

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 2008 に準拠して作成

鎮痛剤

トラマール[®]注100

Tramal[®] Injection 100

剤形	注射剤
製剤の規制区分	劇薬、処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）
規格・含量	1管（2mL）中、トラマドール塩酸塩 100mg を含有
一般名	和名：トラマドール塩酸塩（JAN） 洋名：Tramadol Hydrochloride（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2003年 1月16日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2003年 7月 4日（販売名変更による） 発売年月日：2003年 9月19日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日本新薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本新薬株式会社 学術部医薬情報課 くすり相談担当 TEL 075-321-9064 FAX 075-321-9061 医療関係者向けホームページ http://www.nippon-shinyaku.co.jp/medicine/medicine_conts/

本 IF は 2009 年 10 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。最新の添付文書情報は、
医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

I F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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、I Fと略す）の位置付け並びにI F記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてI F記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において新たなI F記載要領が策定された。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI F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I Fは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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。

【I Fの様式】

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤字・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②I F記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「I F利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

【I Fの作成】

- ①I Fは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのI Fの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」（以下、「I F記載要領2008」と略す）により作成されたI Fは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【I Fの発行】

- ①「I F記載要領2008」は、平成21年4月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「I F記載要領2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはI Fが改訂される。

3. I Fの利用にあたって

「I F記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のI Fについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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」に従って作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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薬剤師等自らが内容を充実させ、I F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、I Fが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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

I Fを薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。I Fは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また、製薬企業は、I Fがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008年9月)

目 次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	7
1. 開発の経緯	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	7
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 薬理作用	7
II. 名称に関する項目	2	VII. 薬物動態に関する項目	9
1. 販売名	2	1. 血中濃度の推移・測定法	9
2. 一般名	2	2. 薬物速度論的パラメータ	9
3. 構造式又は示性式	2	3. 吸収	10
4. 分子式及び分子量	2	4. 分布	10
5. 化学名(命名法)	2	5. 代謝	10
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	6. 排泄	11
7. CAS 登録番号	2	7. 透析等による除去率	11
III. 有効成分に関する項目	3	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	12
1. 物理化学的性質	3	1. 警告内容とその理由	12
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	12
3. 有効成分の確認試験法	3	3. 効能又は効果に関連する 使用上の注意とその理由	12
4. 有効成分の定量法	3	4. 用法及び用量に関連する 使用上の注意とその理由	12
IV. 製剤に関する項目	4	5. 慎重投与内容とその理由	12
1. 剤形	4	6. 重要な基本的注意と その理由及び処置方法	12
2. 製剤の組成	4	7. 相互作用	12
3. 注射剤の調製法	4	8. 副作用	13
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4	9. 高齢者への投与	16
5. 製剤の各種条件下における安定性	4	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	16
6. 溶解後の安定性	5	11. 小児等への投与	16
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	5	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	16
8. 生物学的試験法	5	13. 過量投与	16
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	5	14. 適用上の注意	16
10. 製剤中の有効成分の定量法	5	15. その他の注意	16
11. 力価	5	16. その他	16
12. 混入する可能性のある夾雑物	5	IX. 非臨床試験に関する項目	17
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	5	1. 薬理試験	17
14. その他	5	2. 毒性試験	17
V. 治療に関する項目	6		
1. 効能又は効果	6		
2. 用法及び用量	6		
3. 臨床成績	6		

X. 管理的事項に関する項目	20
1. 規制区分	20
2. 有効期間又は使用期限	20
3. 貯法・保存条件	20
4. 薬剤取扱い上の注意点	20
5. 承認条件等	20
6. 包装	20
7. 容器の材質	20
8. 同一成分・同効薬	20
9. 国際誕生年月日	20
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	20
11. 薬価基準収載年月日	20
12. 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	20
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	20
14. 再審査期間	20
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	21
16. 各種コード	21
17. 保険給付上の注意	21
XI. 文献	22
1. 引用文献	22
2. その他の参考文献	22
XII. 参考資料	23
1. 主な外国での発売状況	23
2. 海外における臨床支援情報	24
XIII. 備考	25
その他の関連資料	25

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

トラマール注 100 はドイツのヘミー・グリュネンター社で 1963 年に開発されたフェノールエーテル系化合物の誘導体・トラマドール塩酸塩製剤である。

我が国では 1966 年よりクリスピンコーワ注 1 号の名称で興和株式会社において導入・開発が進められ、1977 年に承認を受けて 1978 年 3 月 10 日より発売を開始した。

1999 年 4 月に日本新薬株式会社が承継して販売を継続し、2003 年 1 月に名称変更した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 1) 鎮痛効果に優れ、作用持続時間が長い。
- 2) 依存性が少ない（サル）。
- 3) 呼吸・腸管運動の抑制が少ない（イヌ・ラット）。
- 4) 副作用の発現は、1,715 例に 389 件の報告があり、主なものは悪心、嘔吐及び発汗等であった。
[重大な副作用として過敏症が認められている。]

