行い慎重に投与すること。 (続き)

販売名	トラムセット配合錠		トラマールカプセル 25mg, 50mg	カロナール錠 200, 300		
使用上の注意 (続き)	3. 相互作用 トラマドールは、主に薬物代謝酵素 (CYP2D6 及び CYP3A4) によって代謝される。 1) 併用禁忌 (併用しないこと)		3. 相互作用 本剤は主として肝代謝酵素 CYP2D6 及び CYP3A4 により代謝される。 (1) 併用禁忌 (併用しないこと)		3. 相互作用 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	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 セレギリン塩酸塩 エフビー	外国において、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及び投与中止後 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 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。	モノアミン酸化酵素阻害剤 セレギリン塩酸塩 エフビー	外国において、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及び投与中止後 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 日間の間隔を空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。
	2) 併用注意 (併用に注意すること)		(2) 併用注意 (併用に注意すること)			
	薬 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	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 中枢神経抑制剤 フェノチアジン系薬剤、催眠鎮静剤等	痙攣閾値の低下や呼吸抑制の増強を来すおそれがある。	中枢神経抑制作用が相加的に作用が増強されると考えられる。	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	痙攣閾値の低下や呼吸抑制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 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	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る。また、痙攣発作の危険性を増大させるおそれがある。	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。	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	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る。また、痙攣発作の危険性を増大させるおそれがある。	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。
	カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン プリミドン リファンピシン イソニアジド	トラマドールの血中濃度が低下し作用が減弱する可能性がある。また、これらの薬剤の長期連用者では肝代謝酵素が誘導され、アセトアミノフェン代謝物による肝障害を生じやすくなるとの報告がある。	これらの薬剤の肝代謝酵素誘導作用により、トラマドールの代謝が促進される。また、アセトアミノフェンから肝毒性を持つ N-アセチル-p-ベンゾキノリンイミンへの代謝が促進される。	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。
	アルコール (飲酒)	呼吸抑制が生じるおそれがある。また、アルコール多量常飲者がアセトアミノフェンを服用したところ肝不全を起こしたとの報告がある。	相加的に作用が増強されると考えられる。アルコール常飲による CYP2E1 の誘導により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つ N-アセチル-p-ベンゾキノリンイミンへの代謝が促進される。	カルバマゼン	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。	本剤の代謝酵素が誘導されるため。
	キニジン	相互に作用が増強するおそれがある。	機序不明	キニジン	相互に作用が増強す おそれがある。	機序不明
			ジゴキシシン	外国においてジゴキシシン中毒が発現したとの報告がある。	機序不明	
			クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	外国において、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	
			オンドラ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、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 μ-オピオイド受容体の部分アゴニストであるため。	
			(続き)			
					(続き)	

販売名	トラムセット配合錠			トラマールカプセル 25mg, 50mg	カロナール錠 200, 300
使用上の注意 (続き)	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子		
	クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	出血を伴うプロトロンビン時間の延長等のクマリン系抗凝血剤の作用を増強することがある。	機序不明		
	ジゴキシン	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、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μ-オピオイド受容体の部分アゴニストであるため。		
	エチニルエストラジオール含有製剤	アセトアミノフェンの血中濃度が低下するおそれがある。 エチニルエストラジオールの血中濃度が上昇するおそれがある。	エチニルエストラジオールは肝におけるアセトアミノフェンのグルクロン酸抱合を促進すると考えられる。 アセトアミノフェンはエチニルエストラジオールの硫酸抱合を阻害すると考えられる。		
(続き)					

