

## 審議結果報告書

平成 23 年 2 月 1 日  
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] トラムセット配合錠  
[一 般 名] トラマドール塩酸塩/アセトアミノフェン  
[申 請 者] ヤンセン ファーマ株式会社  
[申請年月日] 平成 21 年 10 月 22 日

### [審議結果]

平成 23 年 1 月 31 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 6 年とし、原体についてはトラマドール塩酸塩及びアセトアミノフェンとともに劇薬に該当し、製剤については劇薬に該当するとされた。

## 審査報告書

平成 23 年 1 月 12 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

|         |  |
|---------|--|
| [販売名]   | トラムセット配合錠  |
| [一般名]   | トラマドール塩酸塩、アセトアミノフェン                              |
| [申請者名]  | ヤンセン ファーマ株式会社                                    |
| [申請年月日] | 平成 21 年 10 月 22 日                                |
| [剤型・含量] | 1錠中に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 を含有する錠剤 |
| [申請区分]  | 医療用医薬品 (2) 新医療用配合剤                               |
| [特記事項]  | なし   |
| [審査担当部] | 新薬審査第三部  |

## 審査結果

平成 23 年 1 月 12 日

|         |                     |
|---------|---------------------|
| [販売名]   | トラムセット配合錠           |
| [一般名]   | トラマドール塩酸塩、アセトアミノフェン |
| [申請者名]  | ヤンセン ファーマ株式会社       |
| [申請年月日] | 平成 21 年 10 月 22 日   |
| [審査結果]  |                     |

提出された資料から、本剤の非がん性慢性疼痛及び抜歯後の疼痛に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、本剤による悪心、嘔吐、浮動性めまい、傾眠等の有害事象、呼吸抑制、肝機能障害及び依存性のリスク、長期投与時の効果減弱の可能性、非がん性慢性疼痛の疾患別の安全性及び有効性等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

|         |  |
|---------|--|
| [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<br>非がん性慢性疼痛<br>抜歯後の疼痛  |
| [用法・用量] | 非がん性慢性疼痛：<br>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。<br>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。<br>抜歯後の疼痛：<br>通常、成人には、1回 2錠を経口投与する。<br>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。 |

## 審査報告（1）

平成 22 年 12 月 7 日作成

### I. 申請品目

|            |  |
|------------|--|
| [販 売 名]    | トラムセット配合錠  |
| [一 般 名]    | トラマドール塩酸塩、アセトアミノフェン  |
| [申請者名]     | ヤンセン ファーマ株式会社  |
| [申請年月日]    | 平成 21 年 10 月 22 日  |
| [剤型・含量]    | 1 錠中に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 を含有する錠剤  |
| [申請時効能・効果] | 下記症状における鎮痛<br>慢性疼痛、抜歯後疼痛<br>慢性疼痛:  |
|            | 通常、成人には、1 回 1 錠、1 日 4 回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。投与間隔は 4 時間を下回らないこととし、1 回 2 錠、1 日 8 錠を超えて投与しないこと。 |
|            | 拔歯後疼痛:   |
|            | 通常、成人には、1 回 2 錠を経口投与する。なお、追加投与をする場合には、投与間隔は 4 時間以上空け、1 日 8 錠を超えて投与しないこと。                       |

### II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤は、オピオイド  $\mu$  受容体作用及びモノアミン（ノルアドレナリン及びセロトニン）再取り込み阻害作用を有するトラマドール塩酸塩（TRAM）、並びにアニリン系解熱鎮痛薬であるアセトアミノフェン（APAP）を有効成分として含有する配合剤である。本邦において、TRAM を有効成分として含有する製剤は 1978 年 2 月に注射剤が「各種癌及び術後における鎮痛」を効能・効果として承認されており、また APAP を有効成分として含有する製剤は 1958 年 1 月に承認され、現在までに原末、錠剤、細粒剤、ドライシロップ剤、シロップ剤及び坐剤が「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」<sup>1)</sup>、「急性上気道炎（急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む）の解熱・鎮痛」又は「小児科領域における解熱、鎮痛」に対して使用されている。

<sup>1)</sup> アセトアミノフェン（APAP）は、本邦において 2009 年 11 月に、変形性関節症の鎮痛の効能追加、最大用量を 1,500 mg から 4,000 mg までとする用法・用量の変更に係る承認事項一部変更承認申請がなされている。

本剤は、海外において 19[■] 年 [■] 月より臨床試験が開始され、2001 年 8 月に米国で「急性疼痛に対する短期間（5 日間以下）の管理」<sup>2)</sup> を効能・効果として、2002 年 4 月にフランスで「中等度から高度の疼痛症状に対する治療」を効能・効果として承認されて以来、2010 年 3 月現在、英国、ドイツ等を含む 70ヶ国で承認されている。本邦においては、20[■] 年 [■] 月より臨床試験が開始され、今般申請者は、本剤の慢性疼痛及び抜歯後疼痛に対する有効性及び安全性が確認されたと判断して、製造販売承認申請を行った。

## 2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

### (1) 原薬

本剤の 2 つの有効成分のうち、原薬トラマドール塩酸塩 (TRAM) は、[■] により原薬等登録原簿 (MF) に登録番号 [■] (販売名: [■]) として登録されている。原薬 TRAM に関し提出された資料の概略及び審査の概略は別添のとおりである。

もうひとつの有効成分である原薬アセトアミノフェン (APAP) は、日本薬局方 (日局) 収載品であり、[■] により MF に登録番号 [■] (販売名: [■]) として登録されている。

機構は、原薬 APAP の製造方法及び安定性について、妥当であると判断した。

### (2) 製剤

製剤は、原薬、賦形剤、[■]、崩壊剤、結合剤、[■]、コーティング剤及び[■] からなる淡黄色のフィルムコーティング錠であり、原薬トラマドール塩酸塩 37.5 mg 及び原薬アセトアミノフェン 325 mg を含有する。使用されている添加剤のうち、粉末セルロース (賦形剤) は新規添加剤であり、その他は日局又は医薬品添加物規格 (薬添規) 収載品である。なお、日局又は薬添規収載品の混合物である OPADRY [■] (コーティング剤) には別紙規格が設定されている。包装形態は、PTP (ポリ塩化ビニルフィルム/アルミニウム箔) 包装又はボトル (高密度ポリエチレン製瓶/ポリエチレン・アルミニウムラミネートインダクションシール/ポリプロピレン製キャップ) 包装とされている。

本剤の開発に際して、製剤の変更は行われておらず、すべての国内外の臨床試験において申請製剤が使用されている。

製剤の製造工程は、第 1 工程 (造粒液の調製)、第 2 工程 (流動層造粒)、第 3 工程 (整粒/混合)、第 4 工程 (打錠)、第 5 工程 (フィルムコーティング) 及び第 6 工程 (包装) からなり、

<sup>2)</sup> 米国において、本剤は R.W. Johnson Pharmaceutical Research Institute (現 Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development L.L.C; J&JPRD 社) により、19[■] 年 [■] 月に「中等度から高度の疼痛管理」を予定効能・効果として承認申請が行われたが、当時 FDA では慢性疼痛に対する必要な承認要件が確立しておらず、急性疼痛に対してのみ先に承認された。その後、慢性疼痛に対する開発が検討されたが、20[■] 年に J&JPRD 社は商業的理由により本剤の慢性疼痛に対する開発を断念した。なお、カナダ、スイス、中国、韓国等においても、本剤の初回承認時には急性疼痛に対してのみ承認されたが、その後に慢性疼痛に対する効能追加がなされており、米国以外のほとんどの国において、本剤は急性及び慢性を問わない中等度から高度の疼痛に対して承認されている。

審査の過程で第■工程、第■工程及び第■工程が重要工程とされ、それぞれ管理項目及び管理値が設定された。

製剤の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（液体クロマトグラフィー；HPLC、薄層クロマトグラフィー；TLC）、純度試験（HPLC）、製剤均一性、溶出性、含量（HPLC）が設定されている。類縁物質については、TRAM 由来の類縁物質として、O-脱メチルトラマドール、類縁物質A\*、類縁物質B\*、類縁物質C\*、その他の個々の類縁物質及び総量、APAP 由来の類縁物質として、類縁物質D\*、その他の個々の類縁物質及び総量が設定されている。

製剤の安定性について、実生産スケールで生産された PTP 包装品及びボトル包装品を用いて、長期保存試験（①25°C/60 %RH/暗所、36 ヶ月又は②30°C/75 %RH/暗所、24 ヶ月）、中間的試験（30°C/60 %RH/暗所、6 ヶ月）及び加速試験（40°C/75 %RH/暗所、6 ヶ月）が実施され、また無包装品を用いて苛酷試験（光<25°C/60 %RH、曝光又は遮光、総照度 120 万 lx·h + 総近紫外放射エネルギー200 W·h/m<sup>2</sup>>）が実施された。これらの試験では、性状（外観）、純度試験（HPLC<sup>3)</sup>）、溶出性、定量法（HPLC）が測定項目として設定された。その結果、苛酷試験（光）において、曝光条件下でトラマドール塩酸塩由来の類縁物質である O-脱メチルトラマドールの増加が認められたが、規格の範囲内であり、その他の試験及び測定項目において、経時的な変動は認められなかった。これらの結果から、製剤の貯蔵方法及び有効期間は、PTP 包装及びボトル包装で室温 3 年と設定された。

機構は、製剤の規格及び試験方法、貯蔵方法並びに有効期間は、妥当であると判断した。

#### ＜審査の概略＞

##### （1）新添加物について

本剤には使用前例を超える新添加物として、粉末セルロース（日局収載品）が賦形剤の目的で使用されている。

機構は、粉末セルロースの安全性に問題は認められないことから、本剤における当該添加物の使用に特段の問題はないものと判断した。

### 3. 非臨床に関する資料

#### （i）薬理試験成績の概要

#### ＜提出された資料の概略＞

特に記載のない限り、数値は平均値で記載されている。

##### （1）効力を裏付ける試験

###### 1) 神経障害性疼痛モデルにおける TRAM の鎮痛作用

<sup>3)</sup> 長期保存試験①（25°C/60 %RH/暗所、36 ヶ月）、中間的試験及び苛酷試験（光）では、トラマドール塩酸塩（TRAM）由来の類縁物質は、試験実施当時に製剤の規格及び試験方法として設定されていなかったため、測定されていない。

ラットの坐骨神経絞扼性神経損傷 (Chronic Constriction Injury: CCI) モデルにおいて、TRAM 及びモルヒネ塩酸塩を腹腔内投与したとき、冷的アロディニア<sup>4)</sup>に対する抑制作用の 50 %有効用量 (ED<sub>50</sub>) とその 95 %信頼区間は、それぞれ 13.8 [9.0, 39.0] 及び 7.1 [5.7, 9.4] mg/kg、温熱性痛覚過敏<sup>5)</sup>に対する抑制作用の ED<sub>50</sub> とその 95 %信頼区間は、TRAM で 0.53 [0.11, 2.31] mg/kg であり、モルヒネ塩酸塩では検討したすべての用量 (0.1~3 mg/kg) で温熱性痛覚過敏<sup>5)</sup>に対する抑制作用が認められたが、用量反応性は認められず、ED<sub>50</sub> は算出できなかった。また、ラットの脊髄神経結紮 (Segmental spinal nerve ligation: SNL) モデルにおいて、TRAM 及びモルヒネ塩酸塩を腹腔内投与したとき、機械刺激性アロディニア<sup>6)</sup>に対する抑制作用の ED<sub>50</sub> とその 95 %信頼区間は、それぞれ 2.88 [1.81, 3.77] 及び 4.64 [3.76, 5.74] mg/kg であった (4.2.1.1.6)。

ラットの糖尿病性神経障害性疼痛モデルにおいて、TRAM、モルヒネ塩酸塩及びガバペンチン塩酸塩を腹腔内投与したとき、機械刺激性痛覚過敏<sup>7)</sup>に対する抑制作用の ED<sub>50</sub> とその 95 %信頼区間は、それぞれ 9.2 [7.0, 11.8]、3.0 [1.8, 4.0] 及び 225 [186, 274] mg/kg であった (4.2.1.1.7)。

## 2) TRAM と APAP の併用による鎮痛作用

マウスに TRAM (2~32 mg) 及び APAP (30~800 mg) 単独並びに TRAM と APAP の併用 (TRAM/APAP 併用) (TRAM: APAP 用量比=1,000: 1~1: 1,600) で経口投与したとき、投与後 30 分のアセチルコリン誘発ライジングに対する抑制作用の ED<sub>50</sub> は、TRAM 及び APAP でそれぞれ 5.7 及び 160.3 mg/kg であり、TRAM/APAP 併用ではアイソボログラム<sup>8)</sup>により TRAM: APAP 用量比 1: 1~1: 1,600 の範囲で相乗的な鎮痛作用が示唆された (4.2.1.1.8)。

ラットのアジュバンド関節炎モデルにおいて、TRAM (3 及び 10 mg/kg) 及び APAP (26 及び 86.7 mg/kg) 単独並びに TRAM/APAP 併用 (3/26 及び 10/86.7 mg/kg) で経口投与したとき、TRAM 10 mg/kg で温熱性痛覚過敏<sup>9)</sup> の抑制、APAP 86.7 mg/kg で機械刺激性痛覚過敏<sup>10)</sup> の抑制が認められ、TRAM/APAP 10/86.7 mg/kg では温熱性痛覚過敏<sup>9)</sup>、機械刺激性アロディニア<sup>6)</sup> 及び機械刺激性痛覚過敏<sup>10)</sup> の抑制が認められた (4.2.1.1.9)。

## (2) 安全性薬理試験

### 1) 中枢神経系に及ぼす影響 (4.2.1.3.1)

ラットに TRAM (100 mg/kg) 及び APAP (867 mg/kg) 単独並びに TRAM/APAP 併用 (10/86.7、30/260 及び 100/867 mg/kg) で経口投与したとき、TRAM/APAP 10/86.7 mg/kg 以上の群で探索行動の減少、TRAM/APAP 30/260 mg/kg 以上の群で昏迷、排糞量の減少及び瞳孔径の増大、TRAM/APAP 100/867 mg/kg 群で緩徐呼吸、痛覚反応の低下、体温低下等が認められ、このうち、探索行動の減少、昏迷及び緩徐呼吸は TRAM 群及び APAP 群、瞳孔径の増大及び疼痛反応の低下は TRAM 群、排糞量の減少及び体温低下は APAP 群でも認められた。

<sup>4)</sup> cold plate からの逃避行動 (cold plate テスト) により評価された。

<sup>5)</sup> 後肢足蹠に熱刺激を与えたときの逃避反応を示すまでの時間 (paw flick テスト) により評価された。

<sup>6)</sup> 後肢足蹠に von Frey filament を押し当てたときの逃避反応を示す閾値 (von Frey テスト) により評価された。

<sup>7)</sup> 後肢足蹠に連続的に増加する圧刺激を与えたときの逃避反応を示す閾値 (ランダルセリット法) により評価された。

<sup>8)</sup> Tallarida RJ et al, *Life Sci*, 45: 947-961, 1989

<sup>9)</sup> 後肢足蹠に赤外線を照射したときの逃避反応を示すまでの時間 (plantar テスト) により評価された。

<sup>10)</sup> 後肢膝関節を屈曲・伸展刺激したときの啼鳴反応により評価された。

## 2) 心血管系に及ぼす影響 (4.2.1.3.2)

無麻酔イヌに TRAM (20 mg/kg) 及び APAP (173.4 mg/kg) 単独並びに TRAM/APAP 併用 (5/43.4、10/86.7 及び 20/173.4 mg/kg) で経口投与したとき、TRAM 群及び TRAM/APAP 20/173.4 mg/kg 群で拡張期血圧の上昇が認められたが、その程度は両群で同程度であった。

