

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

慢性疼痛/抜歯後疼痛治療剤

トラムセツト[®]配合錠

TRAMCET[®] Combination Tablets

トラマドール塩酸塩/アセトアミノフェン配合錠

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1錠中日局トラマドール塩酸塩 37.5mg 及び日局アセトアミノフェン 325mg 含有
一般名	和名：トラマドール塩酸塩（JAN）・アセトアミノフェン（JAN） 洋名：Tramadol Hydrochloride（JAN）、tramadol（INN）・ Acetaminophen（JAN）、paracetamol（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2011年4月22日 薬価基準収載年月日：2011年7月19日 販売開始年月日：2011年7月19日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ヤンセンファーマ株式会社 販 売：持田製薬株式会社
医療情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	持田製薬株式会社 くすり相談窓口 TEL 0120-189-522 03-5229-3906 FAX 03-5229-3955 受付時間 9：00～17：40（土・日、祝日、会社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://med.mochida.co.jp/

本IFは2023年1月改訂（第4版）の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。
専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。



医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. IFとは

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

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

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

(2020年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMP の概要	2
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	4
5. 化学名（命名法）又は本質	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4
III. 有効成分に関する項目	5
1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6
IV. 製剤に関する項目	7
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 添付溶解液の組成及び容量	8
4. 力価	8
5. 混入する可能性のある夾雑物	8
6. 製剤の各種条件下における安定性	8
7. 調製法及び溶解後の安定性	8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8
9. 溶出性	9
10. 容器・包装	9
11. 別途提供される資材類	9
12. その他	9
V. 治療に関する項目	10
1. 効能又は効果	10
2. 効能又は効果に関連する注意	10
3. 用法及び用量	10
4. 用法及び用量に関連する注意	11
5. 臨床成績	11
VI. 薬効薬理に関する項目	22
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	22
2. 薬理作用	22

VII. 薬物動態に関する項目	24
1. 血中濃度の推移	24
2. 薬物速度論的パラメータ	37
3. 母集団（ポピュレーション）解析	39
4. 吸収	39
5. 分布	39
6. 代謝	43
7. 排泄	45
8. トランスポーターに関する情報	45
9. 透析等による除去率	45
10. 特定の背景を有する患者	46
11. その他	46
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	47
1. 警告内容とその理由	47
2. 禁忌内容とその理由	47
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	49
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	49
5. 重要な基本的注意とその理由	50
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	52
7. 相互作用	56
8. 副作用	59
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	71
10. 過量投与	71
11. 適用上の注意	72
12. その他の注意	72
IX. 非臨床試験に関する項目	74
1. 薬理試験	74
2. 毒性試験	75
X. 管理的事項に関する項目	77
1. 規制区分	77
2. 有効期間	77
3. 包装状態での貯法	77
4. 取扱い上の注意	77
5. 患者向け資材	77
6. 同一成分・同効薬	77
7. 国際誕生年月日	77
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	78
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	78
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	78
11. 再審査期間	78
12. 投薬期間制限に関する情報	78
13. 各種コード	78
14. 保険給付上の注意	78

X I. 文献	79
1. 引用文献	79
2. その他の参考文献	81
X II. 参考資料	82
1. 主な外国での発売状況	82
2. 海外における臨床支援情報	86
X III. 備考	89
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報.....	89
2. その他の関連資料	89

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

トラムセット®配合錠は、1錠中にオピオイド（非麻薬）「トラマドール塩酸塩」37.5mg と解熱鎮痛剤「アセトアミノフェン」325mg を配合した本邦初の鎮痛剤である。

トラマドール塩酸塩はドイツ、Grünenthal GmbH 社が開発したオピオイド（非麻薬）で、 μ オピオイド受容体に対する作用及びモノアミン再取り込み阻害作用により、鎮痛効果を示すと考えられている^{1)~4)}。

アセトアミノフェンは1940年代から汎用されているアニリン系解熱鎮痛剤で、非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs）とは異なり、末梢でのシクロオキシゲナーゼ阻害作用は弱く、主に中枢神経系で鎮痛作用を示すと考えられている⁵⁾。

米国 R.W.Johnson Pharmaceutical Research Institute 社（現 Johnson&Johnson Pharmaceutical Research & Development 社）は、作用機序の異なるこの2つの鎮痛剤を併用することにより、多様な疼痛疾患に有効性が期待できることに着目し、配合錠の開発を行った。以後、数々の臨床試験を経て、トラマドール塩酸塩/アセトアミノフェン配合錠は世界 68 の国と地域で承認されている（2020年8月現在）。

本邦ではヤンセンファーマ株式会社が臨床試験を実施し、非オピオイド鎮痛剤で治療困難な非がん性慢性疼痛及び抜歯後の疼痛に対して効能・効果をもつ治療剤として、2011年4月、承認を取得した。299例の使用成績調査、1,304例の特定使用成績調査を実施し、2017年7月21日に再審査申請を行った結果、2018年9月27日に医薬品、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の再審査結果を得た。

2. 製品の治療学的特性

1. 非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記の疼痛に対し、優れた有効性を示した。（「V-5-（4）-1）有効性検証試験」の項参照）
非がん性慢性疼痛
抜歯後の疼痛
2. 国内長期投与試験において、鎮痛効果が52週まで持続し、長期にわたる疼痛コントロールの維持が示された。（「V-5-（4）-2）安全性試験」の項参照）
3. 世界 68 の国と地域で承認されている（2020年8月現在）。（「X II-1. 主な外国での発売状況」の項参照）
4. 重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、痙攣、意識消失、依存性、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）、急性汎発性発疹性膿疱症、間質性肺炎、間質性腎炎、急性腎障害、喘息発作の誘発、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、顆粒球減少症、呼吸抑制、薬剤性過敏症症候群が報告されている。（「VIII-8-（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

トラマドール塩酸塩とアセトアミノフェンを配合した本邦初の鎮痛剤である。（「I-1. 開発の経緯」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

トラムセット®配合錠

(2) 洋名

TRAMCET® Combination Tablets

(3) 名称の由来

有効成分の名前の一部 (**Tramadol** : ترامadol と **Acetaminophen** : アセトアミノフェン) を組み合わせて「Tramcet」とした。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

トラマドール塩酸塩 (JAN)

アセトアミノフェン (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Tramadol Hydrochloride (JAN) 、 tramadol (INN)

Acetaminophen (JAN) 、 paracetamol (INN)

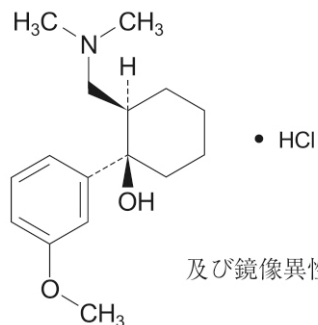
(3) ステム (stem)

トラマドール : 鎮静剤 : -adol

アセトアミノフェン : 不明

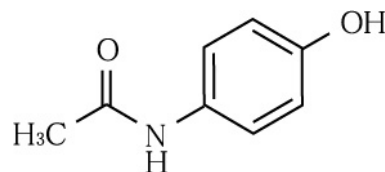
3. 構造式又は示性式

■ ترامadol 塩酸塩



及び鏡像異性体

■ アセトアミノフェン



4. 分子式及び分子量

■ ترامadol塩酸塩

分子式：C₁₆H₂₅NO₂・HCl

分子量：299.84

■ アセトアミノフェン

分子式：C₈H₉NO₂

分子量：151.16

5. 化学名（命名法）又は本質

■ ترامadol塩酸塩

(1*RS*, 2*RS*)-2-[(Dimethylamino) methyl]-1-(3-methoxyphenyl) cyclohexanol
monohydrochloride (European Pharmacopoeia 7.0, 2011, Vol.2) (IUPAC)

もしくは

(±)-*trans*-2-[(dimethylamino) methyl]-1-(*m*-methoxyphenyl) cyclohexanol

■ アセトアミノフェン

N-(4-Hydroxyphenyl) acetamide (IUPAC)

N-acetyl-*p*-aminophenol

4'-hydroxyacetanilide

p-hydroxyacetanilide

p-acetaminophenol

p-acetamidophenol (acetaminophen)

p-acetylaminophenol

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

トラムセット®配合錠：JNS013（開発記号）

アセトアミノフェン：パラセタモール（INN）

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

トラマドール塩酸塩：白色の結晶性の粉末である。

アセトアミノフェン：白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

トラマドール塩酸塩：水に極めて溶けやすく、メタノール、エタノール（95）又は酢酸（100）に溶けやすい。

アセトアミノフェン：メタノール又はエタノール（95）に溶けやすく、水にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくい。水酸化ナトリウム試液に溶ける。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

トラマドール塩酸塩：180～184℃

アセトアミノフェン：169～172℃

(5) 酸塩基解離定数

トラマドール塩酸塩：pKa=9.3±0.1

アセトアミノフェン：pKa=9.5（25℃）

(6) 分配係数

■トラマドール塩酸塩

該当資料なし

■アセトアミノフェン

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

■トラマドール塩酸塩

旋光度：0°（5%（w/v）水溶液）

■アセトアミノフェン

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

■トラマドール塩酸塩

25°C/60%RH 及び 30°C/70%RH の条件下で 60 ヶ月、又は 40°C/75%RH の条件下で 12 ヶ月保存した結果、トラマドール塩酸塩の性状に変化を認めず、融点及び水分の物理学的特性においても著しい変化を認めなかった。本品は非常に安定であり、いかなる分解物の生成も認めなかった。

■アセトアミノフェン

アセトアミノフェンの化学的及び物理学的試験を含む各試験項目について測定を行い、5年間の安定性を評価した。その結果、アセトアミノフェンは非常に安定であった。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

■トラマドール塩酸塩

薄層クロマトグラフ法

融点（毛細管法）

赤外（IR）吸収スペクトル

塩化物（硝酸銀溶液によって白色沈殿を形成する）

■アセトアミノフェン

赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

定量法

■トラマドール塩酸塩

電位差滴定

■アセトアミノフェン

紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

色・剤形：淡黄色のフィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

表IV-1 製剤の外観及び性状

外形	表面		裏面		側面	
						
大きさ	長径 (mm)	短径 (mm)	厚さ (mm)		重量 (mg)	
	15.5	6.3	5.5		441	

(3) 識別コード

表示部位：錠剤／表示内容：J-C T/P

(4) 製剤の物性

該当しない

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

表IV-2 有効成分

販売名	トラムセット®配合錠
有効成分	(1錠中) 日局トラマドール塩酸塩37.5mg 日局アセトアミノフェン325mg
添加剤	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、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール400、黄色三二酸化鉄、ポリソルベート80、カルナウバロウ

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

トラマドール塩酸塩：O-脱メチルトラマドール

6. 製剤の各種条件下における安定性

表IV-3 製剤の安定性

試験項目	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	PTP/ ボトル (500錠/ボトル)	36ヵ月	規格内
中間的試験	30°C/60%RH	PTP/ ボトル (500錠/ボトル)	6ヵ月	規格内
加速試験	40°C/75%RH	PTP/ ボトル (500錠/ボトル)	6ヵ月	規格内
光安定性試験	25°C/60%RH 曝光/遮光	シャーレ (ラップ)	総照度： 120万lux・hr以上	曝光条件下で類縁物質 の増加傾向を認めたが、 規格の範囲内であった。

測定項目：性状、類縁物質、溶出性、含量

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

方 法：パドル法

条 件：回転数 50rpm

薄めた塩酸（50.0→6000）

分析法：液体クロマトグラフィー

判定基準：80%（30 分間の Q 値）

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当しない

(2) 包装

PTP：100錠（10錠×10）、500錠（10錠×50）

バラ：500錠（プラスチックボトル）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニルフィルム/アルミニウム箔

ボトル：ボトル：白色の高密度ポリエチレン

インダクションシール：ポリエチレン/アルミニウムラミネート

キャップ：ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈非がん性慢性疼痛〉

原因となる器質的病変、心理的・社会的要因、依存リスクを含めた包括的な診断を行い、本剤の投与の適否を慎重に判断すること。

(解説)

痛みは、患者の心理的・社会的要因（仕事や対人関係のストレス等）により増強されることがある。特に慢性疼痛においては、器質的な要因だけでなく、様々な要因が存在しており、それらが複合的に影響して痛みが遷延していることがよくみられる。慢性疼痛の治療に際しては、これらの因子や依存リスク等を包括的に評価し、心理的・社会的要因を伴う場合はこれらに対し適切な治療を行う必要があるため設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V-5- (3) 用量反応探索試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

<p>7. 用法及び用量に関連する注意 〈非がん性慢性疼痛〉</p> <p>7.1 投与の継続 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。</p> <p>7.2 投与の中止 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。</p>
--

(解説)

- 7.1 慢性疼痛患者においては、本剤の投与が長期にわたることが想定されるため設定した。本剤には依存リスクがあるため、本剤投与による十分なベネフィットが得られない場合には漫然と投与することなく、別の治療選択肢を検討すること。また、診察時には、毎回症状の変化等を確認し、投与継続の必要性を検討すること。
- 7.2 一般にオピオイド鎮痛剤の連用中に突然投与を中止すると、あくび、悪心等の退薬症候があらわれることがある。本剤の国内臨床試験では、退薬症候の報告はなかったが、本剤でも同様の症状が発現するおそれがあるため、十分に観察しながら徐々に減量すること。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

表 V-1 臨床データパッケージ

phase	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
国内第 I 相試験 JNS013-JPN-01	日本人健康成人40例 及び白人健康成人10例		◎	◎	二重盲検無作為化プラセボ対照試験
国内第 II 相試験 JNS013-JPN-02	慢性疼痛を有する患者 (変形性膝関節症、腰痛症) 119例	◎	◎		非盲検非無作為化非対照用量反応(漸増法)試験
国内第 II/III 相試験 JNS013-JPN-03	抜歯後疼痛を有する患者394 例	◎	◎		二重盲検無作為化実薬対照並行群間比較試験
国内第 III 相試験 JNS013-JPN-04	慢性疼痛を有する患者 (変形性膝関節症、腰痛症) 319例	◎	◎		無作為化治療中止プラセボ対照二重盲検群間比較試験
国内第 III 相試験 JNS013-JPN-05	慢性疼痛を有する患者(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) 219例	◎	◎		非盲検非無作為化非対照試験
海外第 III 相試験 CAPSS-237	糖尿病性神経障害性疼痛を有する患者313例	◎	◎		二重盲検無作為化プラセボ対照並行群間比較試験
海外第 III 相試験 TRAMAP-ANAG-006 非盲検期	慢性疼痛を有する患者(変形性関節症、腰痛症) 311例(解析対象集団としては非盲検期へ移行しなかった92例を含めた403例)	◎	◎	◎	非盲検非無作為化非対照試験

◎ : 評価資料 ○ : 参考資料

phase	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
海外第 I 相試験 TRAM-PHI-001	外国人健康成人12例		○	○	非盲検非無作為化非対照試験
海外第 I 相試験 TRAMAP-PHI-001	外国人健康成人32例		○	○	非盲検無作為化非対照2剤2期クロスオーバー試験
海外第 I 相試験 TRAMAP-PHI-002	外国人健康成人24例		○	○	非盲検無作為化3剤3期クロスオーバー試験
海外第 I 相試験 TRAMAP-PHI-003	外国人健康成人24例		○	○	非盲検無作為化1剤2期クロスオーバー試験
海外第 II 相試験 TRAMAP-ANAG-007	抜歯後疼痛を有する患者 300例	○	○		二重盲検無作為化プラセボ及び実薬対照並行群間比較試験
海外第 III 相試験 TRAMAP-ANAG-010	抜歯後疼痛を有する患者 400例	○	○		二重盲検無作為化プラセボ及び実薬対照並行群間比較試験
海外第 III 相試験 TRAMAP-ANAG-012	抜歯後疼痛を有する患者 400例	○	○		二重盲検無作為化プラセボ及び実薬対照並行群間比較試験
海外第 III 相試験 TRAMAP-ANAG-013	抜歯後疼痛を有する患者 400例	○	○		二重盲検無作為化プラセボ及び実薬対照並行群間比較試験
海外第 III 相試験 CAPSS-104	慢性疼痛を有する患者 (変形性関節症) 321例	○	○		二重盲検無作為化プラセボ対照並行群間比較試験
海外第 III 相試験 CAPSS-112	慢性疼痛を有する患者 (腰痛症) 322例	○	○		二重盲検無作為化プラセボ対照並行群間比較試験
海外第 III 相試験 CAPSS-113	慢性疼痛を有する患者 (線維筋痛症) 315例	○	○		二重盲検無作為化プラセボ対照並行群間比較試験
海外第 III 相試験 CAPSS-114	慢性疼痛を有しCOX-2選択的 阻害剤を投与中である患者(変形性関節症) 307例	○	○	○	二重盲検無作為化プラセボ対照並行群間比較試験
海外第 III 相試験 PRI/TRP-CAN-1	慢性疼痛を有する患者 (腰痛症) 338例	○	○		二重盲検無作為化プラセボ対照並行群間比較試験
海外第 III 相試験 CAPSS-105	変形性関節症に伴う疼痛が再燃した患者308例	○	○		二重盲検無作為化プラセボ対照並行群間比較試験
海外第 III 相試験 GRTF-ZAL1	亜急性腰痛症を有する患者 119例	○	○		二重盲検無作為化実薬対照並行群間比較試験
海外第 III 相試験 TRAMAP-ANAG-006 二重盲検期	慢性疼痛を有する患者 (変形性関節症、腰痛症) 462例	○	○	○	二重盲検無作為化実薬対照並行群間比較試験

◎ : 評価資料 ○ : 参考資料

(2) 臨床薬理試験

<国内>

1) 単回投与試験 (JNS013-JPN-01) ⁶⁾

健康成人男性 8 例に本剤 1～3 錠を単回経口投与したところ、副作用は 24 例中 (同一被験者 8 例×3 期) 12 例 24 件に発現した。主な副作用は、浮動性めまい (10 件)、悪心 (6 件) 及び口内乾燥 (6 件) であった。副作用発現例数・件数は本剤の投与量に依存して増加した。

2) 反復投与試験 (JNS013-JPN-01) ⁶⁾

日本人及び白人健康成人男性各 8 例を対象に本剤を空腹時に 1 回 1 錠、1 日 4 回、5 日間反復経口投与したところ、16 例中 9 例 56 件 (日本人 4 例 7 件、白人 5 例 49 件) の副作用が発現した。主な副作用 (2 例以上) は、日本人では鼻咽頭炎 (3 例 3 件)、白人では頭痛 (3 例 24 件) 及び倦怠感 (2 例 8 件) であった。

また、日本人健康成人男性 8 例に本剤を空腹時に 1 回 2 錠、1 日 4 回、3 日間反復経口投与したところ、8 例中 3 例 16 件の副作用が発現した。主な副作用 (2 例以上) は、傾眠 (2 例 8 件) であった。

本試験において、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。すべての有害事象は軽度で一過性であり、回復が認められた。臨床検査値及びバイタルサインについて、基準値からの逸脱が散見されたものの、臨床的に問題となるものはなかった。本剤は本試験の投与量範囲内の忍容性は良好であった。

注意：本剤の承認用法用量

- ・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。

(3) 用量反応探索試験

<国内>

第Ⅱ相臨床試験（JNS013-JPN-02）⁷⁾

NSAIDsでは鎮痛効果不十分な国内の慢性疼痛患者95例を対象に、本剤の有効成分のひとつであるトラマドール塩酸塩経口剤を25mg/回×4回（100mg/日）から投与開始し、1週毎に25mg/回ずつ漸増して100mg/回×4回（400mg/日）又は十分な効果が得られた用量にて計35日まで投与を継続した。最終時の平均1日投与量は215.7mg/日であり、VAS値の改善が認められた。また、VAS値の変化率が30%以上であった被験者の割合は、70.5%（67/95例）であった。このことから、NSAIDsでは鎮痛効果が不十分な患者に対して、トラマドール塩酸塩経口剤は1日100～400mgの投与により鎮痛効果を示し、日本人へのトラマドール塩酸塩経口投与時の反応性に外国人との明らかな違いはないものと推察された。

試験デザイン	非盲検用量反応（漸増法）試験
対象	変形性膝関節症又は腰痛症に伴う慢性疼痛を有する患者119例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> 変形性膝関節症又は腰痛症に伴う慢性疼痛が3ヵ月以上持続 前観察期開始前3ヵ月間にNSAIDs経口剤を通常最高用量で14日以上継続して投与されるも、鎮痛効果が不十分 前観察期開始前48時間における最も強い痛みの強度がVAS（Visual Analog Scale）値で40mm以上80mm未満
主な除外基準	<p>前観察期開始前3週間に以下の治療が施行された患者</p> <ul style="list-style-type: none"> 鎮痛剤（注射剤、坐剤、経皮吸収剤、NSAIDs以外の経口剤）の投与 副腎皮質ホルモン剤（注射剤、関節注入剤、経口剤、坐剤、経皮吸収剤）の投与 鎮痛補助作用を有する薬剤の投与 等
試験方法	第1週目にトラマドール塩酸塩100mg/日を1日4回に分けて投与し、その後、効果、忍容性に応じて1週毎に100mg/日ずつ増量し、5週間投与した。
主要評価項目	最終評価時のVAS値のベースラインからの変化量
結果	<p>有効性</p> <p>最終評価時VAS値のベースラインからの変化量平均値は、-33.21mm（95%信頼区間：-37.6～-28.8mm）であり、VAS値の改善が認められた。したがって、変形性膝関節症又は腰痛症に伴う慢性疼痛を有し、NSAIDsでは鎮痛効果が不十分な患者に対して、トラマドール塩酸塩は1日100～400mgの投与により鎮痛効果を示すことが確認された。</p>
	<p>安全性</p> <p>副作用発現率は81.5%（88/108例）であった。主な副作用は、傾眠28.7%（31/108例）、悪心22.2%（24/108例）、便秘19.4%（21/108例）、嘔吐10.2%（11/108例）、浮動性めまい及び頭痛が各8.3%（9/108例）並びにそう痒症5.6%（6/108例）であった。</p> <p>本試験中に死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は1例に発現したが、治験薬との因果関係は治験担当医師により「関連なし」と判定された。</p>