販売名	トラムセット配合錠	トラマールカプセル 25mg, 50mg	カロナール錠 200, 300																																																																																								
使用上の注意 (続き)	4. 副作用 慢性疼痛及び拔牙後疼痛を有する患者を対象に実施した国内臨床試験における安全性評価対象症例 599 例中 486 例 (81.1%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主なものは、悪心 248 例 (41.4%)、嘔吐 157 例 (26.2%)、傾眠 155 例 (25.9%)、便秘 127 例 (21.2%)、浮動性めまい 113 例 (18.9%) であった。(承認時) 1) 重大な副作用 (1) ショック、アナフィラキシー様症状 (頻度不明) : ショック、アナフィラキシー様症状 (呼吸困難、喘鳴、血管浮腫、蕁麻疹等) 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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (2) 痙攣 (0.2%) : 痙攣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し、適切な処置を行うこと。 (3) 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。 (4) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (頻度不明) : 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (5) 喘息発作の誘発 (頻度不明) : 喘息発作を誘発することがある。 (6) 肝機能障害、黄疸 (頻度不明) : 肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、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。 (7) 顆粒球減少症 (頻度不明) : 顆粒球減少症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し、適切な処置を行うこと。 2) その他の副作用 <table><tr><td></td><td>5%以上</td><td>1%以上 5%未満</td><td>1%未満</td><td>頻度不明^{注)}</td></tr><tr><td>感染症および寄生虫症</td><td></td><td></td><td>腎盂腎炎</td><td></td></tr><tr><td>血液およびリンパ系障害</td><td></td><td>貧血</td><td></td><td></td></tr><tr><td>代謝および栄養障害</td><td></td><td>食欲不振</td><td>高脂血症</td><td></td></tr><tr><td>精神障害</td><td></td><td>不眠症</td><td>不安、幻覚</td><td>錯乱、多幸症、神経過敏、健忘、離人症、うつ病、薬物乱用、インポテンス、悪夢、異常思考</td></tr><tr><td>神経系障害</td><td>傾眠 (25.9%)、浮動性めまい (18.5%)、頭痛</td><td>味覚異常</td><td>筋緊張亢進、感覚鈍麻、錯感覚、注意力障害、振戦、筋不随意運動、第 4 脳神経麻痺、意識消失、片頭痛</td><td>運動失調、昏迷</td></tr><tr><td>眼障害</td><td></td><td></td><td>視覚異常</td><td></td></tr><tr><td>耳および迷路障害</td><td></td><td></td><td>耳鳴、回転性めまい、耳不快感</td><td></td></tr></table>		5%以上	1%以上 5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注)}	感染症および寄生虫症			腎盂腎炎		血液およびリンパ系障害		貧血			代謝および栄養障害		食欲不振	高脂血症		精神障害		不眠症	不安、幻覚	錯乱、多幸症、神経過敏、健忘、離人症、うつ病、薬物乱用、インポテンス、悪夢、異常思考	神経系障害	傾眠 (25.9%)、浮動性めまい (18.5%)、頭痛	味覚異常	筋緊張亢進、感覚鈍麻、錯感覚、注意力障害、振戦、筋不随意運動、第 4 脳神経麻痺、意識消失、片頭痛	運動失調、昏迷	眼障害			視覚異常		耳および迷路障害			耳鳴、回転性めまい、耳不快感		4. 副作用 癌性疼痛を対象とした安全性評価対象例 267 例中、副作用は 181 例 (67.8%) に認められた。主なものは、便秘 (30.0%)、悪心 (29.2%)、嘔吐 (19.5%)、傾眠 (18.7%)、食欲不振 (8.6%)、浮動性めまい (8.6%) 及び頭痛 (6.4%) であった。(承認時) (1) 重大な副作用 1) ショック、アナフィラキシー様症状 (頻度不明*) ショック、アナフィラキシー様症状 (呼吸困難、気管支痙攣、喘鳴、血管神経性浮腫等) 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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) 痙攣 (頻度不明*) 痙攣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本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3) 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ので、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。 * : 注射剤又は海外で認められた副作用であるため頻度不明。 (2) その他の副作用 <table><tr><td>頻度 種類</td><td>5%以上</td><td>0.1~5%未満</td><td>1%未満</td><td>頻度不明*</td></tr><tr><td>呼吸器</td><td></td><td></td><td>呼吸困難</td><td>呼吸抑制</td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td>血圧上昇</td><td>ほてり</td><td>血圧低下、起立性低血圧、不整脈、心悸亢進、冷汗、顔面蒼白、胸内苦悶、頻脈、徐脈</td></tr><tr><td>血液凝固系</td><td></td><td>好中球増加</td><td>好酸球増加・減少、リンパ球減少</td><td></td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>傾眠、浮動性めまい、頭痛</td><td>譫妄、幻覚、鎮静、振戦、体位性めまい</td><td>いらいら感</td><td>疲労感、睡眠障害、不安感、頭重感、興奮、虚脱感、両手のしびれ感、ふらつき感、不快感、耳鳴、錯感覚、不随意性筋収縮、協調運動異常、失神、錯乱、悪夢、気分変動、活動低下・亢進、行動障害、知覚障害、言語障害</td></tr><tr><td>消化器</td><td>悪心、嘔吐、食欲不振、便秘</td><td>下痢、胃不快感</td><td>上腹部痛、口内乾燥、食欲減退</td><td></td></tr><tr><td>肝臓</td><td></td><td>AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加、A1-P 増加、LDH 増加</td><td></td><td></td></tr><tr><td>皮膚</td><td></td><td>多汗症、そう痒症、発疹</td><td>湿疹</td><td>蕁麻疹</td></tr></table>	頻度 種類	5%以上	0.1~5%未満	1%未満	頻度不明*	呼吸器			呼吸困難	呼吸抑制	循環器		血圧上昇	ほてり	血圧低下、起立性低血圧、不整脈、心悸亢進、冷汗、顔面蒼白、胸内苦悶、頻脈、徐脈	血液凝固系		好中球増加	好酸球増加・減少、リンパ球減少		精神神経系	傾眠、浮動性めまい、頭痛	譫妄、幻覚、鎮静、振戦、体位性めまい	いらいら感	疲労感、睡眠障害、不安感、頭重感、興奮、虚脱感、両手のしびれ感、ふらつき感、不快感、耳鳴、錯感覚、不随意性筋収縮、協調運動異常、失神、錯乱、悪夢、気分変動、活動低下・亢進、行動障害、知覚障害、言語障害	消化器	悪心、嘔吐、食欲不振、便秘	下痢、胃不快感	上腹部痛、口内乾燥、食欲減退		肝臓		AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加、A1-P 増加、LDH 増加			皮膚		多汗症、そう痒症、発疹	湿疹	蕁麻疹	4. 副作用 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。 (1) 重大な副作用 1) ショック (頻度不明)、アナフィラキシー様症状 (頻度不明) : ショック、アナフィラキシー様症状 (呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等) 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し、適切な処置を行うこと。 2) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (頻度不明)、中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群) (頻度不明) : 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3) 喘息発作の誘発 (頻度不明) : 喘息発作を誘発することがある。 4) 肝機能障害 (頻度不明)、黄疸 (頻度不明) : 肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、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。 5) 顆粒球減少症 (頻度不明) : 顆粒球減少症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し、適切な処置を行うこと。 (2) その他の副作用 <table><tr><td></td><td>頻度不明</td></tr><tr><td>血液</td><td>チアノーゼ、血小板減少、血小板機能低下 (出血時間の延長) 等^{注)}</td></tr><tr><td>消化器</td><td>悪心・嘔吐、食欲不振等</td></tr><tr><td>その他</td><td>過敏症^{注)}</td></tr></table> 注) このような症状 (異常) があらわれた場合には、投与を中止すること。 5. 高齢者への投与 高齢者では、副作用があらわれやすいので、少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。(「2. 重要な基本的注意」の項参照) 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、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まわると判断される場合にのみ投与すること。 (2) 妊娠末期のラットに投与した実験で、弱い胎仔の動脈収縮が報告されている。 7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児及び3ヵ月未満の乳児に対する使用経験が少なく、安全性は確立していない。 8. 過量投与 (1) 肝臓・腎臓・心筋の壊死が起こったとの報告がある。 (2) 総合感冒剤や解熱鎮痛剤等の配合剤には、アセトアミノフェンを含むものがあり、本剤とこれら配合剤との偶発的な併用により、アセトアミノフェンの過量投与による重篤な肝障害が発現するおそれがある。 (3) アセトアミノフェン過量投与時の解毒 (肝障害の軽減等) には、アセチルシステインの投与を考慮すること。 9. 適用上の注意 薬剤交付時 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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。] (続き)		頻度不明	血液	チアノーゼ、血小板減少、血小板機能低下 (出血時間の延長) 等 ^{注)}	消化器	悪心・嘔吐、食欲不振等	その他	過敏症 ^{注)}
		5%以上	1%以上 5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注)}																																																																																						
感染症および寄生虫症			腎盂腎炎																																																																																								
血液およびリンパ系障害		貧血																																																																																									
代謝および栄養障害		食欲不振	高脂血症																																																																																								
精神障害		不眠症	不安、幻覚	錯乱、多幸症、神経過敏、健忘、離人症、うつ病、薬物乱用、インポテンス、悪夢、異常思考																																																																																							
神経系障害	傾眠 (25.9%)、浮動性めまい (18.5%)、頭痛	味覚異常	筋緊張亢進、感覚鈍麻、錯感覚、注意力障害、振戦、筋不随意運動、第 4 脳神経麻痺、意識消失、片頭痛	運動失調、昏迷																																																																																							
眼障害			視覚異常																																																																																								
耳および迷路障害			耳鳴、回転性めまい、耳不快感																																																																																								
頻度 種類	5%以上	0.1~5%未満	1%未満	頻度不明*																																																																																							
呼吸器			呼吸困難	呼吸抑制																																																																																							
循環器		血圧上昇	ほてり	血圧低下、起立性低血圧、不整脈、心悸亢進、冷汗、顔面蒼白、胸内苦悶、頻脈、徐脈																																																																																							
血液凝固系		好中球増加	好酸球増加・減少、リンパ球減少																																																																																								
精神神経系	傾眠、浮動性めまい、頭痛	譫妄、幻覚、鎮静、振戦、体位性めまい	いらいら感	疲労感、睡眠障害、不安感、頭重感、興奮、虚脱感、両手のしびれ感、ふらつき感、不快感、耳鳴、錯感覚、不随意性筋収縮、協調運動異常、失神、錯乱、悪夢、気分変動、活動低下・亢進、行動障害、知覚障害、言語障害																																																																																							
消化器	悪心、嘔吐、食欲不振、便秘	下痢、胃不快感	上腹部痛、口内乾燥、食欲減退																																																																																								
肝臓		AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加、A1-P 増加、LDH 増加																																																																																									
皮膚		多汗症、そう痒症、発疹	湿疹	蕁麻疹																																																																																							
	頻度不明																																																																																										
血液	チアノーゼ、血小板減少、血小板機能低下 (出血時間の延長) 等 ^{注)}																																																																																										
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振等																																																																																										
その他	過敏症 ^{注)}																																																																																										