## 3) 呼吸系に及ぼす影響 (4.2.1.3.3)

無麻酔ラットに TRAM (100 mg/kg) 及び APAP (867 mg/kg) 単独並びに TRAM/APAP 併用 (10/86.7、30/260 及び 100/867 mg/kg) で経口投与したとき、TRAM 群で呼吸数の増加、TRAM/APAP 30/260 mg/kg 群で分時換気量の増加、APAP 群及び TRAM/APAP 100/867 mg/kg 群で呼吸数の減少、1 回換気量の増加、分時換気量の減少が認められた。

### <審査の概略>

#### (1) TRAM/APAP 併用時の鎮痛作用について

機構は、TRAM/APAP 併用時の鎮痛作用の機序について、マウスにおいてアセチルコリン誘発ライジングに対する相乗的な鎮痛作用が示唆された (4.2.1.1.8) と説明されていることから、ヒトにおいて同様の作用が認められるか、申請者に説明を求めた。

申請者は、まず TRAM 及び APAP 単剤の鎮痛作用について、TRAM は未変化体のモノアミン (ノルアドレナリン及びセロトニン) 再取り込み阻害作用及び代謝物である O-脱メチル体 (M1) のオピオイド  $\mu$  受容体作動作用が関与していること (参考 4.2.1.1.1、参考 4.2.1.1.2、参考 4.2.1.1.3)、APAP はその詳細は明らかではないものの、N-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) 受容体及びサブスタンス P 受容体を介した一酸化窒素経路の阻害作用 (Björkman R et al, *Pain*, 57: 259-264, 1994) やセロトニン作動性神経系及び内因性カンナビノイド系における間接的作用 (Mallet C et al, *Pain*, 139: 190-200, 2008) が関与していることから、両薬物は異なる作用機序により鎮痛作用を発揮することを説明した。

その上で申請者は、ヒトにおける TRAM/APAP 併用時の鎮痛作用について、健康成人 17 例を対象とした二重盲検交叉比較試験 (Filitz J et al, *Pain*, 136: 262-270, 2008) において、TRAM/APAP 37.5/325 mg、TRAM 75 mg 及び APAP 650 mg を静脈内投与したとき、電気刺激による機械的疼痛に対する数値的評価尺度 (NRS) の抑制率 (平均値  $\pm$  標準誤差) は投与後 30 分にそれぞれ  $15.2 \pm 5.7$ 、 $11.7 \pm 4.2$  及び  $9.8 \pm 4.4\%$ 、ピンブリックによる疼痛過敏域の抑制率 (平均値  $\pm$  標準誤差) はそれぞれ  $41.1 \pm 14.3$ 、 $7.4 \pm 8.1$  及び  $34.5 \pm 14.0\%$  であり、TRAM/APAP 併用時には各単剤の半量で同等以上の鎮痛作用が認められたこと、一方、抜歯後疼痛患者を対象とした国内外の臨床試験 (5.3.5.1.1-Postoperative dental pain: JNS013-JPN-03、参考 5.3.5.1.2-Postoperative dental pain: TRAMAP-ANAG-010 試験、参考 5.3.5.1.3-Postoperative dental pain: TRAMAP-ANAG-012 試験、参考 5.3.5.1.4-Postoperative dental pain: TRAMAP-ANAG-013 試験) や術後疼痛患者を対象とした臨床試験のメタアナリシス (McQuay H et al, *Eur J Anaesthesiol Suppl*, 28: 19-22, 2003) において、TRAM/APAP 併用時の鎮痛作用は同量の TRAM 及び APAP 単剤を上回ることが示されているが、それらはいずれも相加的であることから、現時点では TRAM/APAP 併用時の鎮痛作用が相乗的であることを示唆するデータは限られており、両成分の異なる作用機序による相加的な作用であると考えていることを説明した。

また申請者は、亜急性腰痛患者 119 例を対象とした二重盲検並行群間比較試験（参考 5.3.5.1.9-Chronic pain: GRTF-ZAL1 試験）において、本剤 1 回 1 錠若しくは 2 錠 (TRAM/APAP 37.5/325 若しくは 75/650 mg) 又は TRAM 1 回 50 若しくは 100 mg を 1 日 4 回、最高 TRAM/APAP 300/2,600 mg/日又は TRAM 400 mg/日まで適宜漸増し<sup>11)</sup>、十分な鎮痛効果が得られた用量で継続して合計 10 日間反復経口投与したとき、最終評価時の 1 日投与量、患者による全般的満足度<sup>12)</sup> 及び主な有害事象は表 1 のとおりであり、本剤 (TRAM/APAP 併用時) では同程度の治療効果を得るために必要な TRAM の用量を低減させ、副作用の発現を軽減させることが示唆されていることを説明した。

表 1 海外第III相試験における本剤群 (TRAM/APAP 群) と TRAM 群の比較 (参考 5.3.5.1.9-Chronic pain: GRTF-ZAL1 試験)

|                              | 本剤群<br>(TRAM/APAP 群)                                      | TRAM 群                                 |
|------------------------------|---|--|
| 評価例数 (ITT、有効性解析対象)           | 59  | 58                                     |
| 最終評価時の 1 日投与量 <sup>a)</sup>  | 4.33 ± 1.87 錠<br>(TRAM/APAP<br>162.4/1,407 ± 70.1/608 mg) | 3.64 ± 1.84 カプセル<br>(TRAM 182 ± 92 mg) |
| 患者による全般的満足度 <sup>b)</sup>    | 41 (69.5)   | 37 (63.8)                              |
| 評価例数 (安全性解析対象) <sup>c)</sup> | 59  | 60                                     |
| すべての有害事象                     | 30 (50.8)   | 44 (73.3)                              |
| 因果関係が否定されていない有害事象            | 30 (50.8)   | 44 (73.3)                              |
| 主な有害事象<br>(因果関係を<br>問わない)    | 傾眠  | 15 (25.0)                              |
|                              | 悪心  | 21 (35.0)                              |
|                              | 口内乾燥  | 8 (13.3)                               |
|                              | 便秘  | 9 (15.0)                               |
|                              | 嘔吐  | 8 (13.3)                               |
|                              | 多汗症   | 6 (10.0)                               |

有害事象については有害事象発現例数 (割合 %)

a) 平均値 ± 標準偏差、投与量不明 32 例 (本剤群 13 例、TRAM 群 19 例) を除く

b) 患者により「満足」又は「非常に満足」と判定された症例数 (割合 %)

c) 投与 3 日目 (Visit 2) 以前に中止され、ITT から除外された 2 例 (いずれも TRAM 群) を含む

機構は、TRAM/APAP 併用時の鎮痛作用について、ヒトにおいては、相加的又は相乗的作用のいずれであるかは明確になっていないものの、TRAM 及び APAP 単剤を上回ることが確認されており、両成分を配合することにより TRAM の用量を低減できる可能性があることから、TRAM/APAP 併用時の薬理学的特性は確認されているものと考える。

## (2) 呼吸器系への影響について

機構は、無麻酔ラットにおいて、TRAM 単剤では呼吸数の増加、TRAM/APAP 併用では呼吸数の減少が認められている (4.2.1.3.3) ことから、相反する反応が認められた理由について申請者に説明を求めた。

申請者は、まず TRAM による呼吸器系への影響について、ラットに TRAM 1.0~21.5 mg/kg を静脈内投与 (参考 4.2.1.3.4) したとき、無麻酔下では 21.5 mg/kg で呼吸数の増加、麻酔下及び二酸化炭素 (CO<sub>2</sub>) 刺激下ではそれぞれ 10.0 及び 2.15 mg/kg で呼吸数の減少が認められ、無麻酔下で認められた呼吸数の増加はオピオイド受容体拮抗薬であるナロキソン塩酸塩によって阻害さ

<sup>11)</sup> 本剤 (1 錠中に TRAM/APAP 37.5/325 mg 含有) 又は TRAM (1 カプセル中に 50 mg 含有) を投与錠数又はカプセル数として、投与 1 及び 2 日目は 1-1-1-1、投与 3 及び 4 日目は 2-1-2-1、投与 5~10 日目は 2-2-2-2 で 1 日 4 回、適宜漸増すると設定された。

<sup>12)</sup> 患者により「非常に満足、満足、不満、非常に不満」の 4 段階で評価された。

れず、アドレナリン $\alpha$ 受容体拮抗薬であるフェントラミンメシル酸塩によって阻害されたのに対し、CO<sub>2</sub>刺激下で認められた呼吸数の減少はナロキソン塩酸塩によって阻害されたことから、無麻醉下ではノルアドレナリン（NA）再取り込み阻害作用に関連した呼吸促進作用、麻醉下及びCO<sub>2</sub>刺激下ではオピオイド $\mu$ 受容体作動作用に関連した呼吸抑制作用が認められることを説明した。

次に申請者は、APAPによる呼吸器系への影響について、その作用機序は明らかにされていないが、無麻醉ラットにAPAPを腹腔内投与したとき、呼吸数は用量依存的に減少し、呼吸抑制作用のED<sub>50</sub> (655 mg/kg)は鎮痛作用のED<sub>50</sub> (213 mg/kg)より高値であったと報告 (Sewell RD et al, *Arch Int Pharmacodyn*, 268: 325-334, 1984) されていることを説明した。

その上で申請者は、無麻醉ラット（4.2.1.3.3）において、TRAM (100 mg/kg) 経口投与時にはTRAMのNA再取り込み阻害作用による呼吸促進が認められたのに対し、APAP (867 mg/kg) 及び TRAM/APAP (100/867 mg/kg) 経口投与時には APAP による呼吸抑制が認められたと考えていることを説明した。

機構は、本剤投与時のヒトにおける呼吸抑制の発現リスクについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、無麻醉ラット（4.2.1.3.3）において、APAP (100 mg/kg) 及び TRAM/APAP (100/867 mg/kg) 併用群で認められた呼吸抑制作用は両群でほぼ同程度であり、TRAM/APAP 併用による新たな所見や作用増強は認められていないこと、またこのときの TRAM/APAP の曝露量は本剤の臨床最高用量 (TRAM/APAP 300/2,600 mg/日) を経口投与したときの曝露量を上回る<sup>13)</sup>こと、APAP は臨床用量では呼吸器系に影響せず (Acetaminophen\*Professional Product Information, [REDACTED], 19[REDACTED])、TRAM はモルヒネやオキシコドン等の他のオピオイド鎮痛剤と比較して呼吸抑制の発現リスクが低い (Houmes M et.al, *Anesth Analg*, 74: 510-514, 1992, Langford RM et.al, *Acute Pain*, 1: 7-12, 1998, Silvasti M et.al, *Eur J Anaesthesiol*, 16: 834-839, 1999, Tarkkila P et.al, *J Clin Anesthesia*, 9: 582-585, 1997, Tarkkila P et.al, *Eur J Anaesthesiol*, 15: 64-68, 1998) と報告されていることから、ヒトにおいて本剤投与時に呼吸抑制が発現する可能性は低いと考えていることを説明した。

機構は、国内外の臨床試験及び海外製造販売後の安全性情報における本剤投与時の呼吸抑制に関連する有害事象の発現状況について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤投与時に認められた呼吸抑制<sup>14)</sup>に関連する有害事象について、国内外の臨床試験では、慢性疼痛患者を対象とした国内長期投与試験 (5.3.5.2.2-Chronic pain: JNS013-JPN-05 試験)

<sup>13)</sup> 無麻醉ラットにおける呼吸器系への影響を検討した安全性薬理試験 (4.2.1.3.3) では、薬物動態の測定は行われなかつたが、呼吸抑制が認められた TRAM/APAP 100/867 mg/kg よりも低用量である TRAM/APAP 45/390 mg/kg をラットに単回経口投与したとき (4.2.3.2.2) の雄における TRAM の未変化体 (TRAM<sub>f</sub>) の C<sub>max</sub> 及び AUC ((+)-体と(-)-体の平均値) はそれぞれ 637.8 ng/mL 及び 4421.0 ng·h/mL、TRAM の活性代謝物 M1 の C<sub>max</sub> 及び AUC ((+)-体と(-)-体の平均値) はそれぞれ 464 ng/mL 及び 1684.7 ng·h/mL、APAP の C<sub>max</sub> 及び AUC (平均値) はそれぞれ 114.5 μg/mL 及び 524 μg·h/mL であり、日本人健康成人に本剤を 1 回 2 錠、1 日 4 回 (TRAM/APAP 300/2,600 mg/日) 3 日間反復経口投与したとき (5.3.3.1.1: JNS013-JPN-01 試験) の TRAM<sub>f</sub> の C<sub>max</sub> 及び AUC ((+)-体と(-)-体の平均値、それぞれ 542.6 ng/mL 及び 2355.8 ng·h/mL)、TRAM の活性代謝物 M1 の C<sub>max</sub> 及び AUC ((+)-体と(-)-体の平均値、それぞれ 142.0 ng/mL 及び 666.6 ng·h/mL)、APAP の C<sub>max</sub> 及び AUC (平均値、それぞれ 11.0 μg/mL 及び 30.4 μg·h/mL) と比較して、TRAM<sub>f</sub> は 1.2 倍以上、M1 は 2.5 倍以上、APAP は 10.4 倍以上高値であった。

<sup>14)</sup> 呼吸抑制に関連する有害事象として、MedDRA の高位語 (HLT) である「呼吸不全」及び「呼吸困難」並びに基本語 (PT) である「呼吸抑制」、「徐呼吸」、「低換気」、「呼吸停止」及び「呼吸障害」を抽出して集計された。

で 190 例中 2 例（いずれも呼吸困難）、海外第Ⅲ相試験<sup>15)</sup> で 1,154 例中 7 例（呼吸障害 5 例、呼吸困難 2 例）、海外第Ⅲ相/継続長期投与試験（参考 5.3.5.1.10.<sub>Chronic pain</sub> 及び 5.3.5.2.3.<sub>Chronic pain</sub>: TRAMAP-ANAG-006 試験）で 309 例中 6 例（呼吸障害 2 例、呼吸困難 5 例、重複あり）に認められたが、このうち海外第Ⅲ相/継続長期投与試験における呼吸障害 1 例（重篤、高度、転帰回復）を除き、いずれも非重篤、軽度又は中等度であったこと、海外製造販売後の安全性情報（報告期間: 2001 年 8 月 15 日～2010 年 10 月 31 日）では、重篤な有害事象として 40 例 41 件（呼吸困難 28 件、呼吸停止 1 件、呼吸抑制 3 件、呼吸障害 3 件、呼吸不全 6 件）が報告され、このうち転帰死亡が 9 例（呼吸困難 1 例、呼吸停止 1 例、呼吸障害 1 例、呼吸不全 6 例）認められたが、いずれも因果関係は否定されていること、また本剤の添付文書（案）においては、呼吸抑制のリスクを有する患者は慎重投与とともに、中枢神経抑制剤、アルコール及びオピオイド鎮痛剤との併用では呼吸抑制が生じるおそれがある旨を注意喚起していることを説明した。