注意：本剤の承認用法用量

- ・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。

<海外>

無作為化並行用量反応試験

第Ⅱ相臨床試験 (TRAMAP-ANAG-007)⁸⁾

試験デザイン	二重盲検無作為化プラセボ及び実薬対照並行群間比較試験	
対象	抜歯後疼痛を有する患者300例	
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・1本以上の半埋伏又は完全埋伏の下顎埋伏智歯の抜歯術を行った患者 ・疼痛なし、軽度、中等度又は高度の4段階評価で中等度以上の抜歯後疼痛を示す患者 	
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・モノアミン酸化酵素阻害剤、三環系抗うつ剤又は神経弛緩剤の投与を受けている患者 ・過去12ヵ月以内に既知のアルコール乱用、薬物依存又は重大な精神疾患の既往を有する患者 ・過去30日以内に他の試験に参加した患者 等 	
試験方法	トラマドール塩酸塩25mg単剤群、同50mg単剤群、アセトアミノフェン650mg単剤群、トラマドール塩酸塩25mg/アセトアミノフェン650mg併用群、同50mg/650mg併用群、プラセボ群に割り付けて、単回経口投与を行った。	
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ベースライン時に高度（評価尺度で中等度以上の痛み）の痛みを有した被験者における各評価時の痛みの改善度（PAR）、各評価時の痛みの強度（PI）のベースライン時からの変化量（PID）及びPARとPIDの和（PRID） ・PARの総和（TOTPAR） 	
その他の評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・十分な疼痛改善が得られるまでの時間 ・鎮痛効果の持続時間 ・救助鎮痛剤の使用割合及び救助鎮痛剤の投与までの時間 ・被験者の全般的評価 	
結果	有効性	<p>主要評価項目</p> <p>トラマドール塩酸塩50mg/アセトアミノフェン650mg群は、ほとんどの評価項目についてトラマドール塩酸塩50mg群より有意に優れており、アセトアミノフェン650mg群に対して、PAR（2時間）、PID（2、6－8時間）、PRID（2時間）で有意に優れていた（分散分析、$p<0.05$）。</p> <p>トラマドール塩酸塩25mg/アセトアミノフェン650mg群は、トラマドール塩酸塩25mg群と比較して有意に優れていたが（分散分析、$p<0.05$）、アセトアミノフェン650mg群に対する優越性は認められなかった。</p> <p>その他の評価項目</p> <p>トラマドール塩酸塩50mg/アセトアミノフェン650mg群における十分な疼痛改善が得られるまでの時間が短い（48分）のは概してアセトアミノフェンによるものであり、鎮痛効果の持続時間が長い（257分）のは概してトラマドール塩酸塩によるものであった。</p>
	安全性	<p>副作用発現率は、トラマドール塩酸塩50mg/アセトアミノフェン650mg群では18.0%（9/50例）、同25mg/650mg群では10.0%（5/50例）、アセトアミノフェン650mg群では2.0%（1/50例）、トラマドール塩酸塩50mg群では14.0%（7/50例）、同25mg群では8.0%（4/50例）及びプラセボ群では2.0%（1/50例）であった。トラマドール塩酸塩/アセトアミノフェン併用群及びトラマドール塩酸塩群で比較的良好に認められた副作用は悪心及び嘔吐であった。</p> <p>本試験では、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。</p>

注意：本剤の承認用法用量

- ・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。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

<国内>

①非がん性慢性疼痛：第Ⅲ相臨床試験（JNS013-JPN-04）^{9)、10)}

腰痛症又は変形性関節症と診断され、非ステロイド性消炎鎮痛剤の経口投与により十分な鎮痛効果が得られない慢性疼痛患者 187 例（本剤群 94 例、プラセボ群 93 例）を対象に、非盲検下で本剤 1 回 1～2 錠を 1 日 4 回 2 週間投与した後、二重盲検期への移行規準を満たした患者に、本剤又はプラセボをランダムに割り付けて 4 週間投与したとき、二重盲検下での鎮痛効果不十分をイベントとしたイベント発生までの期間（日数）はプラセボ群と比較し本剤群で有意に長かった（ログランク検定、 $p=0.0001$ ）。

副作用発現率は、81.9%（227/277 例）であった。主な副作用は、悪心 128 例（46.2%）、傾眠 78 例（28.2%）、嘔吐 77 例（27.8%）、便秘 53 例（19.1%）、浮動性めまい 47 例（17.0%）であった。

非盲検期及び二重盲検期を通し、本試験期間中に死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、二重盲検期の本剤群にみられた直腸癌の 1 例であったが、治験薬との因果関係は、治験担当医師により「関連なし」と判定された。なお、非盲検期及び二重盲検期のプラセボ群では重篤な有害事象は認められなかった。

②抜歯後の疼痛：第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（JNS013-JPN-03）^{11）、12）}

骨削除及び歯冠分割を必要とする下顎埋伏智歯抜歯術を施行し、抜歯後疼痛を認めた患者 328 例（本剤群 132 例、トラマドール塩酸塩群 66 例、アセトアミノフェン群 130 例）を対象に、二重盲検下で本剤 2錠、トラマドール塩酸塩 75mg 又はアセトアミノフェン 650mg を単回投与したとき、投与後 8 時間までの痛みの改善度の総和（TOTPAR_{0-8hr}）（投与後の痛みの改善度を「改善なし：0 点」～「完全改善：4 点」の 5 段階で、0.5～8 時間まで経時的に評価したときの累積値）の平均値は、本剤群 17.7、トラマドール塩酸塩群 12.4、アセトアミノフェン群 13.3 であり、本剤群と各単剤群の間に有意差が認められた（Fisher の LSD 法、いずれも $p < 0.0001$ ）。また、本剤投与後に奏効するまでの時間（痛みの程度が「なし」又は「軽度」に改善するまでの時間）の中央値は約 30 分であり、その後に疼痛が再発した患者における効果持続時間（奏効後に痛みの程度が「中等度」又は「高度」に悪化するまでの時間）の中央値は約 270 分であった。

副作用発現率は、本剤群で 57.6%（76/132 例）、トラマドール塩酸塩群で 53.0%（35/66 例）、アセトアミノフェン群 29.2%（38/130 例）であった。主な副作用は、本剤群では傾眠 39 例（29.5%）、悪心 18 例（13.6%）、浮動性めまい 12 例（9.1%）、トラマドール塩酸塩群では傾眠 15 例（22.7%）、悪心 10 例（15.2%）、血中ビリルビン増加 6 例（9.1%）、アセトアミノフェン群では傾眠 14 例（10.8%）、血中ビリルビン増加 11 例（8.5%）、悪心、頭痛各 4 例（3.1%）であった。

本試験において、死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、アセトアミノフェン群の 0.8%（1/130 例、1 件）に発現した。報告された事象は薬物過敏症であったが、治験薬との因果関係は治験担当医師により「関連なし」と判断された。

表 V-2 抜歯後の疼痛における鎮痛効果

薬剤群	解析例数	投与後8時間までの痛みの改善度の総和 (TOTPAR)		
		平均値 ±標準偏差	中央値 (最小；最大)	Fisherの LSD法
本剤 2錠	132	17.7±7.91	18.5 (0.0；32.0)	p <0.0001
トラマドール塩酸塩 75mg	66	12.4±8.36	12.5 (0.0；29.5)	
アセトアミノフェン 650mg	130	13.3±8.07	14.0 (0.0；30.5)	

<海外>

①第Ⅲ相臨床試験 (CAPSS-105) ¹³⁾

試験デザイン	二重盲検無作為化プラセボ対照並行群間比較試験	
対象	変形性関節症に伴う疼痛が再燃した患者308例	
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・疼痛及び骨棘形成を伴う症候性の変形性膝関節症又は変形性股関節症を1年以上有した患者 ・試験開始前の少なくとも30日間NSAIDs及びCOX-2選択的阻害剤を同一用量で投与中の患者 (試験中も同一用量で投与するものとした) ・スクリーニングの手順を完了し、同意取得前2～5日間に変形性関節症の再燃 (痛みの有意な悪化) が認められた患者 ・組入れ時の疼痛評価がVAS値で50mm以上、4段階の強度尺度で中等度以上の患者 	
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・前治療において効果不十分又は有害事象のためにトラマドール塩酸塩の投与を中止した患者 ・組入れ前30日間以内にトラマドール塩酸塩を投与した患者 ・ランダム割付け前にNSAIDs又はCOX-2選択的阻害剤以外の救助鎮痛剤 [局所用薬剤及び (又は) 麻酔剤を含む] を投与し、投与した薬剤の消失半減期の5倍以上の時間が経過していない患者 等 	
試験方法	初回のみ本剤及びプラセボ各1錠 (本剤1錠群)、本剤2錠 (本剤2錠群)、プラセボ2錠 (プラセボ群) を各々3群に投与し、その後は本剤群及びプラセボ群の2群に本剤又はプラセボを1回1又は2錠、1日4回4～6時間ごとに (1日8錠を超えないよう) 10日間投与した。	
主要評価項目	投与1～5日目における日々の痛み強度 (PI) の平均値及び痛み改善度 (PAR) の平均値	
副次評価項目	初回投与後4時間の痛み改善度の総和 (TOTPAR)、Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC)	
結果	有効性	投与後1～5日目の日々のPI (平均値±標準偏差) は本剤群 1.39 ± 0.61 、プラセボ群 1.66 ± 0.60 、PARの平均値は本剤群 2.08 ± 0.89 、プラセボ群 1.67 ± 0.94 であり、いずれの指標においても本剤群は有意に痛みを改善していた (共分散分析、 $p < 0.001$)。投与後4時間のTOTPAR (平均値±標準偏差) は、本剤1錠群 6.54 ± 3.79 、同2錠群 7.36 ± 3.69 、プラセボ群 6.55 ± 3.42 であった。WOMAC下位尺度及び総合評価スコアによる評価では、痛み、日常行動の困難度、総合指数の項目において本剤はプラセボよりも有意にスコアを改善した (共分散分析、それぞれ $p = 0.004$ 、 $p = 0.013$ 、 $p = 0.008$)。
	安全性	副作用発現率は、本剤群で41.6% (82/197例)、プラセボ群で19.8% (22/111例)であった。主な副作用は、本剤群においては悪心16.2% (32/197例)、浮動性めまい10.7% (21/197例)、嘔吐9.1% (18/197例)、傾眠6.1% (12/197例) 及びそう痒症6.1% (12/197例)、プラセボ群においては頭痛7.2% (8/111例)、浮動性めまい4.5% (5/111例)、下痢4.5% (5/111例)、悪心及び便秘がいずれも3.6% (4/111例)であった。本試験中に死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象はプラセボ群の1例にのみ発現したが、治験担当医師は、治験薬との因果関係を可能性小と判断した。

注意：本剤の承認用法用量

- ・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。

②第Ⅲ相臨床試験（CAPSS-237）¹⁴⁾

試験デザイン	二重盲検無作為化プラセボ対照並行群間比較試験
対象	糖尿病性神経障害性疼痛を有する患者313例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・過去3ヵ月間、日常的に下肢に糖尿病性神経障害性疼痛を有する患者 ・ランダム割付け前の少なくとも3ヵ月間、経口血糖降下剤及び（もしくは）インスリンを同一用量で使用している、又は食事制限のみを行っている患者 ・ベースライン期間7日間のうち少なくとも4日間の痛みの平均値が11段階 [0（痛みなし）～10（考えられる最大の痛み）] の11段階で評価] で5段階以上の患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・前治療においてトラマドール塩酸塩又はトラマドール塩酸塩/アセトアミノフェンを十分に投与したが無効もしくは効果不十分であった患者、又は有害事象のために投与を中止した患者 ・神経障害性疼痛の他に、より強い疼痛症状を有する患者 ・進行性又は退行性の神経疾患（例：多発性硬化症）を有する患者 等
試験方法	<p>二重盲検法により、本剤又はプラセボを、投与量を段階的に増量する10日間の漸増期間と1日最大8錠まで調節可能な8週間の維持期間、計66日間投与した。</p> <p><投与方法></p> <p>漸増期間：本剤又はプラセボを1回1錠、第1～3日目は1日1回、第4～6日目は1日2回、第7～9日目は1日3回、第10日目は1日4回投与した。ただし、医師の判断により変更可とし、漸増期間終了時まで最低1日2回投与していることとした。</p> <p>維持期間：本剤又はプラセボを患者の必要に応じて1回1又は2錠、1日4回まで投与可（1日最大8錠まで）とした。</p>
主要評価項目	日々の平均的な痛み（11段階評価）の変化量
副次評価項目	VAS値の変化量、睡眠障害スコア（11段階評価）
結果	<p>有効性</p> <p>維持期間の最終週7日間における日々の平均的な痛み（平均値）のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は本剤群-2.71 ± 2.56、プラセボ群-1.83 ± 2.30であり、本剤群は有意に痛みを改善していた（共分散分析、$p=0.001$）。</p> <p>最終評価時VAS値のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、本剤群-30.6 ± 27.3、プラセボ群-17.2 ± 25.4であり、本剤群は有意に痛みを改善していた（共分散分析、$p<0.001$）。</p> <p>維持期間の最終週睡眠障害スコアのベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、本剤群-2.95 ± 2.74、プラセボ群-1.88 ± 2.25であり、本剤群は有意に睡眠障害を改善していた（共分散分析、$p=0.001$）。</p>
	<p>安全性</p> <p>副作用発現率は、本剤群で36.3%（58/160例）、プラセボ群で30.1%（46/153例）であった。</p> <p>主な副作用は、本剤群においては悪心9.4%（15/160例）及び浮動性めまい5.6%（9/160例）、プラセボ群においては頭痛6.5%（10/153例）であった。本剤群では重篤な副作用は、狭心症0.6%（1/160例）、胸痛0.6%（1/160例）であった。死亡例は認められなかった。主な投与中止に至った副作用は、悪心1.9%（3/160例）及び便秘1.3%（2/160例）等であった。</p>

注意：本剤の承認用法用量

- ・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。

2) 安全性試験

<国内>

長期投与試験

第Ⅲ相臨床試験 (JNS013-JPN-05) ^{15)、16)}

試験デザイン	長期投与試験	
対象	慢性疼痛患者219例	
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> 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る慢性疼痛が前観察期開始時点で3ヵ月以上持続している 前観察期開始前3ヵ月間にNSAIDs経口剤を通常最高用量で14日以上継続して投与されるも、鎮痛効果が不十分 前観察期開始前48時間における平均的な痛みの強度がVAS値で40mm以上80mm未満 	
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 疼痛評価部位の疼痛治療が強オピオイドの適応とみなされる患者 薬効評価に影響を及ぼすと考えられる程度の疼痛を伴う合併症（骨折等の外傷、頭痛等）を有する患者 治験期間中に手術が予定される患者 等 	
試験方法	本剤を1回1又は2錠（患者が投与ごとに決定）、1日4回に分けて52週間投与した。試験開始から4週間は併用治療を制限したが、以降は必要に応じて併用治療の変更を可とした。	
主な評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 過去24時間の日常生活時に感じる平均的な痛みの強度（VAS₂₄）値の変化量及び推移 痛みの全般改善度 SF-36v2[™]（SF-36） 安全性（有害事象等） 	
結果	有効性	<p>治験薬の投与期間を通じた平均1日投与錠数は4.6錠であり、平均1日投与量（トラマドール塩酸塩/アセトアミノフェン）は172.77mg/1497.37mgであった。</p> <p>VAS₂₄値の前観察期〔前観察期終了前3日間のVAS₂₄値（平均値±標準偏差）：65.8±11.6mm〕からの変化量の平均値は4週時が-22.3±21.2mm、28週時が-35.5±23.2mm、52週時が-36.5±21.9mmであった。</p> <p>全般改善度が「中等度改善」以上を示した患者の割合は、4週時45.3%、28週時67.6%、52週時72.9%であった。</p> <p>SF-36の各下位尺度得点の治験薬投与開始日からの変化量の平均値は、治療期4週では1.5～5.5増加し、治療期28週では2.3～7.9、治療期52週では3.9～9.0増加した。下位尺度得点は、いずれの評価時点でも「体の痛み」の改善が最も大きかった。サマリースコアの変化量（平均値±標準偏差）は、身体的要素が治療期4週で3.6±9.95、治療期28週で4.1±12.64、治療期52週で5.8±12.42、精神的要素が治療期4週で2.0±7.19、治療期28週で3.5±9.27、治療期52週で5.1±8.69であり、身体的要素、精神的要素のいずれにおいても治療期52週まで改善度の上昇がみられた。</p>
	安全性	<p>副作用発現率は、96.3%（183/190例）であった。主な副作用は、悪心53.7%（102/190例）、便秘38.9%（74/190例）、嘔吐37.4%（71/190例）、浮動性めまい26.8%（51/190例）、傾眠20.0%（38/190例）等であった。主な重篤な副作用は、嘔吐1.6%（3/190例）、悪心1.1%（2/190例）等であった。死亡例は認められなかった。主な中止に至った副作用は、悪心14.2%（27/190例）、嘔吐8.9%（17/190例）、浮動性めまい6.3%（12/190例）等であった。</p> <p>比較的好くみられた有害事象は、主に悪心、嘔吐、便秘等のオピオイドに特徴的な有害事象であり、発現頻度は高かったが、ほとんどが軽度から中等度で管理可能であった。また本剤の長期投与による安全性への影響は認められず、忍容性に大きな問題はなかった。</p>

(5) 患者・病態別試験

「V-5- (4) -1) 有効性検証試験」の項参照

(6) 治療的使用

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

使用成績調査（抜歯後疼痛）											
調査目的	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。										
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										
収集症例数	299例										
結果	本調査における副作用発現割合は37.7%（112/297例）であった。発現した主な副作用（発現割合5%以上）を下記に示す。										
	<table border="1"><thead><tr><th>副作用名</th><th>発現件数（発現割合%）</th></tr></thead><tbody><tr><td>悪心</td><td>69（23.2%）</td></tr><tr><td>嘔吐</td><td>28（9.4%）</td></tr><tr><td>浮動性めまい</td><td>21（7.1%）</td></tr><tr><td>傾眠</td><td>16（5.4%）</td></tr></tbody></table>	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%）
	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）										

長期使用に関する特定使用成績調査（非がん性慢性疼痛）													
調査目的	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。												
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												
収集症例数	1,304例												
結果	本調査の副作用発現割合は22.9%（289/1,262例）であった。発現した主な副作用（発現割合1%以上）を下記に示す。												
	<table border="1"><thead><tr><th>副作用名</th><th>発現件数（発現割合%）</th></tr></thead><tbody><tr><td>悪心</td><td>91（7.2%）</td></tr><tr><td>便秘</td><td>72（5.7%）</td></tr><tr><td>浮動性めまい</td><td>32（2.5%）</td></tr><tr><td>傾眠</td><td>32（2.5%）</td></tr><tr><td>嘔吐</td><td>21（1.7%）</td></tr></tbody></table>	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%）
	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）												

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要
該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

■トラマドール塩酸塩

モルヒネ硫酸塩水和物、オキシコドン塩酸塩水和物、コデインリン酸塩水和物

■アセトアミノフェン

アントラニル酸系：メフェナム酸、フルフェナム酸アルミニウム

サリチル酸系：アスピリン、サリチルアミド、エテンザミド

ピラゾロン系：スルピリン水和物

フェニルプロピオン酸系：イブプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム

塩基性消炎剤系：チアラミド塩酸塩

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

■トラマドール^{17)、18)}

ラット脳を用いた *in vitro* 試験の結果から、トラマドールは中枢神経系で作用し、トラマドール及び活性代謝物 M1 の μ -オピオイド受容体への結合、並びにトラマドールによるノルアドレナリン及びセロトニンの再取り込み阻害作用が、鎮痛作用に関与すると考えられる。

「VI-2-(2) 薬効を裏付ける試験成績-2)」の項参照

■アセトアミノフェン^{19)、20)}

ラットを用いた *in vivo* 試験の結果から、アセトアミノフェンは主に中枢神経系で作用し、*N*-メチル-D-アスパラギン酸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、脊髄のセロトニン受容体を介した間接的な作用などが、鎮痛作用に関与すると考えられる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 鎮痛作用

■アセチルコリン誘発ライジングモデルにおける検討（マウス）²¹⁾

マウスのアセチルコリン誘発ライジングにおいて、トラマドール塩酸塩とアセトアミノフェンの併用経口投与は、アイソボログラムによる解析の結果、相乗的にライジング反応を抑制することが示唆された。ただし、ヒトにおいては本剤の相乗的な鎮痛作用は確認されていない。

■アジュバント関節炎モデルにおける検討（ラット）²²⁾

アジュバント関節炎ラットにおいて、トラマドール塩酸塩（10mg/kg）とアセトアミノフェン（86.7mg/kg）の併用経口投与では、同用量の各薬物単独投与に比べて、温熱性及び機械刺激性痛覚過敏、並びに機械刺激性アロディニアを強く抑制した。

2) トラマドール塩酸塩のオピオイド受容体結合親和性及びモノアミン再取り込み阻害作用²³⁾

■オピオイド受容体結合親和性 (*in vitro*)

ラット脳におけるオピオイド受容体へのトラマドール塩酸塩の結合親和性を検討した結果、 μ -オピオイド受容体に対して、トラマドール塩酸塩はモルヒネ及びコデインよりも低い結合親和性を示した。トラマドール塩酸塩の μ -オピオイド受容体に対する結合親和性は、 δ -及び κ -オピオ

イド受容体よりも高かった。また、(±)-トラマドール塩酸塩の鏡像異性体間の比較においては、(+)体が(-)体よりも約20倍高い結合親和性を示した。M1の μ -オピオイド受容体への結合親和性($K_i=0.0121\mu\text{mol/L}$)は、モルヒネと比較すると約35倍低いものの、トラマドール塩酸塩と比較して約175倍高かった。

なお、トラマドール塩酸塩は、 $10\mu\text{mol/L}$ まで、アドレナリン α_2 、5-HT $_2$ 、NMDA及びベンゾジアゼピン受容体に対して親和性を示さなかった。

■モノアミン再取り込み阻害作用 (*in vitro*)

トラマドール塩酸塩によるラット脳シナプトソームへのモノアミン(ノルアドレナリン及びセロトニン)の再取り込み阻害作用を検討した結果、トラマドール塩酸塩はシナプトソームへのノルアドレナリン($K_i=0.785\mu\text{mol/L}$)及びセロトニン($K_i=0.992\mu\text{mol/L}$)の再取り込みを阻害した。トラマドール塩酸塩の再取り込み阻害作用は、イミプラミンに比べて弱かったが、モルヒネ及びコデインには阻害作用は認められなかった。また、M1の再取り込み阻害作用はトラマドール塩酸塩と比較して弱かった。

(±)-トラマドール塩酸塩の鏡像異性体間で比較すると、ノルアドレナリンの再取り込み阻害作用は(-)体が、セロトニンの再取り込み阻害作用は(+)体がそれぞれ強かった。また、それぞれ(+) - M1及び(-) - M1に代謝されても、これらの阻害作用の傾向に変化はみられなかった。

なお、トラマドール塩酸塩は、 $10\mu\text{mol/L}$ で他の神経伝達物質(アデノシン、5'-アデノシン-リン酸、ドパミン、 γ -アミノ酪酸)の再取り込みには影響を及ぼさなかった。

表VI-1 トラマドールのオピオイド受容体への結合親和性及びモノアミン再取り込み阻害作用

被験物質	K_i ($\mu\text{mol/L}$)				
	μ	δ	κ	ノルアドレナリン	セロトニン
(±)-トラマドール	2.12	57.7	42.7	0.785	0.992
(+)-トラマドール	1.33	6.24	54.0	2.51	0.528
(-)-トラマドール	24.8	213	53.5	0.432	2.35
(±)-M1	0.0121	0.911	0.242	1.52	5.18
(+)-M1	0.00602	0.594	0.706	14.4	2.98
(-)-M1	0.428	30.5	32.9	0.857	17.7
コデイン	0.160	5.13	5.97	NA	NA
モルヒネ	0.000345	0.0925	0.662	NA	NA
イミプラミン	3.73	12.7	1.82	0.00661	0.0211