販売名	トラムセット配合錠				トラマールカプセル 25mg, 50mg				カロナール錠 200, 300					
使用上の注意 (続き)	2) その他の副作用 (続き)				(2) その他の副作用 (続き)				10. その他の注意					
		5%以上	1%以上 5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注)}	頻度 種類	5%以上	0.1～5%未満	1%未満	頻度不明*	(1)類似化合物（フェナセチン）の長期投与により、間質性腎炎、血色素異常を起こすことがあるので、長期投与を避けること。 (2)腎盂及び膀胱腫瘍の患者を調査したところ、類似化合物（フェナセチン）製剤を長期・大量に使用（例：総服用量 1.5～27 kg、服用期間 4～30 年）していた人が多いとの報告がある。また、類似化合物（フェナセチン）を長期・大量投与した動物実験で腫瘍発生が認められたとの報告がある。 (3)非ステロイド性消炎鎮痛剤を長期間投与されている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある。			
	心臓障害			動悸	不整脈、頻脈	腎臓及び尿路系		排尿困難	尿糖陽性、尿蛋白陽性、尿潜血陽性、クレアチニン増加、BUN 増加	尿閉				
	血管障害		高血圧、ほてり		低血圧									
	呼吸器、胸郭および縦隔障害			呼吸困難、嗄声										
	胃腸障害	悪心 (41.4 %), 嘔吐 (26.2 %), 便秘 (21.2 %), 胃不快感	腹痛、下痢、口内炎、口内乾燥、消化不良、胃炎	逆流性食道炎、口唇炎、胃腸障害、腹部膨満、胃潰瘍、鼓腸、メレナ、上部消化管出血	嚥下障害、舌浮腫	代謝異常		尿酸増加	トリグリセリド増加					
	肝胆道系障害	肝機能検査異常				その他		浮遊感、口渇、倦怠感、無力症、CK (CPK) 増加	熱感	悪寒、冷感、発熱、霧視、散瞳				
	皮膚および皮下組織障害	そう痒症	発疹、多汗症、冷汗											
	腎および尿路障害		排尿困難	アルブミン尿、尿閉	乏尿									
	全身障害および投与局所状態	異常感	口渇、倦怠感、発熱、浮腫	胸部不快感、無力感、悪寒	疲労、胸痛、失神、離脱症候群									
	臨床検査		体重減少、血中 CPK 増加、血中尿酸増加、血中トリグリセリド増加、血中ビリルビン増加、尿中血陽性、尿中ブドウ糖陽性	好酸球数増加、白血球数増加、ヘモグロビン減少、尿中蛋白陽性、血中クレアチニン増加、血中ブドウ糖増加、血小板数増加、血中クレアチニン減少、血中尿酸増加、好中球百分率増加										
	傷害、中毒および処置合併症			転倒・転落										
注) 外国で報告されており、国内でも発生が予測される副作用														
5. 高齢者への投与 一般的に高齢者では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ので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。														
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1) 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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。トラマドールは胎盤関門を通過し、新生児に痙攣発作、身体的依存及び退薬症候、並びに胎児死亡及び死産が報告されている。また、動物実験で、トラマドールは器官形成、骨化及び出生児の生存に影響を及ぼすこと、アセトアミノフェンは妊娠末期のラットで胎児に軽度の動脈管収縮を起こすことが報告されている。〕														
—以下余白—														

販売名	トラムセット配合錠	トラマールカプセル 25mg, 50mg	コロナール錠 200, 300
使用上の注意 (続き)	2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止すること。[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。] 7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児における安全性は確立していない。 8. 過量投与 徴候、症状： トラマドールの過量投与による重篤な症状は、呼吸抑制、嗜眠、昏睡、痙攣発作、心停止である。アセトアミノフェンの大量投与により、肝毒性のおそれがある。また、アセトアミノフェンの過量投与時に肝臓・腎臓・心筋の壊死が起こったとの報告がある。過量投与による主な症状は、胃腸過敏症、食欲不振、悪心、嘔吐、倦怠感、蒼白、発汗等である。 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。必要に応じて活性炭の投与等適切な処置を行う。 トラマドールの過量投与による呼吸抑制等の症状が疑われる場合には、ナロキソンが有効な場合があるが、痙攣発作を誘発するおそれがある。また、トラマドールは透析によりほとんど除去されない。アセトアミノフェンの過量投与による症状が疑われる場合には、アセチルシステインの投与を考慮すること。 9. 適用上の注意 薬剤交付時 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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。] ー以下余白ー		
添付文書の 作成年月		2010年7月作成（第1版）	2007年11月改訂（第3版）

トラムセット配合錠

第 1 部：申請書等行政情報及び添付文書 に関する情報

1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照する。

ヤンセン ファーマ株式会社

目次

1.8 添付文書（案）	4
1.8.1 効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠	4
1.8.1.1 効能・効果（案）及び設定根拠	4
1.8.1.2 用法・用量（案）及び設定根拠	10
1.8.2 効能・効果に関連する使用上の注意（案）及びその設定根拠	15
1.8.3 用法・用量に関連する使用上の注意（案）及びその設定根拠	15
1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠	15
1.8.5 参考文献	24
1.8.6 添付文書（案）	25

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果（案）及び設定根拠

効能・効果（案）

非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛

非がん性慢性疼痛，抜歯後の疼痛

1.8.1.1.1 慢性疼痛について

1.8.1.1.1.1 慢性疼痛に対する効果と安全性

(1) 侵害受容性疼痛に対する検証

侵害受容性疼痛に対する鎮痛効果を検証するため，国内第Ⅲ相試験（JNS013-JPN-04 試験）において本剤とプラセボとの二重盲検比較を行った。対象は，変形性膝関節症又は腰痛症による疼痛が3カ月以上持続し，通常最高用量の非ステロイド性抗炎症薬（以下，NSAIDs）投与でも鎮痛効果不十分な患者とした。その結果，痛みの強度の評価指標である Visual analog scale（以下，VAS）値は，前観察期終了前3日間の平均 66.45 mm から非盲検期終了前3日間では平均 38.09 mm となり，非盲検期中に -28.36 mm の変化量（平均値）を示した。非盲検期にて本剤を投与された 277 例中 187 例で明らかな鎮痛効果（15 mm を超える VAS₂₄ 値の改善）が確認され，二重盲検期に移行した。二重盲検期移行後，鎮痛効果不十分となるまでの期間は，本剤群がプラセボ群に対して有意に長く（対象疾患を層別因子とした層別 log-rank 検定， $p=0.0001$ ），この期間における違いは疾患別の解析においても有意であった（log-rank 検定，変形性膝関節症： $p=0.0008$ ，腰痛症： $p=0.0251$ ）。以上の結果より，侵害受容性の慢性疼痛に対する本剤の鎮痛効果が検証された。