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

トラマール注 100

(2) 洋名

Tramal Injection 100

(3) 名称の由来

一般名のトラマドール塩酸塩より命名した。

2. 一般名

(1) 和名

トラマドール塩酸塩 (JAN)

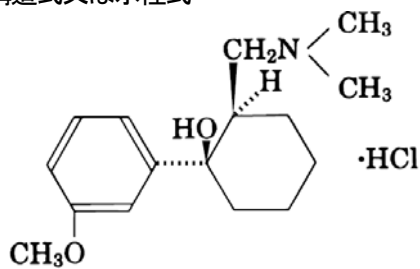
(2) 洋名

Tramadol Hydrochloride (JAN)

(3) ステム

鎮痛剤：-adol

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₆H₂₅NO₂ · HCl

分子量：299.84

5. 化学名 (命名法)

(1*R*,2*R*) and (1*S*,2*S*)-2-[(Dimethylamino) methyl] -1-(3-methoxyphenyl) cyclohexanol hydrochloride

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

K-315 (開発記号)

7. CAS登録番号

27203-92-5

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

(2) 溶解性

水、メタノール、酢酸（100）又はエタノール（95）に溶けやすく、無水酢酸に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：181～184℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa：9.41

(6) 分配係数

水/n-オクタノール：1.35（pH7）

(7) その他の示性値

水溶液の pH：5.0～6.0（1→100）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	容器	保存期間	保存条件	分解物
加熱下保存 (恒温槽中)	アンプル	90 日間	50℃	なし
			60℃	なし
			70℃	なし
加湿下保存	秤量ビン	28 日間	90%RH・40℃	なし
キセノンランプ照射下 (2.5kw)	ペトリ皿 (25cm 上)	28 日間	キセノンランプ 2.5kw (25cm 上) 40～50%RH・15℃	なし
長期保存	気密容器	36 ヶ月間	室温	なし

分解物：薄層クロマトグラフ法による。

3. 有効成分の確認試験法

- (1) 本品 0.01g にクエン酸の無水酢酸溶液（1→100）を加えて溶かし、沸騰水浴中で 5 分間加熱するとき、液は赤紫色を呈する。
- (2) 本品のエタノール溶液（1→10000）につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長 270～274nm 及び 277～281nm に吸収の極大を示す。
- (3) 本品を 105℃で 3 時間乾燥し、その 3mg をとり、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数 3295 cm^{-1} 、2930 cm^{-1} 、1607 cm^{-1} 、1245 cm^{-1} 及び 1133 cm^{-1} 付近に吸収を認める。
- (4) 本品の水溶液（1→50）は塩化物の定性反応を呈する。

4. 有効成分の定量法

非水滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

	区別	規格	性状
トラマール注 100	溶液	1 管 (2mL) 中トラマドール塩酸塩 100mg を含有する。	無色澄明の液体

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH : 5.5~6.5

浸透圧比 : 約 1

(3) 注射剤の溶液中の特殊な気体の有無及び種類

なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

1 管 (2mL) 中トラマドール塩酸塩 100mg を含有。

(2) 添加物

なし

(3) 電解質の濃度

該当資料なし

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

保存条件	保存期間	試験結果
室温	24 カ月間	含量の低下及び分解物の生成は認められず、pH の変化も観察されなかった。
70℃ 80℃	90 日間	含量の低下及び分解物の生成は認められず、pH の変化、外観の変化も認められなかった。
キセノンランプ 2.5kw (25cm 上) 15℃	16.7 時間	含量の低下及び分解物の生成は認められず、pH の変化も観察されなかった。100 時間以上の照射でわずかに黄色を帯びるものが認められた。

6. 溶解後の安定性
該当しない
7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）
pH8.45 以上の薬剤は塩基を析出させ、沈殿を生ずる。
8. 生物学的試験法
該当しない
9. 製剤中の有効成分の確認試験法
 - ・ 薄層クロマトグラフ法
展開溶媒；1-ブタノール：水：酢酸（100）混液（5：4：1）の上層液
 - ・ 紫外外部吸収スペクトル（270～274nm 及び 277～281nm に極大吸収）
10. 製剤中の有効成分の定量法
吸光度測定法（272nm）
11. 力価
該当しない
12. 混入する可能性のある夾雑物
該当資料なし
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報
該当しない
14. その他
該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

下記疾患ならびに状態における鎮痛
各種癌、術後

2. 用法及び用量

通常成人にはトラマドール塩酸塩として1回 100mg～150mg を筋肉内に注射し、その後必要に応じて4～5時間毎に反復注射する。なお、症状により適宜増減する。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果^{1),2),3)}

