

慢性疼痛/抜歯後疼痛治療剤

劇薬
処方箋医薬品*

トラムセット®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

*注意—医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22300AMX00552000
薬価収載	2011年 7月
販売開始	2011年 7月
国際誕生	2001年 8月
※※再審査結果	2018年 9月

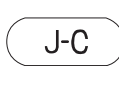

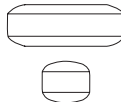
【警 告】

- 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(「重要な基本的注意」の項参照)。
- 2) 本剤とトラマドール又はアセトアミノフェンを含む他の薬剤(一般用医薬品を含む)との併用により、過量投与に至るおそれがあることから、これらの薬剤との併用を避けること(「過量投与」の項参照)。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 1) アルコール、睡眠剤、鎮痛剤、オピオイド鎮痛剤又は向精神薬による急性中毒患者[中枢神経抑制及び呼吸抑制を悪化させるおそれがある。]
- 2) モノアミン酸化酵素阻害剤を投与中の患者、又は投与中止後14日以内の患者(「相互作用」の項参照)
- 3) 治療により十分な管理がされていないてんかん患者[症状が悪化するおそれがある。]
- 4) 消化性潰瘍のある患者[症状が悪化するおそれがある。]
- 5) 重篤な血液の異常のある患者[重篤な転帰をとるおそれがある。]
- 6) 重篤な肝障害のある患者[重篤な転帰をとるおそれがある(「過量投与」の項参照)。]
- 7) 重篤な腎障害のある患者[重篤な転帰をとるおそれがある。]
- 8) 重篤な心機能不全のある患者[循環系のバランスが損なわれ、心不全が増悪するおそれがある。]
- 9) アスピリン喘息(非ステロイド製剤による喘息発作の誘発)又はその既往歴のある患者[アスピリン喘息の発症にプロスタグランジン合成阻害作用が関与していると考えられる。]
- 10) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組 成・性 状】

販売名	トラムセット配合錠			
成分・含量 (1錠中)	トラマドール塩酸塩37.5mg アセトアミノフェン325mg			
添加物	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、黄色三酸化鉄、ポリソルベート80、カルナウバロウ			
色・剤形	淡黄色のフィルムコーティング錠			
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
識別記号	J-C T/P			

【効 能・効 果】

非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛
非がん性慢性疼痛
抜歯後の疼痛

《効能・効果に関連する使用上の注意》

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

【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。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

1. 投与の継続
慢性疼痛患者において、本剤投与開始後4週間を経過してもなお期待する効果が得られない場合は、他の適切な治療への変更を検討すること。また、定期的に症状及び効果を確認し、投与の継続の必要性について検討すること。
2. 投与の中止
慢性疼痛患者において、本剤の投与を必要としなくなった場合は、退薬症候の発現を防ぐために徐々に減量すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - 1) オピオイド鎮痛剤を投与中の患者[痙攣閾値の低下や呼吸抑制の増強を来すおそれがある(「相互作用」の項参照)。]
 - 2) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者、あるいは痙攣発作の危険因子(頭部外傷、代謝異常、アルコール又は薬物の離脱症状、中枢性感染症等)を有する患者[痙攣発作を誘発することがあるので、本剤投与中は観察を十分に行うこと。]
 - 3) 呼吸抑制状態にある患者[呼吸抑制を増強するおそれがある。]
 - 4) 脳に器質的障害のある患者[呼吸抑制や頭蓋内圧の上昇を来すおそれがある。]
 - 5) 薬物の乱用又は薬物依存傾向のある患者[依存性を生じやすい。]
 - 6) オピオイド鎮痛剤に対し過敏症の既往歴のある患者
 - 7) ショック状態にある患者[循環不全や呼吸抑制を増強するおそれがある。]
 - 8) 肝障害又は腎障害、あるいはそれらの既往歴のある患者[肝機能又は腎機能が悪化するおそれがある。また、高い血中濃度が持続し、作用及び副作用が増強するおそれがある(「過量投与」及び「薬物動態」の項参照)。]
 - 9) 消化性潰瘍の既往歴のある患者[消化性潰瘍の再発を促進するおそれがある。]

- 10) 血液の異常又はその既往歴のある患者[血液障害を起こすおそれがある。]
- 11) 出血傾向のある患者[血小板機能異常が起こることがある。]
- 12) 心機能異常のある患者[症状が悪化するおそれがある。]
- 13) 気管支喘息のある患者[症状が悪化するおそれがある。]
- 14) アルコール多量常飲者[肝障害があらわれやすくなる(「相互作用」の項参照)。]
- 15) 絶食・低栄養状態・摂食障害等によるグルタチオン欠乏、脱水症状のある患者[肝障害があらわれやすくなる。]
- 16) 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]