NA : $10\mu\text{mol/L}$ で活性なし

平均値 (n=2~3)

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

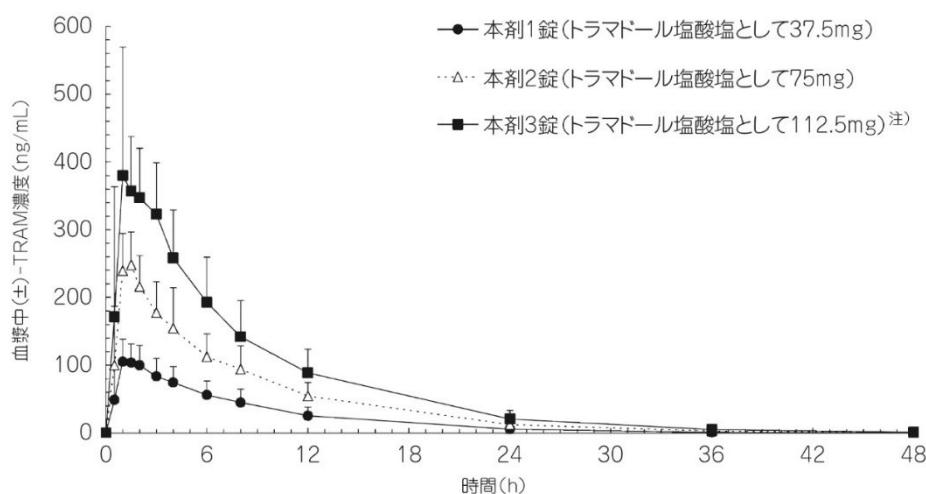
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与：日本人健康成人^{6)、24)}

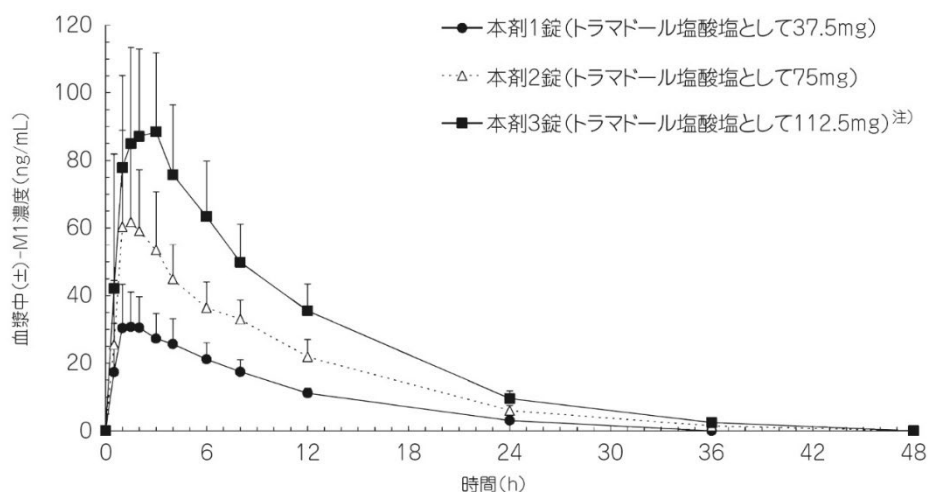
健康成人男性に本剤 1～3 錠（トラマドール塩酸塩として 37.5、75 及び 112.5mg、アセトアミノフェン（APAP）として 325、650 及び 975mg）を単回経口投与したとき、投与量にかかわらず、トラマドール【(±)-TRAM】及び APAP は速やかに吸収され、(±)-TRAM 及び APAP の血漿中濃度はそれぞれ投与後約 1～2 時間及び約 1 時間に C_{max} に達した後、それぞれ約 5～5.5 時間及び約 3 時間の $t_{1/2}$ で低下した。両薬物の薬物動態は用量比例性を示した。また、(±)-TRAM は速やかに活性代謝物 *O*-脱メチルトラマドール【(±)-M1】に代謝され、(±)-M1 の血漿中濃度は投与後約 2 時間に C_{max} に達した後、約 6.5 時間の $t_{1/2}$ で低下した。血漿中 (±)-TRAM 及び (±)-M1 の各鏡像異性体【(+)-体及び(-)-体】の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは類似していた。



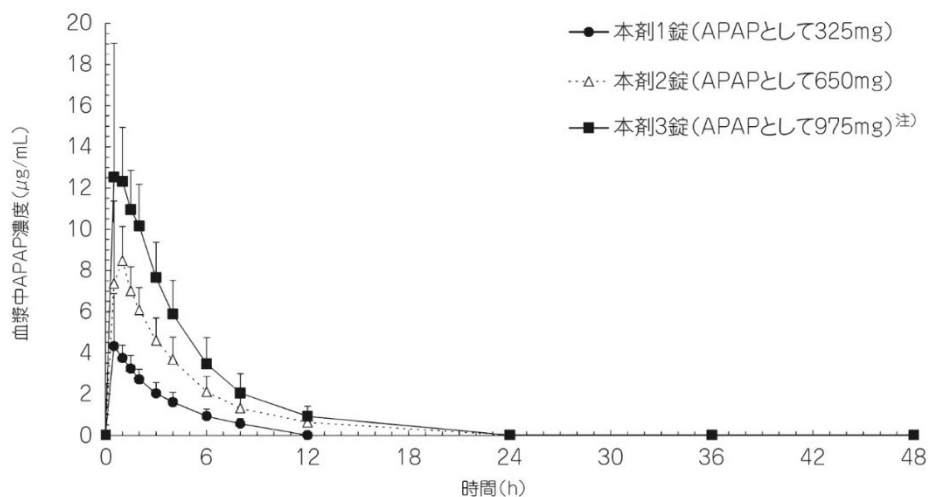
図VII-1 本剤 1～3 錠を単回経口投与したときの血漿中 (±)-TRAM 濃度推移 (N=8、平均値+S.D.)

注意：本剤の承認用法用量

- ・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。



図VII-2 本剤1～3錠を単回経口投与したときの血漿中（±）-M1濃度推移（N=8、平均値+S.D.）



図VII-3 本剤1～3錠を単回経口投与したときの血漿中APAP濃度推移（N=8、平均値+S.D.）

注意：本剤の承認用法用量

- ・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。

表VII-1 本剤1～3錠を単回経口投与したときの
血漿中(±)-TRAM、(±)-M1及びAPAPの薬物動態パラメータ

対象	本剤	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _∞ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
(±)-TRAM	1錠	119.8 (34.3)	1.8 (0.5～3.0)	938.2 (360.7)	5.1 (0.8)
	2錠	263.8 (45.6)	1.0 (0.5～1.5)	2004.3 (580.5)	5.6 (1.0)
	3錠 ^{注)}	424.5 (146.1)	1.3 (1.0～3.0)	3274.3 (1070.4)	5.6 (1.1)
(±)-M1	1錠	34.2 (10.6)	1.8 (0.5～3.0)	359.4 (63.7)	6.4 (0.9)
	2錠	65.6 (24.4)	1.8 (1.0～4.0)	680.9 (142.2)	6.3 (0.9)
	3錠 ^{注)}	95.7 (26.3)	1.8 (1.0～3.0)	1083.8 (224.3)	6.3 (0.9)
APAP	1錠	5.0 (2.0) a	0.8 (0.5～1.5)	17.1 (4.8) b	2.8 (0.6)
	2錠	9.2 (2.3) a	1.0 (0.5～1.5)	38.9 (12.4) b	3.3 (0.9)
	3錠 ^{注)}	15.1 (4.3) a	0.8 (0.5～1.5)	62.3 (18.1) b	3.3 (1.0)

TRAM: トラマドール塩酸塩 APAP: アセトアミノフェン (N=8、平均値 (S.D.)、t_{max}; 中央値 (範囲))
a: µg/mL b: µg·h/mL

注意: 本剤の承認用法用量

- ・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。

2) 反復投与：日本人健康成人^{6)、24)}

日本人健康被験者 8 例を対象に、本剤を 1 回 1 又は 2 錠（トラマドール塩酸塩として 37.5 又は 75 mg、アセトアミノフェンとして 325 又は 650mg）、1 日 4 回（6 時間ごと）で 3 日間反復経口投与（1 日目に単回経口投与、2 日目～4 日目に 3 日間反復経口投与後、5 日目に単回経口投与）したときの血漿中（±）、（+）及び（-）-トラマドール、（±）、（+）及び（-）-M1 並びにアセトアミノフェンの薬物動態について検討した。

血漿中（±）-トラマドール及び（±）-M1 濃度は反復経口投与開始後 48 時間までに定常状態に達した。蓄積率はそれぞれ 1.3 及び 0.9 であり、反復投与に伴う蓄積性は認められなかった。また、血漿中アセトアミノフェン濃度は反復経口投与開始後 24 時間までに定常状態に達した。蓄積率は 0.9 であり、反復投与に伴う蓄積性は認められなかった。（+）-トラマドールと（-）-トラマドール及び（+）-M1 と（-）-M1 の血漿中濃度並びに薬物動態パラメータは類似していた。

（+）及び（-）-トラマドール、並びに（+）及び（-）-M1 の各血漿中濃度は、LC-MS/MS 法で測定した。定量下限は各鏡像異性体で 0.5ng/mL であった。なお、（±）-トラマドール及び（±）-M1 の各血漿中濃度は各鏡像異性体の合算値により求めた。アセトアミノフェンの血漿中濃度の測定は、HPLC 法で測定した。定量下限は 0.25µg/mL であった。

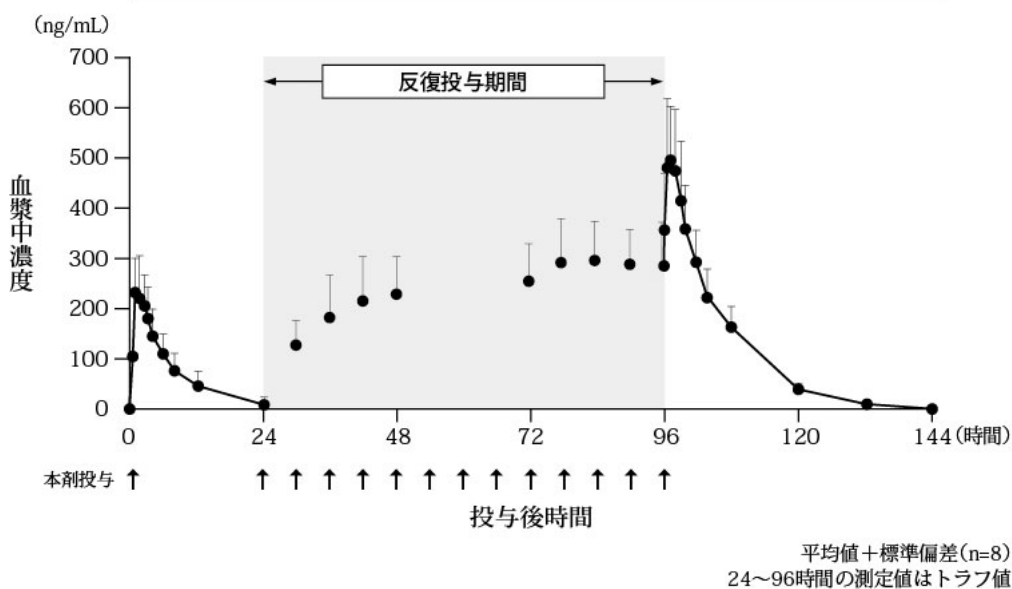
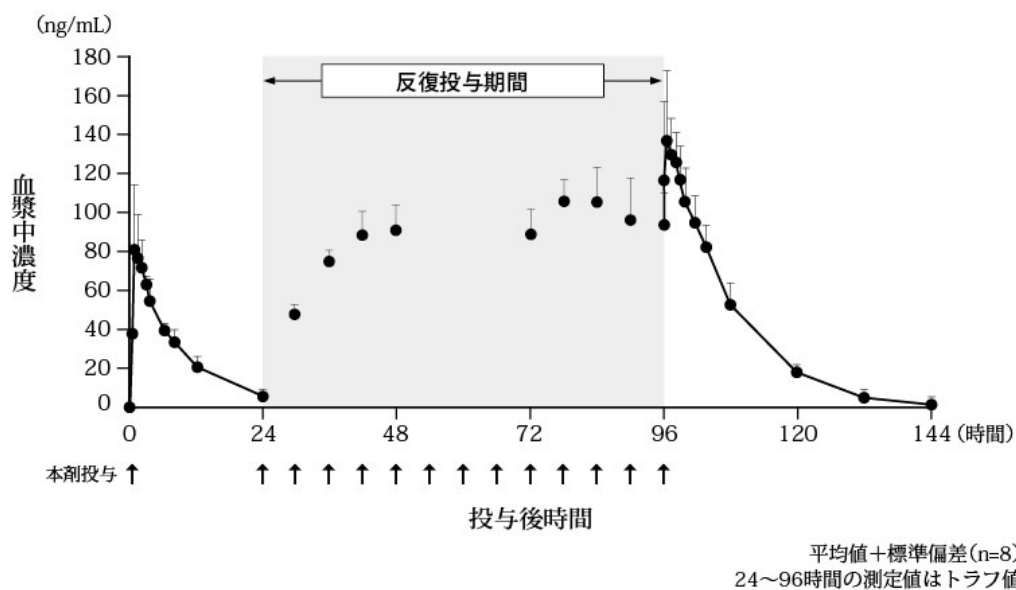
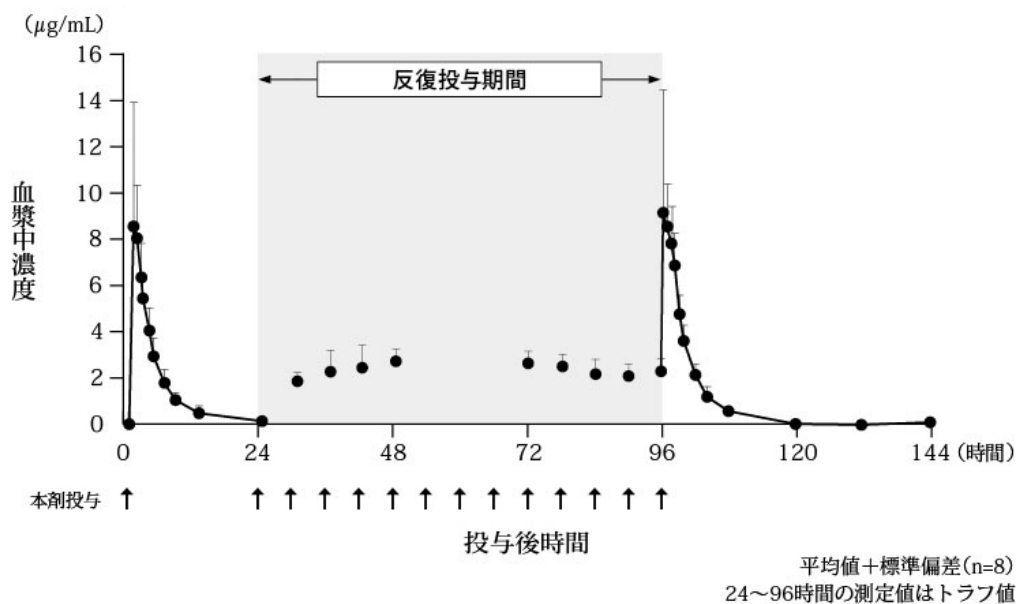


図 VII-4 本剤 1 回 2 錠 1 日 4 回を 3 日間反復経口投与したときの血漿中（±）-トラマドールの濃度推移



図VII-5 本剤1回2錠1日4回を3日間反復経口投与したときの血漿中(±)-M1の濃度推移



図VII-6 本剤1回2錠1日4回を3日間反復経口投与したときのアセトアミノフェンの濃度推移

表Ⅶ-2 本剤1回1又は2錠を1日4回(6時間ごと)反復経口投与(本剤1錠:5日間、本剤2錠:3日間)したときの最終投与後の血漿中(±)-TRAM、(±)-M1及びAPAPの薬物動態パラメータ

対象	本剤	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{τ} (ng · h/mL)	R_A	$t_{1/2}$ (h)
(±)- TRAM	1錠	290.6 (72.9)	1.0 (0.5~1.5)	1141.2 (265.8)	1.3 (0.5)	6.6 (1.0)
	2錠	542.6 (114.4)	1.3 (1.0~2.0)	2355.8 (533.3)	1.3 (0.3)	6.5 (0.6)
(±)- M1	1錠	78.5 (18.7)	1.3 (0.5~6.0)	325.2 (88.0)	0.9 (0.1)	7.4 (1.4)
	2錠	142.0 (29.3)	1.3 (0.5~2.0)	666.6 (103.8)	0.9 (0.2)	6.7 (0.9)
APAP	1錠	6.7 (1.6) ^a	0.5 (0.5~1.0)	17.4 (2.8) ^b	1.0 (0.1)	4.3 (2.7)
	2錠	11.0 (2.9) ^a	0.8 (0.5~1.5)	30.4 (4.9) ^b	0.9 (0.1)	3.3 (1.1)

TRAM: ترامドール塩酸塩 APAP: アセトアミノフェン (N=8、平均値 (S.D.)、 t_{max} ; 中央値 (範囲))

a : $\mu\text{g/mL}$ b : $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$

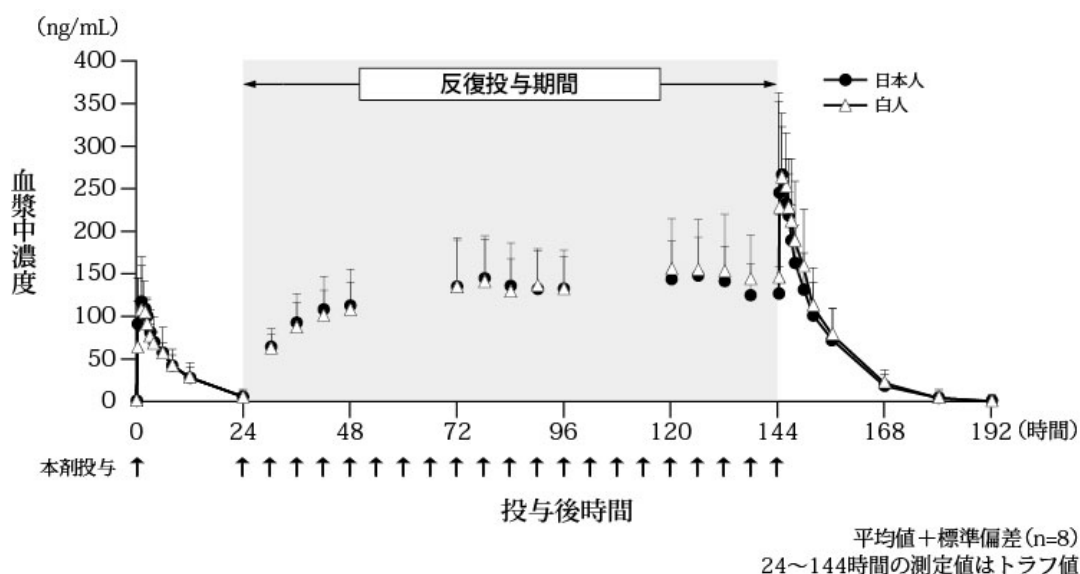
R_A : 蓄積率 (最終投与後の AUC_{τ} /初回投与時の AUC_{∞})

3) 反復投与：日本人及び白人健康成人⁶⁾

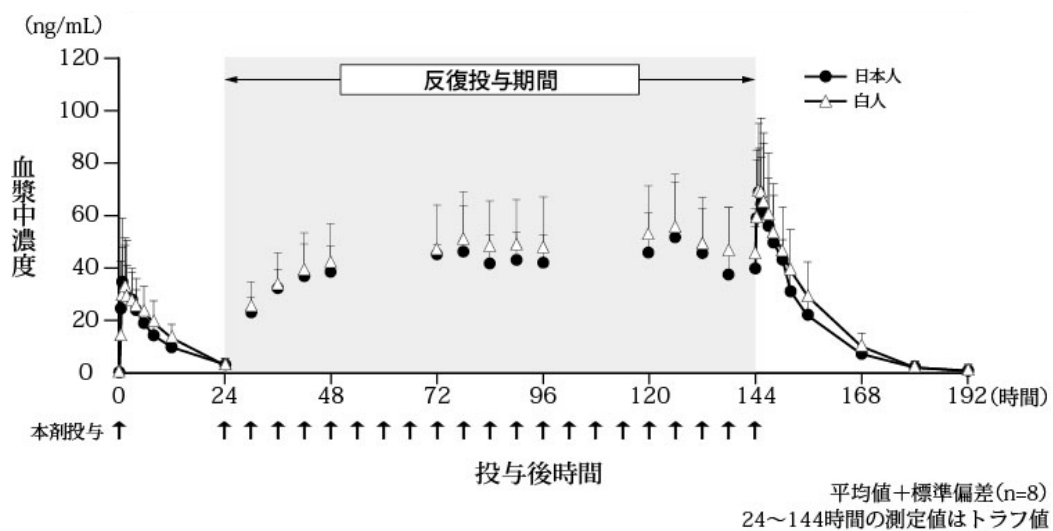
日本人及び白人健康被験者各 8 例を対象に、本剤を 1 回 1 錠（トラマドール塩酸塩/アセトアミノフェンとして 37.5mg/325mg）、1 日 4 回（6 時間ごと）で 5 日間反復経口投与（1 日目に単回経口投与、2 日目～6 日目に 5 日間反復経口投与後、7 日目に単回経口投与）したときの血漿中（±）、（+）及び（-）-トラマドール、（±）、（+）及び（-）-M1 並びにアセトアミノフェンの薬物動態について検討した。

日本人及び白人の血漿中（±）-トラマドール、（±）-M1 及びアセトアミノフェンの濃度推移並びに薬物動態パラメータは類似していた。両人種における血漿中（±）-トラマドール及び（±）-M1 濃度は反復経口投与開始後 48 時間までに定常状態に達した。蓄積率はそれぞれ 1.3 及び 0.9 であり、反復投与に伴う蓄積性は認められなかった。また、血漿中アセトアミノフェン濃度は反復経口投与開始後 24 時間までに定常状態に達した。蓄積率は 1.0 であり、反復投与に伴う蓄積性は認められなかった。（+）-トラマドールと（-）-トラマドール及び（+）-M1 と（-）-M1 の血漿中濃度並びに薬物動態パラメータは類似していた。