二重盲検比較試験を含む臨床効果は次の通りである。

疾患名	有効率 (有効以上例数/評価対象例数)
術後疼痛	59.5% (200/336)
癌性疼痛	72.1% (62/86)

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験^{2),4)}

術後疼痛に対し、ペチジン塩酸塩及びプラセボとの3剤比較による二重盲験試験、ペンタゾシンとの二重盲験比較試験を行った^{2),4)}。

2) 田中 大平ほか：治療, **53**(8), 1855(1971)

4) 青木 照明ほか：Clinical Evaluation, **4**(3), 477(1976)

癌性疼痛に対しプラセボと比較した⁵⁾。

5) 西 一郎ほか：社内資料

3) 安全性試験^{6),7),8),9)}

長期使用例 (4施設、27例：最長130日) を対象としたレトロスペクティブな解析により、本剤の習慣性及び耐性は軽微なものと思われる。

6) 岩佐 博ほか：外来診療, **12**(9), 1159(1970)

7) 山本 政勝ほか：薬物療法, **5**(1), 1178(1972)

8) 勝久 文雄ほか：診療と新薬, **9**(12), 2695(1972)

9) 青木 勲ほか：診療と新薬, **10**(8), 1714(1973)

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

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

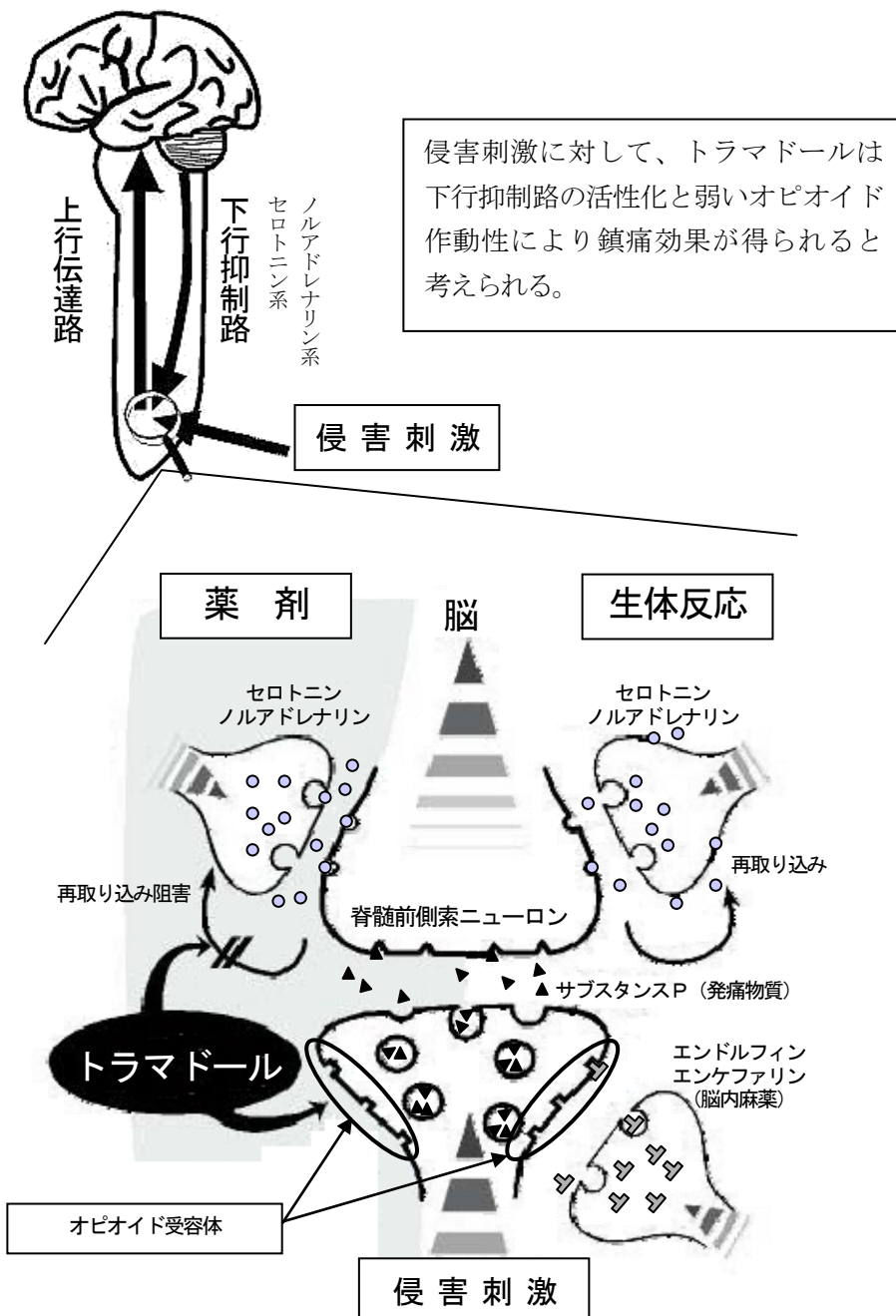
ペンタゾシン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：中枢神経系