機構は、本剤による呼吸抑制の発現リスクについて、現時点では臨床的に大きな問題は認められていないと考えるが、製造販売後調査において引き続き検討することが適切であると考える。

## （ii）薬物動態試験成績の概要

### ＜提出された資料の概略＞

TRAM/APAP 併用時の薬物動態試験成績として、ラット及びイヌにおける吸収及び代謝に関する試験成績が提出された。TRAM の未変化体 (TRAM<sub>f</sub>) 及び代謝物 M1 の血漿及び尿中濃度は、ガスクロマトグラフィー/窒素・リン検出法 (GC/NPD 法、定量下限: TRAM<sub>f</sub> のラセミ体 1 ng/mL、TRAM<sub>f</sub> 及び M1 の各エナンチオマー 2.5～10 ng/mL) 又は液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法 (LC/MS/MS 法、定量下限: 5 ng/mL) 、APAP (未変化体) の血漿及び尿中濃度は、高速液体クロマトグラフィー/紫外検出法 (HPLC/UV 法、定量下限: 1～5 µg/mL) 又は LC/MS/MS 法 (定量下限: 0.1 µg/mL) によりバリデートされた方法で測定された。なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

### （1）吸収

雌雄ラットに TRAM (45 mg/kg/日) 及び APAP (390 mg/kg/日) 単独並びに TRAM/APAP 併用 (45/390 mg/kg/日) で 21 日間反復経口投与したとき、TRAM<sub>f</sub> 及び M1 の各エナンチオマー並びに APAP の血漿中濃度はいずれも投与後 2 時間以内に最高濃度 ( $C_{max}$ ) に達し、TRAM/APAP 併用時の TRAM 及び APAP 単独投与時に対する血漿中濃度・時間曲線下面積 ( $AUC_{0-4h}$ ) の比 (併用/単独比) は、投与 1 日目ではいずれもほぼ 1 であったが、投与 21 日目ではそれぞれ 0.2～0.5 及び 0.2～0.3 並びに 0.6～1.0 であり、TRAM<sub>f</sub> 及び M1 の各エナンチオマーは TRAM 単独反復投与時と比較して TRAM/APAP 併用反復投与時に低値を示した。投与 21 日目の投与 1 日目に対する  $AUC_{0-4h}$  の比 (反復/单回比) は、TRAM<sub>f</sub> の各エナンチオマーは TRAM 単独投与時に 1.7～5.8、TRAM/APAP 併用時に 0.9～1.4、M1 の各エナンチオマーは TRAM 単独投与時に 0.8～1.5、

<sup>15)</sup> 慢性疼痛患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 7 試験 (5.3.5.1.2.<sub>Chronic pain</sub>: CAPSS-237 試験、参考 5.3.5.1.3.<sub>Chronic pain</sub>: CAPSS-104 試験、参考 5.3.5.1.4.<sub>Chronic pain</sub>: CAPSS-112 試験、参考 5.3.5.1.5.<sub>Chronic pain</sub>: CAPSS-113 試験、参考 5.3.5.1.6.<sub>Chronic pain</sub>: CAPSS-114 試験、参考 5.3.5.1.7.<sub>Chronic pain</sub>: PRI/TRP-CAN-1 試験、参考 5.3.5.1.8.<sub>Chronic pain</sub>: CAPSS-105 試験)。

TRAM/APAP 併用時に 0.2~0.7、APAP は単独及び併用のいずれにおいても 0.4~1.1 であった（4.2.2.3）。

雌雄ラットに TRAM (45 mg/kg/日) 及び APAP (390 mg/kg/日) 単独並びに TRAM/APAP 併用 (7.5/65 及び 45/390 mg/kg/日) で 91 日間反復経口投与したとき、 $\text{TRAM}_f$  及び M1 の各エナンチオマー並びに APAP の  $C_{\max}$  及び AUC はそれぞれ表 2 並びに表 3 のとおりであり、TRAM/APAP 45/390 mg 併用時の TRAM 及び APAP 単独投与時に対する AUC<sup>16)</sup> の比（併用/単独比）は、雄の (-)- $\text{TRAM}_f$ <sup>17)</sup> を除き、投与 1 日目ではいずれもほぼ 1 であったが、投与 91 日目ではそれ 0.6 ~ 1.0 及び 0.6 ~ 0.7 並びに 0.7 ~ 0.9 であり、 $\text{TRAM}_f$  及び M1 の各エナンチオマーは TRAM 単独反復投与時と比較して TRAM/APAP 併用反復投与時に低値を示した。投与 91 日目の投与 1 日目に対する AUC の比（反復/単回比）は、単独及び併用のいずれにおいても  $\text{TRAM}_f$  の各エナンチオマーは 0.7 ~ 6.9、M1 の各エナンチオマーは 0.8 ~ 2.4、APAP は 0.9 ~ 2.2 であった。また、TRAM/APAP 併用時の  $\text{TRAM}_f$  及び M1 の各エナンチオマー並びに APAP の血漿中濃度はいずれも用量比を上回って増加した（4.2.3.2.2）。

表 2 ラットに TRAM 単独及び TRAM/APAP 併用で経口投与したときの TRAM の未変化体 ( $\text{TRAM}_f$ ) 及び代謝物 M1 の  $C_{\max}$  及び AUC

| 定量物質                 | 薬物動態 パラメータ                     | 性別 | TRAM<br>(45 mg/kg/日) |                | TRAM/APAP 併用<br>(7.5/65 mg/kg/日) |             | TRAM/APAP 併用<br>(45/390 mg/kg/日) |               |
|----------------------|--------------------------------|----|----------------------|----------------|----------------------------------|-------------|----------------------------------|---------------|
|                      |                                |    | 1 日目                 | 91 日目          | 1 日目                             | 91 日目       | 1 日目                             | 91 日目         |
| (+)- $\text{TRAM}_f$ | $C_{\max}$<br>(ng /mL)         | 雄  | 265 ± 57.0           | 718 ± 82.9     | 29.2 ± 7.9                       | 99.3 ± 7.3  | 353 ± 91.4                       | 643 ± 208     |
|                      |                                | 雌  | 745 ± 155            | 2,131 ± 46.4   | 139 ± 58.2                       | 428 ± 61.5  | 771 ± 131                        | 1,197 ± 63.5  |
|                      | AUC <sup>a)</sup><br>(ng·h/mL) | 雄  | 1,174 ± 854          | 2,507 ± 577    | 106 ± 39.2                       | 137 ± 22.1  | 1,593 ± 793                      | 2,445 ± 431   |
|                      |                                | 雌  | 5,627 ± 3,525        | 10,378 ± 4,779 | 414 ± 244                        | 1,232 ± 381 | 5,426 ± 1,343                    | 7,595 ± 594   |
| (-)- $\text{TRAM}_f$ | $C_{\max}$<br>(ng /mL)         | 雄  | 89.8 ± 23.1          | 355 ± 15.6     | 12.4 ± 13.6                      | 72.1 ± 4.4  | 285 ± 49.9                       | 657 ± 277     |
|                      |                                | 雌  | 401 ± 60.7           | 1,578 ± 44.4   | 24.8 ± 15.8                      | 193 ± 15.3  | 356 ± 191                        | 775 ± 114     |
|                      | AUC <sup>a)</sup><br>(ng·h/mL) | 雄  | 647 ± 184            | 1,473 ± 305    | 18.7 ± 20.4                      | 128 ± 23.9  | 2,828 ± 376                      | 5,045 ± 1,341 |
|                      |                                | 雌  | 6,162 ± 2,797        | 8,203 ± 1,344  | 719 ± 1,186                      | 485 ± 128   | 5,639 ± 3,364                    | 4,669 ± 1,673 |
| (+)-M1               | $C_{\max}$<br>(ng /mL)         | 雄  | 176 ± 29.1           | 193 ± 51.3     | 52.3 ± 9.2                       | 47.5 ± 16.2 | 165 ± 59.5                       | 119 ± 25.3    |
|                      |                                | 雌  | 419 ± 26.0           | 379 ± 54.2     | 148 ± 33.7                       | 143 ± 12.9  | 365 ± 64.7                       | 242 ± 26.0    |
|                      | AUC <sup>a)</sup><br>(ng·h/mL) | 雄  | 544 ± 232            | 746 ± 113      | 92.9 ± 28.6                      | 70.9 ± 15.2 | 599 ± 388                        | 512 ± 143     |
|                      |                                | 雌  | 2,868 ± 1,856        | 3,749 ± 1,068  | 476 ± 310                        | 687 ± 222   | 3,185 ± 1,107                    | 2,575 ± 183   |
| (-)-M1               | $C_{\max}$<br>(ng /mL)         | 雄  | 319 ± 54.8           | 403 ± 112      | 56.6 ± 11.2                      | 85.8 ± 23.0 | 299 ± 108                        | 283 ± 12.4    |
|                      |                                | 雌  | 341 ± 18.9           | 352 ± 30.5     | 64.1 ± 28.3                      | 128 ± 5.4   | 376 ± 151                        | 196 ± 33.8    |
|                      | AUC <sup>a)</sup><br>(ng·h/mL) | 雄  | 1,172 ± 759          | 1,514 ± 348    | 138 ± 34.3                       | 128 ± 20.1  | 1,086 ± 475                      | 1,063 ± 157   |
|                      |                                | 雌  | 1,483 ± 609          | 1,953 ± 520    | 108 ± 4.0                        | 263 ± 156   | 1,105 ± 290                      | 1,187 ± 168   |

平均値 ± 標準偏差、a) 1 日目は  $AUC_{0-\infty}$ 、91 日目は  $AUC_{0-24h}$

表 3 ラットに APAP 単独及び TRAM/APAP 併用で経口投与したときの APAP (未変化体) の  $C_{\max}$  及び AUC

| 定量物質 | 薬物動態 パラメータ                           | 性別 | APAP<br>(390 mg/kg/日) |             | TRAM/APAP 併用<br>(7.5/65 mg/kg/日) |             | TRAM/APAP 併用<br>(45/390 mg/kg/日) |            |
|------|--------------------------------------|----|-----------------------|-------------|----------------------------------|-------------|----------------------------------|------------|
|      |                                      |    | 1 日目                  | 91 日目       | 1 日目                             | 91 日目       | 1 日目                             | 91 日目      |
| APAP | $C_{\max}$<br>( $\mu$ g /mL)         | 雄  | 148 ± 24.0            | 171 ± 21.0  | 23.3 ± 6.3                       | 38.2 ± 3.5  | 115 ± 21.0                       | 135 ± 10.4 |
|      |                                      | 雌  | 184 ± 8.7             | 202 ± 27.1  | 30.2 ± 8.3                       | 45.7 ± 5.0  | 126 ± 13.0                       | 127 ± 8.2  |
|      | AUC <sup>a)</sup><br>( $\mu$ g·h/mL) | 雄  | 520 ± 224             | 1,033 ± 113 | 24.9 ± 5.2                       | 55.6 ± 4.0  | 525 ± 98.6                       | 715 ± 171  |
|      |                                      | 雌  | 420 ± 152             | 704 ± 233   | 39.8 ± 8.4                       | 68.9 ± 11.9 | 658 ± 146                        | 623 ± 256  |

平均値 ± 標準偏差、a) 1 日目は  $AUC_{0-\infty}$ 、91 日目は  $AUC_{0-24h}$

<sup>16)</sup> 投与 1 日目は  $AUC_{0-\infty}$ 、投与 91 日目は  $AUC_{0-24h}$  の比。

<sup>17)</sup> ラット 3 ヶ月反復投与試験（4.2.3.2.2）において、雄で TRAM/APAP 併用時の血漿中(-)- $\text{TRAM}_f$  濃度が TRAM 単独投与時と比較して高値を示し、AUC の併用/単独比は投与 1 日目では 4.4、投与 91 日目では 3.4 であったが、その要因は特定されていない。なお、ラット 21 日間反復投与試験（4.2.2.3）において同様の傾向は認められなかった。

雌雄イヌに TRAM (30 mg/kg/日) 及び APAP (260 mg/kg/日) 単独並びに TRAM/APAP 併用 (15/130 及び 30/260 mg/kg/日) で 1 日 2 回 27 日間反復経口投与したとき、雌雄の薬物動態に大きな差は認められず、M1 の各エナンチオマーの血漿中濃度はほとんどの測定時点で定量下限未満であった。TRAM<sub>f</sub> の各エナンチオマー及び APAP の血漿中濃度はいずれも投与後 1.1 時間以内に C<sub>max</sub> に達し、C<sub>max</sub> 及び AUC は表 4 及び表 5 のとおりであり、TRAM/APAP 30/260 mg 併用時の単独投与時に対する AUC の比 (併用/単独比) は、TRAM<sub>f</sub> の各エナンチオマーは投与 1 及び 27 日目のいずれにおいてもほぼ 1 であり、APAP は投与 1 日目では 1.7、投与 27 日目ではほぼ 1 であった。投与 27 日目の投与 1 日目に対する AUC<sup>16)</sup> の比 (反復/単回比) は、単独及び併用のいずれにおいても TRAM<sub>f</sub> の各エナンチオマーは 0.1~0.4、APAP は 0.6~1.1 であった。また、TRAM/APAP 併用時の用量比を上回って増加した (参考 4.2.3.2.3)。

表 4 イヌに TRAM 単独及び TRAM/APAP 併用で経口投与したときの TRAM の未変化体 (TRAM<sub>f</sub>) の C<sub>max</sub> 及び AUC

| 定量物質                  | 薬物動態<br>パラメータ                              | TRAM<br>(30 mg/kg/日) |               | TRAM/APAP 併用<br>(15/130 mg/kg/日) |             | TRAM/APAP 併用<br>(30/260 mg/kg/日) |             |             |
|-----------------------|--|----------------------|---------------|----------------------------------|-------------|----------------------------------|-------------|-------------|
|                       |  | 1 日目                 | 27 日目         | 1 日目                             | 27 日目       | 1 日目                             | 27 日目       |             |
| (+)-TRAM <sub>f</sub> | C <sub>max</sub> <sup>a)</sup><br>(ng /mL) | 1 回目                 | 284 ± 66.9    | 61.2 ± 16.7                      | 65.6 ± 26.9 | 20.0 ± 7.2                       | 259 ± 92.3  | 64.7 ± 36.6 |
|                       |  | 2 回目                 | 619 ± 631     | 91.3 ± 64.7                      | 75.6 ± 45.6 | 33.7 ± 18.4                      | 464 ± 279   | 62.9 ± 32.2 |
| (-)-TRAM <sub>f</sub> | AUC (ng·h/mL) <sup>b)</sup>                |                      | 1,868 ± 1,476 | 269 ± 121                        | 250 ± 114   | 101 ± 60.8                       | 1,495 ± 635 | 240 ± 66.4  |
|                       | C <sub>max</sub> <sup>a)</sup><br>(ng /mL) | 1 回目                 | 271 ± 72.5    | 66.7 ± 18.4                      | 61.7 ± 24.1 | 20.4 ± 6.3                       | 272 ± 94.2  | 63.2 ± 25.7 |
|                       |  | 2 回目                 | 585 ± 616     | 94.2 ± 63.9                      | 72.2 ± 39.4 | 33.4 ± 17.1                      | 450 ± 232   | 122 ± 155   |
|                       | AUC (ng·h/mL) <sup>b)</sup>                |                      | 1,822 ± 1,510 | 305 ± 167                        | 249 ± 97.1  | 102 ± 58.2                       | 1,560 ± 539 | 253 ± 94.0  |