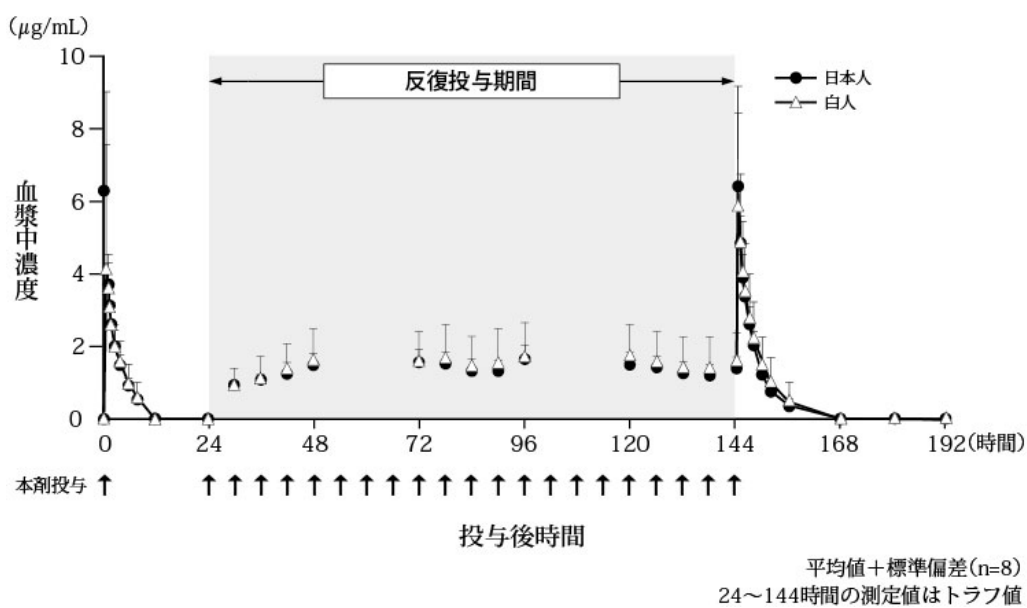
（+）及び（-）-トラマドール、並びに（+）及び（-）-M1 の各血漿中濃度は、LC-MS/MS 法で測定した。定量下限は各鏡像異性体で 0.5ng/mL であった。なお、（±）-トラマドール及び（±）-M1 の各血漿中濃度は各鏡像異性体の合算値により求めた。アセトアミノフェンの血漿中濃度の測定は、HPLC 法で測定した。定量下限は 0.25µg/mL であった。



図VII-7 日本人健康成人及び白人健康成人における血漿中（±）-トラマドールの濃度推移



図VII-8 日本人健康成人及び白人健康成人における血漿中(±)-M1の濃度推移



図VII-9 日本人健康成人及び白人健康成人におけるアセトアミノフェンの濃度推移

表VII-3 血漿中 (±) -トラマドール、(±) -M1、アセトアミノフェンの薬物動態パラメータ (最終投与後)

薬物名	人種	C_{max} (ng/mL) ^a	t_{max} (h)	AUC_{0-6} (ng·h/mL) ^b	R_A	$t_{1/2}$ (h)
(±) - トラマドール	日本人	290.6±72.9	0.9±0.4 [1.0 (0.5~1.5)] ^c	1141.2±265.8	1.3±0.5	6.6±1.0
	白人	297.8±79.1	1.1±0.5 [1.0 (0.5~2.0)] ^c	1237.8±385.3	1.3±0.3	7.0±1.3
(±) -M1	日本人	78.5±18.7	1.8±1.8 [1.3 (0.5~6.0)] ^c	325.2±88.0	0.9±0.1	7.4±1.4
	白人	73.9±27.2	1.2±0.5 [1.0 (0.5~2.0)] ^c	346.5±126.9	0.9±0.2	8.1±1.4
アセト アミノフェン	日本人	6.7±1.6	0.6±0.2 [0.5 (0.5~1.0)] ^c	17.4±2.8	1.0±0.1	4.3±2.7
	白人	7.1±2.4	0.8±0.4 [0.5 (0.5~1.5)] ^c	18.3±5.8	1.0±0.1	4.2±1.8

R_A : 蓄積率 (7日目の AUC_{0-6} /1日目の AUC_{∞})

平均値±標準偏差 (n=8)

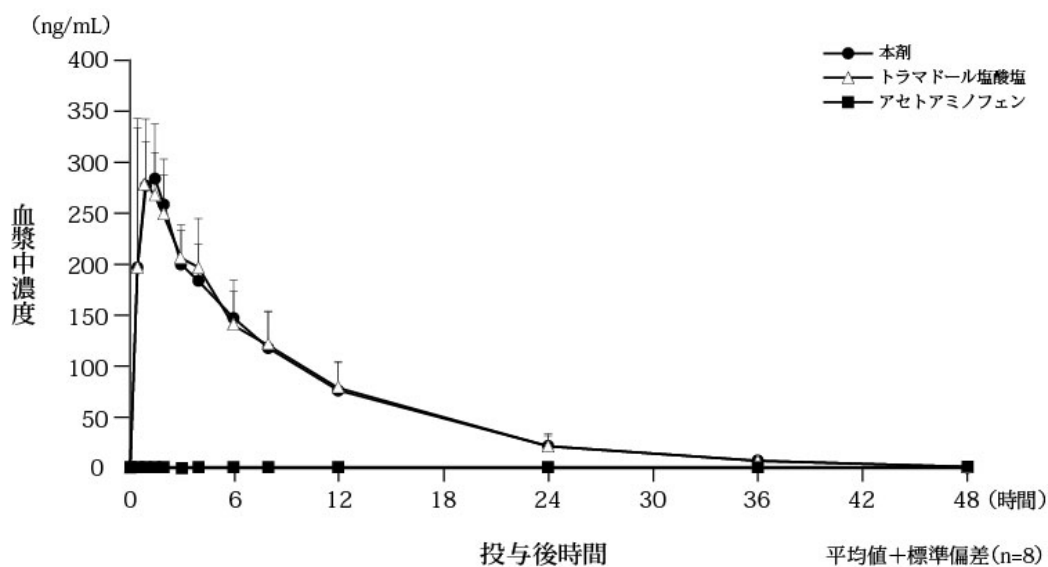
a : アセトアミノフェンは (μg/mL) b : アセトアミノフェンは (μg·h/mL) c : 中央値 (最小値~最大値)

4) 単回投与 : 配合剤と単剤 ^(6)、24)

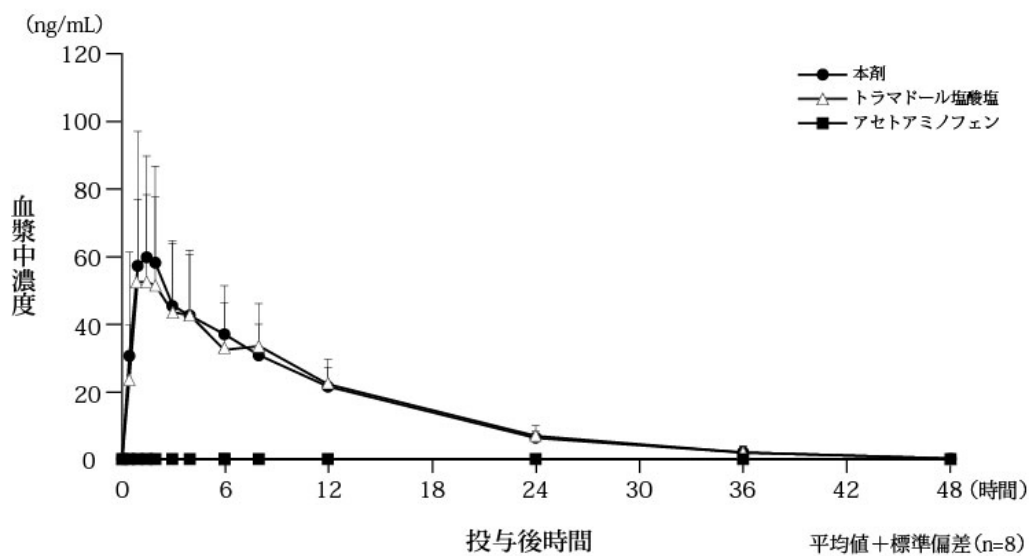
日本人健康被験者 8 例を対象に、本剤 2 錠 (トラマドール塩酸塩/アセトアミノフェンとして 75.0mg/650mg)、トラマドール塩酸塩 2 カプセル (75.0mg) 及びアセトアミノフェン 2 カプセル (650mg) を、同一被験者に 6 日間の休薬期間を設けてそれぞれ単回経口投与したときの血漿中 (±)、(+) 及び (-) -トラマドール、(±)、(+) 及び (-) -M1 並びにアセトアミノフェンの薬物動態について検討した。

本剤及びトラマドール塩酸塩を単回経口投与したときの血漿中 (±) -トラマドール濃度推移並びに薬物動態パラメータは類似しており、血漿中 (±) -トラマドールの薬物動態は配合の影響を受けなかった。同様に、本剤及びアセトアミノフェンを単回経口投与したときの血漿中アセトアミノフェン濃度推移並びに薬物動態パラメータもほぼ類似しており、血漿中アセトアミノフェンの薬物動態は配合の影響を受けなかった。また、(+) -トラマドールと (-) -トラマドール及び (+) -M1 と (-) -M1 の血漿中濃度並びに薬物動態パラメータも類似していた。

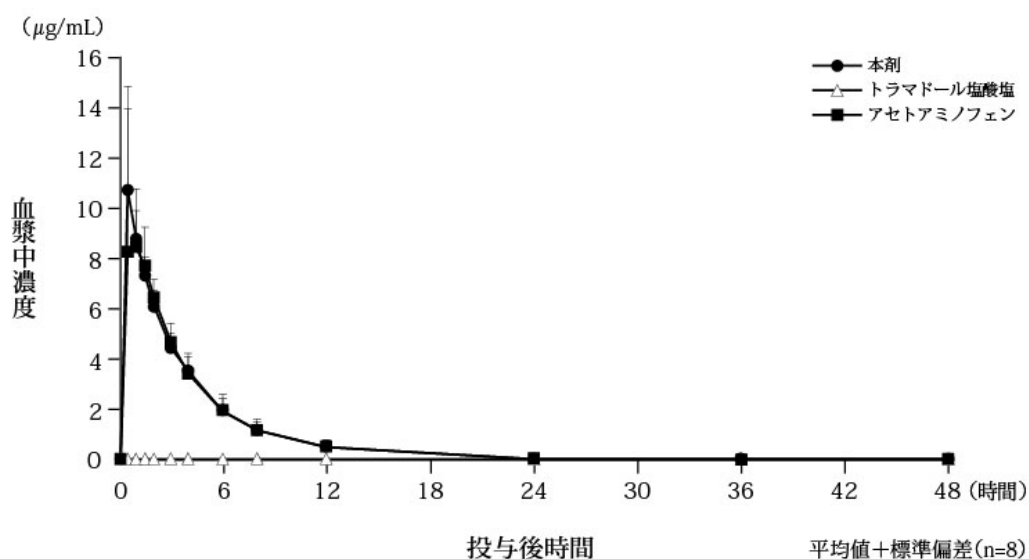
(+) 及び (-) -トラマドール並びに (+) 及び (-) -M1 の各血漿中濃度は、LC-MS/MS 法で測定した。定量下限は各鏡像異性体で 0.5ng/mL であった。なお、(±) -トラマドール及び (±) -M1 の各血漿中濃度は各鏡像異性体の合算値により求めた。アセトアミノフェンの血漿中濃度の測定は、HPLC 法で測定した。定量下限は 0.25μg/mL であった。



図VII-10 本剤あるいは単剤単回経口投与時の血漿中（±）-トラマドールの濃度推移



図VII-11 本剤あるいは単剤単回経口投与時の血漿中（±）-M1 の濃度推移



図VII-12 本剤あるいは単剤単回経口投与時のアセトアミノフェンの濃度推移

表VII-4 血漿中(±)-トラマドール、(±)-M1、アセトアミノフェンの薬物動態パラメータ

投与薬剤	薬物名	C_{max} (ng/mL) ^a	t_{max} (h)	AUC_{∞} (ng·h/mL) ^b	$t_{1/2}$ (h)
本剤	(±)- トラマドール	327.6±52.9	1.1±0.5 [1.0 (0.5~2.0)] ^c	2655.5±711.5	6.5±1.1
	(±)-M1	66.3±39.2	1.3±0.5 [1.3 (0.5~2.0)] ^c	683.7±194.7	7.4±1.1
	アセト アミノフェン	12.0±2.4	0.6±0.2 [0.5 (0.5~1.0)] ^c	38.3±4.3	2.9±0.5
トラマドール 塩酸塩	(±)- トラマドール	311.1±62.3	1.0±0.4 [1.0 (0.5~1.5)] ^c	2728.3±726.5	6.8±1.4
	(±)-M1	57.4±26.0	1.7±0.7 [1.5 (1.0~3.0)] ^c	692.9±208.1	7.2±1.5
アセトアミノフェン	アセト アミノフェン	11.8±3.2	0.9±0.4 [1.0 (0.5~1.5)] ^c	37.4±5.3	2.8±0.3

a: アセトアミノフェンは (μg/mL) b: アセトアミノフェンは (μg·h/mL) 平均値±標準偏差 (n=8)
c: 中央値 (最小値~最大値)

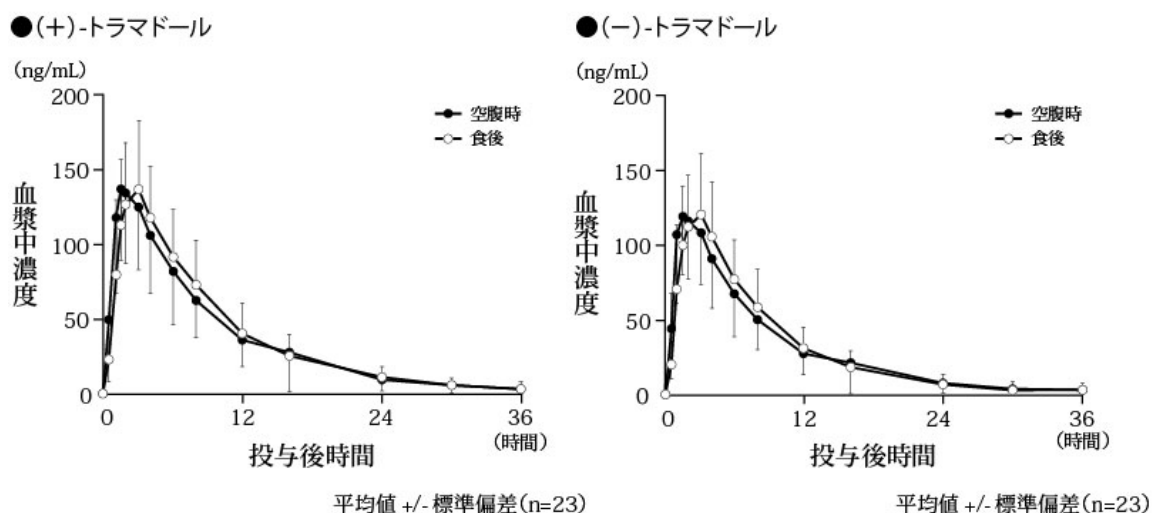
(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事による影響²⁵⁾

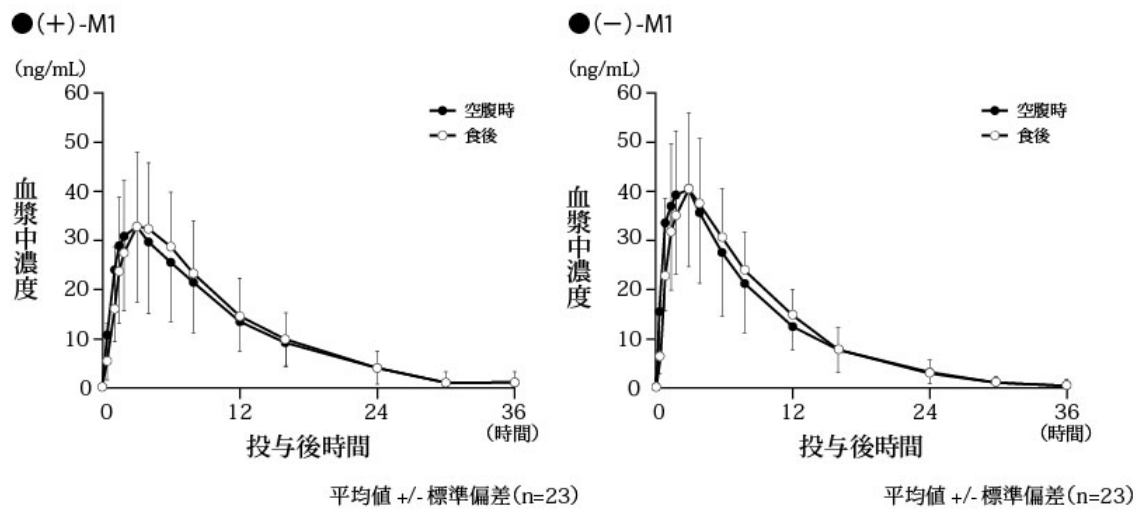
外国人健康被験者 23 例に本剤 3 錠 (トラマドール塩酸塩/アセトアミノフェンとして 112.5mg/975mg) を空腹時及び高脂肪食後にそれぞれ単回経口投与し、血漿中 (+) 及び (-) -トラマドール、 (+) 及び (-) -M1 並びにアセトアミノフェンの薬物動態に対する食事の影響を検討した。その結果、食後投与の血漿中 (+) 及び (-) -トラマドール、 (+) -M1、アセトアミノフェンの t_{max} は空腹時投与よりいずれも有意に延長した (共分散分析、 $p \leq 0.05$)。また、血漿中アセトアミノフェンの C_{max} は、空腹時投与に比べて 16% 低値を示した。しかし、血漿中 (+) 及び (-) -トラマドール、 (+) 及び (-) -M1 並びに APAP の AUC の変化は $\pm 6\%$ 以内であり、幾何平均値の比の 90% 信頼区間は、食事の影響がないことを示す範囲 (80~125%) 内であった。



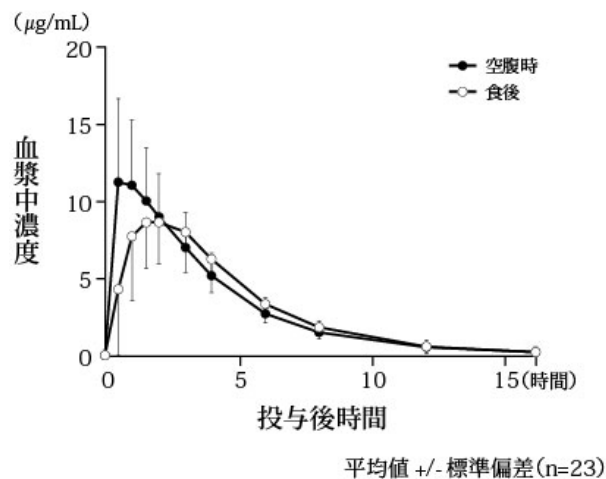
図VII-13 空腹時あるいは高脂肪食後の血漿中 (+) 及び (-) -トラマドールの濃度推移

注意：本剤の承認用法用量

- ・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。



図VII-14 空腹時あるいは高脂肪食後の血漿中 (+) 及び (-) -M1 の濃度推移



図VII-15 空腹時あるいは高脂肪食後のアセトアミノフェンの濃度推移

2) 併用薬の影響

「VIII-7 相互作用」の項参照

注意：本剤の承認用法用量

- ・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。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法²⁶⁾

薬物体内動態パラメータは PPK 解析 (1-コンパートメントモデル) を除き、ノンコンパートメント法により算出した。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数⁶⁾

日本人健康成人男性 8 例に本剤 1~3 錠を単回投与したときの消失速度定数は、下記のとおりである。

表 VII-5 本剤 1~3 錠を単回投与したときの消失速度定数

投与量 (TRAM/APAP)	消失速度定数 (1/h)	
	(±) -トラマドール	アセトアミノフェン
1錠 (37.5mg/325mg)	0.1377±0.0194	0.2597±0.0545
2錠 (75.0mg/650mg)	0.1273±0.0200	0.2200±0.0485
3錠 (112.5mg/975mg)	0.1275±0.0229	0.2293±0.0605

TRAM : トラマドール塩酸塩 APAP : アセトアミノフェン

平均値±標準偏差 (n=8)

注意：本剤の承認用法用量

- ・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。

(4) クリアランス⁶⁾

日本人健康成人男性 8 例に本剤 1～3 錠を単回投与したときのクリアランスは、下記のとおりである。

表Ⅶ-6 本剤 1～3 錠を単回投与したときのクリアランス

投与量 (TRAM/APAP)	CL/F (L/h)	
	(±) -トラマドール	アセトアミノフェン
1錠 (37.5mg/325mg)	39.4±13.7	20.4±5.6
2錠 (75.0mg/650mg)	34.9±8.2	18.0±4.8
3錠 (112.5mg/975mg)	32.58±8.58	16.63±3.96

TRAM：トラマドール塩酸塩 APAP：アセトアミノフェン

平均値±標準偏差 (n=8)

(5) 分布容積⁶⁾

日本人健康成人男性 8 例に本剤 1～3 錠を単回投与したときの分布容積は、下記のとおりである。

表Ⅶ-7 本剤 1～3 錠を単回投与したときの分布容積

投与量 (TRAM/APAP)	Vz/F (L)	
	(±) -トラマドール	アセトアミノフェン
1錠 (37.5mg/325mg)	281.5±75.5	78.5±14.0
2錠 (75.0mg/650mg)	273.1±42.0	81.4±10.6
3錠 (112.5mg/975mg)	255.93±54.50	74.57±16.68

TRAM：トラマドール塩酸塩 APAP：アセトアミノフェン

平均値±標準偏差 (n=8)

(6) その他

該当しない

注意：本剤の承認用法用量

- ・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。

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因²⁷⁾

高齢者又は機能障害（肝臓、腎臓等）による本剤の薬物動態への影響を直接検討した試験は実施していないが、健康被験者又は患者の成績を用いた母集団薬物動態解析の結果より、これらの要因による影響は少ないと考えられる。しかし、肝機能障害又は腎機能障害により本剤投与時のトラマドール及びアセトアミノフェンの血漿中濃度が高く維持されるおそれがあり、注意を要する。

4. 吸収

バイオアベイラビリティ⁶⁾

健康被験者を対象に本剤 1 ～3 錠を単回経口投与したときの血漿中（+）及び（-）-トラマドール並びにアセトアミノフェンの薬物動態パラメータを、同用量のトラマドール塩酸塩又はアセトアミノフェンをそれぞれ単独経口投与したときの薬物動態パラメータと比較し、（+）及び（-）-トラマドール並びにアセトアミノフェンの相対的バイオアベイラビリティを検討した結果、本剤投与時の血漿中（+）及び（-）-トラマドール並びにアセトアミノフェンの薬物動態パラメータはトラマドール又はアセトアミノフェン単独投与時と同程度であり、本剤投与時の（+）及び（-）-トラマドール並びにアセトアミノフェンの相対的バイオアベイラビリティはいずれもほぼ 100% であると考えられた。