作用機序：オピオイド様作用と脳内モノアミンが効果発現の影響因子として作用していると考えられた。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 鎮痛効果 (マウス、ラット) ¹⁰⁾

圧刺激法、熱板刺激法、酢酸ライシング法によりモルヒネ、ペチジン、ジヒドロコデイン、アミノピリンと比較した。

- ① 圧刺激法において本剤の鎮痛効果はモルヒネの 1/5～1/7、ペチジンの 1/2 で、アミノピリンより数倍高く、ジヒドロコデインと同程度であった。
又、作用持続時間はモルヒネとほぼ同程度で、ペチジンよりはるかに長かった。
- ② 熱板刺激法では、モルヒネ、ペチジンより弱くジヒドロコデインと同程度であった。
- ③ 酢酸ライシング法では、ペチジン、ジヒドロコデインとほぼ同程度でありアミノピリンより明らかに強力であった。さらに、ペンタゾシンと同程度でありアスピリンより明らかに強力であった。

2) 鎮痛効果発現には脳内ノルアドレナリン、ドパミンが関与しており、脳内賦活系に対する抑制作用はペチジンより弱い (ウサギ・ネコ) ^{11), 12)}。

(3) 作用発現時間・持続時間

術後疼痛患者および癌性疼痛患者に対する鎮痛効果発現時間および鎮痛効果持続時間は下記のとおりであった。

	効果発現時間 (分)	効果持続時間 (時間)
術後疼痛	22.1 (170 例平均)	4.9 (119 例平均)
癌性疼痛	15.1 (41 例平均)	3.5 (41 例平均)

(社内集計)

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

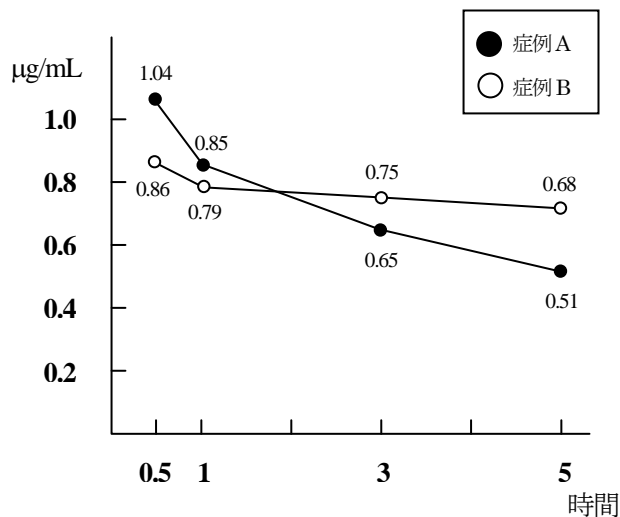
(2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

単回投与時¹³⁾

健常成人男子2名に100mgを筋肉内投与し、投与後30分から5時間まで経時的に観察した血漿中濃度推移



血中濃度は投与後30分で最高値を示し、その後は徐々に低下した。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積
該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率¹⁴⁾
約 20%

3. 吸収

筋肉内投与であるが、吸収に関する資料なし。

4. 分布

<参考：ラット>¹⁵⁾

ラットに³H-トラマドールを 60mg/kg 皮下投与し主な臓器の放射能濃度を見た結果、1 時間後にすでに相当量の放射能が全身各組織に分布し、各組織においてともに 3 時間後に最高値を示した。その後、速やかに減少し、24 時間後には痕跡程度となった。組織濃度は高いものから、肺、脾臓、腎臓、肝臓、副腎、脳下垂体、脳、心臓、骨格筋、血漿の順であった。

(1) 血液-脳関門通過性
通過性を示すことが確認されている。

(2) 血液-胎盤関門通過性
<参考：マウス>¹⁶⁾
妊娠マウスにおいて、胎児の肝臓に移行が認められたが、脳への移行はほとんど認められなかった。

(3) 乳汁への移行性
該当資料なし

(4) 髄液への移行性
該当資料なし

(5) その他の組織への移行性
<参考：モルモット>¹⁷⁾
モルモットに筋肉内投与したときの各組織内濃度は投与 1 時間後最高を示し、以後 3 時間まで急激に減少した。組織内濃度は肺が最も高く、肝臓・腎臓・脾臓・血液・腸・胃・心臓・筋と続いた。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路^{13),15)}

部位：主に肝臓

経路

トラマドール → M1 (フェノール誘導体)

トラマドール → M2 (脱モノメチル誘導体)

トラマドール → M5 (脱モノメチル・フェノール誘導体)