安全性に関して，非盲検期の有害事象は 80.1%（222/277 例）に認められ，発現割合が 10%以上の事象は，悪心 45.1%，傾眠 27.8%，嘔吐 27.4%，便秘 18.8%及び浮動性めまい 16.2%であった。非盲検期に投与中止に至った有害事象は，14.8%（41/277 例）に認められた。有害事象の重症度は，ほとんどが軽度と判定され，高度と判定されたものは無かった。また主な事象のうち，悪心，嘔吐，傾眠の累積発現率は，いずれも投与開始 2～3 日後まで上昇した後，ほぼ一定となった。部分集団解析では，性別，年齢，体重の違いによる有害事象発現割合の明確な違いは認められなかったが，女性での発現割合が若干高かった。二重盲検期には，本剤群の 50.0%（47/94 例），プラセボ群の 47.3%（44/93 例）にそれぞれ新たな有害事象が認められた。本剤群で認められた有害事象の割合は，プラセボ群と比して鼻咽頭炎が低く， γ -グルタミルトランスフェラーゼ（以下， γ -GTP）増加が高かったほかは群間に明らかな違いは認められなかった。有害事象の重症度は，プラセボ群ではすべて，本剤群でもほとんどが軽度であった。部分集団解析では，両群ともに女性での有害事象の発現割合が男性より若干高かった。

(2) 神経障害性疼痛を含む各種の慢性疼痛に対する検討

種々の慢性疼痛に対する国内長期投与試験（JNS013-JPN-05 試験）では、全 52 週間の治療期のうち、治療第 I 期（4 週間）では併用薬・併用療法の変更を制限して本剤の鎮痛効果と安全性を評価した。治療第 II 期（48 週間）では必要に応じて併用治療の変更を可能として、より日常診療に近い条件下で本剤の安全性を中心に評価した。対象は、変形性膝関節症、腰痛症、関節リウマチ、頸肩腕症候群、糖尿病性神経障害性疼痛、帯状疱疹後神経痛等により 3 カ月以上疼痛が持続し、通常最高用量の NSAIDs の投与によっても鎮痛効果不十分な患者とした。その結果、治療第 I 期終了時の VAS₂₄ 値は、前観察期終了前 3 日間の平均値に対して -22.28 mm の変化量（平均値）を示した。慢性疼痛分類別の集計では、侵害受容性疼痛（変形性膝関節症、腰痛症、頸肩腕症候群、関節リウマチ等）の 95 例では平均 -22.44 mm、神経障害性疼痛（糖尿病性神経障害性疼痛、帯状疱疹後神経痛等）の 54 例では平均 -21.99 mm の変化量がそれぞれ認められた。慢性疼痛分類別での全般改善度が「中等度改善」以上であった被験者の割合は、侵害受容性疼痛が 46.3%（44/95 例）、神経障害性疼痛が 43.4%（23/53 例）と同様であった。対象疾患別の集計（「その他」を除く）においても、前観察期終了前 3 日間に対する治療第 I 期終了時の VAS₂₄ 値の変化量（平均値）は、-19.13 ～ -25.71 mm の範囲であった。

このように対象疾患及び慢性疼痛分類によって本剤の鎮痛効果に大きな違いは認められないことから、本剤は対象疾患の違いによらず広く鎮痛効果を発現する薬剤と考えられた。

安全性に関しては、全例に 1 件以上の有害事象が認められた。発現割合が 10%以上の有害事象は、悪心 54.2%、便秘 39.5%、嘔吐 37.4%、浮動性めまい 27.9%、鼻咽頭炎 25.8%、傾眠 20.0%、頭痛 14.7%、体重減少 12.1%、 γ -GTP 増加 11.1%及び血中 CPK 増加 10.0%であった。これらのうち、オピオイド鎮痛薬に特徴的な有害事象の時期別発現割合は、1 週では悪心 41.6%、嘔吐 30.0%、便秘 21.6%及び傾眠 18.4%であったが、2 週以降はいずれの発現割合も 10%以下となった。本剤の投与中止に至った有害事象は、32.6%（62/190 例）に認められた。有害事象の重症度は、軽度が 62.1%（118/190 例）、中等度が 34.7%（66/190 例）、高度が 3.2%（6/190 例）と大半が軽度から中等度であった。重篤な有害事象は 12.6%（24/190 例）に報告されたが、このうち 15 例 16 件は本剤との因果関係が「関連なし」、5 例 5 件は「多分なし」とそれぞれ判定された。慢性疼痛分類別での主な有害事象の種類及び発現割合はおおむね同様であり、対象疾患別でも主な有害事象の発現割合にばらつきがみられるものの、種類について明らかな違いは認められなかった。

なお、海外にて実施された侵害受容性あるいは神経障害性の慢性疼痛に対するプラセボ対照比較試験 5 試験では、表 1.8.1.1-1 に示すとおり、投与前後での VAS 値の変化量（平均値）がおおむね -20 ～ -30 mm と、対象疾患によらず同様に本剤の鎮痛効果が認められた（ただし CAPSS-104 試験ではプラセボ群との有意差なし）。また、他の慢性疼痛として線維筋痛症に対しても本剤は、プラセボ対照比較試験（CAPSS-113 試験）の結果、プラセボより有意に高い鎮痛効果が検証された。

安全性に関しては、上記の 6 試験のうち糖尿病性神経障害性疼痛を対象とした検証試験（CAPSS-237 試験）を除く 5 試験（PRI/TRP-CAN-I 試験、CAPSS-112 試験、CAPSS-113 試験、CAPSS-114 試験、CAPSS-104 試験）の併合解析を行った結果、本剤群の 71.8%（572/797 例）、

プラセボ群の 48.9%（387/792 例）に有害事象が認められた。本剤群における発現割合が 10%以上の有害事象は、悪心 16.8%、頭痛 12.9%、便秘 12.7%及び浮動性めまい 10.2%であった。また、CAPSS-237 試験における本剤群での発現割合が 10%以上の有害事象は、悪心 11.9%のみであった。有害事象の重症度は、5 試験併合解析の本剤群では軽度 23.3%（186/797 例）、中等度 36.9%（294/797 例）及び高度 11.4%（91/797 例）、CAPSS-237 試験の本剤群では軽度 28.8%（46/160 例）、中等度 21.9%（35/160 例）及び高度 9.4%（15/160 例）と、多くは軽度から中等度であった。また、本剤の長期投与を行った TRAMAP-ANAG-006 試験〔非盲検期〕における時期別の有害事象の解析では、主な有害事象のうち悪心、浮動性めまい、傾眠、便秘、嘔吐、疲労、そう痒症及び多汗症が、投与 1 週に最も高い発現割合を示した。

表 1.8.1.1-1 海外プラセボ対照比較試験における本剤群の平均 1 日投与錠数及び VAS 値

試験番号	疾患名*	平均 1 日投与錠数 (錠/日)		ベースラインの VAS 値 (mm)		最終評価時の VAS 値 (mm)		VAS 値の変化 量 (mm)
		例数	平均値 (SD)	例数	平均値 (SD)	例数	平均値 (SD)	平均値
PRI/TRP-CAN-1	LBP	167	4.2 (1.70)	167	67.9 (14.95)	163	47.4 (31.39)	-20.2
CAPSS-112	LBP	152	4.2 (1.84)	161	71.1 (14.54)	158	44.4 (30.59)	-26.7
CAPSS-114	OA	151	4.1 (1.60)	151	69.0 (12.52)	151	41.5 (26.00)	-27.5
CAPSS-104	OA	155	3.9 (1.56)	155	80.09 (13.027)	155	49.38 (31.844)	-30.71
CAPSS-237	DN	158	3.69 (1.486)	150	68.0 (14.91)	150	37.3 (24.11)	-30.6