2. 重要な基本的注意

- 1) 本剤は、1錠中にトラマドール塩酸塩(37.5mg)及びアセトアミノフェン(325mg)を含む配合剤であり、トラマドールとアセトアミノフェン双方の副作用が発現するおそれがあるため、適切に本剤の使用を検討すること。
- 2) 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること(「重大な副作用」の項参照)。
- 3) 悪心、嘔吐、便秘等の症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、悪心・嘔吐に対する対策として制吐剤の併用を、便秘に対する対策として緩下剤の併用を考慮するなど、適切な処置を行うこと。
- 4) 眠気、めまい、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。
- 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。
- 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)を超す高用量で長期投与する場合には定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。高用量でなくとも長期投与する場合には定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。また、高用量で投与する場合などは特に患者の状態を十分に観察するとともに、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な措置を講じること。
- 7) 鎮痛剤による治療は原因療法ではなく、対症療法であることに留意すること。
- 8) 重篤な呼吸抑制があらわれるおそれがあるため、12歳未満の小児には投与しないこと(「小児等への投与」の項参照)。
- 9) 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。

3. 相互作用

トラマドールは、主に薬物代謝酵素(CYP2D6及びCYP3A4)によって代謝される。

※1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
モノアミン酸化酵素阻害剤 セレギリン塩酸塩 エフビー ラサギリンメシル酸塩 アジレクト	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。モノアミン酸化酵素阻害剤を投与中の患者及び投与中止後14日以内の患者には投与しないこと。また、本剤投与中止後にモノアミン酸化酵素阻害剤の投与を開始する場合には、2~3日間の間隔を空けることが望ましい。	相加的に作用が増強され、また、中枢神経のセロトニンが蓄積すると考えられる。

2) 併用注意(併用に注意すること)

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。また、痙攣発作の危険性を増大させるおそれがある。	相加的に作用が増強され、また、中枢神経のセロトニンが蓄積すると考えられる。
リネゾリド		リネゾリドの非選択的、可逆的モノアミン酸化酵素阻害作用により、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。
カルバマセピン フェノバルビタール フェニトイン プリミドン リファンピシン イソニアジド	トラマドールの血中濃度が低下し作用が減弱する可能性がある。また、これらの薬剤の長期連用者では肝代謝酵素が誘導され、アセトアミノフェン代謝物による肝障害を生じやすくなるとの報告がある。	これらの薬剤の肝代謝酵素誘導作用により、トラマドールの代謝が促進される。また、アセトアミノフェンから肝毒性を持つN-アセチル-p-ベンゾキノニンイミンへの代謝が促進される。
アルコール(飲酒)	呼吸抑制が生じるおそれがある。また、アルコール多量常飲者がアセトアミノフェンを服用したところ肝不全を起こしたとの報告がある。	相加的に作用が増強されると考えられる。アルコール常飲によるCYP2E1の誘導により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つN-アセチル-p-ベンゾキノニンイミンへの代謝が促進される。
キニジン	相互に作用が増強するおそれがある。	機序不明
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
オランダ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 ベンタゾシン等	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

※※4. 副作用

<承認時>

慢性疼痛及び抜歯後疼痛を有する患者を対象に実施した国内臨床試験における安全性評価対象症例599例中486例(81.1%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主なものは、悪心248例(41.4%)、嘔吐157例(26.2%)、傾眠155例(25.9%)、便秘127例(21.2%)、浮動性めまい113例(18.9%)であった。

<再審査終了時>

慢性疼痛を対象とした特定使用成績調査における副作用(臨床検査値異常を含む)は1262例中289例(22.9%)に認められた。主な副作用は、悪心91例(7.2%)、便秘72例(5.7%)、浮動性めまい32例(2.5%)、傾眠32例(2.5%)、嘔吐21例(1.7%)であった。

抜歯後疼痛を対象とした使用成績調査における副作用(臨床検査値異常を含む)は297例中112例(37.7%)に認められた。主な副作用は、悪心69例(23.2%)、嘔吐28例(9.4%)、浮動性めまい21例(7.1%)、傾眠16例(5.4%)、倦怠感4例(1.4%)、便秘3例(1.0%)であった。