トラマドール → M1・M5-グルクロン酸抱合体

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種
該当資料なし

(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比率

<参考：マウス>¹⁸⁾

鎮痛効果：マウス酢酸ライシング法

ED₅₀値

M1：活性有り 3.8 mg/kg

M2：活性弱い 56.0 mg/kg

M5：活性弱い 74.8 mg/kg

[トラマドール： 7.8 mg/kg]

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

排泄部位：主に腎

(2) 排泄率¹³⁾

尿中排泄率（健常成人男子2例に100mgを筋肉内投与）

	24時間累積尿中排泄 (%)					
	トラマドール	M1	M2	M5	Unknown	Total
症例 A	7.2	12.1	4.2	13.6	4.0	41.1
症例 B	26.4	20.2	4.1	7.8	2.1	60.6

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析¹⁹⁾

血液透析では投与量の7%が除去されるのみであるので、透析患者には透析日に通常量を投与することができる。

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

禁忌 (次の患者には投与しないこと)

1. 重篤な呼吸抑制状態にある患者
[呼吸抑制の副作用が知られており、症状を悪化させるおそれがある。]
2. 頭部傷害、脳に病変がある場合などで意識混濁が危惧される患者
3. 本剤に対し過敏症の患者

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1) モルヒネの併用あるいはモルヒネ反復投与患者
[動物実験において軽度のモルヒネ拮抗作用が認められているので、禁断症状を呈することがある。]
- (2) 胆道疾患のある患者
[動物実験で大量投与した場合 Oddi 括約筋を収縮する。]
- (3) 肝障害のある患者
[高い血中濃度が持続し、作用及び副作用が増強するおそれがある。]
- (4) 痙攣の既往歴のある患者
[痙攣発作を誘発することがあるので、本剤投与中は観察を十分に行うこと。]

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

本剤を投与した際に、悪心、また、ときに嘔吐、ねむけ、めまい、ふらつき感等の症状があらわれることがあるので、外来患者に投与した場合には十分に安静にした後、安全を確認し帰宅させること。また、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないよう注意すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由 (併用に注意すること)

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
モノアミン酸化酵素阻害剤 中枢神経抑制剤 フェノチアジン系薬剤等 三環系抗うつ剤 アミトリプチリン塩酸塩等 選択的セロトニン再取り込み阻害剤	外国において併用により興奮、錯乱、幻覚、痙攣発作、呼吸困難、循環不全等の中枢神経系、呼吸器系及び心血管系の重篤な副作用が報告されており、相互作用の危険性がある。	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。
アルコール		相加的に作用が増強される。
痙攣発作閾値を低下させる薬剤	外国において併用により痙攣発作が報告されており、相互作用の危険性がある。	併用により痙攣発作閾値を低下させる可能性がある。
カルバマゼピン	同時あるいは前投与で本剤の鎮痛効果を下げ作用時間を短縮させる可能性がある。	本剤の代謝酵素が誘導されるため。
キニジン	相互に作用が増強するおそれがある。	機序不明
ジゴキシン	外国において併用によりジゴキシン中毒が発現したとの報告がある。	機序不明
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	外国において併用によりプロトロンビン時間の延長等抗凝血作用への影響がみられたとの報告がある。	機序不明

8. 副作用

(1) 副作用の概要

<p>副作用 総症例 1,715 例中本剤の影響として報告された副作用発現件数は 389 件 (22.7%) であった。 (承認時～1981 年 10 月までの集計)</p>
--

(2) 重大な副作用と初期症状

<p>重大な副作用 過敏症：ショック (0.2%) 等の過敏症状があらわれた場合には投与を中止すること。</p>
--

(3) その他の副作用

その他の副作用			
種類 \ 頻度	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満
呼吸器		呼吸抑制 ^{注1)}	
循環器		心悸亢進、冷汗、血圧低下、顔面蒼白、 胸内苦悶	不整脈
中枢神経		ねむけ、睡眠、頭痛、頭重感、興奮、 虚脱感、鎮静、疲労感	耳鳴、不安感、両手のしびれ感
自律神経		発汗、口渇、めまい、ふらつき感、 不快感	排尿困難
消化器	悪心	嘔吐	腹満感、腹鳴
依存性			薬物依存性 ^{注2)}
その他		注射部位の刺激、熱感、悪寒	発熱、冷感、蕁麻疹