* LBP：腰痛症，OA：変形性関節症，DN：糖尿病性神経障害性疼痛 SD：標準偏差

(3) 神経障害性疼痛に対する検証

(1)～(2)項に示した結果から次の点が確認された。

- ① JNS013-JPN-04 試験により、侵害受容性疼痛の代表的疾患である変形性膝関節症及び腰痛症に対して本剤の鎮痛効果が検証された。
- ② 各種の慢性疼痛を対象とした JNS013-JPN-05 試験の治療第 I 期において、侵害受容性疼痛と神経障害性疼痛に対する鎮痛効果を検討した結果、慢性疼痛分類の別によって本剤の鎮痛効果に明らかな違いはなかった。
- ③ 海外で実施された複数の検証試験を比較した結果、侵害受容性疼痛と神経障害性疼痛で本剤の鎮痛効果に明らかな違いは認められず、報告されている成績は、国内で実施した慢性疼痛に対する臨床試験（JNS013-JPN-04 試験及び JNS013-JPN-05 試験）と同程度であった。
- ④ 国内での慢性疼痛患者における安全性については、オピオイド鎮痛薬に特徴的な有害事象が高い割合で発現したものの、有害事象の種類、重症度、発現時期に関して国内外で明らかな違いは認められなかった。

これらの点に加え、国内第 I 相試験（JNS013-JPN-01 試験）において、日本人及び白人の健康被験者に本剤を反復経口投与したときの薬物動態に人種差が認められなかったことを勘案すると、神経障害性疼痛に対する本剤の反応性は、国内外で大きく異なるものと考えられた。

したがって、本剤の神経障害性疼痛に対する検証結果は CAPSS-237 試験成績をもとに評価し、前述した国内での JNS013-JPN-05 試験における神経障害性疼痛（糖尿病性神経障害性疼痛、帯状疱疹後神経痛等）に対する試験成績を加味することで、神経障害性疼痛を有する日本人患者に対する本剤の臨床評価が可能と判断した。

CAPSS-237 試験では、糖尿病性神経障害性疼痛に対する鎮痛効果を検証する目的で、本剤とプラセボとの二重盲検比較を行った。対象は下肢に3カ月間持続する糖尿病性神経障害性疼痛を有する患者とした。維持期間の最終週7日間における日々の平均的な痛み（痛みの強度を0～10の11段階で評価）のベースラインからの変化量（平均値）は、本剤群160例では-2.71、プラセボ群151例では-1.83と、本剤群が有意に優れていた（ベースラインにおける日々の平均的な痛みの平均値を共変量とした共分散分析、 $p=0.001$ ）。またこの時に日々の平均的な痛みが30%以上改善した被験者の割合は、本剤群が56.3%（90/160例）、プラセボ群が37.7%（57/151例）と、本剤群が有意に優れていた（ χ^2 検定、 $p=0.001$ ）。

安全性に関しては、本剤群の60.0%（96/160例）、プラセボ群の58.8%（90/153例）に有害事象が認められ、発現割合が5%以上の有害事象は、本剤群では悪心11.9%、浮動性めまい6.3%、頭痛5.6%、上気道感染5.6%、傾眠5.0%、下痢5.0%及び便秘5.0%、プラセボ群では頭痛7.2%、上気道感染5.2%及び疼痛5.2%であった。両群における投与中止に至った有害事象の発現割合及び有害事象の重症度別発現割合に関して、群間で大きな違いはみられなかった。

1.8.1.1.1.2 長期投与時の効果と安全性

本剤の長期投与時の効果と安全性を検討するため、NSAIDsが効果不十分な種々の慢性疼痛患者を対象として、最長52週間の投与を行う長期投与試験（JNS013-JPN-05試験）を計画した。結果として、本剤を投与した190例のうち疼痛症状の増悪による治験中止は1例のみであった。VAS₂₄値が投与開始前に対して30%以上改善した被験者の割合は4週時点で46.3%（69/149例）、28週時点で74.3%（78/105例）、52週時点で78.1%（75/96例）と上昇し、全般改善度で「中等度改善」以上に評価した被験者の割合は、4週時点で45.3%（67/148例）、28週時点で67.6%（71/105例）、52週時点で72.9%（70/96例）、最終評価時点で60.8%（90/148例）と、「改善なし」あるいは「悪化」と評価した被験者の割合が増加することなく、長期投与による鎮痛効果の減弱は認められなかった。また、SF-36によるQOL評価においても、投与開始日に比して4週時点、28週時点及び52週時点では8つの下位尺度得点、サマリースコアの身体的要素及び精神的要素のいずれも数値が上昇しており改善が認められた。

安全性に関しては、1件以上の有害事象が全例に認められたものの、主な有害事象のうち、悪心、嘔吐、便秘、浮動性めまい及び傾眠はいずれも大半が投与1週時までの発現であり、それ以降は被験者数、件数ともに低下した。鼻咽頭炎、体重減少及び γ -GTP増加について発現割合の推移に治験薬投与期間との間で明らかな関連性はみられなかった。このほかの事象も含め、本剤の52週間までの長期投与では、有害事象の発現割合の明らかな上昇や新たに問題となる有害事象の発現は認められなかった。

また、海外では、慢性腰痛症及び変形性関節症の患者を対象とする二重盲検比較試験からの継続による長期投与試験（TRAMAP-ANAG-006試験〔非盲検期〕）が行われている。当該試験では二重盲検期に登録された462例のうち311例が非盲検期に移行し、これに非盲検期に移行しなかったが二重盲検期で本剤を投与された92例を含む403例が非盲検期解析対象集団とされた。この403例のうち安全性データが得られた401例をもとに安全性解析を、本剤の投薬情報が無かった7例を除く396例をもとに有効性解析を行った。その結果、本剤の投与期間は平均318日間であり、360日間を超えて本剤を投与された被験者は168例であった。各評価時における投与6

時間後の最大疼痛改善度スコアは、0～4の5段階評価で平均2.2～2.7、治験薬の全般的評価は、1～5の5段階評価で平均2.9～3.7であり、いずれも投与の継続により低下することはなかった。また、全期間における平均1日投与錠数は4.2錠/日であり、週ごとの平均1日投与錠数は、投与開始後13週まで徐々に増加したが、それ以降はほぼ一定であった。

安全性に関しては、有害事象が87.5%（351/401例）に認められた。発現割合が10%以上の有害事象は、悪心、浮動性めまい、頭痛、傾眠、便秘、上気道感染及び損傷であり、長期投与によって有害事象の発現割合の明らかな上昇や新たに問題となる有害事象の発現は認められなかった。

1.8.1.1.3 まとめ

本剤は、複数の国内及び海外臨床試験成績から、侵害受容性疼痛や神経障害性疼痛を含む慢性疼痛全般にわたり鎮痛効果が確認され、NSAIDsが効果不十分な慢性疼痛患者を対象とした国内試験における鎮痛効果の程度は、海外におけるこれまでの報告と同様であった。また、本剤を長期間使用した場合においても効果の減弱は認められなかった。安全性については、国内における有害事象の発現割合が、海外でのこれまでの報告に対して高値であったものの、大半が投与初期に発現するオピオイド鎮痛薬やTRAMに特徴的な悪心、嘔吐、傾眠、浮動性めまいや便秘といった有害事象であり、軽度から中等度の症状であって安全性に重大な問題は無く、有害事象の種類、重症度及び発現時期に関して海外の情報と明らかな違いはなかった。また、本剤の長期投与時においても有害事象の発現割合の明らかな上昇や新たに問題となる有害事象の発現はみられず、忍容性の低下は認められなかった。