1) 重大な副作用

- (1) **ショック、アナフィラキシー(頻度不明)**：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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (2) **痙攣(0.2%)**：痙攣があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (3) **意識消失(0.2%)**：意識消失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。
- (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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止すること。本剤の中止又は減量時において、激越、不安、神経過敏、不眠症、運動過多、振戦、胃腸症状、パニック発作、幻覚、錯感覚、耳鳴等の退薬症候が生じることがあるので、適切な処置を行うこと。また、薬物乱用又は薬物依存傾向のある患者では、厳重な医師の管理下に、短期間に限って投与すること。
- (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)**：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。
- (6) **間質性肺炎(頻度不明)**：間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。
- (7) **間質性腎炎、急性腎障害(頻度不明)**：間質性腎炎、急性腎障害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。

- (8) **喘息発作の誘発(頻度不明)**：喘息発作を誘発することがある。
- (9) **劇症肝炎、肝機能障害、黄疸(頻度不明)**：劇症肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)、 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。
- (10) **顆粒球減少症(頻度不明)**：顆粒球減少症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (11) **呼吸抑制(頻度不明)**：呼吸抑制があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと(「過量投与」の項参照)。

2) その他の副作用

	5%以上	1%以上 5%未満	1%未満	頻度不明 ^{※)}
感染症および寄生虫症			腎盂腎炎	
血液およびリンパ系障害		貧血		
代謝および栄養障害		食欲不振	高脂血症、 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
耳および迷路障害			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、胸郭および縦隔障害			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			
皮膚および皮下組織障害	そう痒症	発疹、多汗症、冷汗		
腎および尿路障害		排尿困難	アルブミン尿、尿閉	乏尿

	5%以上	1%以上 5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注)}
全身障害 および投 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
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、血中ピ リルビン増 加、尿中血 陽性、尿中 ブドウ糖陽 性	好酸球数増 加、白血球 数増加、ヘ モグロビン 減少、尿中 蛋白陽性、 血中クレア チニン増加、 血中ブドウ 糖増加、血 小板数増加、 血中クレア チニン減少、 血中尿酸増 加、好中球 百分率増加	
傷害、中 毒および 処置合併 症			転倒・転落	

注)外国で報告されており、国内でも発生が予測される副作用

5. 高齢者への投与

一般的に高齢者では生理機能が低下していることが多く、代謝・排泄が遅延し副作用があらわれやすいので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。トラマドールは胎盤関門を通過し、新生児に痙攣発作、身体的依存及び退薬症候、並びに胎児死亡及び死産が報告されている。また、動物実験で、トラマドールは器官形成、骨化及び出生児の生存に影響を及ぼすことが報告されている。〕
- 妊娠後期の婦人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。
- 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。
- 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止すること。〔トラマドールは、乳汁中へ移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

12歳未満の小児には投与しないこと。〔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。〕

12歳以上の小児における安全性は確立していない。

8. 過量投与

徴候、症状：

トラマドールの過量投与による重篤な症状は、呼吸抑制、嗜眠、昏睡、痙攣発作、心停止である。アセトアミノフェンの大量投与により、肝毒性のおそれがある。また、アセトアミノフェンの過量投与時に肝臓・腎臓・心筋の壊死が起こったとの報告がある。過量投与による主な症状は、胃腸過敏症、食欲不振、悪心、嘔吐、倦怠感、蒼白、発汗等である。

処置：

緊急処置として、気道を確保し、症状に応じた呼吸管理と循環の管理を行うこと。必要に応じて活性炭の投与等適切な処置を行う。

トラマドールの過量投与による呼吸抑制等の症状が疑われる場合には、ナロキソンが有効な場合があるが、痙攣発作を誘発するおそれがある。また、トラマドールは透析によりほとんど除去されない。

アセトアミノフェンの過量投与による症状が疑われる場合には、アセチルシステインの投与を考慮すること。

9. 適用上の注意

薬剤交付時

- PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用する

よう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

- 小児の手の届かない所に保管するよう指導すること。

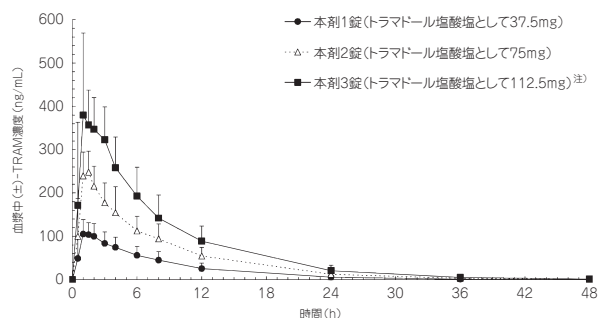
10. その他の注意

- 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。
- 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。また、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。
- 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。
- 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。