注1) 呼吸抑制があらわれた場合には、人工呼吸（必要に応じて酸素吸入）かジモルホラミンの投与が有効である。

注2) 動物実験により薬物依存性が認められているので、連用、増量の場合は観察を十分に行い、慎重に投与すること。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	承認時迄の調査	承認時以降の調査 (1981年10月迄)	計
調査症例数	898	817	1715
副作用発現症例数	—	28	—
副作用発現件数	338	51	389
副作用発現症例率	—	3.4% (例数)	—
副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
[過敏症]			
ショック様症状	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.2)
[呼吸器]			
呼吸抑制	1 (0.1)	3 (0.4)	4 (0.2)
[循環器]			
心悸亢進	5 (0.6)	1 (0.1)	6 (0.3)
冷汗	3 (0.3)	0	3 (0.2)
胸内苦悶	2 (0.2)	0	2 (0.1)
血圧低下	1 (0.1)	3 (0.4)	4 (0.2)
不整脈	1 (0.1)	0	1 (0.06)
顔面蒼白	3 (0.3)	0	3 (0.2)
[中枢神経]			
ねむけ	37 (4.1)	2 (0.2)	39 (2.3)
睡眠	9 (1.0)	0	9 (0.5)
頭痛	5 (0.6)	1 (0.1)	6 (0.3)
頭重感	3 (0.3)	0	3 (0.2)
興奮	3 (0.3)	0	3 (0.2)
鎮静	2 (0.2)	0	2 (0.1)
耳鳴	1 (0.1)	0	1 (0.06)
両手のしびれ感	1 (0.1)	0	1 (0.06)
不安感	1 (0.1)	0	1 (0.06)
虚脱感	3 (0.3)	0	3 (0.2)
疲労感	2 (0.2)	0	2 (0.1)
[自律神経]			
めまい	7 (0.8)	5 (0.6)	12 (0.7)
ふらつき感	6 (0.7)	0	6 (0.3)
不快感	6 (0.7)	0	6 (0.3)
排尿困難	1 (0.1)	0	1 (0.06)
発汗	82 (9.1)	3 (0.4)	85 (5.0)
口渇	8 (0.9)	0	8 (0.5)
[消化器]			
悪心	78 (8.7)	17 (2.1)	95 (5.5)
嘔吐	43 (4.8)	14 (1.7)	57 (3.3)
腹満感	1 (0.1)	0	1 (0.06)
腹鳴	1 (0.1)	0	1 (0.06)
[その他]			
発熱	1 (0.1)	0	1 (0.06)
熱感	7 (0.8)	0	7 (0.4)
悪寒	2 (0.2)	0	2 (0.1)
冷感	1 (0.1)	0	1 (0.06)
蕁麻疹	1 (0.1)	0	1 (0.06)
注射部位局所刺激	8 (0.9)	1 (0.1)	9 (0.5)

(クリスピン注1号の集計)

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度
該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

禁忌 (次の患者には投与しないこと)
本剤に対し過敏症の患者

9. 高齢者への投与

高齢者への投与

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、少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

[妊婦、新生児に対する安全性は確立されていない。また、胎盤関門を通過し、習慣性による禁断症状や呼吸困難が新生児に起こる可能性がある。]

(2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止すること。

[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。]

11. 小児等への投与

小児等への投与

小児等への投与に関する安全性は確立されていないので、投与しないことが望ましい。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

過量投与

症状：中毒による典型的な症状は、縮瞳、嘔吐、心血管虚脱、昏睡に至る意識障害、痙攣、呼吸停止に至る呼吸抑制等が報告されている。

処置：一般的な緊急処置は、症例に応じた呼吸管理と循環の管理である。呼吸抑制に対してはナロキソンの投与、痙攣に対してはジアゼパムの投与等の適切な処置を行うこと。

本剤は透析によってはほとんど除去されず、急性中毒に対して、解毒のための血液透析、あるいは血液濾過のみの治療は不適切である。

14. 適用上の注意

適用上の注意

(1) 神経走行部位をさけるよう注意して注射すること。

(2) 繰り返し注射する場合には、例えば左右交互に注射するなど、注射部位をかえて行うこと。

(3) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。

(4) バルビタール系薬剤 (注射液) と同じ注射筒を使用すると沈殿を生じるので、同じ注射筒で混ぜないこと。

(5) アンプルカット時の注意

本剤には「一点カットアンプル」を採用しているが、異物の混入を避けるため、カット部をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。

15. その他の注意

その他の注意

動物実験で耐性が形成されるので連用や増量の場合は注意して投与すること。

16. その他

なし

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」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験^{10), 20), 21)}

- 1) ウサギ及びイヌに大量を静脈内投与すると全身痙攣発作が認められた。
- 2) ネコでの脊髄反射実験では、少量で興奮作用、大量で抑制作用を示したが、いずれも上位中枢を介するものと考えられた。
- 3) イヌを用いた実験で血圧は大量投与ではじめて下降した。呼吸抑制作用は軽度でペチジンに比しはるかに弱く、心電図も中毒量ではじめて変化をきたした。
- 4) ラット腸管炭末輸送抑制作用はモルヒネより弱く、摘出腸管 (モルモット) に対する抑制作用もペチジンに比し弱かった。Oddi 括約筋 (イヌ、ウサギ) の収縮を亢進した。
- 5) ラットにおいて尿量の増加が観察され、閉尿の危険性は少ないと思われた。
- 6) ネコ、モルモットで強い鎮咳作用が認められた。