以上の試験成績より、本剤はNSAIDsの投与では十分な効果が得られない非がん性の慢性疼痛患者に対して明らかな鎮痛効果と長期にわたる忍容性が確認された。一方でTRAMを含有する本剤は、投与後にオピオイドに特徴的な副作用が発現する可能性があるため、リスクとベネフィットを考慮すると、NSAIDs等の非オピオイド鎮痛剤では治療困難な慢性疼痛患者に対する次の選択肢として、臨床上的有用性が高いと考えられる。これらのことから、本剤の予定する効能・効果を「非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛 非がん性慢性疼痛」と設定した。

1.8.1.1.2 抜歯後疼痛について

1.8.1.1.2.1 抜歯後疼痛に対する効果と安全性

本剤の抜歯後疼痛に対する鎮痛効果と安全性を検証するため、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（JNS013-JPN-03試験）では、下顎埋伏智歯1本の抜歯後疼痛を有する患者328例（本剤群132例、TRAM群66例、APAP群130例）を対象として、本剤、TRAM又はAPAPを二重盲検下で単回経口投与して比較した。その結果、投与後0～8時間における痛みの改善度の総和（TOTPAR）は平均して、本剤群17.7、TRAM群12.4及びAPAP群13.3であり、本剤群はTRAM群及びAPAP群のいずれに対しても有意に優れた鎮痛効果を示した（FisherのLSD法、いずれも $p<0.0001$ ）。また、評価時間別（0～4時間、4～8時間）のTOTPARの解析において本剤群は、いずれの時間帯でもTRAM群及びAPAP群に対して有意な高値を示し（FisherのLSD法、いずれも $p\leq 0.0033$ ）、本剤投与前に対するVAS値の変化量（平均値）は、本剤群が投与2時間後に-42.71 mm、APAP群が投与2時間後に-28.43 mm、並びにTRAM群が投与3時間後に-25.75 mmとそれぞれ最も増大した。

有害事象は、本剤群の 62.1 % (82/132 例) , TRAM 群の 60.6 % (40/66 例) , APAP 群の 40.8 % (53/130 例) にそれぞれ認められた。有害事象の重症度は、本剤群では軽度 56.8% (75/132 例) , 中等度 3.8% (5/132 例) 及び高度 1.5% (2/132 例) , TRAM 群では軽度 59.1% (39/66 例) 及び中等度 1.5% (1/66 例) で高度は無し, APAP 群では軽度 37.7% (49/130 例) 及び中等度 3.1% (4/130 例) で高度は無しと、いずれの群も多くが軽度であった。発現割合が 5% 以上の有害事象は、本剤群では傾眠 29.5 % , 悪心 15.2 % , 浮動性めまい 9.1 % , 血中ビリルビン増加 9.1 % , 嘔吐 7.6 % 及び頭痛 5.3 % であった。TRAM 群では傾眠 22.7 % , 悪心 15.2 % , 血中ビリルビン増加 9.1 % , 浮動性めまい 7.6 % , 頭痛 7.6 % 及び異常感 7.6 % であった。APAP 群では傾眠 10.8 % , 血中ビリルビン増加 8.5 % 及び歯槽骨炎 7.7 % であった。本剤群で発現割合が高かった有害事象の種類は、TRAM 群で認められた有害事象とおおむね類似しており、事象ごとの発現割合でも両群間に大きな差は認められなかった。

また、海外では 2 本以上の埋伏智歯抜歯後の疼痛患者を対象とした検証試験を 3 試験実施している (TRAMAP-ANAG-010 試験, TRAMAP-ANAG-012 試験及び TRAMAP-ANAG-013 試験)。いずれの試験においても本剤, TRAM, APAP, イブプロフェン (以下 IBF) 又はプラセボの単回投与による 5 群比較とした。その結果, TOTPAR (0~8 時間) の平均値は、本剤群 11.1~13.7, TRAM 群 5.0~8.1, APAP 群 7.5~10.1, IBF 群 12.7~14.6, 並びにプラセボ群 2.4~3.8 であり、本剤群は TRAM, APAP, プラセボの各群に対して有意に優れた鎮痛効果を示した (2 標本 t 検定, いずれも $p \leq 0.020$) 。

これら 3 試験の併合解析によると、本剤群の 39.2% (94/240 例) , TRAM 群の 40.8% (98/240 例) , APAP 群の 15.4% (37/240 例) , IBF 群の 10.8% (26/240 例) , プラセボ群の 21.3%

(51/240 例) にそれぞれ有害事象が認められた。発現割合が 5% 以上の有害事象は、本剤群では悪心 25.4%, 嘔吐 21.7% 及び浮動性めまい 6.7%, TRAM 群では悪心 28.8%, 嘔吐 22.9% 及び浮動性めまい 6.3%, APAP 群では悪心 8.8% 及び嘔吐 5.0%, IBF 群では悪心 5.4%, プラセボ群では悪心 12.9% 及び嘔吐 9.6% であった。本剤群と TRAM 群における主な有害事象の種類及び発現割合は同様であった。

1.8.1.1.2.2 まとめ

本剤は国内における下顎埋伏智歯の抜歯後疼痛を有する患者に対して、国内で「歯科治療後の疼痛」の適応症が認められている APAP の単独投与よりも有意に優れる鎮痛効果を示した。また、本剤の有害事象は、TRAM 単独投与時とほぼ同様の種類及び発現頻度で認められたが、多くの事象は軽度であり、臨床上重大な問題は認められなかった。

このように、外科的侵襲度が高い下顎埋伏智歯の抜歯後疼痛患者において本剤の有効性が確認されたこと、並びに TRAM を含有する本剤は、投与後にオピオイドに特徴的な副作用を発現させる可能性があることから、リスクとベネフィットを考慮すると、本剤は NSAIDs 等の非オピオイド鎮痛剤で十分に抑えられると予想される普通抜歯による痛みよりも、埋伏智歯抜歯のように比較的侵襲度の高い手術が行われる場合等、術後に強い痛みが持続する可能性の高い被験者に対して、特に臨床上の有用性が期待できると考えられた。

以上のことから、本剤の予定する効能・効果を「非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛 抜歯後の疼痛」と設定した。

1.8.1.2 用法・用量（案）及び設定根拠

用法・用量（案）

非がん性慢性疼痛：

通常、成人には、1回1錠、1日4回経口投与する。投与間隔は4時間以上空けること。

なお、症状に応じて適宜増減するが、1回2錠、1日8錠を超えて投与しないこと。また、空腹時の投与は避けることが望ましい。

抜歯後の疼痛：

通常、成人には、1回2錠を経口投与する。なお、追加投与する場合には、投与間隔を4時間以上空け、1回2錠、1日8錠を超えて投与しないこと。また、空腹時の投与は避けることが望ましい。