平均値 ± 標準偏差、a) 各投与日における投与回毎の値、b) 投与 1 日目は AUC<sub>0-∞</sub>、投与 27 日目は AUC<sub>0-24h</sub>

表 5 イヌに APAP 単独及び TRAM/APAP 併用で経口投与したときの APAP (未変化体) の C<sub>max</sub> 及び AUC

| 定量物質 | 薬物動態<br>パラメータ                              | APAP<br>(260 mg/kg/日) |             | TRAM/APAP 併用<br>(15/130 mg/kg/日) |             | TRAM/APAP 併用<br>(30/260 mg/kg/日) |            |             |
|------|--|-----------------------|-------------|----------------------------------|-------------|----------------------------------|------------|-------------|
|      |  | 1 日目                  | 27 日目       | 1 日目                             | 27 日目       | 1 日目                             | 27 日目      |             |
| APAP | C <sub>max</sub> <sup>a)</sup><br>(μg /mL) | 1 回目                  | 73.9 ± 21.9 | 97.4 ± 16.9                      | 47.9 ± 12.4 | 47.8 ± 7.6                       | 126 ± 36.1 | 95.4 ± 16.5 |
|      |  | 2 回目                  | 78.0 ± 31.9 | 74.9 ± 12.6                      | 31.3 ± 22.9 | 31.6 ± 4.3                       | 112 ± 27.1 | 67.1 ± 26.1 |
|      | AUC (μg·h/mL) <sup>b)</sup>                |                       | 365 ± 77.9  | 418 ± 25.5                       | 144 ± 44.9  | 152 ± 39.3                       | 625 ± 82.1 | 370 ± 50.8  |

平均値 ± 標準偏差、a) 各投与日における投与回毎の値、b) 投与 1 日目は AUC<sub>0-∞</sub>、投与 27 日目は AUC<sub>0-24h</sub>

雌雄イヌに TRAM (22.5 mg/kg/日) 及び APAP (195 mg/kg/日) 単独並びに TRAM/APAP 併用 (7.5/ 65 及び 22.5/195 mg/kg/日) で 1 日 2 回 89 日間反復経口投与したとき、TRAM<sub>f</sub> の各エナンチオマー及び APAP の血漿中濃度はいずれも投与 0.5 時間後に C<sub>max</sub> に達し、TRAM/APAP 22.5/195 mg 併用時の単独投与に対する AUC<sub>last</sub> の比 (併用/単独比) は、TRAM<sub>f</sub> の各エナンチオマーは投与 1 及び 89 日日のいずれにおいてもほぼ 1 であり、APAP は投与 1 日目では 1.5、投与 89 日目ではほぼ 1 であった。投与 89 日日の投与 1 日目に対する AUC<sub>last</sub> の比 (反復/単回比) は、単独及び併用のいずれにおいても TRAM<sub>f</sub> の各エナンチオマーは 0.1~1.1 倍、APAP は 0.7~1.0 倍であった。TRAM/APAP 併用時の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>last</sub> はいずれも用量比を上回って増加した (4.2.3.2.4)。

## (2) 代謝

雌雄イヌに TRAM (30 mg/kg/日) 及び APAP (260 mg/kg/日) 単独並びに TRAM/APAP 併用 (30/260 mg/kg/日) で 1 日 2 回 28 日間反復経口投与したとき、血漿及び尿中の TRAM 及び APAP の代謝物は TRAM/APAP と TRAM 及び APAP 単独投与時で同様であり、血漿及び尿中における TRAM の代謝物として、主に N-脱メチル体 (M2) 及び N,N-ジ脱メチル体 (M3)、その他に M1 グルクロン酸抱合体、O,N,N-トリ脱メチル体 (M4) 及び O,N-ジ脱メチル体 (M5) が認められ、APAP

の代謝物として、主にグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体、その他にシステイン抱合体、グルタチオン抱合体及びメルカプツール酸抱合体が認められた（4.2.2.4.2）。

### （3）薬物動態学的相互作用

ラット及びイヌの肝ミクロソームを用いて、 $\text{TRAM}_f$ の各エナンチオマー（ $\text{TRAM}$  40  $\mu\text{mol/L}$ 、トラマドールとして 10.5  $\mu\text{g/mL}$ ）から M1、M2 及び 4-水酸化体（M6、イヌのみ）への代謝に及ぼす APAP（0.1、1.0 及び 10.0  $\text{mmol/L}$ 、それぞれ 15.1、151.2 及び 1511.6  $\mu\text{g/mL}$ ）の影響、並びに APAP（0.1  $\text{mmol/L}$ 、15.1  $\mu\text{g/mL}$ ）からグルタチオン抱合体への代謝に及ぼす  $\text{TRAM}$ （20 及び 40  $\mu\text{mol/L}$ 、それぞれトラマドールとして 5.3 及び 10.5  $\mu\text{g/mL}$ ）の影響を検討したとき、 $\text{TRAM}_f$ から M1 への代謝はいずれの動物種でも最大 80 %、M2 への代謝はラット及びイヌでそれぞれ最大 100 及び 60 %、M6 への代謝はイヌで最大 60 %阻害されたが、APAP のグルタチオン抱合体への代謝に及ぼす  $\text{TRAM}$  の影響は認められなかった（4.2.2.6.1）。

#### ＜審査の概略＞

##### （1） $\text{TRAM/APAP}$ 併用時の $\text{TRAM}$ 及び $\text{APAP}$ 単独投与時と比較した薬物動態について

機構は、 $\text{TRAM/APAP}$  併用時の  $\text{TRAM}_f$  及び M1 の各エナンチオマー並びに APAP の血漿中濃度について、ラット（4.2.2.2.3、4.2.3.2.2）では単回投与時（投与 1 日目）の  $C_{\max}$  及び AUC は  $\text{TRAM}$  及び APAP 単独投与時とほぼ同様であったものの、反復投与時（投与 21 及び 91 日目）には  $\text{TRAM}_f$  及び M1 が  $\text{TRAM}$  単独投与時と比較して低値を示したこと、一方、イヌ（参考 4.2.3.2.3、4.2.3.2.4）では反復投与時（投与 27 及び 89 日目）には  $\text{TRAM}$  及び APAP 単独投与時とほぼ同様であったものの、単回投与時（投与 1 日目）の血漿中 APAP 濃度が APAP 単独投与時と比較して高値を示したことから、これらの違いが認められた理由及びヒトにおいて同様の違いが認められる可能性について申請者に説明を求めた。

申請者は、ラット（4.2.2.2.3、4.2.3.2.2）において、 $\text{TRAM/APAP}$  併用反復投与時の  $\text{TRAM}_f$  及び M1 の各エナンチオマーの血漿中濃度が  $\text{TRAM}$  単独反復投与時と比較して低値を示したことについて、その要因を明確にすることは困難であったこと、またイヌ（参考 4.2.3.2.3、4.2.3.2.4）において、 $\text{TRAM/APAP}$  併用単回投与時（投与 1 日目）の血漿中 APAP 濃度が APAP 単独単回投与時と比較して高値を示したことについて、APAP 単独投与時には単回投与と反復投与で大きな差は認められておらず、APAP の硫酸抱合体の血漿中  $AUC_{0-24h}$  の併用/単独比は、投与 1 日目では 0.6、投与 8～28 日目では 0.8～0.9 と単回投与時にわずかながら低値を示したこと（4.2.2.4.2）から、 $\text{TRAM/APAP}$  併用により APAP の硫酸抱合が影響を受けた可能性があると考えていることを説明した。

その上で申請者は、日本人及び外国人健康成人を対象に本剤（ $\text{TRAM/APAP}$  75/650 及び 112.5/975 mg）、 $\text{TRAM}$ （75 及び 112.5 mg）又は APAP（650 及び 975 mg）を交叉比較法により単回経口投与したとき（5.3.3.1.1: JNS013-JPN-01 試験、参考 5.3.3.1.2: TRAMAP-PHI-002 試験）、 $\text{TRAM}_f$  及び M1 の各エナンチオマー並びに APAP の薬物動態は本剤と  $\text{TRAM}$  及び APAP 単剤でほぼ同様であったこと、一方、外国人健康成人を対象に本剤（ $\text{TRAM/APAP}$  375/3,250 mg/日）、

TRAM (375 mg/日) 又は APAP (3,250 mg/日)<sup>18)</sup> を交叉比較法により 7 日間反復経口投与したとき（参考 5.3.3.1.3: TRAMAP-PHI-001 試験）、TRAM<sub>f</sub> 及び M1 の各エナンチオマーの血漿中濃度は TRAM/APAP 併用反復投与時に TRAM 単独反復投与時と比較してそれぞれ 9~14 及び 12~27 % 低値を示し、ヒトにおいてもラットと同様の傾向が認められたこと、しかしながら、本剤を日本人慢性疼痛患者に最長 1 年間投与したとき（5.3.5.2.4-Chronic pain: JNS013-JPN-05 試験）、本剤 1 日投与量及び過去 24 時間の平均疼痛強度の VAS 値（VAS<sub>24</sub> 値）のベースラインからの変化量の推移はそれぞれ図 1 及び図 2 のとおりであり、投与期間の延長に伴う本剤投与量の増大や鎮痛効果の減弱は認められていないことから、TRAM/APAP 併用反復投与時の TRAM<sub>f</sub> 及び M1 の血漿中濃度が TRAM 単独反復投与時と比較して低値を示したことが臨床的に大きな問題となる可能性は低いと考えていることを説明した。

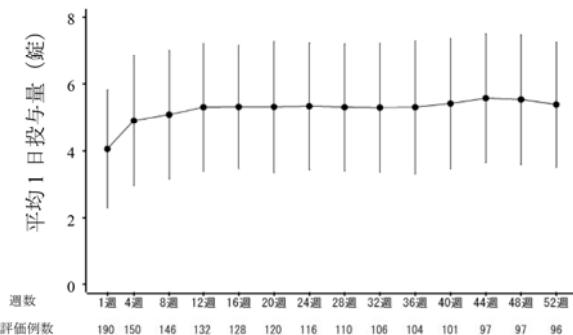


図 1 本剤 1 日投与錠数の推移（平均値 ± 標準偏差）  
(FAS、5.3.5.2.4-Chronic pain: JNS013-JPN-05 試験)

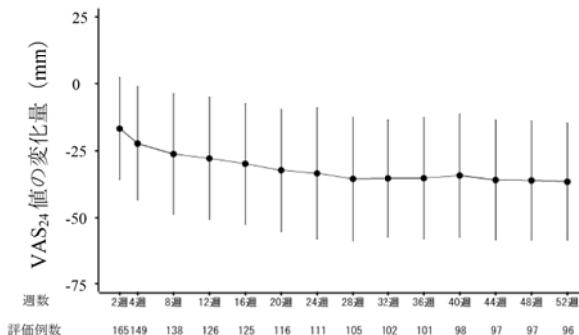


図 2 VAS<sub>24</sub> 値のベースラインからの変化量の推移  
(平均値 ± 標準偏差)  
(FAS、5.3.5.2.4-Chronic pain: JNS013-JPN-05 試験)

機構は、TRAM/APAP 併用時の分布に関する検討が行われていないことから、TRAM/APAP 併用時の分布が TRAM 及び APAP 単独投与時と比較して異なる可能性がないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、*in vitro* における TRAM 及び APAP のヒト血漿タンパク結合率はそれぞれ 19.5~21.5 % (4.2.2.3.3) 及び 15~24.1 % (Gazzard BG et al, *J Pharm Pharmacol.* 25: 964-967, 1973, Milligan TP et al, *Ann Clin Biochem* 31: 492-496, 1994) と高くはなく、ヒト血液/血漿中濃度比はそれぞれ 1.19 (4.2.2.3.3) 及び 1.06 (Gwilt JR et al, *J Pharm Pharmacol.* 15: 440-444, 1963) と血球移行性も顕著ではないことから、TRAM/APAP 併用時に両薬物の血漿中非結合型分率が影響する可能性は低いと考えていることを説明した。

機構は、以上について了承するが、TRAM/APAP 併用反復投与時には TRAM 単独反復投与時と比較して TRAM 及び M1 の血漿中濃度が低くなる可能性があることから、長期投与時に本剤の効果が減弱する可能性については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

<sup>18)</sup> 本剤 1 錠 (TRAM/APAP 37.5/625 mg)、TRAM 1 カプセル (37.5 mg) 又は APAP 1 錠 (325 mg) の各投与日の錠数又はカプセル数は投与 1 日目に 1-1-1-2、投与 2 日目に 2-2-2-3、投与 3~7 日目は 2-3-2-3 で 1 日 4 回 (6 時間毎) 投与され、投与 7 日目の 2 及び 3 回目投与後の薬物動態が測定された。

### (iii) 毒性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

TRAM/APAP 併用時の毒性試験成績として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験（胚・胎児発生に関する試験）の試験成績が提出された。いずれの試験においても、TRAM 及び APAP の用量は、本剤の配合比（TRAM: APAP = 1: 8.67）と同一の割合で併用されている。

#### (1) 単回投与毒性試験

TRAM/APAP 併用時の単回投与毒性試験として、ラット（4.2.3.1.1）及びイヌ（4.2.3.1.2）における経口投与試験が実施された。TRAM/APAP の概略の致死量は、ラットで 215/1864.0 mg/kg、イヌで 60/520.2 mg/kg 超と判断されており、いずれの動物においても TRAM（参考 4.2.3.1.3、参考 4.2.3.1.4）及び APAP（[REDACTED], A 社\*）単独投与時の致死量とほぼ同等と考えられている。投与後の症状として、ラットでは流涎、自発運動の低下、眼脂、鼻汁、糞便減少、体重増加抑制、虚脱、挙尾、ラッセル音、被毛の汚れ、振戦及び呼吸数減少、イヌでは流涎、自発運動の低下、異常発声、振戦、摂餌量減少、運動失調、チアノーゼ、浮腫、眼瞼下垂、結膜充血、眼脂、間代性痙攣、筋緊張亢進及び呼吸困難が認められた。また、ラットの死亡例の剖検では、胃内液体貯留、膀胱拡張及び肺の退色が認められた。

#### (2) 反復投与毒性試験

TRAM/APAP 併用時の反復投与毒性試験として、ラット及びイヌにおける 3 ヶ月間経口投与試験が実施された。TRAM/APAP の無毒性量は、ラットで 22.5/195 mg/kg/日、イヌで 7.5/65 mg/kg/日と判断されており、このときの血漿中 (+)-TRAM<sub>f</sub>、(-)-TRAM<sub>f</sub> 及び APAP の曝露量（AUC）は、ヒトに臨床最大用量を投与したときと比較して、イヌではそれぞれ 0.0058、0.13 及び 0.84 倍であった<sup>19)</sup>。いずれの試験においても、主に APAP に起因する肝臓に対する毒性影響が認められたが、APAP/TRAM 併用により増悪する傾向は認められなかった。なお、APAP による肝毒性は過量投与による反応性中間代謝物（N-acetyl-p-benzoquinone imine: NAPQI）の蓄積によって生じると考えられている（Jaeschke H & Bajt M, *Toxicol Sci*, 89: 31-41, 2006）。

