

## 再審査報告書

平成 30 年 8 月 2 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	トラムセット配合錠
有 効 成 分 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
承 認 の 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 抜歯後の疼痛
承 認 の 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。 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。
承 認 年 月 日	平成 23 年 4 月 22 日
再 審 査 期 間	6 年
承 認 条 件	なし
備 考	

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

トラムセット配合錠（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査、表 2 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査（抜歯後疼痛）	
目的	抜歯後疼痛を有する患者を対象として、本剤の使用実態下における安全性及び有効性を検討する。
調査方法	連続調査方式
対象患者	非オピオイド鎮痛剤で治療困難な抜歯後疼痛における鎮痛を目的として、本剤が初めて投与された患者
実施期間	平成 24 年 1 月～平成 25 年 6 月
目標症例数	登録症例として 250 例
観察期間	本剤投与開始日より 1 週間
実施施設数	29 施設
収集症例数	299 例
安全性解析対象症例数	297 例
有効性解析対象症例数	269 例
備考	

表 2 特定使用成績調査の概要

長期使用に関する特定使用成績調査（非がん性慢性疼痛）	
目的	非がん性慢性疼痛を有する患者を対象として、本剤の長期使用実態下における安全性及び有効性を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	非オピオイド鎮痛剤で治療困難な非がん性慢性疼痛における鎮痛を目的として、本剤が初めて投与された患者
実施期間	平成 23 年 8 月～平成 26 年 10 月
目標症例数	登録症例として 1,200 例
観察期間	本剤投与開始日より 52 週間
実施施設数	204 施設
収集症例数	1,304 例
安全性解析対象症例数	1,262 例
有効性解析対象症例数	1,082 例
備考	

## 3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし。

## 4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

### 4.1 使用成績調査

本調査における副作用発現割合は 37.7%（112/297 例）であった。患者背景等が異なるため直接の比較は困難であるが、承認時までの抜歯後疼痛患者を対象とした臨床試験（JPN-03 試験）の副作用発現割合 57.6%（76/132 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。発現した主な副

作用（発現割合 5%以上）を表 3 に示す。これらの事象はオピオイドで特徴的なものであり、既存の安全性プロファイルに影響を及ぼす問題点は認められなかった。なお、呼吸抑制、肝障害及び依存性に関する事象は認められなかった。

表 3 主な副作用の発現状況

副作用名	発現件数（発現割合%）
悪心	69（23.2%）
嘔吐	28（9.4%）
浮動性めまい	21（7.1%）
傾眠	16（5.4%）

MedDRA/J version（20.0）

#### 4.2 特定使用成績調査

本調査の副作用発現割合は 22.9%（289/1,262 例）で、患者背景等が異なるため直接の比較は困難であるが、承認時までの慢性疼痛患者を対象とした臨床試験（JPN-04 試験及び JPN-05 試験）における副作用発現割合 87.8%（410/467 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。発現した主な副作用（発現割合 1%以上）を表 4 に示すが、これらの事象はオピオイドで特徴的なものであった。なお、呼吸抑制、依存性に関連する副作用は認められず、肝機能検査異常が 1 例に 1 件認められたが、非重篤であった。

表 4 主な副作用の発現状況

副作用名	発現件数（発現割合%）
悪心	91（7.2%）
便秘	72（5.7%）
浮動性めまい	32（2.5%）
傾眠	32（2.5%）
嘔吐	21（1.7%）

MedDRA/J version（20.0）

#### 4.3 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用は 4,595 例 7,733 件で、使用理由別では、慢性疼痛 4,449 例 7,508 件（特定使用成績調査：289 例 367 件、自発報告：4,160 例 7,141 件）、抜歯後疼痛 146 例 225 件（使用成績調査：112 例 161 件、自発報告：34 例 64 件）であった。なお、使用理由不明の自発報告については、慢性疼痛として集計した。感染症の報告はなかった。

再審査期間中に収集した重篤な副作用は、938 例 1,517 件（慢性疼痛：927 例 1,494 件、抜歯後疼痛：11 例 23 件）で、主な重篤な副作用は、離脱症候群（62 件）、意識消失（58 件）、せん妄（38 件）、嘔吐（34 件）、悪心（33 件）、幻覚及び痙攣発作（各 32 件）であった。これらの事象については、本剤の添付文書に記載し注意喚起している事象であり、新たな安全性上の懸念は認められないことから、現時点で新たな安全対策措置は不要と判断した。

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は 1,437 例に 1,967 件認められ、主な副作用（器官別大分類別副作用発現割合 5% 以上）は表 5 のとおりであった。

表 5 使用上の注意から予測できない主な副作用

	総数	重篤	非重篤
合計例数 (合計件数)	1,437 (1,967)	462 (660)	1,058 (1,307)
皮膚および皮下組織障害	203	29	176
脱毛症	44	1	43
紅斑	27	1	26
湿疹	25	1	24
一般・全身障害および投与部位の状態	182	39	144
疼痛	45	3	42
歩行障害	22	5	17
神経系障害	176	76	106
構語障害	32	7	25
意識変容状態	16	14	2
認知症	14	14	0
胃腸障害	142	51	93
口の感覚鈍麻	11	1	10
イレウス	9	9	0
精神障害	125	40	89
落ち着きのなさ	27	5	22
異常行動	12	5	7
易刺激性	9	0	9
臨床検査	127	37	94
白血球数減少	14	10	4
体重増加	14	1	13
呼吸器、胸郭および縦隔障害	108	43	65
しゃっくり	17	0	17
誤嚥性肺炎	10	10	0
筋骨格系および結合組織障害	105	26	81
背部痛	15	2	13
筋力低下	13	3	10
関節痛	12	1	11
腎および尿路障害	96	24	72
頻尿	24	3	21
着色尿	22	0	22
感染症および寄生虫症	88	28	61
ウイルス性上気道感染	33	0	33
眼障害	73	11	63
霧視	14	0	14
視力低下	9	1	8