1.8.1.2.1 配合剤としての適切性に関する検討

本剤の国内開発に際しては、海外と同じ配合量の製剤（TRAM 37.5 mg/APAP 325 mg）を国内で用いることの適切性について、以下のとおり検討した。

1.8.1.2.1.1 薬物動態

日本人及び白人の健康被験者を対象とした JNS013-JPN-01 試験（ステップ2）において、本剤反復経口投与時の薬物動態及び忍容性における人種差を検討した結果、本剤投与後のトラマドール遊離塩基（TRAM_p）、その活性代謝物 *O*-脱メチルトラマドール（M1）及び APAP のいずれの血漿中薬物動態及び尿中排泄も人種間で差はなく、忍容性についても人種による明らかな違いは認められなかった。

1.8.1.2.1.2 TRAM に対する反応性

本剤に配合される TRAM は、国内では経口剤が未承認であるため、本剤の国内第Ⅱ相試験（JNS013-JPN-02 試験）では、TRAM の経口投与での日本人における反応性を確認するために、慢性疼痛患者を対象に TRAM 経口投与での臨床用量範囲を探索的に検討した。対象は、変形性膝関節症又は腰痛症による疼痛が3カ月以上持続しており、通常最高用量の NSAIDs 投与でも鎮痛効果不十分な患者とし、TRAM 経口剤を 100 mg/日から投与開始した後、鎮痛効果と忍容性に応じて 400 mg/日までの漸増を可能とした。その結果、TRAM を投与された 108 例での最終時 1 日投与量は平均 215.7 mg/日であった。有効性については、PPS 95 例の最終評価時における痛みの強度（VAS 値）のベースラインに対する変化量（平均値）は -33.21 mm（両側 95%信頼区間：-37.6 ～ -28.8 mm）で、70.5%（67/95 例）の被験者で 30%以上の VAS 値の改善が認められた。

有害事象は 88.9%（96/108 例）に認められたが、主として傾眠、悪心、便秘、嘔吐、浮動性めまいといったオピオイド鎮痛薬に特徴的な有害事象で、重症度は大半が軽度であり、安全性に大きな問題は認められなかった。このように TRAM は海外と同じ用量範囲（100～400 mg/日）での経口投与により、日本人の慢性疼痛患者に対しても十分な鎮痛効果と安全性が確認され、TRAM 経口投与時の反応性に海外との明らかな違いはないものと推察された。

なお、海外で実施された亜急性腰痛症患者に対する本剤と TRAM 50 mg カプセルの二重盲検比較試験（GRTEF-ZAL1 試験）では、本剤を 1 日 4～8 錠投与又は TRAM 50 mg カプセルを 1 日 4～

8 カプセル（200～400 mg/日）投与したときの有効性及び最終 1 日投与量に群間で差が認められなかったことから、本剤 1 錠（TRAM 37.5 mg/APAP 325 mg）は TRAM 50 mg カプセルと臨床的にほぼ等力価と判断されている。

以上の結果を勘案すると、日本人の慢性疼痛患者に対しても本剤は、海外と同じ用量範囲（1 回 1～2 錠，1 日 8 錠まで）で同程度の鎮痛効果を発現するものと推察された。

1.8.1.2.1.3 APAP の高用量投与

APAP は、国内で長年にわたって臨床使用されており、解熱鎮痛薬として評価が確立している局方収載品目である。しかし本剤に配合される APAP 量は 1 錠あたり 325 mg であり、海外における至適用量範囲の上限で使用した場合、1 回 2 錠投与では 650 mg/回，1 日 8 錠投与では 2600 mg/日と、国内で承認されている APAP の通常用量の上限である 1 回 500 mg，1 日 1500 mg を超えることとなる。

APAP は、海外では鎮痛目的での常用量の上限が 1 日 4000 mg（急性の場合は 6000 mg まで）とされている¹⁾。米国では変形性関節症患者 581 例に対して APAP 4000 mg/日又はナプロキセン 750 mg/日（国内承認用量は 300～600 mg/日）を最長 1 年間にわたり長期投与した比較試験の結果、両薬剤群でほぼ同程度の鎮痛効果と安全性が認められた²⁾。同じく英国で行われたメタアナリシスでは、変形性関節症を対象としたプラセボ又は NSAIDs との比較試験 10 試験の報告から、APAP は 1 日 2000～4000 mg の投与では、NSAIDs よりも鎮痛効果は弱いものの、胃腸不快感に対する相対リスクは低く安全性に優れていることが示された³⁾。

国内では、APAP の高用量投与での臨床試験はこれまで実施されていないが、鎮痛目的とした場合に 1 回 500 mg，1 日 1500 mg の投与量では臨床的にみて低すぎるとの見解があり、高用量投与の有用性を支持する報告がある^{1) 4) 5)}。安全性の面では、APAP は忍容性の高い薬物として評価されているものの、過量投与により重篤な肝障害が発現する恐れがあるとして注意が促されている（2009 年 6 月に FDA の Advisory Committees は、米国で一般用医薬品として使用されている APAP に関して、過量投与時の急性肝不全の発現を問題視し、APAP 投与時の肝障害のリスクを軽減するため、成人に対して 1 日 3250 mg，1 回 650 mg を上限として推奨する旨を採択した⁶⁾）。一方、APAP の中毒域の血中濃度は > 300 µg/mL とされているが、この値は治療域の血中濃度である 2～20 µg/mL の 15 倍以上に相当する¹⁾。JNS013-JPN-01 試験にて日本人健康被験者に本剤を 1 日 8 錠（APAP として 2600 mg）反復投与又は 1 回 3 錠（APAP として 975 mg）単回投与したときの血漿中 APAP 濃度の C_{max} （平均値±標準偏差）はそれぞれ 11.0 ± 2.9 µg/mL 及び 15.1 ± 4.3 µg/mL であった。

これらのことから、日本人患者に対して鎮痛目的での投与を行う場合に、本剤として APAP を 1 回 650 mg，1 日 2600 mg まで投与することは、有効性の面から科学的に適切であり、また安全性の面でも問題となる可能性は低いものと推察された。

1.8.1.2.1.4 配合意義の検証

下顎埋伏智歯の抜歯後疼痛を対象とした JNS013-JPN-03 試験では、本剤 2 錠（TRAM 75 mg/APAP 650 mg），TRAM 37.5 mg 2 カプセル又は APAP 325 mg 2 カプセルの単回経口投与により、鎮痛効果を比較検討した。その結果、本剤が TRAM 及び APAP のいずれに対しても有意に優れた鎮痛効果を示し、TRAM と APAP の配合による速やかな鎮痛効果の発現と持続的な作用が確認されたことから、日本人患者においても両成分の配合意義が臨床的に認められたと判断した。

1.8.1.2.1.5 海外における配合用量の設定

参考までに、海外において本剤中の TRAM と APAP の配合割合は、以下のとおり検討され、決定されている。

本剤開発に先立つ予備試験（CA 試験及び CB 試験）の結果を踏まえ、本剤の第Ⅱ相（TRAMAP-ANAG-007 試験）では、抜歯後疼痛患者 300 例を対象として、TRAM 25 mg/APAP 650 mg 併用、TRAM 50 mg/APAP 650 mg 併用、TRAM 25 mg、TRAM 50 mg、APAP 650 mg 及びプラセボの単回経口投与による比較検討を行った。その結果、TRAM 50 mg/APAP 650 mg 併用は TRAM 50 mg に対して有意に優れた鎮痛効果を示し、APAP 650 mg に対しても一部の評価項目では有意に優れていた。TRAM 25 mg/APAP 650 mg 併用は、TRAM 25 mg に対して有意に優れた鎮痛効果を示したが、APAP 650 mg との有意差はなかった。