吸収部位：消化管^{28)、29)}

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

■トラマドール<参考：ラット>³⁰⁾

雄性 Sprague-Dawley ラットに¹⁴C-トラマドールを遊離塩基として 20mg/kg の用量で単回経口投与したとき、血漿、大脳及び小脳における投与 1 時間後の放射能濃度（平均値±標準偏差）は、それぞれ 3.88±0.50、4.80±0.91 及び 4.47±0.72µg eq/g であり、脳内移行が確認された。

■アセトアミノフェン<参考：イヌ>³¹⁾

雌雄イヌにアセトアミノフェンを 300mg/kg の用量で単回経口投与したとき、血漿及び脳における投与 2 時間後のアセトアミノフェン濃度（平均値±標準誤差）は、それぞれ 140±12 及び 124±17µg/g であり、脳内移行が確認された。

注意：本剤の承認用法用量

- ・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。

(2) 血液－胎盤関門通過性

■トラマドール

出産前の妊婦にトラマドール塩酸塩を 100～250mg の用量で筋肉内投与したとき、出産時（最後の投与の 1.5～6 時間後）における母体静脈、臍帯静脈及び臍帯動脈の血清中トラマドール濃度は 250、243 及び 258ng/mL、血清中 M1 濃度は 56、52 及び 47ng/mL であった³²⁾。また、出産前の妊婦にトラマドール塩酸塩を 1.5mg/kg の用量で筋肉内投与したとき、母体静脈血漿中濃度に比べて低いものの、トラマドールは羊水中にも検出された³³⁾。このように、トラマドールは胎盤を通過し、胎児に移行することが示された。

■アセトアミノフェン

出産前の妊婦にアセトアミノフェンを 1g の用量で経口投与したとき、臍帯血（静脈血と動脈血は混和）の血清中にアセトアミノフェンが検出された³⁴⁾。このように、アセトアミノフェンは胎盤を通過し、胎児に移行することが示された。

(3) 乳汁への移行性

■トラマドール塩酸塩

静脈内投与（国内未承認）の場合、0.1%が乳汁中に移行することが知られている³⁵⁾。

■アセトアミノフェン

授乳中女性 3 例を対象にアセトアミノフェンの乳汁中への移行を検討した結果、最高濃度は 2 時間以内に認められ、血漿中が平均 37.0µmol/L、乳汁中が平均 27.8µmol/L であった³⁶⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

注意：本剤の承認用法用量

- ・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。

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

■トラマドール<参考：ラット>³⁰⁾

¹⁴C-トラマドール塩酸塩を雄性ラット（20mg/kg：遊離塩基換算）に単回経口投与したとき、最高放射能濃度は回腸、盲腸、結腸、精巣、前立腺及び膀胱を除く検討したすべての組織で投与1時間後に得られた。検討したすべての組織において、投与168時間後には検出下限未満に減少した。

表Ⅶ-8 各組織におけるトラマドールの放射能濃度

組織	組織内放射能濃度 (μg eq/g)			
	1h	4h	24h	168h
血漿	3.88±0.50	1.70±0.09	0.277±0.378	ND
血液	3.29±0.51	1.40±0.06	ND	ND
大脳	4.80±0.91	2.67±0.08	ND	ND
小脳	4.47±0.72	2.15±0.19	ND	ND
延髄	4.73±0.90	2.49±0.04	ND	ND
脊髄	5.19±2.51	2.73±0.26	ND	ND
下垂体	27.2±8.5	16.7±4.4	ND	ND
眼球	3.38±0.50	1.63±0.04	ND	ND
唾液腺	26.2±7.2	10.4±2.5	ND	ND
甲状腺	21.4±7.2	13.5±6.4	ND	ND
胸腺	8.85±1.23	4.35±0.15	ND	ND
心臓	6.86±0.92	2.94±0.07	ND	ND
肺	23.9±2.8	15.0±1.8	0.196±0.033	ND
肝臓	66.8±7.2	24.4±2.1	1.78±0.20	ND
腎臓	28.3±4.0	16.0±2.6	0.317±0.070	ND
副腎	22.1±3.7	11.5±2.3	ND	ND
膵臓	14.6±2.1	5.40±0.17	ND	ND
脾臓	18.5±2.9	8.16±0.33	ND	ND
胃	33.4±10.9	15.2±14.6	ND	ND
胃内容物	65.9±16.6	28.0±14.4	ND	ND
十二指腸	29.7±2.7	12.8±3.9	0.225±0.030	ND
空腸	37.5±6.7	20.3±7.7	0.383±0.141	ND
回腸	9.27±0.33	27.0±9.4	ND	ND
小腸内容物	32.4±12.2	27.9±1.6	0.868±0.351	ND
盲腸	4.78±0.66	26.1±5.9	1.13±0.48	ND
結腸	8.63±1.15	15.0±2.5	0.843±0.493	ND
直腸	7.98±1.49	5.54±2.69	0.766±0.331	ND
大腸内容物	0.385±0.095	21.9±5.8	1.61±0.71	ND
リンパ節	18.4±2.7	7.95±1.22	ND	ND
精巣	4.36±0.27	6.13±0.22	0.298±0.026	ND
精囊	7.71±1.18	7.30±0.40	0.183±0.033	ND
精巣上体	6.29±0.81	5.63±0.51	ND	ND
前立腺	16.5±1.9	22.4±14.8	0.403±0.081	ND
膀胱	34.7±10.1	59.5±35.6	0.518±0.343	ND
筋肉	5.12±0.63	2.44±0.26	ND	ND
皮膚	5.08±0.63	2.49±0.07	0.144±0.076	ND
皮下脂肪	2.37±0.31	0.997±0.225	ND	ND
褐色脂肪	8.86±1.66	3.68±1.03	ND	ND

組織	組織内放射能濃度 ($\mu\text{g eq/g}$)			
	1h	4h	24h	168h
骨髄	18.7±6.9	7.26±0.38	ND	ND
骨	2.84±1.28	1.19±0.79	ND	ND

ND：検出下限未満 ($<1.4 \times \text{BG}$)

平均値±標準偏差 (n=3/時点)

■アセトアミノフェン<参考：ラット、イヌ>^{31)、37)}

雄性 Wistar ラットに ^{131}I -アセトアミノフェンを 0.6mg の用量で単回静脈内投与したときの各組織における最高放射能濃度は、胃及び大腸を除き投与後 30 分以内に得られた。また、雌雄イヌにアセトアミノフェンを 300mg/kg の用量で単回経口投与した結果、投与 2 時間後のアセトアミノフェンの組織/血漿中濃度比は、脂肪では 0.24、その他の組織（脳、肺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓及び筋肉）では 1.01~1.32 であった。

(6) 血漿蛋白結合率

■トラマドール³⁸⁾

ヒト血漿蛋白結合率：19.5~21.5% (*in vitro*、平衡透析法、0.2~10 $\mu\text{g/mL}$)

■アセトアミノフェン^{39)、40)}

ヒト血漿蛋白結合率：15~21% (*in vitro*、280 $\mu\text{g/mL}$)

アセトアミノフェンを過量投与した患者又は腎機能障害患者から採取した血清にアセトアミノフェン (0.2~4.0mmol/L=30~605 $\mu\text{g/mL}$) を添加したときの血清蛋白結合率は 24.1% であった。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

■トラマドール

ヒトの尿中より同定された代謝物に基づいて推定されたトラマドールの主要代謝経路は、*O*-及び *N*-脱メチル化 (生成物: M1 及び M2)、4-水酸化、並びにグルクロン酸及び硫酸抱合であり、トラマドールから M1 及び M2 への代謝には、それぞれ主に CYP2D6 及び CYP3A4 (一部 CYP2B6^{41)~43)} が関与することが示された。なお、ヒトにラセミ体又は各鏡像異性体のトラマドール塩酸塩を静脈内投与したとき、ラセミ体では血清中に両鏡像異性体のトラマドール及び M1 が検出されたが、(+)-トラマドールでは (+)-トラマドール及び (+)-M1 のみ、(-)-トラマドールでは (-)-トラマドール及び (-)-M1 のみが検出された⁴⁴⁾ ことから、トラマドールは生体内でキラル変換しないことが推察された。

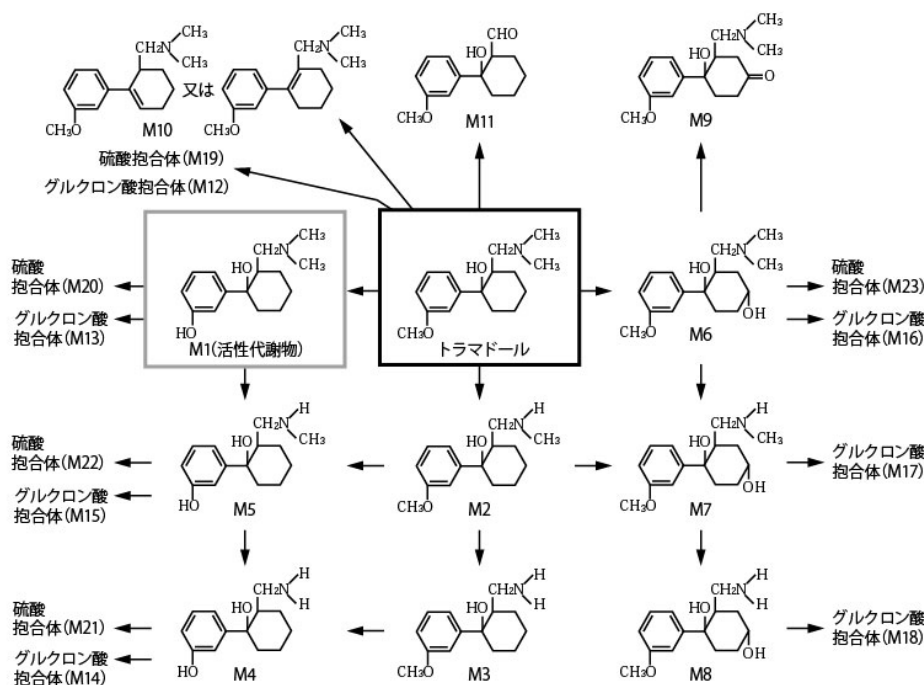
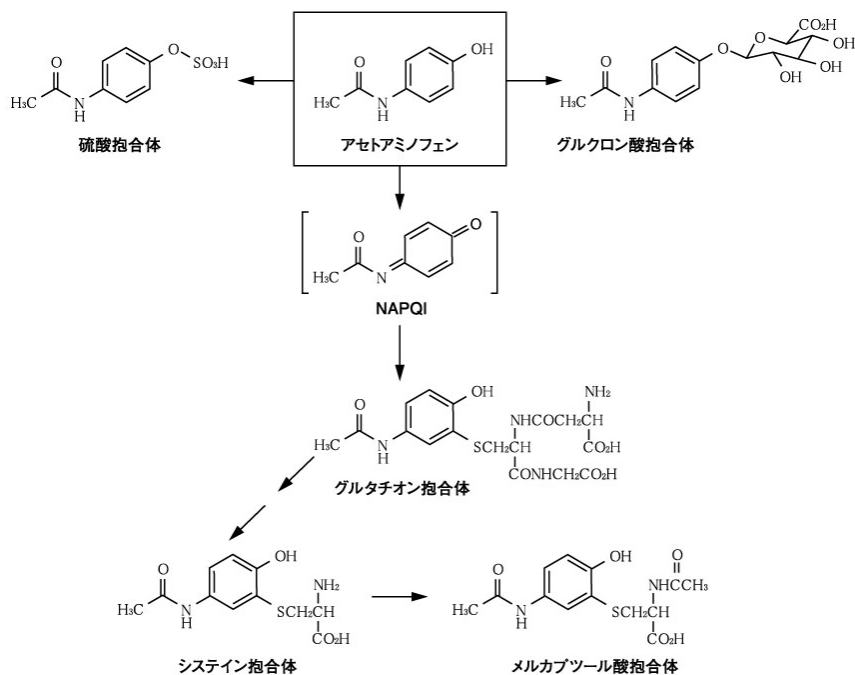


図 VII-16 トラマドールの代謝経路

■アセトアミノフェン

アセトアミノフェンの主要代謝経路はグルクロン酸及び硫酸抱合である⁴⁵⁾。また、一部はCYP1A2、CYP2E1及びCYP3A4により反応性中間代謝物である*N*-アセチル-*p*-ベンゾキノニンイミン (NAPQI) を経て^{46)、47)}、グルタチオン抱合を受ける⁴⁵⁾。



図VII-17 アセトアミノフェンの代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

■トラマドール²⁷⁾

トラマドールは主に肝臓でCYP2D6により活性代謝物M1に代謝される。また、その他の主な代謝経路は、肝臓でのCYP3A4による*N*-脱メチル化、グルクロン酸抱合及び硫酸抱合である。

■アセトアミノフェン^{45)~47)}

アセトアミノフェンの主な代謝経路は、肝臓でのグルクロン酸抱合、硫酸抱合並びにCYP1A2、CYP2E1及びCYP3A4による*N*-アセチル-*p*-ベンゾキノニンイミンへの酸化及びそのグルタチオン抱合である。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

「VI-2- (1) 作用部位・作用機序」の項参照

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率⁶⁾

健康成人男性に本剤 1～3 錠を単回経口投与及び本剤 1 回 1 又は 2 錠を 1 日 4 回(6 時間ごと) 反復経口投与したとき、(±)-トラマドール、(±)-M1 及びアセトアミノフェンの累積尿中排泄率(単回:投与後 48 時間、反復:最終投与後 48 時間)は、それぞれ投与量の 18.2～20.3%、9.4～14.8%及び 2.5～3.3%であり、投与量及び反復投与による影響は認められなかった。

(3) 排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

■トラマドール塩酸塩⁴⁸⁾

トラマドール単剤投与において、4 時間の血液透析で除去されるトラマドール及び M1 は、投与量の 7%未満であった。

■アセトアミノフェン⁴⁹⁾

透析除去率：10%

注意：本剤の承認用法用量

- ・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。

10. 特定の背景を有する患者

1) 肝機能障害患者における薬物動態

■ ترامadol

肝硬変患者 12 例に ترامadol 塩酸塩カプセル 50mg を経口投与したとき、健康成人と比較して血清中 ترامadol の C_{max} 及び AUC_{∞} は顕著に増加し、 $t_{1/2}$ は約 2.6 倍に延長した (外国人データ)。

■ アセトアミノフェン

肝機能障害患者 (軽度～中等度：9 例、高度：5 例) に アセトアミノフェン 1000mg を経口投与したとき、健康成人と比較して血漿中 アセトアミノフェンの AUC_{6h} は約 1.7 倍増加し、 $t_{1/2}$ は約 2 時間延長した⁵⁰⁾ (外国人データ)。

「VIII-6- (3) 肝機能障害患者」の項参照

2) 腎機能障害患者における薬物動態

■ ترامadol

腎機能障害患者 (クレアチニンクリアランス：80mL/min 以下) 21 例に ترامadol 塩酸塩 100mg を静脈内投与したとき、血清中 ترامadol の $t_{1/2}$ 及び AUC_{∞} は健康成人のそれぞれ最大で 1.5 倍及び 2 倍であった (外国人データ)。

■ アセトアミノフェン

腎機能障害患者 (クレアチニンクリアランス：30mL/min 以下) 13 例に アセトアミノフェン 1000mg を経口投与したとき、投与 8～24 時間後の血漿中 アセトアミノフェンの $t_{1/2}$ は健康成人 (4.9 時間) と比較して 11.7 時間に延長し、 AUC_{8-24h} も約 1.9 倍増加した⁵¹⁾ (外国人データ)。

「VIII-6- (2) 腎機能障害患者」の項参照

11. その他

該当資料なし

注意：本剤の承認用法用量

- ・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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

- 1.1 本剤により重篤な肝障害が発現するおそれがあることに注意し、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、定期的に肝機能等を確認するなど、慎重に投与すること。[8.6参照]
- 1.2 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。[13.1、13.2参照]

（解説）

- 1.1 アセトアミノフェンの高用量投与により、重篤な肝障害が発現するおそれがあるため、本剤の1日投与量が4錠を超えて長期に投与される場合には、肝障害の発現に注意し、定期的に肝機能検査を行うなど慎重に投与すること。（「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」及び「VIII-8-（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）
- 1.2 本剤はトラマドールとアセトアミノフェンの配合剤であることから、トラマドール又はアセトアミノフェンを含む他剤と併用したとき、過量投与となるおそれがあるため、併用しないこと。特にアセトアミノフェンを含む一般用医薬品は多数存在し、それとは気付かずに投与される可能性があるため、一般用医薬品も含めて併用を避けるよう注意すること。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 12歳未満の小児 [9.7.1参照]
- 2.2 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。]
- 2.3 モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤(セレギリン塩酸塩、ラサギリンメシル酸塩、サフィナミドメシル酸塩)を投与中の患者、又は投与中止後14日以内の患者 [10.1参照]
- 2.4 ナルメフェン塩酸塩を投与中の患者又は投与中止後1週間以内の患者 [10.1参照]
- 2.5 治療により十分な管理がされていないがん患者 [症状が悪化するおそれがある。] [9.1.1参照]
- 2.6 消化性潰瘍のある患者 [症状が悪化するおそれがある。]
- 2.7 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。] [9.1.8参照]
- 2.8 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。] [9.3.1参照]
- 2.9 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。] [9.2.1参照]
- 2.10 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。] [9.1.10参照]
- 2.11 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。] [9.1.11参照]
- 2.12 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 [9.1.5参照]

(解説)

- 2.1 海外において、12歳未満の小児で死亡を含む重篤な呼吸抑制のリスクが高いとの報告がある。12歳未満の小児には、本剤を投与しないこと。
- 2.2 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では、中枢神経抑制状態及び呼吸抑制状態にあるため、これらの患者に対して本剤を投与したとき、トラマドールにより中枢抑制及び呼吸抑制が悪化する可能性がある。アルコール、睡眠剤、鎮痛剤、オピオイド鎮痛剤又は向精神薬による急性中毒患者においては、本剤を投与しないこと。
- 2.3 トラマドールとモノアミン酸化酵素阻害剤の併用により、相加的に作用が増強され、また、中枢神経のセロトニンが蓄積するため、セロトニン症候群（錯乱、激越、発熱、発汗、運動失調、反射異常亢進、ミオクローヌス、下痢等）を含む中枢神経系（攻撃的行動、固縮、痙攣、昏睡、頭痛）、呼吸器系（呼吸抑制）及び心血管系（低血圧、高血圧）の重篤な副作用が発現する可能性がある。モノアミン酸化酵素阻害剤を投与中及びモノアミン酸化酵素阻害剤が体内から消失する期間を考慮し、投与中止後14日以内の患者においては、本剤を投与しないこと。
- また、本剤投与中止後にモノアミン酸化酵素阻害剤の投与を開始する場合には、トラマドールが体内から消失する期間を考慮し、2～3日間の間隔を空けることが推奨される。（「VIII-7. 相互作用」の項参照）
- 2.4 μ オピオイド受容体への競合的阻害により、離脱症状を起こすおそれ、および鎮痛作用が減弱するおそれがある。ナルメフェン塩酸塩を投与中の患者又は投与中止後1週間以内の患者には投与しないこと。（「VIII-7. 相互作用」の項参照）
- 2.5 オピオイド鎮痛剤の投与により痙攣発作が誘発されることがあり、トラマドールも、治療により十分な管理がされていないがん患者では痙攣等の症状を悪化させる可能性がある。十分な管理がされていないがん患者においては、本剤を投与しないこと。
- 2.6 非ステロイド性消炎鎮痛剤の投与により消化性潰瘍が悪化することがあり、アセトアミノフェンも消化性潰瘍を悪化させる可能性があるため、消化性潰瘍のある患者には、本剤を投与しないこと。
- 2.7 非ステロイド性消炎鎮痛剤の投与により血小板機能障害が発現することがあり、アセトアミノフェンも血液の異常を悪化させる可能性があるため、重篤な血液の異常がある患者には、本剤を投与しないこと。
- 2.8 ■トラマドール

海外の臨床試験において、肝硬変患者12例にトラマドール塩酸塩カプセル50mgを経口投与したとき、健康成人と比較して血清中トラマドールの C_{max} 及び AUC_{∞} が顕著に増加し、 $t_{1/2}$ は約2.6倍に延長した。トラマドールは、主に肝でCYP2D6及びCYP3A4により代謝されるため、肝障害のある患者に本剤を投与したとき、トラマドールの血中濃度が上昇する可能性がある。

■アセトアミノフェン

海外の臨床試験において、肝機能障害患者（軽度～中等度：9例、高度：5例）にアセトアミノフェン1000mgを経口投与したとき、健康成人と比較して血漿中アセトアミノフェンの AUC_{6h} は約1.7倍増加し、 $t_{1/2}$ は約2時間延長したとの報告がある⁵⁰⁾。アセトアミノフェンは、主に肝でグルクロン酸抱合及び硫酸抱合により代謝、排出され、一部はCYP1A2、CYP2E1、CYP3A4により代謝され、肝毒性を持つ活性代謝物*N*-アセチル-*p*-ベンゾキノニミンを生成する。*N*-アセチル-*p*-ベンゾキノニミンはグルタチオン抱合を受け排泄されるが、アセトアミノフェンが過剰となった場合、肝内に*N*-アセチル-*p*-ベンゾキノニミンが蓄積し肝細胞障害を引き起こされるため、重篤な肝障害のある患者では、アセトアミノフェンの代謝が阻害され、重篤な転帰をとる可能性がある。

以上より、重篤な肝障害のある患者には、本剤を投与しないこと。

2.9 ■トラマドール

海外の臨床試験において、腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス：80mL/分以下）21例にトラマドール塩酸塩 100mg を静脈内投与したとき、血清中トラマドールの $t_{1/2}$ 及び AUC_{∞} は健康成人のそれぞれ最大で 1.5 倍及び 2 倍であった。

■アセトアミノフェン

海外の臨床試験において、腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス：30mL/分以下）13例にアセトアミノフェン 1000mg を経口投与したとき、投与 8～24 時間後の血漿中アセトアミノフェンの $t_{1/2}$ は健康成人（4.9 時間）と比較して 11.7 時間に延長し、 AUC_{8-24h} も約 1.9 倍増加したとの報告がある⁵¹⁾。また、非ステロイド性消炎鎮痛剤の投与により腎障害が悪化することがあり、アセトアミノフェンも腎障害を悪化させる可能性がある。

なお、一般に高度の腎機能障害に分類されるクレアチニンクリアランスが 30mL/分未満の患者における、本剤の薬物動態に及ぼす影響は検討されていない。

以上より、重篤な腎障害がある患者には、本剤を投与しないこと。

- 2.10 非ステロイド性消炎鎮痛剤の投与により、浮腫、循環体液量の増加が起こり、心臓の仕事量が増加するため心不全の症状が悪化するおそれがあり、アセトアミノフェンも心不全を増悪させる可能性がある。重篤な心機能不全がある患者には、本剤を投与しないこと。
- 2.11 非ステロイド性消炎鎮痛剤の投与によりアスピリン喘息が誘発されることがあり、アセトアミノフェンもアスピリン喘息を誘発する可能性があるため、アスピリン喘息又はその既往歴のある患者には、本剤を投与しないこと。
- 2.12 本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある患者においては、本剤の投与により過敏症を起こす可能性があるため、投与しないこと。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。
- 8.2 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。
[11.1.4 参照]
- 8.3 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。
- 8.4 眠気、めまい、意識消失が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。なお、意識消失により自動車事故に至った例も報告されている。
- 8.5 感染症を不顕性化するおそれがあるため、観察を十分に行うこと。
- 8.6 重篤な肝障害が発現するおそれがあるため注意すること。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こと。[1.1、11.1.9 参照]
- 8.7 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。