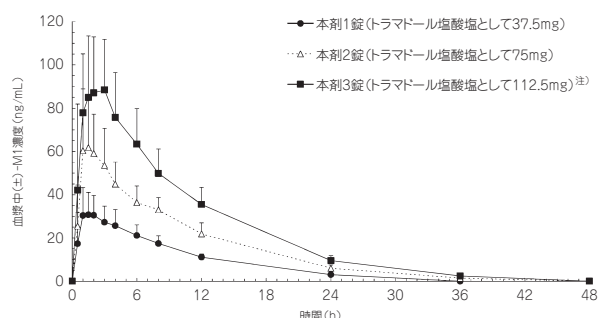
【薬物動態】

1. 血漿中濃度^{1), 2)}

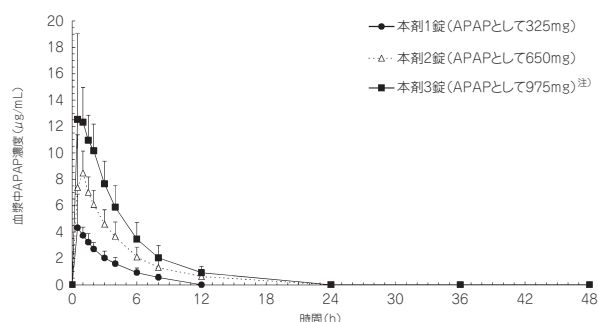
健康成人男性に本剤1～3錠^{注)}(トラマドール塩酸塩として37.5、75及び112.5mg、アセトアミノフェン(APAP)として325、650及び975mg)を単回経口投与したとき、投与量にかかわらず、トラマドール[(±)-TRAM]及びAPAPは速やかに吸収され、(±)-TRAM及びAPAPの血漿中濃度はそれぞれ投与後約1～2時間及び約1時間にC_{max}に達した後、それぞれ約5～5.5時間及び約3時間のt_{1/2}で低下した。両薬物の薬物動態は用量比例性を示した。また、(±)-TRAMは速やかに活性代謝物O-脱メチルトラマドール[(±)-M1]に代謝され、(±)-M1の血漿中濃度は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



本剤1～3錠^{注)}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.)



本剤1～3錠^{注)}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.)



本剤1～3錠^{注)}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.)

本剤1～3錠^{注)}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)

a : μg/mL (N=8, 平均値(S.D.), t_{max}: 中央値(範囲))
b : μg·h/mL

また、健康成人男性に本剤1回1又は2錠(トラマドール塩酸塩として37.5又は75mg、APAPとして325又は650mg)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、血漿中(±)-TRAM及び(±)-M1濃度は反復経口投与開始後48時間までに、また血漿中APAP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ており、蓄積性は認められなかった。¹⁾

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 _T (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)

a : μg/mL (N=8, 平均値(S.D.), t_{max}: 中央値(範囲))
b : μg·h/mL
R_A: 蓄積率(最終投与後のAUC_T/初回投与時のAUC_∞)

配合による影響: 健康成人男性に本剤2錠(トラマドール塩酸塩として75mg、APAPとして650mg)、トラマドール塩酸塩2カプセル(75mg)又はAPAP 2カプセル(650mg)をそれぞれ単回経口投与したとき、本剤を投与したときの(±)-TRAM、(±)-M1及びAPAPの薬物動態パラメータは、トラマドール塩酸塩及びAPAPをそれぞれ単独で投与したときと同様の値を示し、(±)-TRAM、(±)-M1及びAPAPの薬物動態にトラマドール塩酸塩及びAPAPの配合による影響は認められなかった。¹⁾

食事による影響(外国人): 外国人健康成人に本剤3錠^{注)}(トラマドール塩酸塩として112.5mg、APAPとして975mg)を高脂肪食後及び空腹時にそれぞれ単回経口投与したとき、(±)-TRAM、(±)-M1及びAPAPの薬物動態に食事による顕著な影響は認められなかった。²⁾

注)本剤の承認された1回最高用量は2錠である。

2. 分布^{3), 4)}

ヒト血漿蛋白結合率: (±)-TRAM(0.2~10μg/mL)及びAPAP(280μg/mL)約20% (*in vitro*, 平衡透析法)

3. 代謝^{5)~9)}

(±)-TRAM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。APAP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-ベンゾキノリンイミンへの酸化及びそのグルタチオン抱合である。

4. 排泄¹⁾

健康成人男性に本剤1～3錠^{注)}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、(±)-TRAM、(±)-M1及びAPAP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。

注)本剤の承認された1回最高用量は2錠である。

5. 肝機能障害(外国人)

トラマドール: 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漿中トラマドールの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。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_{0h}は約1.7倍増加し、t_{1/2}は約2時間延長した。¹⁰⁾

6. 腎機能障害(外国人)