MedDRA/J version (20.0)

器官別大分類：例数、基本語：件数

製造販売後において多く報告された未知の副作用は、疼痛（45 件、うち重篤 3 件）、脱毛症（44 件、うち重篤 1 件）、ウイルス性上気道感染（33 件、うち重篤 0 件）、構語障害（32 件、うち重篤 7 件）であったが、疼痛は鎮痛効果の減弱、脱毛症はほとんどが患者要因の疑われる症例、ウイルス性上気道感染は風邪を罹患した症例であった。また、構語障害は、呂律が回らないとの報告であり、本剤の使用上の注意には会話障害を記載していることから、予測可能な事象と考える。

また、製造販売後において多く報告された未知・重篤な副作用は、入院（25 件）、意識変容状態

及び認知症（各 14 件）、心不全（12 件）、誤嚥性肺炎及び白血球数減少（各 10 件）であった。入院については、入院の理由等の詳細情報が得られず評価不能であり、認知症、心不全及び誤嚥性肺炎については、患者素因の影響が示唆される症例がほとんどであった。白血球数減少については、詳細情報が得られず評価不能の症例がほとんどであり、詳細情報が得られた症例についても併用被疑薬等本剤以外の影響が考えられる事例であった。意識変容状態については、類似の事象として意識消失を「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に記載している。

以上、未知の副作用については、非重篤症例を含め、現時点で新たな安全対策上の追加措置を講じる必要性はないと考えるが、今後も本剤の安全性情報について注視し、適宜検討を行っていく。

## 5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

### 5.1 使用成績調査

有効性は、医師の総合評価にて本剤の効果を 3 区分（「有効」、「無効」、「判定不能」）で判定し、「有効」の症例割合を有効率とした。本調査における有効率は 95.5%（257/269 例）であった。抜歯後疼痛患者を対象とした臨床試験（JPN-03 試験）とは評価項目が異なるため、本調査の結果との比較は不能であるが、本調査では医師の総合評価により有効率 95.5%が得られており、有効性に問題はないと考える。

### 5.2 特定使用成績調査

有効性は、観察期間における医師の総合評価にて本剤の治療効果を 3 区分（「有効」、「無効」、「判定不能」）で判定し、「有効」の症例割合を有効率とした。本調査における最終観察時点の有効率は 87.1%（942/1,082 例）であった。また、各観察時点における有効率を表 6 に示す。国内臨床試験（JPN-05 試験）における全般改善度が「中等度改善」以上の割合は、4 週時 45.3%（67/148 例）、28 週時 67.6%（71/105 例）、52 週時 72.9%（70/96 例）であり、本調査の有効率が低くなる傾向は認められなかった。

表 6 各観察時点における有効率

観察時期	有効率 (%)
投与開始 4 週後	86.5% (786/909 例)
投与開始 12 週後	94.2% (532/565 例)
投与開始 26 週後	94.1% (335/356 例)
投与開始 52 週後	98.4% (360/366 例)

## 6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

再審査期間中に、医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国措置報告は 16 件、研究報告は 11 件であった。それらの概要を表 7 に示す。情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行ったところ、現時点で使用上の注意の改訂等の新たな対応が必要と考えられる情報はなかったが、今後も情報収集に努め、適宜対応を検討する。なお、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表7 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<p>① 外国規制当局による安全性の見解に関する報告（7件）：米国食品医薬品局（FDA）は、アセトアミノフェン含有の OTC 製剤が重篤な皮膚反応を引き起こす可能性があるという警告を提唱するガイダンスを公表した（平成 29 年 1 月）等</p> <p>② アセトアミノフェン含有製剤の回収情報に関する報告(3件)：McNell Consumer Healthcare (Johnson &amp; Johnson) 社の Tylenol (アセトアミノフェン製剤) 高用量キャプレット (225錠入り瓶) の異臭による製品回収 (平成 23 年 7 月) 等</p> <p>③ 企業中核データシート (CCDS) 及び米国添付文書 (USPI) 改訂に関する報告 (各 2 件)：opioid 医薬品と benzodiazepine 系薬剤や他の中枢神経抑制薬との併用による呼吸緩慢や呼吸困難及び死亡を含む重篤な副作用が引き起こされているため、FDA が opioid 鎮痛薬、opioid 鎮咳薬及び benzodiazepine 系薬剤の添付文書に Boxed Warning の追加を指示した (平成 29 年 1 月) 等</p> <p>④ その他 (2 件)：FDA による QT 評価等に関する臨床試験の実施要請 (平成 24 年 10 月)、FDA による高用量のアセトアミノフェン配合剤の処方及び調剤の中止勧告 (平成 26 年 1 月)</p>
研究報告	<p>① アセトアミノフェンに関する情報 (9 件)：発がん性 (3 件)、難聴 (2 件)、肝障害、生殖障害、腎疾患、心血管系/胃腸管系/腎臓系 (各 1 件)</p> <p>② ترامadol に関する情報 (2 件)：ビタミン K 拮抗剤との相互作用による INR 増加、QT 延長 (各 1 件)</p>
備考	

## 7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上