（解説）

- 8.1 本剤がトラマドールとアセトアミノフェンの配合剤であることから、両成分の副作用プロファイル等の特徴を踏まえた上で適切な患者に投与すること。
- 8.2 オピオイド鎮痛剤の長期投与により、依存性が発現することが知られている。本剤の連用により薬物依存が生じる可能性があるため、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。
- 8.3 オピオイド鎮痛剤の副作用として、悪心、嘔吐、便秘が高頻度に認められる。本剤の国内臨床試験において、悪心 41.4%（248/599 例）、嘔吐 26.2%（157/599 例）、便秘 21.2%（127/599 例）の副作用が認められた。これらの副作用がみられた場合には、制吐剤、緩下剤を併用するなど、適切な処置を行うこと。なお、国内長期投与試験において、これらの有害事象は特に投与開始初期に多く発現したが、経時的に減少しており（表Ⅷ-1）、55.9%で処置なく投与継続が可能であった（表Ⅷ-2）。
また、外国臨床試験において、トラマドールの投与を少量から開始し徐々に増量することで、忍容性を向上させることが報告されている⁵²⁾。

表Ⅷ-1 国内長期投与試験（JNS013-JPN-05 試験）における時期別有害事象発現割合

	1週	2週	3～4週	5～12週	13～24週	25～36週	37～48週	49週～
被験者数	190	172	166	151	128	112	101	96
悪心 [発現例数(%)]	79 (41.6)	5 (2.9)	10 (6.0)	14 (9.3)	8 (6.3)	4 (3.6)	7 (6.9)	1 (1.0)
嘔吐 [発現例数(%)]	57 (30.0)	5 (2.9)	7 (4.2)	7 (4.6)	6 (4.7)	4 (3.6)	4 (4.0)	0
便秘 [発現例数(%)]	41 (21.6)	8 (4.7)	2 (1.2)	8 (5.3)	9 (7.0)	5 (4.5)	7 (6.9)	1 (1.0)

表Ⅷ-2 国内長期投与試験（JNS013-JPN-05 試験）における悪心、嘔吐に対する処置の内容

被験者数	111
処置	症例数 (%)
増量	0
なし（変更せず）	62 (55.9)
減量	12 (10.8)
休薬	7 (6.3)
投与中止	29 (26.1)
非該当（投与終了後の発現等）	1 (0.9)
不明	0

- 8.4 本剤の国内臨床試験において、傾眠 25.9%（155/599 例）、浮動性めまい 18.9%（113/599 例）の副作用が認められた。また、国内において、本剤服用後に自動車を運転し、意識消失の発現により自動車事故に至った例が 1 例報告された。トラマドールの中枢抑制作用に基づく眠気、めまい、意識消失が発現する可能性があるため、本剤投与中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指導すること。
- 8.5 アセトアミノフェンの解熱・鎮痛作用により、急性上気道炎等の症状がマスクされることがあるため、感染症を合併している患者に本剤を投与する場合には、適切な抗菌剤を併用し、観察を十分に行うこと。
- 8.6 アセトアミノフェンの投与により、重篤な肝障害が発現するおそれがあるため、定期的に肝機能検査を行うなど慎重に投与し、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。（Ⅷ-1. 警告内容とその理由）及び「Ⅷ-8-（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）
- 8.7 鎮痛剤による治療は、慢性疼痛や抜歯後の疼痛に対する原因療法ではなく、対症療法であるため、治療上の必要性を十分に検討した上で使用し、期待する効果がみられない場合には、速やかに他の選択肢を検討するなど、適切に使用すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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（治療により十分な管理がされていないてんかん患者を除く）

本剤投与中は観察を十分に行うこと。痙攣発作を誘発することがある。[2.5 参照]

9.1.2 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。

9.1.3 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。

9.1.4 薬物の乱用又は薬物依存傾向のある患者

厳重な医師の管理下に、短期間に限って投与すること。
依存性を生じやすい。

9.1.5 オピオイド鎮痛剤に対し過敏症の既往歴のある患者

（本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者を除く）

[2.12 参照]

9.1.6 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。

9.1.7 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。

9.1.8 血液の異常又はその既往歴のある患者（重篤な血液の異常のある患者を除く）

血液障害を起こすおそれがある。[2.7 参照]

9.1.9 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。

9.1.10 心機能異常のある患者（重篤な心機能不全のある患者を除く）

症状が悪化するおそれがある。[2.10 参照]

9.1.11 気管支喘息のある患者

症状が悪化するおそれがある。[2.11 参照]

9.1.12 アルコール多量常飲者

肝障害があらわれやすくなる。[10.2 参照]

9.1.13 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。

9.1.14 18歳未満の肥満、閉塞性睡眠時無呼吸症候群又は重篤な肺疾患を有する患者

投与しないこと。重篤な呼吸抑制のリスクが増加するおそれがある。

（解説）

9.1.1 てんかん等の痙攣性疾患のある患者やこれらの既往歴のある患者、又は痙攣発作を起こしやすい患者にトラマドールを投与したとき、痙攣発作を誘発するおそれがあるため、観察を十分に行うこと。

9.1.2 呼吸抑制状態にある患者では、トラマドールの有する呼吸抑制作用が増強されるおそれがある。

- 9.1.3 脳に器質的障害のある患者（脳腫瘍、脳血管障害、脳炎・髄膜炎、悪性腫瘍による髄膜炎、慢性硬膜下血腫等）では、呼吸抑制が起こりやすく、また、呼吸中枢の二酸化炭素反応性の低下により脳血管が拡張し、頭蓋内圧がさらに上昇する危険性がある。
- 9.1.4 オピオイド鎮痛剤の連用により、身体的依存（退薬症候）を生じることがある。また、過去にオピオイド鎮痛剤に対する依存の既往歴をもつ患者では、トラマドールの投与により依存を再発する可能性がある。特に身体的依存の既往歴のある患者には、厳重な医師の管理下に、短期間に限って投与すること。
- 9.1.5 オピオイド鎮痛剤に対し過敏症の既往歴のある患者では、トラマドールの投与により過敏症を起こす可能性がある。
- 9.1.6 ショック状態にある患者では、心拍出量の減少、血圧低下、脳血流量の低下等の循環不全が起こり、これらによる呼吸抑制が発現するおそれがある。トラマドールの投与によりこれらの症状が増強する可能性がある。
- 9.1.7 消化性潰瘍の既往歴のある患者では、非ステロイド性消炎鎮痛剤の投与により消化性潰瘍が再発することがあり、アセトアミノフェンも消化性潰瘍の再発を促進する可能性がある。
- 9.1.8 血液の異常又はその既往歴のある患者では、非ステロイド性消炎鎮痛剤の投与により血小板機能障害が発現することがあり、アセトアミノフェンも血液の異常を悪化させる可能性がある。
- 9.1.9 出血傾向のある患者では、非ステロイド性消炎鎮痛剤の投与により血小板機能障害が発現することがあり、アセトアミノフェンも血小板機能障害を悪化させる可能性がある。
- 9.1.10 心機能異常のある患者では、非ステロイド性消炎鎮痛剤の投与により、浮腫、循環体液量の増加が起こり、心臓の仕事量が増加するため症状が悪化するおそれがあり、アセトアミノフェンもこれらの症状を悪化させる可能性がある。
- 9.1.11 気管支喘息のある患者では、非ステロイド性消炎鎮痛剤の投与により気管支喘息が悪化することがあり、アセトアミノフェンも気管支喘息を悪化させる可能性がある。
- 9.1.12 アルコール常飲者では、CYP2E1が誘導され、アセトアミノフェンから肝毒性を有するN-アセチル-p-ベンズキノニンへの代謝が促進され、肝障害を引き起こす可能性がある。
- 9.1.13 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では、肝障害が起こりやすいとの報告がある。一方、アセトアミノフェンの投与により肝障害が発現する可能性があるため、このような病態の患者に本剤を投与する場合には、肝障害の発現に注意し、慎重に投与すること。
- 9.1.14 重篤な呼吸抑制のリスクが増加するおそれがあるため、18歳未満の肥満、閉塞性睡眠時無呼吸症候群又は重篤な肺疾患を有する患者には投与しないこと。（「Ⅷ-6・(7) 小児等」の項参照）

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者

投与しないこと。重篤な転帰をとるおそれがある。[2.9 参照]

9.2.2 腎障害のある患者あるいはその既往歴のある患者（重篤な腎障害のある患者を除く）

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。[16.6.2 参照]

(解説)

9.2.1 重篤な腎障害のある患者には、本剤を投与しないこと。(VIII-2. 禁忌内容とその理由」の項参照)

9.2.2 クレアチンクリアランスの低下に伴いトラマドールの排泄の遅延が認められていることから、腎障害のある患者では、トラマドールの血中濃度が上昇する可能性がある。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

投与しないこと。重篤な転帰をとるおそれがある。[2.8 参照]

9.3.2 肝障害のある患者あるいはその既往歴のある患者（重篤な肝障害のある患者を除く）

肝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。[16.6.1 参照]

(解説)

9.3.1 重篤な肝障害のある患者には、本剤を投与しないこと。(「VIII-2. 禁忌内容とその理由」の項参照)

9.3.2 肝障害のある患者又はその既往歴のある患者では、アセトアミノフェンの投与により、肝障害が悪化する可能性がある。また、トラマドール及びアセトアミノフェンは主に肝で代謝されるため、肝障害患者に本剤を投与したとき、トラマドール及びアセトアミノフェンの血中濃度が上昇する可能性がある。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

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が報告されている。

9.5.2 妊娠後期の女性へのアセトアミノフェンの投与により胎児に動脈管収縮を起こすことがある。

9.5.3 アセトアミノフェンは妊娠後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。

(解説)

トラマドールは、妊婦への筋肉内投与により臍帯血清中及び羊水中への移行が認められ^{32)・33)}、アセトアミノフェンは、妊婦への経口投与により、臍帯血清中への移行が認められている³⁴⁾。以上よりトラマドール及びアセトアミノフェンは、胎盤を通過し、胎児への移行が認められている。本剤において、ヒトにおける妊婦への投与に関する安全性は検討されていないため、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。他のアセトアミノフェン含有製剤においては、胎児動脈管収縮の症例が報告されている。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。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。

(解説)

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

(7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 12歳未満の小児

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

9.7.2 12歳以上の小児

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

9.7.3 肥満、閉塞性睡眠時無呼吸症候群又は重篤な肺疾患を有する小児

投与しないこと。重篤な呼吸抑制のリスクが増加するおそれがある。

(解説)

本剤投与による国内での症例報告はないが、海外において、12歳未満の小児で死亡を含む重篤な呼吸抑制のリスクが高いとの報告があるため、注意喚起を行うこととした。米国食品薬品局（FDA）でコデイン類及びトラマドールによる小児の呼吸抑制について注意喚起が行われたことを受け、本邦でも小児等に対する安全性評価が実施された。その結果、予防的な措置として12歳未満の小児、18歳未満の肥満、閉塞性睡眠時無呼吸症候群又は重篤な肺疾患を有する患者には投与しないよう、注意喚起を行うこととした。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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

(解説)

一般的に、高齢者では肝臓、腎臓等の機能が低下していることが多く、本剤の代謝や排泄が遅延し、副作用が増強される可能性があることから、副作用の発現に注意し、十分に観察しながら慎重に投与すること。

7. 相互作用

10. 相互作用

トラマドールは、主にCYP2D6及びCYP3A4によって代謝される。

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
MAO 阻害剤 セレギリン塩酸塩 (エフピー) ラサギリンメシル酸塩 (アジレクト) サフィナミドメシル酸塩 (エクフィナ) [2.3 参照]	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、ミオクローヌス、下痢等）を含む中枢神経系（攻撃的行動、固縮、痙攣、昏睡、頭痛）、呼吸器系（呼吸抑制）及び心血管系（低血圧、高血圧）の重篤な副作用が報告されている。 MAO 阻害剤を投与中の患者又は投与中止後 14 日以内の患者には投与しないこと。また、本剤投与中止後に MAO 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。
ナルメフェン塩酸塩 セリンクロ [2.4 参照]	離脱症状を起こすおそれがある。 また、鎮痛作用が減弱するおそれがある。 ナルメフェン塩酸塩を投与中の患者又は投与中止後 1 週間以内の患者には投与しないこと。	μ オピオイド受容体への競合的阻害による。

(解説)

<MAO 阻害剤>

トラマドールとモノアミン酸化酵素阻害剤の併用により、相加的に作用が増強され、また、中枢神経におけるセロトニンの蓄積が起こり、セロトニン症候群等の副作用が増強されるおそれがある。モノアミン酸化酵素阻害剤を投与中及びモノアミン酸化酵素阻害剤が体内から消失する期間を考

慮し、投与中止後 14 日以内の患者においては、本剤を投与しないこと。また、本剤投与中止後にモノアミン酸化酵素阻害剤の投与を開始する場合には、トラマドールが体内から消失する期間を考慮し 2～3 日間の間隔を空けること。（「VIII-2. 禁忌内容とその理由」の項参照）

＜ナルメフェン塩酸塩＞

μ オピオイド受容体への競合的阻害により、離脱症状を起こすおそれ、および鎮痛作用が減弱するおそれがある。ナルメフェン塩酸塩を投与中の患者又は投与中止後 1 週間以内の患者には投与しないこと。（「VIII-2. 禁忌内容とその理由」の項参照）

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
オピオイド鎮痛剤 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、ミオクローヌス、下痢等）があらわれるおそれがある。	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。
リネゾリド	また、痙攣発作の危険性を増大させるおそれがある。	リネゾリドの非選択的、可逆的 MAO 阻害作用により、相加的に作用が増強され、また、中枢神経のセロトニンが蓄積すると考えられる。
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 <i>N</i> -アセチル- <i>p</i> -ベンゾキノニンイミンへの代謝が促進される。
アルコール（飲酒） [9.1.12 参照]	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 <i>N</i> -アセチル- <i>p</i> -ベンゾキノニンイミンへの代謝が促進される。
キノジン	相互に作用が増強するおそれがある。	機序不明

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。
	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。	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。

(解説)

＜オピオイド鎮痛剤、中枢神経抑制剤＞

トラマドールとこれらの薬剤の有する中枢神経抑制作用が相加的に増強され、痙攣閾値の低下や呼吸抑制等の副作用が増強されるおそれがある。

＜三環系抗うつ剤、セロトニン作用薬＞

トラマドールとこれらの薬剤の併用により、中枢神経におけるセロトニンの蓄積が起こり、セロトニン症候群等の副作用が増強されるおそれがある。

＜リネゾリド＞

トラマドールとリネゾリド(弱モノアミン酸化酵素阻害剤)の併用により、相加的に作用が増強され、また、中枢神経におけるセロトニンの蓄積が起こり、セロトニン症候群等の副作用が増強されるおそれがある。なお、モノアミン酸化酵素阻害剤は「Ⅷ-7-(1) 併用禁忌とその理由」の項にて注意喚起している。(「Ⅷ-7-(1) 併用禁忌とその理由」の項参照)

＜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＞

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、本剤の作用が減弱する可能性がある。また、アセトアミノフェンから、肝毒性を有する*N*-アセチル-*p*-ベンゾキノインミンへの代謝が促進され、肝障害を引き起こす可能性がある。

＜アルコール(飲酒)＞

トラマドールとアルコールの有する中枢神経抑制作用が相加的に増強され、呼吸抑制等の副作用が増強されるおそれがある。

また、アルコール常飲者では、CYP2E1が誘導され、アセトアミノフェンから肝毒性を有する*N*-アセチル-*p*-ベンゾキノインミンへの代謝が促進され、肝障害を引き起こす可能性がある。

<キニジン>

機序は不明であるが、トラマドールとキニジンの併用により、相互に作用が増強されるおそれがある。

<クマリン系抗凝血剤（ワルファリン）>

機序は不明であるが、トラマドール又はアセトアミノフェンとワルファリンとの併用により、ワルファリンの作用が増強されるおそれがある。

<ジゴキシン>

機序は不明であるが、トラマドールとジゴキシンの併用により、ジゴキシン中毒を引き起こすおそれがある。

<オンダンセトロン塩酸塩水和物>

オンダンセトロン塩酸塩水和物がトラマドールの有するセロトニン作用を抑制し、本剤の鎮痛作用を減弱したとの報告がある^{53)、54)}。

<ブプレノルフィン、ペンタゾシン等>

トラマドールの鎮痛作用は、主に μ -オピオイド受容体に対するアゴニスト作用とモノアミン再取り込み阻害作用によって発現するが、ブプレノルフィンやペンタゾシン等のアゴニスト/アンタゴニストとトラマドールを併用すると、トラマドールの効果を減弱させ、場合によっては退薬症候を誘発する可能性がある。

<エチニルエストラジオール含有製剤>

エチニルエストラジオールのグルクロン酸抱合促進作用により、アセトアミノフェンの代謝が促進され、血中濃度が低下する⁵⁵⁾。また、アセトアミノフェンは硫酸抱合を受けることから、エチニルエストラジオールの代謝に競合的に拮抗し、血中濃度が上昇する⁵⁶⁾。

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

呼吸困難、喘鳴、血管浮腫、蕁麻疹等があらわれることがある。

11.1.2 痙攣（0.2%）

11.1.3 意識消失（0.2%）

11.1.4 依存性（頻度不明）

長期使用時に、耐性、精神的依存及び身体的依存が生じることがある。本剤の中止又は減量時において、激越、不安、神経過敏、不眠症、運動過多、振戦、胃腸症状、パニック発作、幻覚、錯感覚、耳鳴等の退薬症候が生じることがある。[8.2 参照]

11.1.5 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）、急性汎発性発疹性膿疱症（頻度不明）

11.1.6 間質性肺炎（頻度不明）

咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.7 間質性腎炎、急性腎障害（頻度不明）

11.1.8 喘息発作の誘発（頻度不明）

11.1.9 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸（頻度不明）

劇症肝炎、AST、ALT、 γ -GTP の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。[8.6 参照]

11.1.10 顆粒球減少症（頻度不明）

11.1.11 呼吸抑制（頻度不明）

11.1.12 薬剤性過敏症症候群（頻度不明）

初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。なお、ヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

（解説）

11.1.1 本剤での報告はないが、トラマドール又はアセトアミノフェンの投与により、ショック、アナフィラキシー（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。本剤を投与する際には観察を十分に行い、これらの症状があらわれた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.2 本剤の国内臨床試験において、痙攣が 0.2%（1/599 例）報告されている。本剤を投与する際には観察を十分に行い、異常が認められた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.3 国内において、本剤との関連が否定できない意識消失関連事象（意識消失、意識レベルの低下）の発現症例が報告されている。本剤服用中には観察を十分に行うこと。本剤の副作用として、悪心、浮動性めまい等の症状があらわれることが知られているが、意識消失が発現した症例では、意識消失の前にこれらの症状が強く発現している例もある。異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.4 本剤の国内臨床試験での報告はないが、トラマドールの長期使用により、依存性がみられる可能性があるため、観察を十分に行い、依存性が認められた場合には本剤の投与を中止すること。トラマドールの中止又は減量時において、退薬症候（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) がみられることがあるため、本剤の中止又は減量時には観察を十分に行うこと。

また、薬物乱用又は薬物依存傾向のある患者では、依存性を生じやすいため、厳重な医師の管理下において、短期間に限って使用すること。

- 11.1.5 本剤の国内臨床試験での報告はないが、アセトアミノフェンの投与により、中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、急性汎発性発疹性膿疱症があらわれることがあるため、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。
- 11.1.6 本剤の国内臨床試験での報告はないが、アセトアミノフェンの投与により、間質性肺炎があらわれることがあるため、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。
- 11.1.7 本剤の国内臨床試験での報告はないが、アセトアミノフェンの投与により、間質性腎炎、急性腎障害があらわれることがあるため、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。
- 11.1.8 本剤の国内臨床試験での報告はないが、アセトアミノフェンの投与により、喘息発作が誘発されることがあるため、観察を十分に行うこと。
- 11.1.9 本剤の国内臨床試験による重篤な肝障害の報告はないが、アセトアミノフェンの投与により、重篤な肝障害があらわれることがあるため、肝障害の徴候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。（「VIII-1. 警告内容とその理由」及び「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）
アセトアミノフェン単一製剤及びアセトアミノフェン配合剤において、アセトアミノフェンとの関連が否定できない劇症肝炎症例が報告されている。
- 11.1.10 本剤の国内臨床試験での報告はないが、アセトアミノフェンの投与により、顆粒球減少症があらわれることがあるため、症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11.1.11 「呼吸抑制」は「過量投与」の項に「過量投与による重篤な症状」としても記載しており、本剤を含むトラマドール塩酸塩製剤において、因果関係が否定できない重篤な呼吸抑制の症例が報告されている。十分な呼吸の維持に注意を払い、呼吸管理と循環の管理を行うこと。（「VIII-10. 過量投与」の項参照）
- 11.1.12 「薬剤性過敏症症候群（頻度不明）」は国内においてアセトアミノフェンを含有する製剤で症例が集積されている。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	5%以上	1%以上5%未満	1%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症			腎盂腎炎	
血液及びリンパ系障害		貧血		
代謝及び栄養障害		食欲不振	高脂血症、低血糖症	
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、せん妄
神経系障害	傾眠（25.9%）、浮動性めまい（18.9%）、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、片頭痛	運動失調、昏迷、会話障害、運動障害
眼障害			視覚異常	縮瞳、散瞳
耳及び迷路障害			耳不快感、耳鳴、回転性めまい	
心臓障害			動悸	不整脈、頻脈
血管障害		高血圧、ほてり		低血圧、起立性低血圧
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			呼吸困難、嘔声	
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
肝胆道系障害	肝機能検査異常			
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症	発疹、多汗症、冷汗		
腎及び尿路障害		排尿困難	アルブミン尿、尿閉	乏尿
全身障害及び投与局所様態	異常感	口渇、倦怠感、発熱、浮腫	胸部不快感、無力症、悪寒	疲労、胸痛、失神、離脱症候群

	5%以上	1%以上5%未満	1%未満	頻度不明
臨床検査		体重減少、血中CPK増加、血中尿素増加、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、中毒及び処置合併症			転倒・転落	

(解説)

国内臨床試験で報告された副作用*を頻度別に記載した。頻度不明は外国のみで報告され、国内でも発生が予想される副作用を記載している。

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

<神経系障害（傾眠、浮動性めまい）>

オピオイド鎮痛剤の中枢抑制作用に基づくと考えられる副作用として、傾眠、浮動性めまいが高頻度に認められた。国内長期投与試験において、これらの有害事象は特に投与開始初期に多く発現したが、経時的に減少する傾向がみられた。