J&JPRD 社は、これらの試験成績と、海外で汎用されている TRAM 経口剤の用量（維持用量として 1 回 50～100 mg を 4～6 時間ごと、1 日 400 mg まで）、一般用医薬品としての APAP の主な製剤（錠）における用量（325～500 mg を 1 回 2 錠で 4～6 時間ごと、1 日 4000 mg まで）等を勘案して、疼痛に対する適正な 1 回投与量を TRAM 75 mg/APAP 650 mg と考え、1 錠中に TRAM 37.5 mg/APAP 325 mg を含有する製剤を選択した。

なお、マウスを用いたアセチルコリン誘発ライジングに対する TRAM/APAP 併用時の鎮痛作用の検討では、TRAM と APAP の用量比が 1:1～1:1600 の範囲で相乗的な鎮痛作用が認められており、上記のように設定した配合用量比（1:8.67）の適切性が裏付けられている。

1.8.1.2.1.6 まとめ

海外で承認されたものと同じ配合量の製剤（TRAM 37.5 mg/APAP 325 mg）を国内にて臨床適用するとき、本剤の薬物動態学的検討や TRAM 経口剤の用量探索検討等の試験結果から、海外と同程度の鎮痛効果と安全性が期待できるものと考えられた。また、下顎埋伏智歯の抜歯後疼痛に対する検討により本剤は、TRAM 又は APAP の各単独投与に対して優れた鎮痛効果を示し、TRAM と APAP の配合による速やかな鎮痛効果の発現と持続的な作用が確認されたことから、日本人患者においても両成分の配合意義があるものと判断された。よって、海外と同じ配合量からなる製剤を国内で臨床適用することは科学的に適切であると判断した。

1.8.1.2.2 慢性疼痛に対する用法・用量

1.8.1.2.2.1 慢性疼痛に対する用法・用量に関する成績

侵害受容性疼痛に対する鎮痛効果を検証した JNS013-JPN-04 試験では、非盲検期において本剤を 1 回 1～2 錠 1 日 4 回（投与間隔は 4 時間以上、1 日最大 8 錠とする）で 2 週間投与した結果、十分な鎮痛効果が認められ忍容性にも問題が無い被験者を二重盲検期へ移行可能とした。非盲検期の前半 1 週間では痛みの程度と忍容性に応じて随時用量調節を行い、投与 1 週時以降は、被験者ごとに適当と考えられる固定用量を決定して投与を継続した。その結果、二重盲検期に移行した本剤群 94 例の固定用量別の分布は、4 錠/日が 57.4%、8 錠/日が 20.2%、6 錠/日が 11.7%であり、平均すると 5.2 錠/日であった。また、非盲検期における平均 1 日投与錠数別（3～4 錠/日、5～6 錠/日、7～8 錠/日）の有害事象発現割合では、投与錠数の増加に伴って有害事象の発現割合や重症度が高くなる傾向は認められなかった。

侵害受容性疼痛と神経障害性疼痛を含む種々の慢性疼痛を対象とした JNS013-JPN-05 試験では、本剤を 1 回 1～2 錠 1 日 4 回（投与間隔は 4 時間以上、1 日最大 8 錠とする）の範囲で投与し、鎮痛効果と忍容性に応じて被験者ごとに調節可能とした。その結果、本剤を投与された 190 例における治療期 52 週までの平均 1 日投与錠数の分布は、4 錠/日の被験者が 34.2%と最も多く、次いで 3 錠/日が 23.7%で、5、7 及び 8 錠/日はいずれも 11.6%で、全体の平均では 4.6 錠/日であった。また、平均 1 日投与回数の分布は、4 回/日の被験者が 65.3%と最も多く、平均 3.3 回/日であった。慢性疼痛分類別、対象疾患別で平均 1 日投与錠数に明らかな違いはなかった。平均 1 日投与錠数別での前観察期終了前 3 日間に対する治療第 1 期終了時（4 週）の VAS₂₄ 値の変化量（平均値）は、3～4 錠/日が -24.60 mm、5～6 錠/日が -26.25 mm、7～8 錠/日が -15.50 mm であり、7～8 錠/日での変化量がやや小さかったが、いずれの集団でも鎮痛効果が認められた。治療期 52 週までの平均 1 日投与錠数の推移では、投与 1 週時の 4.1 錠/日から 3 週時の 5.0 錠/日まで徐々に増加した後は安定し、52 週時まで 4.9～5.6 錠/日の間で推移した。また、平均 1 日投与錠数別（3～4 錠/日、5～6 錠/日、7～8 錠/日）の有害事象発現割合では、投与錠数の増加に伴ってオピオイド鎮痛薬に特徴的な有害事象の発現割合や重症度が高くなる傾向は認められなかった。

海外で実施された糖尿病性神経障害性疼痛に対するプラセボ対照の検証試験（CAPSS-237 試験）では、本剤の維持用量を 1 回 1～2 錠 1 日 4 回（最大 8 錠/日）とした結果、本剤群における二重盲検期中の平均 1 日投与錠数は 3.7 錠/日であった。同じく、海外で実施された侵害受容性疼痛等の慢性疼痛に対するプラセボ対照比較試験 5 試験（PRI/TRP-CAN-1 試験、CAPSS-112 試験、CAPSS-113 試験、CAPSS-114 試験及び CAPSS-104 試験）においても、本剤の平均 1 日投与錠数は 3.9～4.2 錠/日と対象疾患によらず同程度であった。また、慢性腰痛症及び変形性関節症の患者を対象とした長期投与試験（TRAMAP-ANAG-006 試験〔非盲検期〕）における平均 1 日投与錠数は 4.2 錠/日で、週ごとの平均 1 日投与錠数は、投与開始後 13 週まで徐々に増加した後は、4.9～5.2 錠/日で 97 週時までほぼ安定的に推移した。一方で 49%の被験者が少なくとも 1 回は 1 日 8 錠以上を投与された。

1.8.1.2.2.2 まとめ

国内の臨床試験（JNS013-JPN-04 試験及び JNS013-JPN-05 試験）においては、本剤の投与量を 1 回 1～2 錠 1 日 4 回（最大 8 錠/日）として痛みの程度に応じて適宜調節を行った結果、十分な鎮痛効果が認められた被験者における本剤の平均 1 日投与錠数は、およそ 4～5 錠/日であったことから、本剤の中心用量は 1 回 1 錠、1 日 4 回で、時に 1 回 2 錠投与されるものと推察された。この傾向は海外試験における報告と同様であった。

海外にて承認されている本剤の主な用法・用量は、「1 回 1～2 錠を必要に応じて 4～6 時間ごとに投与する。ただし 1 日 8 錠を超えないこと。」とされているが、一方で、WHO 方式がん疼痛治療法⁷⁾では疼痛管理について、一定の時間間隔での規則正しい鎮痛薬投与により常に痛みの消失した状態を維持することが望ましいと、定時投与を推奨している。本剤においても慢性疼痛を継続的に管理する上では、このような定時投与での用法がより望ましいものと考えた。

また、本剤に含まれるアセトアミノフェンについては、2010 年 11 月の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会の新聞発表用資料中のカロナール[®]錠添付文書第 4 版案において、用法・用量に、空腹時の投与を避けることが望ましい旨の記載が追加されていることから、本剤についても同様に記載することが適切と考えた。