##### 1) ラットにおける 3 ヶ月間経口投与毒性試験（4.2.3.2.2）

SD ラット（雌雄各 10 例/群）に TRAM（45 mg/kg/日）及び APAP（390 mg/kg/日）単独並びに TRAM/APAP 併用（7.5/65、22.5/195 及び 45/390 mg/kg/日）で 3 ヶ月間経口投与したとき、TRAM/APAP 22.5/195 mg/kg 群の雄 1 例が投与 26 日目に死亡したが、死因は特定されていない。生存例では APAP 群及び TRAM/APAP 45/390 mg/kg 群で赤血球数の減少、平均赤血球血色素量の増加、平均赤血球容積の増加、尿量の増加及び肝臓の相対重量増加、TRAM 群、APAP 群及び TRAM/APAP 45/390 mg/kg 群で流涎、血清カリウムの増加、ALP の増加、ALT の低下及び AST

<sup>19)</sup> 日本人健康成人に本剤を 1 回 2 錠、1 日 4 回、3 日間反復投与したとき（5.3.3.1.1: JNS013-JPN-01 試験）の(+)-TRAM<sub>f</sub>、(-)-TRAM<sub>f</sub> 及び APAP の曝露量（AUC<sub>0-6h</sub>）は、それぞれ 1254.0 ng·h/mL、1101.8 ng·h/mL 及び 30.4 µg·h/mL であり、当該結果を 2 倍した値（AUC<sub>0-12h</sub> の推定値）について、イヌにおける投与 89 日目の AUC<sub>last</sub>（最長 AUC<sub>0-10.5h</sub>）と比較された。なお、ラットにおいては無毒性量での曝露量は測定されていない。

の低下が認められた。TRAM/APAP の無毒性量は TRAM/APAP 22.5/195 mg/kg/日と判断されている。

#### 2) イヌにおける 3 ヶ月間経口投与毒性試験（4.2.3.2.4）

ビーグル犬（雌雄各 4 例/群）に TRAM（22.5 mg/kg/日）及び APAP（195 mg/kg/日）単独並びに TRAM/APAP 併用（7.5/65 及び 22.5/195 mg/kg/日）で、1 日 2 回、3 ヶ月間経口投与したとき、TRAM/APAP 22.5/195 mg/kg 群の雄 1 例が体重減少、摂餌低下、黄疸、自発運動の低下、振戻及び浮腫（頭部、頸部、口周囲）を呈したため、投与 32 日目に切迫屠殺され、病理組織学的検査で肝細胞の変性・壊死、肝細胞、類洞細胞及び血管の色素沈着、腎臓の尿細管上皮の色素沈着、尿細管の着色円柱（一部は血液円柱）及び尿細管変性が認められた。生存例では、TRAM/APAP 22.5/195 mg/kg 群で黄疸、削瘦、円背位、自発運動の低下、運動失調、蒼白、嘔吐、着色尿及び無便、APAP 群及び TRAM/APAP 22.5/195 mg/kg 群では摂餌量減少を伴った体重減少、被毛の汚れ及び尿潜血が認められた。また、APAP 群及び TRAM/APAP 7.5/65 mg/kg 群で胆汁中の粒子状物質、APAP 群及び TRAM/APAP 7.5/65 mg/kg 以上の群でフィブリノーゲンの減少及び肝臓の重量増加、TRAM/APAP 22.5/195 mg/kg 群で ALT の上昇、トリグリセリドの増加、尿 pH の低値及び肝細胞の色素沈着、APAP 群及び TRAM/APAP 22.5/195 mg/kg 群で赤血球系パラメータ（赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値）の減少、平均赤血球容積の増加、網状赤血球比率の増加、血小板数の増加、ALP の上昇、 $\gamma$ -GTP の上昇、総ビリルビンの増加、尿中ビリルビンの増加、尿中ウロビリノーゲンの増加、尿中亜硝酸塩の増加、肝臓の類洞細胞及び毛細胆管の色素沈着、腎臓の尿細管上皮細胞の色素沈着、骨髄の細胞過形成並びに脾臓の赤脾髄の色素沈着・髓外造血、TRAM 群、APAP 群及び TRAM/APAP 22.5/195 mg/kg 群で肺の黄褐色又は暗褐色巣が認められた。TRAM/APAP 7.5/65 mg/kg 群で観察された変化はいずれも軽微であり、病理組織学的な変化も認められなかったことから、毒性学的意義は低いと考えられており、TRAM/APAP の無毒性量は 7.5/65 mg/kg/日と判断されている。

#### （3）生殖発生毒性試験

TRAM/APAP 併用時の生殖発生毒性試験として、ラットにおける胚・胎児発生に関する試験が実施され、胎児体重の低値や骨格変異の増加が認められたが、催奇形性は示されなかった。なお、TRAM の生殖発生毒性試験（参考 4.2.3.5.1.1、参考 4.2.3.5.2.2、参考 4.2.3.5.2.3、参考 4.2.3.5.2.4、参考 4.2.3.5.3.1、参考 4.2.3.5.3.2）においては、ラットで出生児の生存率の低下や体重の低値、発達遅延等が認められており、APAP については、マウスで生存出生児数の減少や出生児の体重増加抑制（Reel JR, et al, *Fundam Appl Toxicol*, 18: 233-239, 1992）、ラット胎児での動脈管収縮（Momma, K & Takeuchi H, *Prostaglandins*, 26: 631-643, 1983）が報告されている。

#### 1) ラットにおける胚・胎児発生に関する試験

妊娠 SD ラット（23～28 例/群）に TRAM（50 mg/kg/日）単独及び TRAM/APAP 併用（10/87、25/217 及び 50/434 mg/kg/日）で、妊娠 6 日から 17 日まで経口投与したとき、母動物では TRAM 群及び TRAM/APAP 10/87 mg/kg 以上の群で体重増加抑制及び摂餌量の減少、TRAM 群及び TRAM/APAP 25/217 mg/kg 以上の群で脱毛及び体重減少がみられ、胎児では TRAM/APAP 50/434 mg/kg 群で骨格変異（過剰肋骨、痕跡状過剰肋骨）、TRAM 群及び TRAM/APAP 50/434 mg/kg 群

で胎児体重の低値が認められた。TRAM/APAP の無毒性量は、母動物の一般毒性について 10/87 mg/kg/日未満、胎児について 25/217 mg/kg/日と判断されている。

#### <審査の概略>

##### (1) TRAM/APAP 併用による遺伝毒性及びがん原性のリスクについて

機構は、TRAM/APAP 併用時の遺伝毒性試験及びがん原性試験が実施されていないことから、そのリスクが TRAM 及び APAP 各単剤を上回る可能性がないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、TRAM 及び APAP 単独投与時の遺伝毒性について、TRAM のマウスリンフォーマ TK 試験（参考 4.2.3.3.1.4）において本剤の臨床最大用量での曝露量を大きく上回る濃度域<sup>20)</sup> で陽性を示し、APAP は高濃度又は高用量において遺伝毒性所見が報告（IARC, *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*, 50: 307-332, 1990、Bergman K et al, *Mutat Res*, 349: 263-288, 1996）されているが、これらは細胞毒性による二次的な影響と考えられていること、また TRAM 及び APAP 単独投与時のがん原性については、TRAM は陰性であり（参考 4.2.3.4.1.1、参考 4.2.3.4.1.2）、APAP は高用量において肝腫瘍及び膀胱腫瘍の発生が報告（IARC, *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*, 50: 307-332, 1990）されているが、肝毒性が認められる高用量での発生であり、国際癌研究機構（IARC, *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*, 50: 307-332, 1990）及び欧州医薬品委員会（CPMP、Bergman K et al, *Mutat Res*, 349: 263-288, 1996）でも臨床用量では問題がないと評価されていることを説明した。

その上で申請者は、TRAM/APAP 併用投与時に TRAM 又は APAP の曝露量を著しく増加させるような薬物動態学的相互作用は認められていないことから（「(ii) 薬物動態試験成績の概要」の項参照）、TRAM/APAP 併用投与時に遺伝毒性及び発がんのリスクが増大する可能性は低いと考えていることを説明した。

機構は、以上について了承し、TRAM/APAP 併用時の毒性について、特段の問題は認められていないと判断した。

#### 4. 臨床に関する資料

##### (i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概略

#### <提出された資料の概略>

参考資料として、外国人健康成人を対象とした食事の影響に関する試験（参考 5.3.1.1.2: TRAMAP-PHI-003 試験）の成績が提出された。TRAM の未変化体（TRAM<sub>f</sub>）及び代謝物 M1 の血漿及び尿中濃度は、液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法（LC/MS/MS 法、定量下限: 0.5 ng/mL）又は GC/NPD 法（定量下限: 1~2.5 ng/mL）、APAP（未変化体）の血漿及び尿中濃度は、HPLC/UV 法（定量下限: 0.2~0.25 μg/mL）によりバリデートされた方法で測定された。

<sup>20)</sup> TRAM のマウスリンフォーマ TK 試験（参考 4.2.3.3.1.4）において異常が認められなかった濃度（50 μg/mL）は、日本人健康成人に本剤を 1 回 2 錠、1 日 4 回、3 日間反復投与したとき（5.3.3.1.1: JNS013-JPN-01 試験）の TRAM<sub>f</sub> の C<sub>max</sub> (542.6 ng/mL) と比較して 92 倍の安全域がある。

### (1) 食事の影響 (参考 5.3.1.1.2:TRAMAP-PHI-003 試験)

外国人健康成人 24 例(薬物動態評価例数 23 例)を対象に、本剤(1錠中に TRAM/APAP 37.5/325 mg を含有) 3錠 (TRAM/APAP 112.5/975 mg) を交叉比較法により空腹時又は高脂肪食後に単回経口投与したとき、 $\text{TRAM}_f$  及び M1 の各エナンチオマーの血漿中濃度の  $t_{\max}$  は食後投与では空腹時投与と比較していずれも 0.6 時間延長したが、空腹時投与に対する食後投与の  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の幾何平均値の比とその 90 % 信頼区間は、(+)- $\text{TRAM}_f$  がそれぞれ 1.02 [0.94, 1.11] 及び 1.08 [1.03, 1.14] 、(-)- $\text{TRAM}_f$  がそれぞれ 1.02 [0.94, 1.10] 及び 1.07 [1.02, 1.12] 、(+)-M1 がそれぞれ 1.05 [0.95, 1.15] 及び 1.04 [0.97, 1.11] 、(-)-M1 がそれぞれ 1.01 [0.93, 1.11] 及び 1.02 [0.96, 1.08] であり、90 % 信頼区間はいずれも 0.80～1.25 の範囲内であった。血漿中 APAP 濃度の空腹時投与に対する食後投与の  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の幾何平均値の比とその 90% 信頼区間はそれぞれ 0.88 [0.78, 1.00] 及び 0.98 [0.91, 1.07] であり、 $C_{\max}$  の 90 % 信頼区間は 0.80～1.25 の範囲をわずかに下回ったが、当該影響は臨床上大きな問題とならないと判断されている。

### (ii) 臨床薬理試験成績の概略

#### <提出された資料の概略>

評価資料として、日本人健康成人を対象とした第 I 相試験 (5.3.3.1.1: JNS013-JPN-01 試験) の成績、参考資料として、外国人健康成人を対象とした第 I 相試験 (参考 5.3.1.1.1: TRAM-PHI-001 試験、参考 5.3.3.1.2: TRAMAP-PHI-002 試験、参考 5.3.1.1.2: TRAMAP-PHI-003 試験及び参考 5.3.3.1.3: TRAMAP-PHI-001 試験) 及び外国人腰痛症又は変形性関節症を伴う慢性疼痛患者を対象とした第 III 相試験 (参考 5.3.3.5.2: TRAMAP-ANAG-006 試験) の成績が提出され、その他、薬物動態学的相互作用に関するヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 (4.2.2.6.1) の成績も提出された。なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

### (1) ヒト生体試料を用いた試験

#### 1) 薬物動態学的相互作用 (4.2.2.6.1)

ヒト肝ミクロソームを用いて、 $\text{TRAM}_f$  の各エナンチオマー ( $\text{TRAM}$  40  $\mu\text{mol/L}$ 、トラマドールとして 10.5  $\mu\text{g/mL}$ ) から M1、M2 及び M6<sup>21)</sup> への代謝に及ぼす APAP (0.1、1.0 及び 10  $\text{mmol/L}$ 、それぞれ 15.1、151.2 及び 1,512  $\mu\text{g/mL}$ ) の影響、並びに APAP (0.1  $\text{mmol/L}$ 、15.1  $\mu\text{g/mL}$ ) からグルタチオン抱合体への代謝に及ぼす TRAM (20 及び 40  $\mu\text{mol/L}$ 、それぞれトラマドールとして 5.3 及び 10.5  $\mu\text{g/mL}$ ) の影響を検討したとき、 $\text{TRAM}_f$  から M1、M2 及び M6 への代謝は、APAP 10  $\text{mmol/L}$  ではそれぞれ 20～80、40～100 及び 20～60 % 阻害されたが、APAP 0.1  $\text{mmol/L}$  では顕著な影響は認められず、また検討した濃度範囲では APAP のグルタチオン抱合体への代謝に及ぼす TRAM の影響は認められなかった。

<sup>21)</sup> (+)- $\text{TRAM}_f$  から M6 への代謝はわずかであったため、M6 への代謝については(-)- $\text{TRAM}_f$  についてのみ評価された。

## (2) 健康成人における検討

### 1) 日本人及び外国人における単回及び反復投与試験 (5.3.3.1.1: JNS013-JPN-01 試験)

#### ①日本人における単回投与試験 (ステップ 1)

日本人健康成人男性 8 例を対象に、本剤 1、2 及び 3 錠 (それぞれ TRAM/APAP 37.5/325、75/650 及び 112.5/975 mg) を空腹時に単回経口投与したとき、TRAM<sub>f</sub> 及び M1 の各エナンチオマー間の薬物動態に大きな差は認められず、血漿中 TRAM<sub>f</sub> 及び M1 の各エナンチオマー並びに APAP の薬物動態パラメータは表 6 のとおりであり、C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> はいずれもほぼ用量比に伴って増加した。また、投与後 48 時間までの TRAM<sub>f</sub> 及び M1 の各エナンチオマー並びに APAP の尿中排泄率は投与量によらずほぼ一定で、(+)-TRAM<sub>f</sub> が 9.8~10.8 %、(-)-TRAM<sub>f</sub> が 8.4~9.4 %、(+)-M1 が 7.9~9.3 %、(-)-M1 が 4.7~5.6 %、APAP が 2.6~3.3 % であった。