トラマドール: 腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス:80mL/min以下)21例にトラマドール塩酸塩100mgを静脈内投与

したとき、血漿中トラマドールの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: 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_{0-24h}も約1.9倍増加した。¹¹⁾

【臨床成績】

<非がん性慢性疼痛>

- ランダム化治療中止プラセボ対照二重盲検比較試験(国内試験)¹²⁾
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)。
- 非盲検長期投与試験(国内試験)¹³⁾
各種疾患(腰痛症、変形性関節症、関節リウマチ、頸肩腕症候群、帯状疱疹後神経痛、糖尿病性神経障害性疼痛など)に伴う慢性疼痛を有し、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患者190例を対象に、本剤1回1~2錠を1日4回、適宜増減して最長52週間投与したときのVAS値の平均値は、前観察期の65.80mmに対して、治療期28週には29.93mmに低下し、その後、治療期52週までほぼ一定の値で推移した。

<抜歯後の疼痛>

実薬対照二重盲検比較試験(国内試験)¹⁴⁾

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(投与後の痛みの改善度を「改善なし」~「完全改善」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。

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		
		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)	

【薬効薬理】

1. 鎮痛作用

- 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、アインゾ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¹⁵⁾。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¹⁶⁾。

2. 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。
- 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。

【有効成分に関する理化学的知見】

<トラマドール塩酸塩>

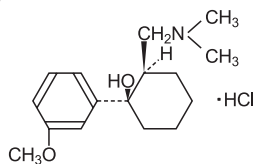
一般名：トラマドール塩酸塩(Tramadol Hydrochloride) (JAN)

化学名：(1*R*,2*R*)-2-[(Dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexanol hydrochloride

分子式：C₁₆H₂₅NO₂ · HCl

分子量：299.84

化学構造式：



及び鏡像異性体

性状：白色の結晶性の粉末である。

溶解性：水又はメタノールに溶けやすく、アセトンに極めて溶けにくい。

融点：180～184℃

<アセトアミノフェン>

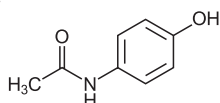
一般名：アセトアミノフェン(Acetaminophen)

化学名：*N*-(4-Hydroxyphenyl)acetamide

分子式：C₈H₉NO₂

分子量：151.16

化学構造式：



性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。

溶解性：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。

融点：169～172℃

【包装】

トラムセット配合錠：100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、500錠(バラ)

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) 国内臨床試験(社内資料 JNS013-JPN-01)
- 2) 海外臨床試験(社内資料 TRAMAP-PHI-003)
- 3) Dvorchik, B. H., et al. : トラマドールの蛋白結合率の検討(社内資料)
- 4) Gazzard, B. G., et al. : J. Pharm. Pharmacol., **25**, 964, 1973
- 5) McKown, L. A., et al. : トラマドールの代謝の検討(社内資料)
- 6) Gerloff, J., et al. : トラマドールの代謝酵素の検討(社内資料)
- 7) Thummel, K. E., et al. : Biochem. Pharmacol., **45**, 1563, 1993
- 8) Raucy, J. L., et al. : Arch. Biochem. Biophys., **271**, 270, 1989
- 9) Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 11th ed., The McGraw-Hill Companies, 693, 2006
- 10) Zapater, P., et al. : Ailment. Pharmacol. Ther., **20**, 29, 2004
- 11) Prescott, L. F., et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., **36**, 291, 1989
- 12) 国内臨床試験(社内資料 JNS013-JPN-04)
- 13) 国内臨床試験(社内資料 JNS013-JPN-05)
- 14) 国内臨床試験(社内資料 JNS013-JPN-03)
- 15) Tallarida, R. J., et al. : Life Sciences, **58**, PL-23, 1996
- 16) 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(社内資料)
- 17) Raffa, R. B., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **260**, 275, 1992
- 18) Raffa, R. B. : Am. J. Med., **101**(suppl 1A), 40S, 1996
- 19) Björkman, R., et al. : Pain, **57**, 259, 1994
- 20) Pelissier, T., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **278**, 8, 1996

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

持田製薬株式会社 <すり相談窓口>

〒160-8515 東京都新宿区四谷1丁目7番地
電話 03-5229-3906 0120-189-522
FAX 03-5229-3955

ヤンセンファーマ株式会社 ヤンセンコールセンター

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2
フリーダイヤル 0120-183-275
FAX 0120-275-831
受付時間 9:00～17:40(土・日・祝日および会社休日を除く)

販売



持田製薬株式会社

MOCHIDA 東京都新宿区四谷1丁目7番地

製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

JP503058NN JP503059NN

janssen