(4) 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²²⁾

LD₅₀ 値 (mg/kg)

動物種 投与経路	マウス		ラット	
	♂	♀	♂	♀
経口	591.4	479.8	262.3	212.7
筋肉内	298.7	258.1	327.1	244.4
皮下	244.4	321.2	378.6	315.5
静脈内	72.0	73.9	57.6	62.6

死亡例では、呼吸停止後も心拍動は残存していたので、死の直接原因は呼吸麻痺によるものと考えられた。

(2) 反復投与毒性試験

(ラット) 皮下²²⁾

投与期間	投与量 mg/kg/日	結 果
36 日	20、40、 80、120、 160	無毒性量：20mg/kg/日 40mg/kg 以上の投与により、投与中期より間代性痙攣が発現。投与部位の変性が用量増加に伴って認められ、120mg/kg 以上で皮膚の筋肉への癒着がみられた。

(ウサギ) ^{23),24)}

投与期間	投与経路	投与量 mg/kg/日	結 果
30 日	静脈内	9、18、35	35mg/kg 投与で呼吸麻痺による死亡例が投与後 5 日目より散発的にみられた。 18mg/kg 以上の投与で強直性痙攣が発現。
6 カ月	筋肉内	5、15、45	無毒性量：15mg/kg/日 45mg/kg 投与で強直性痙攣が発現。肝・腎重量増加、ヘマトクリット値及び総蛋白質量の減少、ALT (GPT) 値及びAl-P 値の上昇がみられた。15mg/kg 以上の投与で投与部位の変性がみられ、45mg/kg 投与群で 1/12 に肝の脂肪変性がみられた。

(3) 生殖発生毒性試験²⁵⁾

マウス (10mg/kg、120mg/kg) 及びラット (10mg/kg、60mg/kg) の皮下投与実験では、いずれの投与群においても胎児及び新生児に対する致死・催奇形作用ならびに生後の発育への障害は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

1) 依存性^{26),27)}

① 身体依存性

ラット及びサルを用い、反復投与による身体依存形成能を自然休薬時の退薬症候及びレバロルフアン或いはナロキソン投与による誘発退薬症候を指標に評価した。

ラットでは自然休薬時及びレバロルフアン投与により軽度の体重減少がみられたに過ぎなかった。サルでは自然休薬及びナロキソン投与による退薬時に軽度～中等度の退薬症候が認められたが、体重減少はみられなかった。トラマドール塩酸塩の身体依存性の程度は、モルヒネより明らかに弱かった。また、ラット、サル共にモルヒネとの交差身体依存性は認められなかった。

② 精神依存性

サルを用い、静脈内自己投与による精神依存形成能を評価した。

自己投与試験で摂取回数の増加が認められたが、レバー押し反応比率累進試験では最終レバー押し回数が 32 ないし 64 回と、モルヒネ (1,600～12,800)、コデイン (1,600～12,800)、ペンタゾシン (3,200) [文献値] に比し極めて少なかった。トラマドール塩酸塩の精神依存性の程度は、モルヒネ、コデイン、ペンタゾシンより明らかに弱いと判断された。

2) 抗原性²⁸⁾

モルモットを用いた能動的全身性アナフィラキシー反応、ウサギ感作血清を用いたモルモット受動的皮膚アナフィラキシー (PCA) 反応及びゲル内沈降反応、マウス感作血清を用いたラット PCA 反応のいずれにおいても陰性であり、トラマドール塩酸塩は抗原性を有さないことが示唆された。

3) 局所刺激性²⁹⁾

ウサギに筋肉内投与し局所刺激性を検討した。

トラマドール塩酸塩及びペチジンともに局所刺激性は濃度依存的に増加したが、トラマドール塩酸塩の局所刺激性はペチジンの約 1/2 であった。

<参考>

トラマドール塩酸塩 5.0%溶液 (臨床試用濃度) 及び 7.5%溶液を健常人に皮下投与したところ、7.5%では局所刺激 (発赤、腫脹) がみられたが、5.0%では変化がなく局所刺激作用は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：トラマール注 100 劇薬、処方せん医薬品^{注)}
注) 注意－医師等の処方せんにより使用すること。
有効成分：トラマドール塩酸塩 劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：4年

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

該当しない

(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」の項参照。

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

10管

7. 容器の材質

無色透明ガラス

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：アヘンアルカロイド、ペンタゾシン

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
トラマール注 100	2003年1月16日	21500AMZ00018000