表Ⅷ-3 国内長期投与試験（JNS013-JPN-05 試験）における時期別有害事象発現割合

	1週	2週	3～4週	5～12週	13～24週	25～36週	37～48週	49週～
被験者数	190	172	166	151	128	112	101	96
傾眠 [発現例数 (%)]	35 (18.4)	3 (1.7)	1 (0.6)	0	1 (0.8)	0	0	0
浮動性めまい [発現例数 (%)]	35 (18.4)	4 (2.3)	3 (1.8)	8 (5.3)	4 (3.1)	2 (1.8)	0	1 (1.0)

<悪心、嘔吐、便秘>

オピオイド鎮痛剤の薬理作用に基づくと考えられる副作用として、悪心、嘔吐、便秘が高頻度に認められた。これらの副作用は、特に投与開始初期に多く発現したが、経時的に減少する傾向がみられた。（「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

<肝機能検査異常>

本剤の国内臨床試験において、肝機能検査値異常関連の副作用が下表のとおり認められた。アセトアミノフェンの投与により、重篤な肝障害があらわれることがあるため、本剤投与時は、定期的に肝機能検査を行い、肝障害の徴候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。（「Ⅷ-1. 警告内容とその理由」、「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」及び「Ⅷ-8-（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

表Ⅷ-4 国内臨床試験における肝機能検査値異常関連副作用

副作用	発現症例数 (%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	30 (5.0)
血中ビリルビン増加	13 (2.2)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	10 (1.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (1.3)
血中乳酸脱水素酵素増加	7 (1.2)
肝機能検査異常	7 (1.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (0.8)

表Ⅷ-5 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

時期	承認時	特定使用成績調査 (TRC1L)	使用成績調査 (TRC2U)	承認時と 調査の合計
調査施設数	65	201	29	280
調査症例数	599	1262	297	2158
副作用等の発現症例数	486	289	112	887
副作用等の発現件数	1563	364	157	2084
副作用等の発現症例率	81.14%	22.90%	37.71%	41.10%

時期	承認時	特定使用成績調査 (TRC1L)	使用成績調査 (TRC2U)	承認時と 調査の合計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）			
感染症および寄生虫症	9 (1.50)	5 (0.40)	—	14 (0.65)
口角口唇炎	2 (0.33)	—	—	2 (0.09)
結膜炎	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
せつ	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
胃腸炎	1 (0.17)	1 (0.08)	—	2 (0.09)
ウイルス性胃腸炎	—	1 (0.08)	—	1 (0.05)
消化器カンジダ症	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
腎盂腎炎	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
足部白癬	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
ウイルス性上気道感染	—	2 (0.16)	—	2 (0.09)
口腔真菌感染	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
化膿	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
ヘルペス眼感染	—	1 (0.08)	—	1 (0.05)
口腔ヘルペス	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
感染性胸水	—	1 (0.08)	—	1 (0.05)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	—	2 (0.16)	—	2 (0.09)
胃癌	—	1 (0.08)	—	1 (0.05)
リンパ腫	—	1 (0.08)	—	1 (0.05)
血液およびリンパ系障害	6 (1.00)	—	—	6 (0.28)
貧血	6 (1.00)	—	—	6 (0.28)
免疫系障害	—	1 (0.08)	—	1 (0.05)
薬物過敏症	—	1 (0.08)	—	1 (0.05)
代謝および栄養障害	35 (5.84)	10 (0.79)	—	45 (2.09)
脱水	2 (0.33)	—	—	2 (0.09)
糖尿病	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
高コレステロール血症	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
高血糖	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
高トリグリセリド血症	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
低血糖	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
食欲減退	29 (4.84)	10 (0.79)	—	39 (1.81)

「副作用等の種類」は MedDRA/J Ver20.0 にて記載

時期	承認時	特定使用成績調査 (TRC1L)	使用成績調査 (TRC2U)	承認時と 調査の合計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）			
高脂血症	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
精神障害	18 (3.01)	3 (0.24)	1 (0.34)	22 (1.02)
異常な夢	—	1 (0.08)	—	1 (0.05)
不安	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
妄想	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
摂食障害	—	—	1 (0.34)	1 (0.05)
幻聴	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
幻視	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
不眠症	11 (1.84)	2 (0.16)	—	13 (0.60)
気力低下	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
睡眠障害	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
感情不安定	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
不安障害	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
神経系障害	258 (43.07)	70 (5.55)	36 (12.12)	364 (16.87)
意識変容状態	—	—	1 (0.34)	1 (0.05)
脳梗塞	—	1 (0.08)	—	1 (0.05)
注意力障害	2 (0.33)	—	—	2 (0.09)
浮動性めまい	110 (18.36)	32 (2.54)	21 (7.07)	163 (7.55)
体位性めまい	3 (0.50)	—	—	3 (0.14)
味覚異常	6 (1.00)	—	—	6 (0.28)
ジスキネジア	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
顔面麻痺	—	1 (0.08)	—	1 (0.05)
頭部不快感	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
頭痛	48 (8.01)	6 (0.48)	2 (0.67)	56 (2.59)
筋緊張亢進	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
感覚鈍麻	3 (0.50)	1 (0.08)	—	4 (0.19)
第4脳神経麻痺	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
意識消失	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
片頭痛	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
錯感覚	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
嗅覚錯誤	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
痙攣発作	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
傾眠	155 (25.88)	32 (2.54)	16 (5.39)	203 (9.41)
振戦	2 (0.33)	2 (0.16)	—	4 (0.19)
大脳障害	—	1 (0.08)	—	1 (0.05)
眼障害	3 (0.50)	1 (0.08)	—	4 (0.19)
白内障	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
光視症	—	1 (0.08)	—	1 (0.05)
霧視	2 (0.33)	—	—	2 (0.09)

「副作用等の種類」は MedDRA/J Ver20.0 にて記載

時期	承認時	特定使用成績調査 (TRC1L)	使用成績調査 (TRC2U)	承認時と 調査の合計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）			
耳および迷路障害	8 (1.34)	2 (0.16)	—	10 (0.46)
耳鳴	3 (0.50)	1 (0.08)	—	4 (0.19)
回転性めまい	2 (0.33)	1 (0.08)	—	3 (0.14)
耳不快感	3 (0.50)	—	—	3 (0.14)
突発性難聴	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
心臓障害	5 (0.83)	2 (0.16)	—	7 (0.32)
動悸	5 (0.83)	2 (0.16)	—	7 (0.32)
血管障害	23 (3.84)	2 (0.16)	—	25 (1.16)
血圧変動	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
潮紅	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
血腫	—	1 (0.08)	—	1 (0.05)
高血圧	13 (2.17)	1 (0.08)	—	14 (0.65)
ほてり	8 (1.34)	—	—	8 (0.37)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 (2.00)	2 (0.16)	—	14 (0.65)
気管支拡張症	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
咳嗽	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
発声障害	2 (0.33)	—	—	2 (0.09)
呼吸困難	2 (0.33)	1 (0.08)	—	3 (0.14)
しゃっくり	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
過換気	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
鼻の炎症	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
鼻閉塞	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
湿性咳嗽	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
痰貯留	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
口腔咽頭痛	—	1 (0.08)	—	1 (0.05)
胃腸障害	361 (60.27)	197 (15.61)	87 (29.29)	645 (29.89)
腹部不快感	36 (6.01)	5 (0.40)	2 (0.67)	43 (1.99)
腹部膨満	3 (0.50)	1 (0.08)	—	4 (0.19)
腹痛	4 (0.67)	1 (0.08)	—	5 (0.23)
下腹部痛	—	1 (0.08)	—	1 (0.05)
上腹部痛	25 (4.17)	4 (0.32)	—	29 (1.34)
口唇炎	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
慢性胃炎	4 (0.67)	—	—	4 (0.19)
便秘	127 (21.20)	72 (5.71)	3 (1.01)	202 (9.36)
齲歯	—	1 (0.08)	—	1 (0.05)
下痢	14 (2.34)	1 (0.08)	—	15 (0.70)
口内乾燥	9 (1.50)	1 (0.08)	—	10 (0.46)
消化不良	9 (1.50)	—	—	9 (0.42)
胃潰瘍	3 (0.50)	3 (0.24)	—	6 (0.28)

「副作用等の種類」は MedDRA/J Ver20.0 にて記載

時期	承認時	特定使用成績調査 (TRC1L)	使用成績調査 (TRC2U)	承認時と 調査の合計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）			
胃炎	5 (0.83)	1 (0.08)	—	6 (0.28)
胃食道逆流性疾患	5 (0.83)	—	—	5 (0.23)
胃腸障害	2 (0.33)	2 (0.16)	—	4 (0.19)
吐血	—	2 (0.16)	—	2 (0.09)
単径ヘルニア	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
メレナ	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
悪心	248 (41.40)	91 (7.21)	69 (23.23)	408 (18.91)
口腔内不快感	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
口内炎	8 (1.34)	2 (0.16)	—	10 (0.46)
上部消化管出血	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
嘔吐	157 (26.21)	21 (1.66)	28 (9.43)	206 (9.55)
大腸ポリープ	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
消化管運動過剰	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
胃粘膜病変	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
胃腸音異常	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
肝胆道系障害	6 (1.00)	1 (0.08)	—	7 (0.32)
胆嚢炎	—	1 (0.08)	—	1 (0.05)
胆石症	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
肝機能異常	4 (0.67)	—	—	4 (0.19)
薬物性肝障害	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
皮膚および皮下組織障害	80 (13.36)	13 (1.03)	4 (1.35)	97 (4.49)
冷汗	9 (1.50)	—	1 (0.34)	10 (0.46)
薬疹	—	1 (0.08)	—	1 (0.05)
湿疹	6 (1.00)	1 (0.08)	—	7 (0.32)
紅斑	—	1 (0.08)	—	1 (0.05)
皮下出血	1 (0.17)	1 (0.08)	—	2 (0.09)
多汗症	23 (3.84)	2 (0.16)	2 (0.67)	27 (1.25)
過角化	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
痒疹	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
そう痒症	26 (4.34)	3 (0.24)	—	29 (1.34)
発疹	10 (1.67)	4 (0.32)	—	14 (0.65)
全身性皮疹	—	1 (0.08)	—	1 (0.05)
老人性そう痒症	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
皮膚びらん	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
蕁麻疹	2 (0.33)	—	—	2 (0.09)
全身性そう痒症	3 (0.50)	—	1 (0.34)	4 (0.19)
アレルギー性そう痒症	5 (0.83)	—	—	5 (0.23)
皮膚腫瘍	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
筋骨格系および結合組織障害	9 (1.50)	7 (0.55)	—	16 (0.74)

「副作用等の種類」は MedDRA/J Ver20.0 にて記載

時期	承認時	特定使用成績調査 (TRC1L)	使用成績調査 (TRC2U)	承認時と 調査の合計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）			
背部痛	—	6 (0.48)	—	6 (0.28)
側腹部痛	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
筋痙縮	2 (0.33)	—	—	2 (0.09)
筋力低下	—	1 (0.08)	—	1 (0.05)
変形性関節症	2 (0.33)	—	—	2 (0.09)
四肢痛	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
関節リウマチ	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
脊椎靭帯骨化症	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
四肢腫瘤	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
腎および尿路障害	16 (2.67)	3 (0.24)	1 (0.34)	20 (0.93)
排尿困難	8 (1.34)	3 (0.24)	—	11 (0.51)
血尿	2 (0.33)	—	—	2 (0.09)
排尿異常	2 (0.33)	—	—	2 (0.09)
腎結石症	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
蛋白尿	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
尿閉	2 (0.33)	—	1 (0.34)	3 (0.14)
尿管障害	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
生殖系および乳房障害	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
良性前立腺肥大症	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
一般・全身障害および投与 部位の状態	85 (14.19)	13 (1.03)	8 (2.69)	106 (4.91)
無力症	2 (0.33)	—	—	2 (0.09)
胸部不快感	4 (0.67)	—	—	4 (0.19)
悪寒	2 (0.33)	—	1 (0.34)	3 (0.14)
顔面浮腫	—	1 (0.08)	—	1 (0.05)
異常感	33 (5.51)	3 (0.24)	1 (0.34)	37 (1.71)
冷感	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
歩行障害	—	1 (0.08)	—	1 (0.05)
倦怠感	20 (3.34)	—	4 (1.35)	24 (1.11)
浮腫	2 (0.33)	—	—	2 (0.09)
末梢性浮腫	3 (0.50)	2 (0.16)	—	5 (0.23)
疼痛	—	5 (0.40)	—	5 (0.23)
発熱	8 (1.34)	—	2 (0.67)	10 (0.46)
口渇	22 (3.67)	—	—	22 (1.02)
末梢腫脹	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
医療機器不快感	—	1 (0.08)	—	1 (0.05)
臨床検査	135 (22.54)	2 (0.16)	1 (0.34)	138 (6.39)
アラニンアミノトランス フェラーゼ増加	10 (1.67)	—	—	10 (0.46)
尿中アルブミン陽性	2 (0.33)	—	—	2 (0.09)

「副作用等の種類」は MedDRA/J Ver20.0 にて記載

時期	承認時	特定使用成績調査 (TRC1L)	使用成績調査 (TRC2U)	承認時と 調査の合計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）			
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (1.34)	—	—	8 (0.37)
血中ビリルビン増加	13 (2.17)	—	—	13 (0.60)
血中コレステロール増加	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	17 (2.84)	—	—	17 (0.79)
血中クレアチニン減少	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
血中クレアチニン増加	3 (0.50)	—	—	3 (0.14)
血中ブドウ糖増加	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
血中乳酸脱水素酵素増加	7 (1.17)	—	—	7 (0.32)
血中カリウム減少	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
血中カリウム増加	2 (0.33)	—	—	2 (0.09)
血圧低下	—	—	1 (0.34)	1 (0.05)
血圧上昇	7 (1.17)	1 (0.08)	—	8 (0.37)
血中トリグリセリド増加	13 (2.17)	—	—	13 (0.60)
血中尿素増加	16 (2.67)	—	—	16 (0.74)
血中尿酸増加	2 (0.33)	—	—	2 (0.09)
C-反応性蛋白増加	2 (0.33)	—	—	2 (0.09)
好酸球数増加	2 (0.33)	—	—	2 (0.09)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	30 (5.01)	—	—	30 (1.39)
尿中ブドウ糖	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
尿中ブドウ糖陽性	5 (0.83)	—	—	5 (0.23)
尿中血陽性	7 (1.17)	—	—	7 (0.32)
ヘモグロビン減少	4 (0.67)	—	—	4 (0.19)
肝機能検査異常	6 (1.00)	1 (0.08)	—	7 (0.32)
単球数増加	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
好中球数増加	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
血小板数減少	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
赤血球数減少	2 (0.33)	—	—	2 (0.09)
体重減少	20 (3.34)	—	—	20 (0.93)
白血球数増加	4 (0.67)	—	—	4 (0.19)
血小板数増加	3 (0.50)	—	—	3 (0.14)
好酸球百分率増加	3 (0.50)	—	—	3 (0.14)
好中球百分率減少	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
好中球百分率増加	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
リンパ球百分率減少	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
尿中蛋白陽性	3 (0.50)	—	—	3 (0.14)
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (0.83)	—	—	5 (0.23)

「副作用等の種類」は MedDRA/J Ver20.0 にて記載

時期	承認時	特定使用成績調査 (TRC1L)	使用成績調査 (TRC2U)	承認時と 調査の合計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）			
肝機能検査値上昇	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
傷害、中毒および処置合併症	3 (0.50)	6 (0.48)	—	9 (0.42)
転倒	2 (0.33)	4 (0.32)	—	6 (0.28)
損傷	—	1 (0.08)	—	1 (0.05)
脊椎圧迫骨折	—	2 (0.16)	—	2 (0.09)
硬膜下血腫	1 (0.17)	—	—	1 (0.05)
社会環境	—	1 (0.08)	—	1 (0.05)
寝たきり	—	1 (0.08)	—	1 (0.05)

「副作用等の種類」は MedDRA/J Ver20.0 にて記載

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 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。[1.2 参照]

13.2 処置

緊急処置として、気道を確保し、症状に応じた呼吸管理と循環の管理を行うこと。

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。[1.2 参照]

（解説）

本剤の過量投与時には、十分な呼吸の維持に注意を払い、呼吸管理と循環の管理を行うこと。また、必要に応じて、一般的な支持療法を行うこと。

トラマドールの過量投与にはナロキソンが有効なことがあるが、痙攣発作を誘発することがあるため注意して投与すること。また、アセトアミノフェンの過量投与には、アセチルシステインの投与により肝でのグルタチオン欠乏を補い解毒を行うこと。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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ある。

14.1.2 小児の手の届かない所に保管するよう指導すること。

(解説)

14.1.1 PTP包装の薬剤共通の注意である(平成8年3月27日 日薬連発第240号及び平成8年4月18日 日薬連発第304号に基づく)。誤飲の要因として、外出のためにあわてて服用、会話をしながら服用など、服用の際に注意が他に向けられたことに起因するケースが多く報告されている⁵⁷⁾。

また、PTPシートの誤飲により、非常に重篤な合併症を呈するケースが報告されている⁵⁸⁾。

14.1.2 本剤はトラマドール塩酸塩とアセトアミノフェンの配合剤であり、トラマドール塩酸塩はオピオイド(非麻薬)であるため、特に小児の誤用により致死的な過量投与となるおそれがあることから、注意喚起している。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 アセトアミノフェンの類似化合物(フェナセチン)の長期投与により、血色素異常を起こすことがある。

15.1.2 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1.5~27kg、服用期間4~30年)していた人が多いとの報告がある。

15.1.3 非ステロイド性消炎鎮痛剤を長期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。

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

(解説)

15.1.1、15.1.2 アセトアミノフェン含有製剤に共通の記載である、アセトアミノフェン類似化合物であるフェナセチン製剤の長期・大量投与に関する注意事項について、本剤でも注意すること。

15.1.4 本剤の成分であるトラマドールは、主にCYP2D6及びCYP3A4によって代謝されるが、遺伝的にCYP2D6の活性が過剰であることが判明している患者(Ultra-rapid Metabolizer)では、トラマドールをより迅速かつ完全に活性代謝物に変換することがあり、これにより活性代謝物の血中濃度が上昇し、呼吸抑制等のリスクが増加する可能性があるため、注意すること。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 類似化合物（フェナセチン）の長期・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。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

表 IX-1 安全性薬理試験

試験項目		動物種 (n)	投与 経路	投与量 (mg/kg)	特記すべき所見
中枢神経系 ⁵⁹⁾	一般症状 及び行動 (FOB)	ラット (各群6例)	経口	TRAM : 100 APAP : 867 TRAM/APAP : 10/86.7、 30/260、 100/867	TRAM 100mg/kg : 緩徐呼吸、不規則呼吸、昏迷、探索行動の減少、痛覚反応の低下、瞳孔径の増大 APAP 867mg/kg : 緩徐呼吸、不規則呼吸、立毛、流涙、流涎、昏迷、探索行動の減少、よろめき歩行、排糞量の減少 TRAM/APAP 10/86.7mg/kg : 探索行動の減少 TRAM/APAP 30/260mg/kg : 昏迷、探索行動の減少、排糞量の減少、瞳孔径の増大 TRAM/APAP 100/867mg/kg : 腹臥位、身づくろいの増加、緩徐呼吸、赤色尿、立毛、流涙、流涎、昏迷、探索行動の減少、痛覚反応の低下、排糞量の減少、瞳孔径の増大
	自発運動量	ラット (各群8例)	経口	同上	影響なし
	体温	ラット (各群8例)	経口	同上	APAP 867mg/kg、TRAM/APAP 100/867mg/kg : 低下
心血管系 ⁵⁹⁾	心拍数、 心電図	イヌ (無麻酔) (各群5~6例)	経口	TRAM : 20 APAP : 173.4 TRAM/APAP : 5/43.4、 10/86.7、 20/173.4	影響なし
	血圧	イヌ (無麻酔) (各群5~6例)	経口	同上	TRAM 20mg/kg、TRAM/APAP 20/173.4mg/kg : 拡張期血圧の上昇 収縮期血圧及び平均血圧には影響なし
呼吸器系 ⁵⁹⁾		ラット (無拘束) (各群7~8例)	経口	TRAM : 100 APAP : 867 TRAM/APAP : 10/86.7、 30/260、 100/867	TRAM 100mg/kg : 呼吸数の増加 TRAM/APAP 30/260mg/kg : 分時換気量の増加 APAP 867mg/kg、TRAM/APAP 100/867mg/kg : 呼吸数の減少、一回換気量の増加、分時換気量の減少

TRAM : トラマドール塩酸塩、APAP : アセトアミノフェン、FOB : 機能観察総合評価法

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

トラマドール塩酸塩とアセトアミノフェンの併用による単回経口投与毒性試験を実施した。トラマドール塩酸塩/アセトアミノフェン配合比は、本剤と同様に 1/8.67 とした。

表 IX-2 単回投与毒性試験

動物種 (n)	概略の致死量※ (mg/kg)	主な症状	
		投与量※ (mg/kg)	症状
ラット ⁶⁰⁾ (雌雄各5例)	215/1864.0	100/867.1以上	用量依存的な自発運動の低下、糞便の減少、流涎、鼻汁、眼脂
イヌ ⁶⁰⁾ (雌雄各2例)	60/520.2超	15/130.1以上	流涎
		20/173.4以上	自発運動の低下、振戦及び異常発声
		40/346.8以上	運動失調、チアノーゼ、眼瞼下垂、浮腫、結膜充血及び眼脂
		60/520.2	間代性痙攣、筋緊張亢進、呼吸困難

※表記の数値はトラマドール塩酸塩/アセトアミノフェンを示す

(2) 反復投与毒性試験

トラマドール塩酸塩/アセトアミノフェン併用投与による毒性作用の増強及び予期しない新たな毒性所見は認められなかった。

表 IX-3 反復投与毒性試験

動物種 (n)	投与経路 投与期間	トラマドール塩酸塩/ アセトアミノフェン 投与量 (mg/kg/日)	主な投与量 (mg/kg/日) と所見
ラット ⁶¹⁾ (各群雌雄 各10例)	経口 3カ月間	0/0、7.5/65、 22.5/195、 45/390	45/390 (雌雄) : 流涎 45/390 (雄性) : 赤血球の減少、 MCV及びMCHの上昇、肝臓相対重量の増加 45/390 (雌性) : ALT及びASTの低下、カリウム 及びALPの上昇
イヌ ⁶¹⁾ (各群雌雄 各4例)	経口 3カ月間	0/0、7.5/65、 22.5/195	7.5/65 (雄性) : 胆汁中の粒子状物質あり 7.5/65 (雌性) : 肝臓重量の増加傾向 7.5/65以上 (雄性) : フィブリノーゲンの減少 22.5/195 (雌雄) : 嘔吐、無便、尿潜血、着色尿、 体重減少、RBC・Hb及びヘマトクリットの減少、 MCVの上昇、網状赤血球及び血小板の増加、ALT・ ALP及びγ-GTPの上昇、総ビリルビンの増加、尿 中ビリルビン・尿中ウロビリノーゲン及び亜硝酸塩 (陽性)の増加、肝臓重量の増加傾向、肝臓：類洞 細胞色素沈着及び毛細胆管色素沈着、腎臓：尿管 上皮細胞の色素沈着、骨髄：細胞過形成 22.5/195 (雄性) : トリグリセリドの増加、尿pH低値、 肝臓：肝細胞色素沈着、脾臓：髓外造血、赤脾髄色素 沈着 22.5/195 (雌性) : 黄疸、円背位、自発運動の低下、 運動失調、蒼白、削瘦、尿による被毛の汚れ