表 6 日本人健康成人に本剤 1~3 錠を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ (5.3.3.1.1: JNS013-JPN-01 試験)

| 定量物質              | 薬物動態<br>パラメータ                | 1 錠 (TRAM/APAP<br>37.5/325 mg) |               | 2 錠 (TRAM/APAP<br>75/650 mg) |               | 3 錠 (TRAM/APAP<br>112.5/975 mg) |               |
|-------------------|------------------------------|--------------------------------|---------------|------------------------------|---------------|---------------------------------|---------------|
|                   |                              | (+)-体                          | (-)-体         | (+)-体                        | (-)-体         | (+)-体                           | (-)-体         |
| TRAM <sub>f</sub> | t <sub>max</sub> (h)         | 1.8 (0.5-3.0)                  | 1.8 (0.5-3.0) | 1.0 (0.5-1.5)                | 1.0 (0.5-1.5) | 1.3 (1.0-3.0)                   | 1.3 (1.0-3.0) |
|                   | C <sub>max</sub> (ng /mL)    | 62.6 ± 18.1                    | 57.2 ± 16.2   | 138.5 ± 24.4                 | 125.2 ± 21.3  | 221.4 ± 76.8                    | 203.2 ± 69.4  |
|                   | AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL) | 505 ± 193                      | 435 ± 171     | 1,079 ± 310                  | 925 ± 272     | 1,755 ± 578                     | 1,520 ± 497   |
|                   | t <sub>1/2</sub> (h)         | 5.7 ± 1.1                      | 5.2 ± 0.8     | 5.7 ± 1.0                    | 5.4 ± 1.0     | 6.0 ± 1.1                       | 5.5 ± 1.1     |
| M1                | t <sub>max</sub> (h)         | 2.0 (1.0-6.0)                  | 1.8 (0.5-3.0) | 1.8 (1.0-4.0)                | 1.3 (1.0-2.0) | 1.8 (1.0-3.0)                   | 1.8 (1.0-3.0) |
|                   | C <sub>max</sub> (ng /mL)    | 16.3 ± 5.3                     | 18.2 ± 5.5    | 30.6 ± 11.7                  | 35.3 ± 12.8   | 43.8 ± 13.6                     | 52.0 ± 13.3   |
|                   | AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL) | 183.4 ± 33.9                   | 175.9 ± 30.9  | 345.5 ± 78.2                 | 336.8 ± 65.4  | 550.8 ± 122.3                   | 533.6 ± 103.1 |
|                   | t <sub>1/2</sub> (h)         | 6.4 ± 0.9                      | 6.3 ± 0.9     | 6.4 ± 0.9                    | 6.4 ± 0.6     | 6.6 ± 1.0                       | 6.1 ± 0.9     |
| APAP              | t <sub>max</sub> (h)         | 0.8 (0.5-1.5)                  |               | 1.0 (0.5-1.5)                |               | 0.8 (0.5-1.5)                   |               |
|                   | C <sub>max</sub> (μg /mL)    | 5.0 ± 2.0                      |               | 9.2 ± 2.3                    |               | 15.1 ± 4.3                      |               |
|                   | AUC <sub>0-∞</sub> (μg·h/mL) | 17.1 ± 4.8                     |               | 38.9 ± 12.4                  |               | 62.3 ± 18.1                     |               |
|                   | t <sub>1/2</sub> (h)         | 2.8 ± 0.6                      |               | 3.3 ± 0.9                    |               | 3.3 ± 1.0                       |               |

評価例数 各 8 例、平均値 ± 標準偏差、t<sub>max</sub> は中央値 (最小値-最大値)

#### ②日本人及び外国人における反復投与試験 (ステップ 2)

日本人及び外国人健康成人男性 各 8 例を対象に、本剤 1 回 1 錠 (TRAM /APAP 37.5/325 mg) を 1 及び 7 日目に 1 日 1 回 (TRAM/APAP 37.5/325 mg/日)、2~6 日目に 1 日 4 回 (6 時間毎 (TRAM/APAP 150/1,300 mg/日)、合計 7 日間反復経口投与したとき、TRAM<sub>f</sub> 及び M1 のエナンチオマー間の薬物動態に大きな差は認められず、投与 7 日目の TRAM<sub>f</sub> 及び M1 (ラセミ体) 並びに APAP の血漿中濃度推移は図 3 のとおりであり、日本人と外国人で大きな差は認めらなかった。また、最終投与後 48 時間までの TRAM<sub>f</sub> (ラセミ体)、M1 (ラセミ体) 及び APAP の尿中排泄率は日本人でそれぞれ投与量の 19.0 ± 4.3、9.9 ± 2.1 及び 2.8 ± 0.5 %、外国人でそれぞれ投与量の 17.1 ± 7.0、9.1 ± 2.9 及び 2.9 ± 1.0 % であり、日本人と外国人で大きな差は認められなかった。

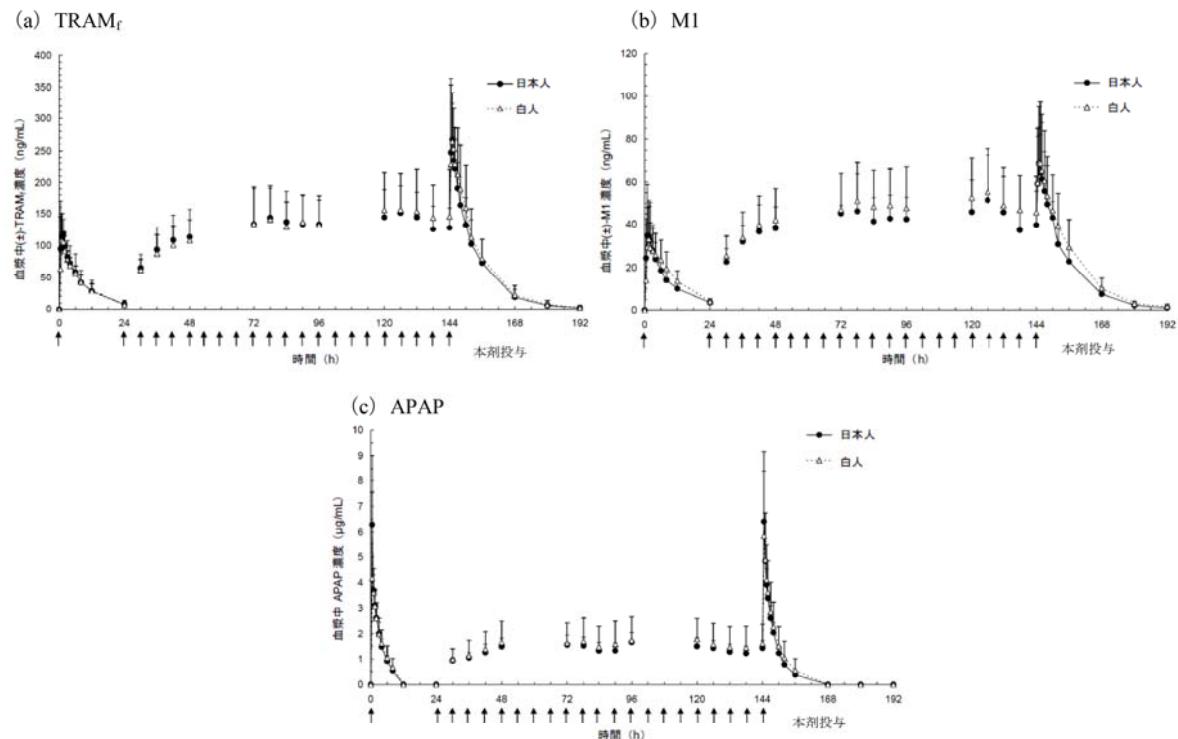


図3 日本人及び外国人健康成人に1又は7日目に本剤1日1錠（TRAM/APAP 37.5/325 mg/日）、2～6日に1日4錠（TRAM/APAP 150/1,300 mg/日）を反復経口投与したときの血漿中濃度推移  
(評価例数 各8例、平均値 + 標準偏差、5.3.1.1: JNS013-JPN-01 試験)

### ③日本人における高用量反復投与試験（ステップ3）

日本人健康成人男性8例を対象に、本剤1回2錠（TRAM/APAP 75/650 mg）を1及び5日に1日1回（TRAM/APAP 75/650 mg/日）、2～4日に1日4回（6時間毎）（TRAM/APAP 300/2,600 mg/日）、合計5日間反復経口投与したとき、TRAM<sub>f</sub>及びM1のエナンチオマー間の薬物動態に大きな差はなく、TRAM<sub>f</sub>（ラセミ体）、M1（ラセミ体）及びAPAPの血漿中濃度はそれぞれ投与開始後約48、48及び24時間までに定常状態に達し、投与1日目に対する投与5日目のAUCの比<sup>22)</sup>はそれぞれ $1.3 \pm 0.3$ 、 $0.9 \pm 0.2$ 及び $0.9 \pm 0.1$ であり、蓄積性は認められなかった。

### ④日本人における本剤、TRAM及びAPAPの単回投与試験（ステップ4）

日本人健康成人男性8例を対象に、本剤2錠（TRAM/APAP 75/650 mg）、TRAM 75 mg又はAPAP 650 mgを交叉比較法により空腹時に単回経口投与したとき、TRAM<sub>f</sub>及びM1の各エナンチオマー並びにAPAPの血漿及び尿中の薬物動態パラメータは表7並びに表8のとおりであり、本剤投与時とTRAM及びAPAP単剤投与時の薬物動態に大きな差は認められなかった。

<sup>22)</sup> 投与1日目のAUC<sub>0-∞</sub>に対する投与5日目のAUC<sub>0-6h</sub>の比

表7 日本人健康成人に本剤2錠 (TRAM/APAP 75/650 mg) 又は TRAM 75 mg を単回経口投与したときの

TRAM<sub>f</sub> 及び M1 の各エナンチオマーの血漿及び尿中の薬物動態パラメータ (5.3.3.1.1: JNS013-JPN-01 試験)

| 定量物質              | 薬物動態<br>パラメータ                | 本剤2錠<br>(TRAM/APAP 75/650 mg) |               | TRAM 75mg     |               |
|-------------------|------------------------------|-------------------------------|---------------|---------------|---------------|
|                   |                              | (+)-体                         | (-)-体         | (+)-体         | (-)-体         |
| TRAM <sub>f</sub> | t <sub>max</sub> (h)         | 1.0 (0.5-2.0)                 | 1.0 (0.5-2.0) | 1.0 (0.5-1.5) | 1.0 (0.5-1.5) |
|                   | C <sub>max</sub> (ng/mL)     | 170.0 ± 26.7                  | 157.6 ± 26.6  | 162.1 ± 30.0  | 149.0 ± 32.5  |
|                   | AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL) | 1,441 ± 392                   | 1,215 ± 323   | 1,469 ± 403   | 1,259 ± 328   |
|                   | t <sub>1/2</sub> (h)         | 6.8 ± 1.0                     | 6.3 ± 0.9     | 6.8 ± 1.4     | 6.5 ± 1.2     |
|                   | 尿中排泄率 (%) <sup>a)</sup>      | 10.1 ± 4.2                    | 8.6 ± 3.6     | 10.1 ± 4.2    | 8.7 ± 3.7     |
| M1                | t <sub>max</sub> (h)         | 1.5 (0.5-2.0)                 | 1.3 (0.5-2.0) | 1.8 (1.0-3.0) | 1.5 (0.5-3.0) |
|                   | C <sub>max</sub> (ng/mL)     | 29.8 ± 19.7                   | 36.6 ± 19.6   | 26.3 ± 14.3   | 31.3 ± 11.7   |
|                   | AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL) | 336.9 ± 114.6                 | 347.4 ± 80.0  | 344.3 ± 119.5 | 350.4 ± 89.7  |
|                   | t <sub>1/2</sub> (h)         | 7.7 ± 1.3                     | 7.1 ± 1.1     | 7.8 ± 1.7     | 7.2 ± 1.2     |
|                   | 尿中排泄率 (%) <sup>a)</sup>      | 6.1 ± 1.9                     | 3.9 ± 0.8     | 6.0 ± 1.9     | 3.8 ± 0.9     |

評価例数 各8例、平均値 ± 標準偏差、t<sub>max</sub> は中央値 (最小値-最大値)

a) 投与開始後48時間までの投与量に対する累積割合

表8 日本人健康成人に本剤2錠 (TRAM/APAP 75/650 mg) 又は APAP 650 mg を単回経口投与したときの APAP の血漿及び尿中薬物動態パラメータ (5.3.3.1.1: JNS013-JPN-01 試験)

| 定量物質 | 薬物動態<br>パラメータ                | 本剤2錠<br>(TRAM/APAP 75/650 mg) | APAP 650mg    |
|------|------------------------------|-------------------------------|---------------|
| APAP | t <sub>max</sub> (h)         | 0.5 (0.5-1.0)                 | 1.0 (0.5-1.5) |
|      | C <sub>max</sub> (μg/mL)     | 12.0 ± 2.4                    | 11.8 ± 3.2    |
|      | AUC <sub>0-∞</sub> (μg·h/mL) | 38.3 ± 4.3                    | 37.4 ± 5.3    |
|      | t <sub>1/2</sub> (h)         | 2.9 ± 0.5                     | 2.8 ± 0.3     |
|      | 尿中排泄率 (%) <sup>a)</sup>      | 2.5 ± 0.9                     | 3.2 ± 1.2     |

評価例数 各8例、平均値 ± 標準偏差、t<sub>max</sub> は中央値 (最小値-最大値)

a) 投与開始後48時間までの投与量に対する累積割合

## 2) 外国人における単回投与試験 (参考 5.3.1.1.1: TRAM-PHI-001 試験)

外国人健康成人男性 12例を対象に、本剤1錠 (TRAM/APAP 37.5/325 mg) を空腹時に単回経口投与したとき、TRAM<sub>f</sub> 及び M1 のエナンチオマー間の薬物動態に大きな差は認められず、血漿中(+)-TRAM、(-)-TRAM、(+)-M1、(-)-M1 及び APAP の t<sub>max</sub> はそれぞれ 1.8 ± 0.6、1.8 ± 0.7、2.1 ± 0.7、2.2 ± 0.7 及び 0.9 ± 0.7 時間、t<sub>1/2</sub> はそれぞれ 5.1 ± 1.4、4.7 ± 1.2、7.8 ± 3.0、6.2 ± 1.6 及び 2.5 ± 0.6 時間であった。

## 3) 外国人における本剤、TRAM 及び APAP の単回投与試験 (参考 5.3.3.1.2: TRAMAP-PHI-002 試験)

外国人健康成人(薬物動態評価例数 TRAM 20例、APAP 21例)を対象に、本剤3錠 (TRAM/APAP 112.5/650 mg)、TRAM 112.5 mg 又は APAP 975 mg を交叉比較法により空腹時に単回経口投与したとき、TRAM 及び APAP 単独時に対する本剤投与時の血漿中 C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、(+)-TRAM<sub>f</sub> でそれぞれ 1.01 [0.94, 1.08] 及び 0.94 [0.88, 1.01]、(-)-TRAM<sub>f</sub> でそれぞれ 1.01 [0.94, 1.08] 及び 0.97 [0.91, 1.03]、(+)-M1 はそれぞれ 1.05 [0.97, 1.14] 及び 1.05 [0.99, 1.10]、(-)-M1 はそれぞれ 1.03 [0.96, 1.11] 及び 1.03 [0.99, 1.08]、APAP はそれぞれ 0.92 [0.85, 1.01] 及び 0.99 [0.94, 1.04] であり、90%信頼区間はいずれも 80~125% の範囲内であった。

## 4) 外国人における本剤、TRAM 及び APAP の反復投与試験 (参考 5.3.3.1.3: TRAMAP-PHI-001 試験)

外国人健康成人 (薬物動態評価例数 TRAM 群 12 例、APAP 群 15 例) を対象に、TRAM 群では本剤 (1錠中に TRAM/APAP 37.5/APAP 325 mg 含有) 又は TRAM (1カプセル中に 37.5 mg 含