注) 旧販売名：クリスピ注 1号 承認年月日：1977年8月18日

11. 薬価基準収載年月日

2003年7月4日

12. 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

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

第2次再評価結果公表日：1994年9月8日

内容：薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しないことが確認された。

14. 再審査期間

該当しない

15. 投与期間制限医薬品に関する情報

本剤は投与期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
トラマール注 100	115654601	1149400A1049	620000258

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 小林 建一ほか : 新薬と臨床, **20**(3), 427(1971)
- 2) 田中 大平ほか : 治療, **53**(8), 1855(1971)
- 3) 後藤 康之ほか : 新薬と臨床, **24**(10), 1600(1975)
- 4) 青木 照明ほか : Clinical Evaluation, **4**(3), 477(1976)
- 5) 西 一郎ほか : 社内資料 (癌性疼痛に対する K-315 の使用成績)
- 6) 岩佐 博ほか : 外科診療, **12**(9), 1159(1970)
- 7) 山本 政勝ほか : 薬物療法, **5**(1), 117(1972)
- 8) 勝久 文雄ほか : 診療と新薬, **9**(12), 2695(1972)
- 9) 青木 勲ほか : 診療と新薬, **10**(8), 1714(1973)
- 10) 辺見 善一ほか : 日薬理誌, **68**, 102(1972)
- 11) 満島 隆ほか : 日薬理誌, **68**, 437(1973)
- 12) 北野 高史ほか : 日薬理誌, **68**, 114(1972)
- 13) 森 弘ほか : 社内資料 (ヒトおよびイヌにおけるクリスピンコーワの血中濃度および尿中排泄量について)
- 14) Lee, C., R., et al. : Drugs, **46**(2), 313(1993)
- 15) 古田 博昭 : 日薬理誌, **68**, 86(1972)
- 16) 石浜 洋ほか : 社内資料 (トリチウム標識 *trans*-2-dimethylaminomethyl-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexan-1-ol hydrochloride の妊娠マウスにおける体内分布および胎仔への移行)
- 17) 平野 修助 : 社内資料 (K-315 の吸収・分布・排泄ならびに、切片による代謝に関する研究)
- 18) 和田 靖史ほか : 社内資料 (K-315 代謝物の薬理作用)
- 19) ULTRAM (米国トラマドール塩酸塩錠) 添付文書
- 20) 森 弘ほか : 社内資料 (K-315 の薬理学的研究)
- 21) 中山 沃ほか : 日本平滑筋学会雑誌, **9**(3), 151(1973)
- 22) 河原 慶昌ほか : 基礎と臨床, **6**(7), 1427(1972)
- 23) 富沢 撰夫ほか : 社内資料 (K-315 の家兎に対する亜急性毒性試験)
- 24) 富澤撰夫ほか : 応用薬理, **7**(7), 1087(1973)
- 25) 山本 博之ほか : 応用薬理, **6**(5), 1055(1972)
- 26) Murano, T. et al. : Arzneim.-Forsch., **28**(I), 152(1978)
- 27) Yanagita, T. : Arzneim.-Forsch., **28**(I), 158(1978)
- 28) 古志 朋之ほか : 社内資料 (K-315 の抗原性について)
- 29) 森 弘ほか : 社内資料 (K-315 の局所刺激に関する実験)

2. その他の参考文献

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報 (FDA、オーストラリア分類)

	分類
FDA:Pregnancy Category	C (2008年3月)
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	C (1999年)

参考：分類の概要

FDA:Pregnancy Category

C : Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

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.

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米FDA、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊婦、新生児に対する安全性は確立されていない。また、胎盤関門を通過し、習慣性による禁断症状や呼吸困難が新生児に起こる可能性がある。]
- (2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止すること。[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。]

(2) 小児等に関する記載

出典	記載内容
英国のSPC (2009年10月)	<p>Posology and method of administration</p> <p><u>Adults and children 12 years and over:</u> The usual dose is 50mg or 100mg 4 to 6 hourly by either intramuscular or intravenous routes. Intravenous injections must be given slowly over 2-3 minutes. The dose should be adjusted according to the severity of the pain and the response. For post-operative pain, an initial bolus of 100mg is administered. During the 60 minutes following the initial bolus, further doses of 50mg may be given every 10-20 minutes, up to a total dose of 250mg including the initial bolus. Subsequent doses should be 50mg or 100mg 4-6 hourly up to a total daily dose of 600mg.</p> <p><u>Children under 12 years:</u> Not recommended.</p>

本邦における用法・用量、使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、英国のSPCの記載とは異なる。

【用法・用量】

通常成人にはトラマドール塩酸塩として1回100mg～150mgを筋肉内に注射し、その後必要に応じて4～5時間毎に反復注射する。なお、症状により適宜増減する。

【使用上の注意】「小児等への投与」

小児等への投与に関する安全性は確立されていないので、投与しないことが望ましい。

XⅢ. 備 考

その他の関連資料