(3) 遺伝毒性試験 ^{62) ~64)}

トラマドール塩酸塩及びアセトアミノフェンの併用投与による遺伝毒性試験は実施していない。トラマドール塩酸塩における遺伝毒性試験成績は陰性であった。アセトアミノフェンは細胞毒性のみられる高濃度又は高用量で陽性の結果が認められたが、細胞毒性又は肝毒性によるものとされている。

(4) がん原性試験 ^{63) ~65)}

トラマドール塩酸塩及びアセトアミノフェンの併用投与によるがん原性試験は実施していない。トラマドール塩酸塩によるがん原性試験では、がん原性を示す所見は認められなかった。アセトアミノフェンは肝腫瘍、膀胱腫瘍の発現が報告されているが、これらは肝毒性のみられる高用量でのことであり、臨床用量では問題がないことが報告されている。

(5) 生殖発生毒性試験（ラット） ⁶⁶⁾

ラット胚・胎児発生に関する試験では、各 28 例にトラマドール塩酸塩及びアセトアミノフェンを妊娠 6～17 日の間、1 日 1 回経口投与（トラマドール塩酸塩/アセトアミノフェン併用投与群：0/0、10/87、25/217 及び 50/434mg/kg/日、トラマドール塩酸塩投与群：50mg/kg/日）した結果、母動物では全併用投与群で体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められたが、剖検所見、黄体数、着床数、胎児数、吸収胚数及び着床前後の胚死亡数に影響は認められなかった。また併用 50/434mg/kg/日群及びトラマドール塩酸塩単独群で胎児体重の減少がみられたが、催奇形性は認められなかった。母動物に対する無毒性量は 10/87mg/kg/日未満、胚・胎児に対する無毒性量は 25/217mg/kg/日と判断した。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

依存性試験 ^{67) ~74)}

トラマドール塩酸塩及びアセトアミノフェンの併用投与による依存性試験は実施していないが、トラマドール塩酸塩ではマウス、ラット及びサルを用いた依存性試験において精神依存性及び身体依存性を示すことが報告されている。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：トラムセット®配合錠 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

有効成分：トラマドール塩酸塩 劇薬

アセトアミノフェン 劇薬

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間

有効期間：36 ヶ月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

■トラマドール塩酸塩

同一成分：トラマール注 100、トラマール OD 錠 25mg・50mg

同効薬：フェンタニル、モルヒネ硫酸塩水和物、オキシコドン塩酸塩水和物、コデインリン酸塩水和物

■アセトアミノフェン

同一成分：カロナール錠 200・300・500、コカール錠 200 mg・コカールドライシロップ 40%、アンヒバ坐剤小児用 50mg・100mg・200mg、カロナール坐剤 100・200・400、アセトアミノフェンを配合する各種一般用医薬品等

同効薬：アスピリン、イブプロフェン、ジクロフェナクナトリウム、メフェナム酸等

7. 国際誕生年月日

2001年8月15日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
トラムセット® 配合錠	2011年4月22日	22300AMX00552000	2011年7月19日	2011年7月19日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2018年9月27日

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。

11. 再審査期間

6年間（満了年月 2017年4月）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
トラムセット® 配合錠	1149117F1020	1149117F1020	120811502	622081101

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 満島隆, 他 : 日薬理誌. 1973 ; 68 : 437-445
- 2) Hennies, H.H., et al. : *Arzneim. -Forsch./Drug Res.* 1988 ; 38 : 877-880 (PMID : 2849950)
- 3) Driessen, B., et al. : *Br. J. Pharmacol.* 1992 ; 105 : 147-151 (PMID : 1596676)
- 4) Bamigbade, T.A., et al. : *Br. J. Anaesth.* 1997 ; 79 : 352-356 (PMID : 9389855)
- 5) Warner, T.D., et al. : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1999 ; 96 : 7563-7568 (PMID : 10377455)
- 6) 社内資料 : トラムセット®配合錠の国内第 I 相臨床試験 (JNS013-JPN-01) (2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.6.3)
- 7) 社内資料 : トラムセット®配合錠の国内第 II 相臨床試験 (JNS013-JPN-02) (2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.6.16)
- 8) 社内資料 : トラムセット®配合錠の海外第 II 相臨床試験 (TRAMAP-ANAG-007) (2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.6.23)
- 9) 松下隆, 他 : 臨整外. 2011 ; 46 (9) : 825-835
- 10) 社内資料 : トラムセット®配合錠の国内第 III 相試験 (JNS013-JPN-04) (2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.6.6)
- 11) 新谷悟, 他 : 日口腔外会誌. 2012 ; 58 : 110-122
- 12) 社内資料 : トラムセット®配合錠の国内第 II/III 相試験 (JNS013-JPN-03) (2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.6.19)
- 13) 社内資料 : トラムセット®配合錠の海外第 III 相臨床試験 (CAPSS-105) (2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.6.13)
- 14) 社内資料 : トラムセット®配合錠の海外第 III 相臨床試験 (CAPSS-237) (2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.6.7)
- 15) 社内資料 : トラムセット®配合錠の国内第 III 相臨床試験 (JNS013-JPN-05) (2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.6.17)
- 16) 井上靖雄, 他 : 関節外科. 2012 ; 31 (1) : 88-97
- 17) Raffa, R.B., et al. : *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1992 ; 260 : 275-285 (PMID : 1309873)
- 18) Raffa, R.B. : *Am. J. Med.* 1996 ; 101 (suppl 1A) : 40S-46S (PMID : 8764759)
- 19) Björkman, R., et al. : *Pain.* 1994 ; 57 : 259-264 (PMID : 7524008)
- 20) Pelissier, T., et al. : *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1996 ; 278 : 8-14 (PMID : 8764329)
- 21) Tallarida, R.J., et al. : *Life Science.* 1 ; 58 : PL-23-PL-28 (PMID : 8606615)
- 22) 社内資料 : アジュバント関節炎ラットにおけるトラマドール塩酸塩及びアセトアミノフェン併用投与による鎮痛作用 (2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.6.2.2.3.2)
- 23) 社内資料 : トラムセット®配合錠の非臨床試験 (2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.6.2.2)
- 24) 内田英二, 他 : 臨床医薬. 2012 ; 28 (5) : 401-412
- 25) 社内資料 : トラムセット®配合錠の海外第 I 相臨床試験 (TRAMAP-PHI-003) (2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.6.2)
- 26) 社内資料 : トラムセット®配合錠の臨床薬理試験 (2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.2.1)
- 27) 社内資料 : トラムセット®配合錠の臨床薬理試験 (2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.2.3)
- 28) 社内資料 : トラムセット®配合錠の非臨床試験 (2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.6.4.3)
- 29) 高折修二, 他監修, グッドマン・ギルマン薬理書第 10 版, 廣川書店 2003 ; p.896-899
- 30) 社内資料 : トラムセット®配合錠の非臨床試験 (2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.6.4.4)

- 31) Gwilt, J.R., et al. : J. Pharm. Pharmacol. 1963 ; 15 : 440-444 (PMID : 13951545)
- 32) Claahsen-van der Grinten, H.L., et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 2005 ; 61 : 523-529 (PMID : 16007420)
- 33) Zhao, L.M., et al. : Yao Xue Xue Bao (Acta. Pharmaceutica. Sinica.) . 2004 ; 39 : 458-462 (PMID : 15491106)
- 34) Naga Rani, M.A., et al. : J. Indian Med. Assoc. 1989 ; 87 : 182-183 (PMID : 2621359)
- 35) (財) 日本医薬情報センター, 医療用医薬品集 2011, 丸善株式会社 : p.1752-3, 平成 22 年
- 36) Bitzén, P.O., et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 1981 ; 20 : 123-125 (PMID : 7262173)
- 37) Lambrecht, F.Y., et al. : Chem. Pharm. Bull. 2006 ; 54 : 245-247 (PMID : 16462075)
- 38) 社内資料 : ترامドールの蛋白結合率の検討 (2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.2.2.1)
- 39) Gazzard, B.G., et al. : J. Pharm. Pharmacol. 1973 ; 25 : 964-967 (PMID : 4150300)
- 40) Milligan, T.P., et al. : Ann. Clin. Biochem. 1994 ; 31 : 492-496 (PMID : 7832576)
- 41) Subrahmanyam, V., et al. : Drug Metab. Dispos. 2001 ; 29 : 1146-1155 (PMID : 11454734)
- 42) 社内資料 : ترامドールの代謝の検討 (2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.2.2.1)
- 43) 社内資料 : ترامドールの代謝酵素の検討 (2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.2.2.1)
- 44) Grond, S., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1999 ; 48 : 254-257 (PMID : 10417506)
- 45) Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed., The McGraw-Hill Companies. 2006 ; 693-695
- 46) Thummel, K.E., et al. : Biochem. Pharmacol. 1993 ; 45 : 1563-1569 (PMID : 8387297)
- 47) Raucy, J.L., et al. : Arch. Biochem. Biophys. 1989 ; 271 : 270-283 (PMID : 2729995)
- 48) Raffa, R.B., et al. : Rev. Contemp. Pharmacother. 1995 ; 6 : 485-497
- 49) 平田純生, 他 : 透析会誌. 2004 ; 37 (10) : 1893-1900
- 50) Zapater, P., et al. : Ailment. Pharmacol. Ther. 2004 ; 20 : 29-36 (PMID : 15225168)
- 51) Prescott, L.F., et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 1989 ; 36 : 291-297 (PMID : 2744070)
- 52) Choi, C.B., et al. : Clin. Ther. 2007 ; 29 : 1381-1389 (PMID : 17825689)
- 53) De Witte, J.L., et al. : Anesth. Analg. 2001 ; 92 : 1319-1321 (PMID : 11323369)
- 54) Arcioni, R., et al. : Anesth. Analg. 2002 ; 94 : 1553-1557 (PMID : 12032025)
- 55) Mitchell, M.C., et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1983 ; 34 : 48-52 (PMID : 6861437)
- 56) Rogers, S.M., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1987 ; 23 : 721-725 (PMID : 3111513)
- 57) 黒山政一 : 病院薬学. 1997 ; 23 (5) : 424-430
- 58) 藤田浩志 : 救急医学. 1992 ; 16 : 363-365
- 59) 社内資料 : ترامセット®配合錠の非臨床試験 (2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.6.2.4)
- 60) 社内資料 : ترامセット®配合錠の非臨床試験 (2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.6.6.2)
- 61) 社内資料 : ترامセット®配合錠の非臨床試験 (2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.6.6.3)
- 62) 社内資料 : ترامセット®配合錠の非臨床試験 (2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.6.6.4)
- 63) IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, vol. 50, Pharmaceutical Drugs, Lyon : IARC, 1990 ; p.307-332 (PMID : 2152767)
- 64) Bergman, K., et al. : Mutat. Res. 1996 ; 349 : 263-288 (PMID : 8600357)
- 65) 社内資料 : ترامセット®配合錠の非臨床試験 (2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.6.6.5)
- 66) 社内資料 : ترامセット®配合錠の非臨床試験 (2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.6.6.6)
- 67) Tzschentke, T.M., et al. : Neurosci. Lett. 2002 ; 329 : 25-28 (PMID : 12161254)
- 68) Ren, Y.H., et al. : Acta. Pharmacol. Sin. 2000 ; 21 : 924-926 (PMID : 11501045)
- 69) Swedberg, M.D., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1988 ; 246 : 1067-1074 (PMID : 2901483)
- 70) Swedberg, M.D., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1992 ; 263 : 1015-1022 (PMID : 1335050)

- 71) Yanagita, T. : Arzneimittelforschung. 1978 ; 28 : 158-163 (PMID : 415747)
- 72) Miranda, H.F., et al. : Pharmacol. Biochem. Behav. 1998 ; 61 : 357-360 (PMID : 9802828)
- 73) Murano, T., et al. : Arzneimittelforschung.1978 ; 28 : 152-158 (PMID : 580209)
- 74) Nickel, B., et al. : Postgrad. Med. J. 1987 ; 63 Suppl 3 : 41-43 (PMID : 2833735)

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

トラマドール塩酸塩/アセトアミノフェン配合錠は、欧米を含む 68 の国と地域で承認されている（2020 年 8 月現在）。

表XII-1 米国の発売状況

国名	米国
会社名	Janssen Pharmaceuticals, Inc
販売名	ULTRACET®錠
剤形・規格	淡黄色のフィルムコーティング錠 (トラマドール塩酸塩37.5mg、アセトアミノフェン325mgを含有)
承認年月日	2001年8月15日
効能・効果	ULTRACET tablets are indicated for the management of acute pain severe enough to require an opioid analgesic and for which alternative treatments are inadequate.
用法・用量	<p><u>Limitations of Use</u> ULTRACET tablets are indicated for short-term use of five days or less.</p> <p>Because of the risks of addiction, abuse, and misuse with opioids, even at recommended doses, reserve ULTRACET for use in patients for whom alternative treatment options [e.g., non-opioid analgesics]:</p> <ul style="list-style-type: none">·Have not been tolerated, or are not expected to be tolerated,·Have not provided adequate analgesia, or are not expected to provide adequate analgesia. <p>Important Dosage and Administration Instructions</p> <ul style="list-style-type: none">·ULTRACET is not approved for use for more than 5 days.·Do not exceed the recommended dose of ULTRACET. Do not co-administer ULTRACET with other tramadol or acetaminophen containing products.·Use the lowest effective dosage for the shortest duration consistent with individual patient treatment goals.·Initiate the dosing regimen for each patient individually, taking into account the patient's severity of pain, patient response, prior analgesic treatment experience, and risk factors for addiction, abuse, and misuse.·Monitor patients closely for respiratory depression, especially within the first 24-72 hours of initiating therapy and following dosage increases with ULTRACET and adjust the dosage accordingly. <p>Initial Dosage The initial dose of ULTRACET is 2 tablets every 4 to 6 hours as needed for pain relief up to a maximum of 8 tablets per day.</p>

(2023 年 2 月)

表Ⅻ-2 英国の発売状況

国名	英国
会社名	Grunenthal Ltd
販売名	Tramacet 37.5mg/325mgフィルムコーティング錠
剤形・規格	淡黄色のフィルムコーティング錠 (トラマドール塩酸塩37.5mg、アセトアミノフェン325mgを含有)
承認年月日	2003年9月25日
効能・効果	Tramadol hydrochloride/Paracetamol tablets are indicated for the symptomatic treatment of moderate to severe pain. The use of Tramadol hydrochloride/Paracetamol should be restricted to patients whose moderate to severe pain is considered to require a combination of tramadol and paracetamol.
用法・用量	<p>The use of Tramadol Hydrochloride/Paracetamol should be restricted to patients whose moderate to severe pain is considered to require a combination of tramadol and paracetamol.</p> <p>The dose should be adjusted to intensity of pain and the sensitivity of the individual patient. The lowest effective dose for analgesia should generally be selected. The total dose of 8 tablets (equivalent to 300 mg tramadol hydrochloride and 2600 mg paracetamol) per day should not be exceeded. The dosing interval should not be less than six hours.</p> <p><u>Adults and adolescents (12 years and older)</u> An initial dose of two tablets of Tramadol hydrochloride/Paracetamol is recommended. Additional doses can be taken as needed, not exceeding 8 tablets (equivalent to 300 mg tramadol and 2600 mg paracetamol) per day.</p> <p>The dosing interval should not be less than six hours.</p> <p>Tramadol hydrochloride/Paracetamol should under no circumstances be administered for longer than is strictly necessary. If repeated use or long term treatment with Tramadol hydrochloride/Paracetamol is required as a result of the nature and severity of the illness, then careful, regular monitoring should take place (with breaks in the treatment, where possible), to assess whether continuation of the treatment is necessary.</p> <p><u>Paediatric population</u> The effective and safe use of Tramadol hydrochloride/Paracetamol has not been established in children below the age of 12 years. Treatment is therefore not recommended in this population.</p> <p><u>Older patients</u> A dose adjustment is not usually necessary in patients up to 75 years without clinically manifest hepatic or renal insufficiency. In older people over 75 years</p>

	<p>elimination may be prolonged. Therefore, if necessary the dosage interval is to be extended according to the patient's requirements.</p> <p><u>Renal insufficiency/dialysis</u></p> <p>In patients with renal insufficiency the elimination of tramadol is delayed. In these patients prolongation of the dosage intervals should be carefully considered according to the patient's requirements.</p> <p><u>Hepatic impairment</u></p> <p>In patients with hepatic impairment the elimination of tramadol is delayed. In these patients prolongation of the dosage intervals should be carefully considered according to the patient's requirements. Because of the presence of paracetamol Tramadol hydrochloride/Paracetamol should not be used in patients with severe hepatic impairment.</p> <p>Oral use</p> <p>Tablets must be swallowed whole, with a sufficient quantity of liquid. They must not be broken or chewed.</p>
--	--

(2023年1月)

表Ⅻ-3 カナダの発売状況

国名	カナダ
会社名	Janssen Inc.
販売名	TRAMACET®
剤形・規格	淡黄色のトラマドール塩酸塩37.5mg/アセトアミノフェン325mg錠剤
承認年月日	2005年7月14日
効能・効果 及び臨床使用	<p>Adults:</p> <p>TRAMACET® (tramadol hydrochloride and acetaminophen) is indicated for the management of moderate to moderately severe pain.</p> <p>TRAMACET® has not been systematically evaluated beyond 12 weeks in controlled clinical trials. Therefore, the physician who elects to use TRAMACET® for extended periods should periodically re-evaluate the long-term usefulness of the drug for the individual patient.</p> <p>Geriatrics (> 65 years of age):</p> <p>In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, usually starting at the low end of the dosing range, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, concomitant disease or other drug therapy.</p> <p>Healthy elderly subjects aged 65 to 75 years administered tramadol have plasma concentrations and elimination half-lives comparable to those observed in healthy subjects less than 65 years of age. TRAMACET® should</p>

	<p>be administered with greater caution in patients older than 75 years, due to the greater potential for adverse events in this population.</p> <p>Pediatrics (<18 years of age): The safety and efficacy of TRAMACET® has not been studied in the pediatric population. Therefore, use of TRAMACET® is not recommended in patients under 18 years of age.</p>
用法・用量	<p>Adults: For the management of pain, the recommended dose of TRAMACET® is 1 or 2 tablets every 4 to 6 hours as needed for pain relief up to a maximum of 8 tablets per day.</p> <p>Patients with Hepatic Impairment: TRAMACET® is contraindicated in patients with severe hepatic impairment.</p> <p>Patients with Renal Impairment: TRAMACET® is contraindicated in patients with severe renal impairment.</p> <p>Dose Titration: Dose titration is the key to success with opioid analgesic therapy. Proper optimization of doses scaled to the relief of the individual's pain should aim at administration of the lowest dose which will achieve the overall treatment goal of satisfactory pain relief with acceptable side effects.</p> <p>Dosage adjustments should be based on the patient's clinical response.</p> <p>Geriatrics: Respiratory depression has occurred in the elderly following administration of large initial doses of opioids to patients who were not opioid-tolerant or when opioids were co-administered with other agents that can depress respiration. TRAMACET® should be initiated at a low dose and slowly titrated to effect.</p> <p>Pediatric Use: The safety and effectiveness of TRAMACET® has not been studied in the pediatric population. Therefore, use of TRAMACET® is not recommended in patients under 18 years of age.</p>

(2022年7月)

本邦における効能・効果及び用法・用量は以下のとおりで、米国及びカナダ添付文書の記載とは異なる。

4. 効能又は効果

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

6. 用法及び用量

〈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。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

日本の添付文書の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA（米国添付文書）、オーストラリア分類とは異なる。

9.5 妊婦

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

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が報告されている。

9.5.2 妊娠後期の女性へのアセトアミノフェンの投与により胎児に動脈管収縮を起こすことがある。

9.5.3 アセトアミノフェンは妊娠後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。

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。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。

<米国の添付文書>（2023年2月）

Pregnancy

Risk Summary

Prolonged use of opioid analgesics during pregnancy may cause neonatal opioid withdrawal syndrome. Available data with ULTRACET in pregnant women are insufficient to inform a drug-associated risk for major birth defects and miscarriage.

In animal reproduction studies, the combination of tramadol and acetaminophen decreased fetal weights and increased supernumerary ribs at 1.6 times the maximum recommended human daily dosage (MRHD). In separate animal reproduction studies, tramadol administration alone during organogenesis decreased fetal weights and reduced ossification in mice, rats, and rabbits at 1.4, 0.6, and 3.6 times the maximum recommended human daily dosage (MRHD). Tramadol decreased pup body weight and increased pup mortality at 1.2 and 1.9 times the MRHD.

Reproductive and developmental studies in rats and mice from the published literature identified adverse events at clinically relevant doses with acetaminophen. Treatment of pregnant rats with doses of acetaminophen approximately 1.3 times the maximum human daily dose (MRHD) showed evidence of fetotoxicity and increases in bone variations in the fetuses. In another study, necrosis was observed in the liver and kidney of both pregnant rats and fetuses at doses approximately 1.9 times the MHDD. In mice treated with acetaminophen at doses within the clinical dosing range, cumulative adverse effects on reproduction were seen in a continuous breeding study. A reduction in number of litters of the parental mating pair was observed as well as retarded growth and abnormal sperm in their offspring and reduced birth weight in the next generation. Based on animal data, advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Lactation

Risk Summary

ULTRACET is not recommended for obstetrical preoperative medication or for post-delivery analgesia in nursing mothers because its safety in infants and newborns has not been studied.

Females and Males of Reproductive Potential

Infertility

Chronic use of opioids may cause reduced fertility in females and males of reproductive potential. It is not known whether these effects on fertility are reversible.

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	Tramadol / Acetaminophen(Paracetamol) : C (2023年3月)

オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

C : Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児等に関する記載

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

9.7 小児等

9.7.1 12歳未満の小児

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

9.7.2 12歳以上の小児

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

9.7.3 肥満、閉塞性睡眠時無呼吸症候群又は重篤な肺疾患を有する小児

投与しないこと。重篤な呼吸抑制のリスクが増加するおそれがある。

米国添付文書における記載は以下のとおりである（2023年2月）。

■用量「小児」

The safety and effectiveness of ULTRACET in pediatric patients have not been established.

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

個別に照会すること

照会先：表紙の問い合わせ窓口を参照

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

- ・患者指導箋「トラムセット配合錠を服用される患者さんへ」
- ・患者冊子「痛みの治療日誌」