有)、APAP 群では本剤又は APAP (1錠中に 325 mg 含有) を、それぞれ交叉比較法により投与錠数又はカプセル数として 1日目は 1-1-1-2、2日目は 2-2-2-3、3~7日目は 2-3-2-3 で 1日 4回 (6時間毎)、合計 7日間反復経口投与したとき、投与 7日目の 2 及び 3 回目投与後の血漿中 TRAM<sub>f</sub> 及び M1 の各エナンチオマー並びに APAP の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-12h</sub> は表 9 並びに表 10 のとおりであり、APAP は本剤及び APAP 投与時でほぼ同様であったが、TRAM<sub>f</sub> 及び M1 の各エナンチオマーは本剤投与時には TRAM 投与時と比較してそれぞれ 9~14 及び 12~27 % 低値を示した。

表 9 外国人健康成人に本剤 10錠/日 (TRAM/APAP 375/3,250 mg/日) 又は TRAM 375 mg/日を 7日間反復経口投与したとき、投与 7日目の 2 及び 3 回目投与後の血漿中 TRAM<sub>f</sub> 及び M1 の各エナンチオマーの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-12h</sub>  
(参考 5.3.3.1.3: TRAMAP-PHI-001 試験)

| 定量物質              | 薬物動態<br>パラメータ                  | 本剤 <sup>a)</sup> |               | TRAM <sup>b)</sup> |               |
|-------------------|--------------------------------|------------------|---------------|--------------------|---------------|
|                   |                                | (+)体             | (-)体          | (+)体               | (-)体          |
| TRAM <sub>f</sub> | C <sub>max</sub><br>(ng/mL)    | 2回目              | 241.3 ± 80.0  | 203.9 ± 87.2       | 277.5 ± 86.5  |
|                   |                                | 3回目              | 222.2 ± 83.0  | 184.4 ± 83.7       | 257.6 ± 98.3  |
|                   | AUC <sub>0-12h</sub> (ng·h/mL) |                  | 2,333 ± 897   | 1,935 ± 957        | 2,713 ± 1,003 |
| M1                | C <sub>max</sub><br>(ng/mL)    | 2回目              | 48.7 ± 22.0   | 49.5 ± 17.0        | 56.4 ± 23.8   |
|                   |                                | 3回目              | 46.8 ± 20.4   | 46.4 ± 16.5        | 57.9 ± 34.1   |
|                   | AUC <sub>0-12h</sub> (ng·h/mL) |                  | 509.7 ± 239.2 | 488.9 ± 185.1      | 578.5 ± 226.0 |

評価例数 12 例、平均値 ± 標準偏差、AUC<sub>0-12h</sub> は 2 回目投与後 0~12 時間の値

- a) 投与 7 日目の 2 回目 (本剤 3錠/回、TRAM/APAP 112.5/975 mg/回) 及び 3 回目 (本剤 2錠/回、75/650 mg/回) 投与後  
b) 投与 7 日目の 2 回目 (TRAM 112.5 mg/回) 及び 3 回目 (TRAM 75 mg/回) 投与後

表 10 外国人健康成人に本剤 10錠/日 (TRAM/APAP 375/3,250 mg/日) 又は APAP 3,250 mg/日を 7日間反復経口投与したとき、投与 7日目の 2 及び 3 回目投与後の血漿中 APAP の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-12h</sub> (参考 5.3.3.1.3: TRAMAP-PHI-001 試験)

| 定量物質 | 薬物動態<br>パラメータ                  | 本剤 <sup>a)</sup> |             | APAP <sup>b)</sup> |      |
|------|--------------------------------|------------------|-------------|--------------------|------|
|      |                                | (+)体             | (-)体        | (+)体               | (-)体 |
| APAP | C <sub>max</sub><br>(μg/mL)    | 2回目              | 12.0 ± 3.5  | 11.6 ± 3.1         |      |
|      |                                | 3回目              | 9.7 ± 2.3   | 9.2 ± 1.9          |      |
|      | AUC <sub>0-12h</sub> (μg·h/mL) |                  | 76.2 ± 16.9 | 75.4 ± 19.3        |      |

評価例数 各 15 例、平均値 ± 標準偏差、AUC<sub>0-12h</sub> は 2 回目投与後 0~12 時間の値

- a) 投与 7 日目の 2 回目 (本剤 3錠/回、TRAM/APAP 112.5/975 mg/回) 及び 3 回目 (本剤 2錠/回、75/650 mg/回) 投与後  
b) 投与 7 日目の 2 回目 (APAP 975 mg/回) 及び 3 回目 (APAP 650 mg/回) 投与後

## <審査の概略>

### (1) APAP による TRAM の代謝阻害について

機構は、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 薬物動態学的相互作用試験 (4.2.2.6.1)において、APAP による TRAM<sub>f</sub> から M1、M2 及び M6 への代謝阻害が認められていることから、その作用機序及び本剤の臨床推奨用量で同様の相互作用が発現する可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、APAP の主要な代謝経路はグルクロン酸抱合及び硫酸抱合 (Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 11<sup>th</sup> ed, The McGraw-Hill Companies, 693-695, 2006) であるが、一部は CYP1A2、CYP2E1、CYP3A4、CYP2A6 及び CYP2D6 を介して反応性中間代謝物 (*N*-acetyl-p-benzoquinone imine: NAPQI) に代謝され (Thummel KE et al, *Biochem Pharmacol*, 45: 1563-1569, 1993、Raucy JL et al, *Arch Biochem Biophys*, 271: 270-283, 1989、Dong H et al, *Drug Metab Dispos*. 28:1397-1400, 2000)、NAPQI はヒト及びラット肝ミクロソームにおいて CYP3A と結合し、CYP3A4 を介したフェンタニルからノルフェンタニルへの代謝を非競合的に阻害したと報告 (Feierman DE et al, *Acta Anaesthesiol Scand*. 44: 560-563, 2000) されていること、一方、TRAM については、M6 への代謝に関与する代謝酵素は不明であるが、M1 及び M2 への代謝にはそれぞれ CYP2D6 及び CYP3A4 が関与し、これらは APAP から NAPQI への代謝酵素と同一であることか

ら、APAP による TRAM の代謝阻害には APAP の反応性中間代謝物である NAPQI による CYP3A の非競合的な阻害や APAP 及び TRAM の共通の代謝酵素である CYP2D6 や CYP3A4 の競合的な阻害が一因となった可能性があると考えていることを説明した。

しかしながら申請者は、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 薬物動態学的相互作用試験 (4.2.2.6.1)において、TRAM<sub>f</sub>の代謝を阻害したAPAP濃度(1.0～10 mmol/L、151.2～1,512 µg/mL)は、本剤の臨床最高用量(8錠/日、TRAM/APAP 300/2,600 mg/日)を日本人健康成人に反復経口投与したとき (5.3.3.1.1: JNS013-JPN-01 試験) の血漿中 APAP の C<sub>max</sub> (平均値 11.0 µg/mL、最大値 17.0 µg/mL) と比較して約 9 倍以上高濃度であり、臨床推奨用量付近である 0.1 mmol/L (15.1 µg/mL) では代謝阻害は認められなかったことから、本剤の臨床推奨用量において APAP による TRAM の代謝阻害が認められる可能性は極めて低いと考えていることを説明した。

機構は、本剤の臨床推奨用量では APAP による TRAM の代謝阻害は認められていないこと、一方、TRAM/APAP 併用反復投与時には TRAM 単独反復投与時と比較して TRAM<sub>f</sub>及び M1 の血漿中濃度が低値を示したものの、長期継続投与による効果減弱等は認められていない（「3. 非臨床に関する資料、(ii) 薬物動態試験成績の概要、<審査の概略> (1) TRAM/APAP 併用時の TRAM 及び APAP 単独投与時と比較した薬物動態について」の項参照）ことから、現時点では TRAM/APAP 併用により臨床上大きな問題となる薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。

### (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

有効性及び安全性に関する評価資料として、抜歯後疼痛患者を対象とした国内第 II / III 相試験 (5.3.5.1.1-Postoperative dental pain: JNS-013JPN-03 試験)、腰痛症及び変形性関節症に伴う慢性疼痛患者を対象とした国内第 II / III 相試験 (5.3.4.1.1-Chronic pain: JNS013-JPN-04 試験)、慢性疼痛患者を対象とした国内長期投与試験 (5.3.5.2.2-Chronic pain: JNS013-JPN-05 試験)、糖尿病性神経障害性疼痛患者を対象とした海外第 III 相試験 (5.3.5.1.2-Chronic pain: CAPSS-237 試験)、並びに腰痛症及び変形性関節症に伴う慢性疼痛患者を対象とした海外第 III 相/継続長期投与試験 (参考 5.3.5.1.10-Chronic pain 及び 5.3.5.2.3-Chronic pain: TRAMAP-ANAG-006 試験) の成績が提出され、有効性に関する評価資料として、腰痛症及び変形性関節症に伴う慢性疼痛患者を対象とした TRAM を用いた国内第 II 相試験 (5.3.5.2.1-Chronic pain: JNS013-JPN-02 試験) の成績、安全性に関する評価資料として、健康成人男性を対象とした国内第 I 相試験 (5.3.3.1.1: JNS013-JPN-01 試験) の成績が提出された。また、有効性及び安全性に関する参考資料として、抜歯後疼痛患者を対象とした海外第 III 相試験 3 試験 (参考 5.3.5.1.2-Postoperative dental pain: TRAMAP-ANAG-010 試験、5.3.5.1.3-Postoperative dental pain: TRAMAP-ANAG -012 試験、5.3.5.1.4-Postoperative dental pain: TRAMAP-ANAG-013 試験)、腰痛症又は変形性関節症に伴う慢性疼痛患者を対象とした海外第 III 相試験 7 試験 (参考 5.3.5.1.4-Chronic pain: CAPSS-112 試験、参考 5.3.5.1.7-Chronic pain: PRI/TRP-CAN-1 試験、参考 5.3.5.1.9-Chronic pain: GRTF-ZAL1 試験<sup>23)</sup>、参考 5.3.5.1.10-Chronic pain: TRAMAP-ANAG-006 試験、参考 5.3.5.1.3-Chronic pain: CAPSS-104 試験、参考 5.3.5.1.6-Chronic pain: CAPSS-114 試験、参考 5.3.5.1.8-Chronic pain: CAPSS-105 試験) 及び線

<sup>23)</sup> 腰痛症に伴う亜急性疼痛患者を対象とした試験。

維筋痛症患者を対象とした海外第III相試験 1 試験 (5.3.5.1.5-Chronic pain: CAPSS-113 試験) の成績が提出され、有効性の参考資料として、抜歯後疼痛患者を対象とした海外第II相試験 1 試験 (5.3.5.2.1-Postoperative dental pain: TRAMAP-ANAG-007 試験) の成績が提出された。

<提出された資料の概略>

(1) 国内第I相試験 (5.3.3.1.1: JNS013-JPN-01 試験<20■年■月～20■年■月>)

健康成人男性（目標症例数：ステップ1、3及び4は日本人各10例、ステップ2は日本人及び外国人各10例、各ステップ本剤群8例及びプラセボ群2例、合計50例）を対象に、本剤を単回又は反復経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された（薬物動態は「(ii) 臨床薬理試験成績の概略」の項参照）。

用法・用量は、ステップ1では本剤1、2若しくは3錠（それぞれTRAM/APAP 37.5/325、75/650又は112.5/975 mg）、又は同量のプラセボをそれぞれ交叉比較法により7日間の間隔をあけて単回経口投与する、ステップ2では本剤1回1錠（TRAM/APAP 37.5/325 mg）又はプラセボを1日4回（ただし、投与1及び7日目は1日1回）7日間反復経口投与する、ステップ3では本剤1回2錠（TRAM/APAP 75/650 mg）又はプラセボを1日4回（ただし、投与1及び5日目は1日1回）5日間反復経口投与する、ステップ4では本剤2錠（TRAM/APAP 75/650 mg）、TRAM 37.5 mg若しくはAPAP 375 mg、又は同量のプラセボをそれぞれ交叉比較法により7日間の間隔をあけて単回経口投与すると設定された。

総投与症例50例全例が安全性解析対象であった。

有害事象及び因果関係が否定されていない有害事象（いずれも臨床検査値異常を含む）は、表11のとおりであり、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められず、因果関係が否定されていない主な事象は、浮動性めまい、恶心、頭痛、傾眠、倦怠感、口内乾燥、鼻咽頭炎等であった。

表11 国内第I相試験における主な有害事象 (5.3.3.1.1: JNS-JPN-01 試験、安全性解析対象)

| ステップ              | ステップ1       |             |             |             | ステップ2       |             |             |             | ステップ3       |    | ステップ4       |             |             |   |
|-------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|----|-------------|-------------|-------------|---|
|                   | 単回          |             |             |             | 反復(7日間)     |             |             |             | 反復(5日間)     |    | 単回          |             |             |   |
| 投与群               | 本剤          |             | プラセボ        | 日本人         |             | 外国人         |             | 本剤          | プラセボ        | 本剤 | TRAM        | APAP        | プラセボ        |   |
|                   | 1錠          | 2錠          |             | 8           | 2           | 8           | 2           |             |             | 8  | 2           | 8           | 2           |   |
| 評価例数              | 8           | 8           | 8           | 2           | 8           | 2           | 8           | 8           | 2           | 8  | 8           | 8           | 2           |   |
| すべての有害事象          | 1<br>(12.5) | 5<br>(62.5) | 7<br>(87.5) | 1<br>(50.0) | 4<br>(50.0) | 1<br>(50.0) | 6<br>(75.0) | 1<br>(50.0) | 4<br>(50.0) | 0  | 4<br>(50.0) | 3<br>(37.5) | 1<br>(12.5) | 0 |
| 因果関係が否定されていない有害事象 | 0<br>(62.5) | 5<br>(87.5) | 7<br>(33.3) | 2<br>(50.0) | 4<br>(50.0) | 1<br>(50.0) | 5<br>(62.5) | 0           | 3<br>(37.5) | 0  | 4<br>(50.0) | 3<br>(37.5) | 0           | 0 |
| 浮動性めまい            | 0           | 4           | 6           | 0           | 0           | 0           | 1           | 0           | 1           | 0  | 0           | 0           | 0           | 0 |
| 頭痛                | 0           | 0           | 0           | 1           | 1           | 0           | 3           | 0           | 1           | 0  | 1           | 0           | 0           | 0 |
| 傾眠                | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           | 2           | 0  | 1           | 1           | 0           | 0 |
| 恶心                | 0           | 3           | 3           | 0           | 0           | 0           | 1           | 0           | 0           | 0  | 1           | 1           | 0           | 0 |
| 下痢                | 0           | 0           | 0           | 1           | 0           | 0           | 2           | 0           | 0           | 0  | 1           | 0           | 0           | 0 |
| 倦怠感               | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           | 2           | 0           | 1           | 0  | 0           | 0           | 0           | 0 |
| 口内乾燥              | 0           | 3           | 3           | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           | 0  | 0           | 0           | 0           | 0 |
| 鼻咽頭炎              | 0           | 0           | 0           | 0           | 3           | 1           | 0           | 0           | 0           | 0  | 0           | 0           | 0           | 0 |

有害事象発現例数(割合%)

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）及び心電図について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、健康成人に本剤を 1～3錠（TRAM/APAP 37.5/325～112.5/975 mg）単回経口投与及び 1回 1～2錠、1日 4回（TRAM/APAP 150/1,300～300/2,600 mg/日）反復経口投与したときの忍容性に大きな問題はないと考えていることを説明した。

(2) 腰痛症及び変形性関節症に伴う慢性疼痛患者を対象とした TRAM を用いた国内第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1-Chronic pain: JNS013-JPN-02 試験<20■年■月～20■年■月>）

腰痛症又は変形性関節症に伴う慢性疼痛を有する日本人患者で、一定量の非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs）により十分な除痛が得られない患者（前観察期開始前 48 時間における最大疼痛強度 VAS [Visual Analog Scale] 値が 40 mm 以上 80 mm 未満）（目標症例数 100 例<sup>24)</sup>）を対象に、TRAM を反復経口投与したときの有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、TRAM を 1回 25 mg、1日 4回（100 mg/日）より開始し、增量基準<sup>25)</sup>に従い 7 日間毎に 1回 25 mg（100 mg/日）ずつ、最高 1回 100 mg（400 mg/日）まで適宜漸増し、その後は十分な鎮痛効果が得られた用量又は最高用量で継続投与すると設定され、投与期間は 35 日間と設定された。

総投与症例 108 例全例が FAS (Full Analysis Set) 及び安全性解析対象であり、FAS から治験薬投与期間不足（5 日未満）9 例、有効性データなし 3 例及び增量基準違反 2 例（うち 1 例は有効性データなしと重複）の合計 13 例を除外した 95 例（腰痛症患者 59 例、変形性関節症患者 36 例）が PPS (Per Protocol Set) であり、有効性解析対象であった。

安全性解析対象における最終投与時の TRAM 投与量(平均値 ± 標準偏差)は、 $215.7 \pm 119.3$  mg/日（最小値 100 mg/日、最大値 400 mg/日）であった。

主要評価項目である PPS における最終評価時(最終評価日)の過去 48 時間の最大疼痛強度 VAS 値のベースライン(投与開始前)からの変化量(平均値 ± 標準偏差)とその 95 %信頼区間は $-33.21 \pm 21.75$  [-37.6, -28.8] mm であり、95 %信頼区間の上限値は予め設定した期待値「-10 mm」を下回った。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、88.9 % (96/108 例) に認められた。死亡例は認められず、他の重篤な有害事象は 1 例（転倒）に認められたが、因果関係は否定されている。有害事象による中止は 20 例に認められ、このうち 18 例（胃不快感、便秘、恶心・嘔吐・浮動性めまい、傾眠、異常感・頭痛、頭痛、恶心・嘔吐・傾眠・異常感・多汗症、便秘、恶心・嘔吐・回転性めまい・傾眠・味覚異常、恶心・浮動性めまい、恶心・嘔吐・浮動性めまい、恶心・体重減少、血管迷走神経性失神、恶心・嘔吐・消化不良、恶心・傾眠・ほてり、恶心・嘔吐、傾眠・頭痛及び嘔吐 各 1 例）は因果関係が否定されていない。

<sup>24)</sup> TRAM を用いた国内第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1-Chronic pain: JNS013-JPN-02 試験）では、TRAM の慢性疼痛に対する有効性を探索的に検討することを目的として、ベースラインの VAS 値を 60 mm、臨床的に期待される VAS 値のベースラインからの変化量（VAS 値変化量）を 18 mm（ベースラインの 30 %）と仮定し、最終評価時における VAS 値変化量の 95 %信頼区間の上限が「-10 mm」以下であることを有意水準両側 5 %、約 80 %の確率で検出可能な症例数は 80 例であり、除外症例の割合を最大 20 %と想定し、目標症例数は 100 例と設定された。

<sup>25)</sup> 増量基準は、7 日毎の来院時に、安全性及び服薬状況に問題がなく、受診前 48 時間の最大疼痛強度（VAS 値）が投与開始時より 50 %以上改善した場合に增量すると規定された。

因果関係が否定されていない有害事象（臨床検査値異常を含む）は、81.5% (88/108例) に認められ、主な事象は傾眠 31 例、恶心 24 例、便秘 21 例、嘔吐 11 例、浮動性めまい及び頭痛 各 9 例、そう痒症 6 例等であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）及び体重について、高血圧及び不整脈 各 1 例、体重減少 2 例が有害事象として報告され、高血圧、不整脈及び体重減少 各 1 例は因果関係が否定されていない。

以上より申請者は、腰痛症及び変形性関節症を伴う日本人慢性疼痛患者において、TRAM の海外承認用量（100～400 mg/日）の範囲内での有効性が示唆され、安全性に大きな問題は認められなかつたと考えていることを説明した。

### (3) 抜歯後疼痛患者を対象とした国内第 II / III 相試験 (5.3.5.1.1-Postoperative dental pain: JNS-013-JPN-03)

#### 試験<20■年■月～20■年■月>

下顎埋伏智歯の抜歯術<sup>26)</sup> を施行し、抜歯後疼痛（抜歯術終了後 2 時間以内の VAS 値が 50 mm 以上）を有する日本人患者（目標症例数：本剤群 124 例、APAP 群 124 例、TRAM 群 62 例、合計 310 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、APAP 及び TRAM を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 2 錠（TRAM/APAP 75/650 mg）、APAP 650 mg 又は TRAM 75 mg をダブルダミー法により単回経口投与すると設定された。

総投与症例 328 例（本剤群 132 例、APAP 群 130 例、TRAM 群 66 例）全例が FAS であり、有効性及び安全性解析対象であった。

主要評価項目である投与後 8 時間までの痛みの改善度の総和（TOTPAR; Total Pain Relief、平均値 ± 標準偏差）<sup>27)</sup> は本剤群で  $17.7 \pm 7.91$ 、TRAM 群で  $12.4 \pm 8.36$ 、APAP 群で  $13.3 \pm 8.07$  であり、本剤群と TRAM 群及び APAP 群の間に統計学的な有意差が認められた（Fisher の LSD 法、いずれも  $p < 0.0001$ ）。また、副次評価項目である投与後 8 時間までの疼痛強度 VAS 値のベースライン（投与前）からの変化量の推移は図 4、痛みの程度（PI; Pain Intensity Rating）<sup>28)</sup> を指標とした奏効（PI が「0: なし」又は「1: 軽度」に改善）までの到達時間及び奏効持続時間（奏効後に PI が「2: 中等度」又は「3: 高度」に悪化するまでの時間）は表 12 のとおりであった。

<sup>26)</sup> 骨削除及び歯冠分割を必要とする抜歯術。

<sup>27)</sup> 痛みの改善度の総和（TOTPAR; Total Pain Relief）は、各評価時点（投与後 0.5、1、2、3、4、5、6、7 及び 8 時間）における痛みの改善度（PAR: Pain Releif Rating）について、患者により「0: 改善なし、1: 軽度改善、2: 中等度改善、3: 著明改善、4: 完全改善」の 5 段階で評価したときの総和（累積値）。

<sup>28)</sup> 痛みの程度（PI; Pain Intensity Rating）は、各評価時点（投与後 0.5、1、2、3、4、5、6、7 及び 8 時間）における痛みの強度について、患者により「0: なし（痛みなし）、1: 軽度（少し痛い）、2: 中等度（かなり痛い）、3: 高度（ひどく痛くてがまんできない）」の 4 段階で評価された。

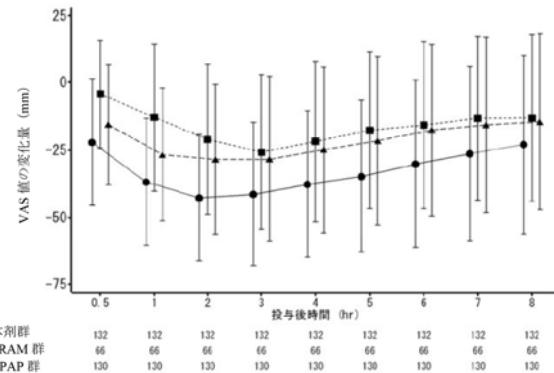


図4 本剤群 (●)、TRAM群 (■) 及び APAP群 (▲) の投与後8時間までの疼痛強度VAS値の推移  
(平均値±標準偏差)

(5.3.5.1.1.Postoperative dental pain: JNS-013-JPN-03 試験、FAS)

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤群 62.1 % (82/132 例)、TRAM群 60.6 % (40/66 例)、APAP群 40.8 % (53/130 例)に認められた。死亡例は認められず、その他の重篤な有害事象は APAP群 1 例（薬物過敏症）、有害事象による中止は TRAM群 1 例（処置後出血）に認められたが、いずれも因果関係は否定されている。

因果関係が否定されていない有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤群 57.6 % (76/132 例)、TRAM群 53.0 % (35/66 例)、APAP群 29.2 % (38/130 例)に認められ、主な事象は傾眠（本剤群 39 例、TRAM群 15 例、APAP群 14 例）、恶心（本剤群 18 例、TRAM群 10 例、APAP群 4 例）、浮動性めまい（本剤群 12 例、TRAM群 5 例、APAP群 0 例）、血中ビリルビン増加（本剤群 11 例、TRAM群 6 例、APAP群 11 例）、嘔吐（本剤群 9 例、TRAM群 1 例、APAP群 0 例）等であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）について、TRAM群 1 例に血圧上昇が認められたが、因果関係は否定されている。

以上より申請者は、下顎埋伏智歯の抜歯術後の疼痛を有する日本人患者において、本剤 2錠 (TRAM/APAP 75/650 mg) を単回経口投与したとき、同量の TRAM 及び APAPに対する優越性が検証され、安全性に特に大きな問題は認められなかつたと考えていることを説明した。

#### (4) 腰痛症又は変形性関節症に伴う慢性疼痛患者を対象とした国内第III相試験 (5.3.5.1.1.Chronic pain: JNS013-JPN-04 試験<20■年■月～20■年■月>)

腰痛症又は変形性関節症に伴う慢性疼痛を有する日本人患者で、一定量の NSAIDs により十分な除痛が得られない（過去 48 時間の平均疼痛強度の VAS 値 [VAS<sub>48</sub> 値] が 40 mm 以上 80 mm 未満）患者（目標症例数：二重盲検期移行症例として 130 例、各群 65 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照ランダム化治療中止試験が実施された。

用法・用量は、非盲検期に、前半 1 週間は投与回毎に患者が本剤 1 回 1 又は 2錠 (TRAM/APAP 37.5/325 又は 75/650 mg) を選択して 1 日 4 回、4～8錠/日 (TRAM/APAP 150/1,300～300/2,600 mg) の範囲で適宜漸増し、後半 1 週間は用法・用量を変更せずに 1 日 4 回経口投与した後、二重盲検

表 12 奏効までの到達時間及び奏効持続時間  
(5.3.5.1.1.Postoperative dental pain: JNS-013-JPN-03 試験、FAS)

|                                     | 本剤群           | TRAM群        | APAP群         |
|-------------------------------------|---------------|--------------|---------------|
| 評価例数 <sup>a)</sup>                  | 132           | 66           | 130           |
| 奏効した症例数<br>(割合 %)                   | 102<br>(77.3) | 36<br>(54.5) | 104<br>(80.0) |
| 奏効までの到達時間 <sup>b)</sup> (分)         | 47.6          | 82.8         | 53.5          |
| 奏効後に再発した症例数<br>(割合 <sup>c)</sup> %) | 41<br>(40.2)  | 14<br>(38.9) | 53<br>(51.0)  |
| 奏効持続時間 <sup>d)</sup> (分)            | 252.5         | 207.9        | 198.2         |

a) 投与前の PI が「1」であった症例（本剤群 23 例、TRAM 群 15 例、APAP 群 14 例）を除く

b) 奏効した症例における平均値

c) 奏効した症例に対する割合

d) 奏効後に悪化した症例における平均値

期<sup>29)</sup>に非盲検期終了時と同一用量の本剤又はプラセボを1日4回、用法・用量を変更せずに経口投与すると設定され、投与期間は、非盲検期2週間、二重盲検期4週間と設定された。

総投与症例 277例全例が非盲検期の有効性及び安全性解析対象であり、二重盲検期移行症例187例（本剤群94例、プラセボ群93例）全例がFAS及び二重盲検期の安全性解析対象であり、二重盲検期の有効性解析対象であった。

安全性解析対象における本剤1日投与量（平均値±標準偏差）は、非盲検期 $4.7 \pm 1.5$ 錠（TRAM/APAP 176.3/1,528±56.3/488 mg/日）、二重盲検期 $5.2 \pm 1.6$ 錠（TRAM/APAP 195/1,690±60/520 mg）であり、二重盲検期における本剤投与期間（平均値±標準偏差）は $23.4 \pm 8.7$ 日であった。

主要評価項目である二重盲検期における「鎮痛効果不十分」<sup>30)</sup>をイベントとしたKaplan-Meier曲線は図5のとおりであり、イベント発生までの期間は本剤群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意に長かった（ $p=0.0001$ 、対象疾患を層別因子としたlog-rank検定）。また、イベント発生症例の割合は、本剤群21.3%（20/94例）、プラセボ群46.2%（43/93例）であった。

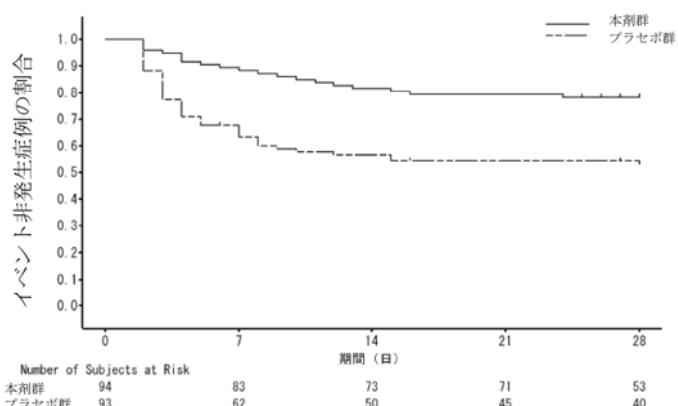


図5 二重盲検期における「鎮痛効果不十分」による中止をイベントとしたKaplan-Meier曲線  
(5.3.5.1.1-Chronic pain: JNS013-JPN-04試験、FAS)

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、非盲検期80.1%（222/277例）、二重盲検期の本剤群50.0%（47/94例）及びプラセボ群47.3%（44/93例）に認められた。死亡例は認められず、その他の重篤な有害事象は二重盲検期の本剤群1例（直腸癌）に認められたが、因果関係は否定されている。有害事象による中止は表13のとおりであり、非盲検期における1例（浮動性めまい）を除き、いずれも因果関係は否定されていない。

<sup>29)</sup> 二重盲検期には、非盲検期終了前3日間における過去24時間の平均疼痛強度のVAS値（VAS<sub>24</sub>値）の平均値がベースライン（前観察期終了前3日間における平均値）から15mmを超えて改善した症例が移行すると設定された。

<sup>30)</sup> 以下のいずれかの基準を満たした場合に「鎮痛効果不十分」と判定された。

- ・連続する2日間のVAS<sub>24</sub>値が非盲検期終了前3日間のVAS<sub>24</sub>値の平均値と比較して15mmを超えて悪化した場合
- ・患者が鎮痛効果不十分として治験薬の投与中止を申し出た場合